



# Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 2 • Numero 2 • Dicembre 2009

## RASSEGNE

**La ricerca in Italia e il ruolo dell'Università.  
Lo stato della ricerca clinica**

**Valutazione della prescrizione di statine  
nelle ASL di Bergamo e Monza e nelle regioni  
Marche e Basilicata nell'anno 2004**

**Aderenza alla terapia con statine  
e rischio di ischemia miocardica non fatale  
nella pratica clinica corrente**



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**  
Daniela Vidotto

**Redazione**  
Daniela Maccione, Context snc

**Grafica e impaginazione**  
Context snc, Milano

**Stampa**  
Arti Grafiche Nidasio, Assago (MI)  
Dicembre 2009

**Iniziativa resa possibile grazie  
a un contributo educativo 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 2 • Dicembre 2009

## Sommario

- ▶ **EDITORIALE**  
Alberico L. Catapano **3**
- ▶ **RASSEGNE**  
**La ricerca in Italia e il ruolo dell'Università. Lo stato della ricerca clinica**  
Francesco Rossi **5**
- Valutazione della prescrizione di statine nelle ASL di Bergamo e Monza e nelle regioni Marche e Basilicata nell'anno 2004**  
Manuela Casula, Elena Tragni, Giampiero Favato, Alessandro Filippi,  
Alberico Marcobelli, Rossana Piccinelli, Vasco Pieri, Maria G. Trotta,  
Alberto Zucchi, Alberico L. Catapano **13**
- Aderenza alla terapia con statine e rischio di ischemia miocardica non fatale nella pratica clinica corrente**  
Valentino Conti, Luca Merlini, Alberico L. Catapano,  
Giuseppe Mancina, Giovanni Corrao **24**
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
  - ▶ **Trend temporali nell'uso di farmaci antipertensivi negli Stati Uniti**
  - ▶ **Aderenza ottimale alla terapia con agenti antipertensivi e riduzione del rischio di insufficienza cardiaca**
  - ▶ **Correlazione tra tiazolidinedioni e fratture in uomini e donne**
  - ▶ **Rapporto costo/efficacia della vaccinazione antinfluenzale negli adulti dai 50 ai 64 anni di età**  
Elena Tragni **33**

*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 affronta due problemi, apparentemente non correlati, ma in realtà tra loro connessi. Da una parte si discute di quanto e come la ricerca italiana, in particolare quella universitaria, stia cambiando nell'area clinica; dall'altra, due lavori dedicati ai database amministrativi dimostrano come solo l'interazione tra varie componenti dell'area clinica possa condurre all'apertura di vie nuove di ricerca che non sono alternative bensì complementari a quelle della classica ricerca clinica.*

*Il quadro della ricerca clinica prospettato nell'articolo del prof. Rossi appare in chiaro miglioramento, seppur non ottimale, e nuove discipline non prettamente cliniche si stanno dischiudendo in modo importante alla comunità scientifica. Dai due articoli che seguono emerge con chiarezza come l'interazione con il Sistema Sanitario Nazionale possa fornire dati rilevanti, oltre che sotto il profilo economico, anche per quanto riguarda la valutazione dell'appropriatezza d'uso dei farmaci e del loro reale impatto sulla salute della popolazione trattata. Non solo: questi database sono utili altresì per verificare i segnali provenienti dalla farmacovigilanza e possono sostanziarli o smentirli, specialmente nel caso di eventi relativamente rari che possono sfuggire anche ai grandi trial clinici.*

*Credo che questo approccio possa diventare, nel prossimo futuro, uno dei punti di riferimento per i nostri legislatori e per l'AIFA stessa nel valutare l'impatto sociale del farmaco.*

*Buona lettura!*

*Alberico L. Catapano*



# La ricerca in Italia e il ruolo dell'Università. Lo stato della ricerca clinica

Francesco Rossi \*

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

## PAROLE CHIAVE

Ricerca clinica  
Parametri di valutazione  
Sviluppo e innovazione  
Ricerca nell'Università

## Sommario

**PREMESSE** La ricerca rappresenta il "motore" dell'Università e il binomio ricerca-formazione è da considerare inscindibile. Negli ultimi anni le risorse disponibili per ricerca e sviluppo nel nostro Paese sono andate sempre più diminuendo, attestandosi all'1,1% del PIL. In Italia, i fondi destinati alla ricerca provengono prevalentemente da enti pubblici (Ministero della Salute, Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, Regioni ecc.), mentre l'investimento privato risulta esiguo: soltanto lo 0,5% del PIL.

**DISCUSSIONE E CONCLUSIONI** Le motivazioni dello scarso investimento nella ricerca da parte delle aziende italiane sono da ricercarsi soprattutto nella mancata innovazione dei loro prodotti. I dati del 2007 assegnavano all'Italia un indice di innovazione prossimo allo 0,33% contro la media europea dello 0,45%. Indice deludente che riguarda anche le Università, con un numero di dottori di ricerca ogni 100.000 abitanti molto al di sotto della media di altri Paesi europei e degli Stati Uniti. Allo stesso modo, nel nostro Paese è altamente carente il numero di ricercatori in confronto ad altri Stati europei ed extraeuropei. Il sistema universitario deve modificarsi rapidamente, per permettere lo sviluppo di alta formazione, ricerca di qualità e internazionalizzazione dei propri processi. Di qui la necessità che esso si sostenga non solo mediante il trasferimento di risorse pubbliche, ma anche e soprattutto con entrate provenienti da soggetti privati. Un trend positivo si rileva, per l'Italia, nell'ambito della ricerca clinica: i dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica dei farmaci registrano, infatti, un significativo miglioramento e incremento della sperimentazione clinica negli ultimi anni. Anche in quest'ambito, però, occorrerebbero un maggiore contributo da parte dell'Università e un maggior coinvolgimento dei ricercatori universitari. In conclusione, la ricerca nell'Università rappresenta, ancora oggi, dopo la ricerca industriale, il sistema di maggiore forza, con il 32,8% delle risorse e dei fondi utilizzati per ricerca e sviluppo. È necessario, quindi, che il sistema universitario divenga il motore dell'innovazione e dello sviluppo produttivo nel nostro Paese, attraverso una più stretta collaborazione con le imprese private.

La ricerca, ancora oggi, nonostante le recenti "critiche" rivolte, spesso in maniera impropria, al sistema universitario, rappresenta il "motore" dell'Università, del suo ruolo per la crescita del Paese. Binomio inscindibile è ricerca-formazione: l'Università senza ricerca è semplice formazione professionale.

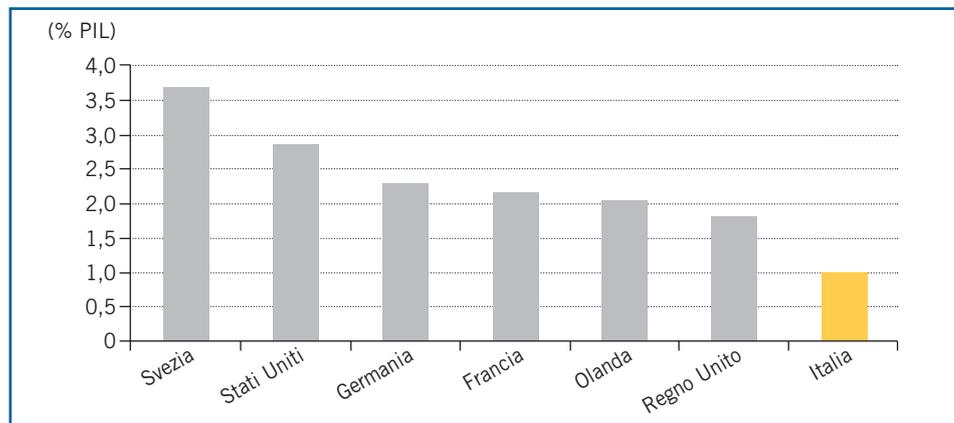
## Parametri per la valutazione della ricerca

Quando si parla di ricerca, non si può non fare riferimento ai parametri per la valutazione dello sviluppo della ricerca: fondi disponibili e loro distribuzione, finanziamenti dell'industria e cooperazione tra imprese ed enti pubblici, personale addetto, indicatori di qualità (produzione scientifica, brevetti, spin-off ecc).

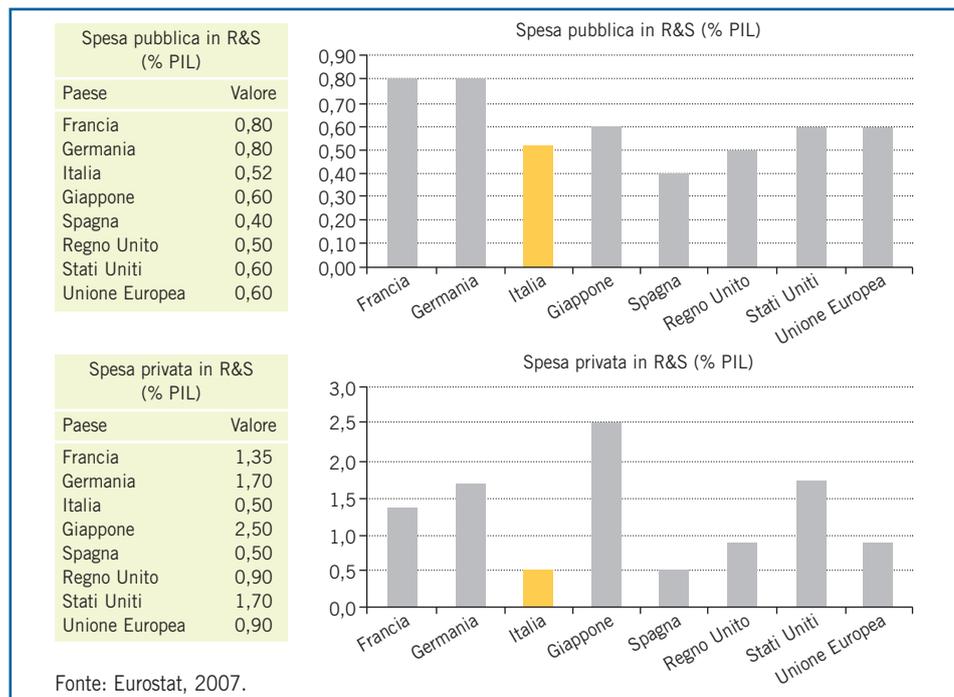
\* Corrispondenza:

Francesco Rossi, Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di Farmacologia "L. Donatelli",  
Facoltà di Medicina e Chirurgia, Seconda Università degli Studi di Napoli,  
via Sant'Andrea delle Dame 8, 80138 Napoli, e-mail: francesco.rossi@unina2.it

**Figura 1**  
Spesa in ricerca e sviluppo  
(in percentuale rispetto  
al PIL) nel 2007



**Figura 2**  
Spesa pubblica  
e spesa privata in ricerca  
e sviluppo (R&S)



Negli ultimi anni, le risorse per ricerca e sviluppo nel nostro Paese sono andate sempre più diminuendo. Nel 2007 ammontavano soltanto all'1% del prodotto interno lordo (PIL), e ancora di meno nel 2008, mentre in altri Paesi europei si è superato il 3,5% (Svezia); la situazione per Paesi come Francia, Germania e Olanda è senz'altro migliore della nostra (Fig. 1) [1].

Inoltre, in Italia, i fondi destinati alla ricerca provengono prevalentemente da enti pubblici, mentre il contributo delle imprese è veramente esiguo; le imprese italiane, infatti, investono soltanto lo 0,5% del PIL in ricerca e sviluppo (Fig. 2). Sono dati sconfortanti, questi, che dovrebbero far riflettere: mentre a livello europeo ed extraeuropeo (Stati Uniti e Giappone) i fondi per la ricerca provengono soprattutto dalle imprese, nel nostro Paese il privato vi investe ben poco [2]. Le motivazioni dello scarso investimento da parte delle imprese sono da ricercarsi soprattutto nella mancata innovazione dei loro prodotti; per quanto riguarda le aziende con attività innovativa, infatti, siamo agli ultimi posti in Europa. La situazione, poi, diventa particolarmente grave se si guarda alle piccole e medie imprese del Meridione d'Italia, dove il sistema produttivo è molto carente [3]. I dati del 2007 assegnavano all'Italia un indice di innovazione prossimo allo 0,33%, contro la media europea dello 0,45% e lo 0,73% registrato in Svezia. Questo indice deludente non riguarda solo le imprese, ma anche l'Università, perché le imprese possono innovare i loro prodotti solo quando vi è un rapporto di interscambio con gli enti di ricerca e, quindi, soprattutto con l'Università [4].

*I dati del 2007 assegnavano all'Italia un indice di innovazione prossimo allo 0,33% contro la media europea dello 0,45% e lo 0,73% registrato in Svezia.*

Il nostro Paese è in affanno, non solo per ciò che concerne la ricerca, lo sviluppo e l'innovazione, ma anche per quanto attiene all'istruzione universitaria. Attualmente in Italia la popolazione con istruzione universitaria ammonta al 12%, e sebbene negli ultimi anni si sia registrato un notevole incremento dei laureati in discipline scientifiche, siamo ancora indietro rispetto ad altri Paesi europei, quali per esempio Germania, Francia, Spagna, Irlanda e Danimarca. Il problema, quindi, non è soltanto la reperibilità di fondi per la ricerca: tutto il sistema di alta formazione, ricerca, sviluppo e istruzione andrebbe meglio sostenuto.

Nel 2008 un documento, stilato da Confindustria, stimava che l'aumento di un anno nel livello medio d'istruzione degli italiani potrebbe tradursi in una crescita di produttività del 4%.

Nella lettura d'insieme del quadro finora proposto, non si può non fare riferimento al numero degli addetti alla ricerca nel nostro Paese. Il numero dei ricercatori in Italia è basso, sia negli enti pubblici sia in quelli privati, inferiore addirittura a quello di Paesi come la Grecia o la Polonia [5].

Nonostante il quadro desolante finora rappresentato, ci difendiamo bene dal punto di vista del numero di pubblicazioni e del numero medio di citazioni (Tab. 1), in cui siamo al disopra della media europea.

---

*Il numero dei ricercatori in Italia è basso, sia negli enti pubblici sia in quelli privati, inferiore addirittura a quello di Paesi come la Grecia o la Polonia.*

---

## La situazione della ricerca nelle Università

Guardando nello specifico alla situazione della ricerca universitaria, ci si rende conto che nel prossimo futuro occorreranno profondi cambiamenti se si vuole lasciare alle nostre Università un ruolo principale nella capacità di fare ricerca e contribuire significativamente allo sviluppo del Paese [6]. È necessario che l'Università si adegui, con nuove metodologie, capacità di valutazione dei risultati ottenuti, migliore qualità degli addetti alla ricerca, affinché resti la principale sede dove viene sostenuta, soprattutto, la ricerca di base, senza rinunciare allo sviluppo di quella applicata e al trasferimento dei risultati alle imprese; queste, attraverso l'Università, potranno innovare i loro prodotti e diventare più competitive nel contesto nazionale e internazionale.

**Tabella 1**  
Pubblicazioni in riviste internazionali nel periodo 2000-2004

	Paese	Pubblicazioni	Citazioni	Impatto
1	Stati Uniti	1.304.533	8.050.224	6,17
2	Giappone	354.001	1.455.137	4,11
3	Regno Unito	351.230	1.935.883	5,51
4	Germania	330.496	1.726.207	5,22
5	Francia	238.148	1.145.659	4,81
6	Cina	175.855	411.928	2,34
7	Canada	174.357	889.626	5,10
<b>8</b>	<b>Italia</b>	<b>164.724</b>	<b>772.568</b>	<b>4,69</b>
9	Russia	122.690	237.674	1,94
10	Spagna	118.404	483.770	4,09
11	Australia	110.935	506.493	4,57
12	Olanda	98.347	580.493	5,90
13	India	90.160	183.366	2,03
14	Corea del Sud	81.288	227.397	2,80
15	Svezia	76.151	427.060	5,61
16	Svizzera	70.911	488.805	6,89
17	Brasile	57.861	153.893	2,66
18	Taiwan	56.627	142.477	2,52
19	Polonia	53.146	150.848	2,84
20	Belgio	53.101	269.684	5,08

Fonte: Italian National Citation Report, 1995-2005.

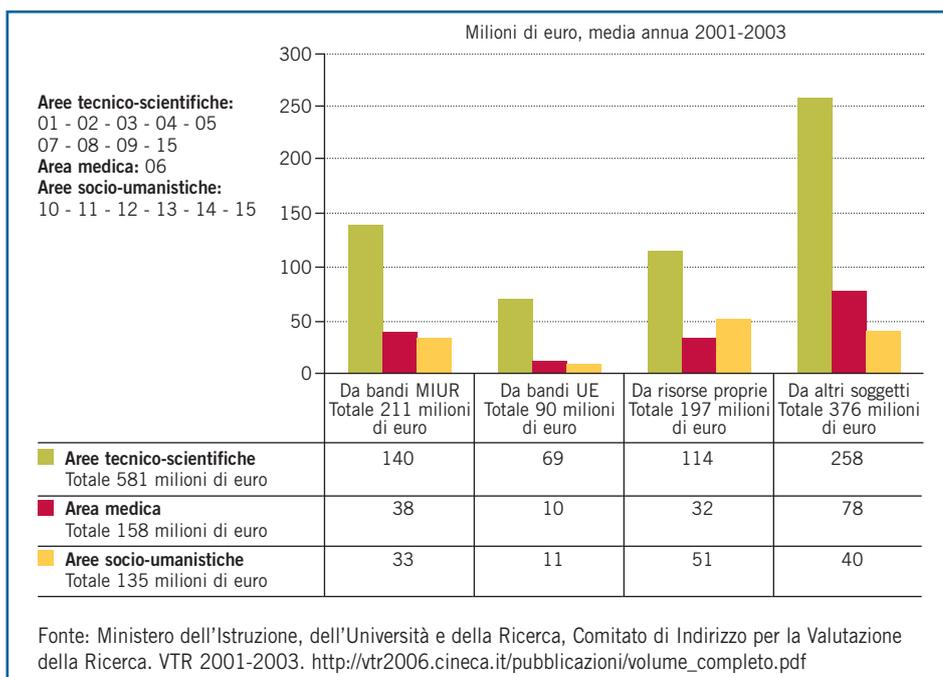
Oggi l'Università italiana vive un periodo di profonda crisi e subisce di continuo critiche da più parti, ingiuste ma anche giuste, che stanno mettendo in evidenza la necessità che il sistema universitario del nostro Paese si modifichi rapidamente, portando realmente allo sviluppo di alta formazione, ricerca di qualità e internazionalizzazione dei propri processi. Accanto a tali esigenze di cambiamento occorre che l'Università italiana "impari" a trovare ulteriori risorse, diverse dai fondi pubblici messi a disposizione, perché questi ultimi si stanno riducendo sempre più e in breve ciò potrà portare il nostro sistema di formazione e ricerca a un vero "collasso".

Secondo le linee del Programma nazionale per la ricerca, gli strumenti finanziari disponibili per sostenere la ricerca pubblica e l'alta formazione in Italia sono rappresentati prevalentemente da: fondo ordinario per le Università (FFO), fondo COFIN per la ricerca universitaria (PRIN), fondi per gli enti pubblici di ricerca, fondi di investimenti in ricerca di base (FIRB) e fondo di agevolazione per la ricerca industriale. I finanziamenti alle Università provengono, quindi, da FFO (la principale fonte), fondi PRIN e FIRB, a cui si aggiungono due altre importanti voci: le entrate contributive degli studenti (tasse universitarie) e le entrate provenienti da soggetti esterni mediante contratti, convenzioni, vendita di servizi per formazione e soprattutto ricerca. Negli ultimi tempi, mentre queste ultime entrate stanno aumentando, anche se si tratta di una voce molto limitata rispetto alle altre, tutte le altre fonti di finanziamento si stanno, di anno in anno, riducendo e secondo il DL n. 112 del 25 giugno 2008 saranno ancora più significativamente ridotte nei prossimi cinque anni. Di qui la necessità che, come già succede negli altri Paesi europei ed extraeuropei, il sistema universitario in Italia si sostenga non solo attraverso il trasferimento di risorse dallo Stato, ma anche e soprattutto con altre entrate provenienti da soggetti privati.

Se si guarda ai dati della relazione sulla ricerca delle Università italiane [7], si può notare che questo processo sta già avvenendo negli atenei del nostro Nord-Ovest e in parte del Nord-Est, ma molto rimane ancora da fare nel resto del Paese. Allo stesso modo, vi è una grande differenza nelle risorse disponibili tra le varie aree di ricerca del nostro sistema universitario. Le aree tecnico-scientifiche (01-05, 07-09, 15) si sostengono soprattutto mediante le risorse provenienti da soggetti esterni (principalmente imprese private), ma anche le risorse pubbliche e quelle provenienti da bandi dell'Unione Europea sono significative. Minori risorse sono disponibili per le aree socio-umanistiche (10-14) e per quella medica (06); quest'ultima, invece, sostiene la propria ricerca soprattutto attraverso risorse provenienti da soggetti esterni (prevalentemente l'industria farmaceutica) (Fig. 3) [8].

*Di qui la necessità che, come già succede negli altri Paesi europei ed extraeuropei, il sistema universitario in Italia si sostenga non solo attraverso il trasferimento di risorse dallo Stato, ma anche e soprattutto con altre entrate provenienti da soggetti privati.*

**Figura 3**  
Investimenti in ricerca  
nelle aree disciplinari  
dell'Università



**Tabella 2**  
Brevetti e spin-off  
nel triennio 2001-2003  
nelle Università italiane

	Brevetti				Spin-off (entrate > 500.000 euro)*	Partnership	
	Depositati		Attivati al 31.12.2003				Ricavi (euro)
	Totali	All'estero	Totali	All'estero			
Università statali	604	282	700	335	2.218.000	70	21
• Nord-Ovest	174	70	192	78	71.000	27	5
• Nord-Est	152	103	241	150	881.000	21	4
• Centro	173	67	156	61	551.000	20	9
• Sud	58	17	60	17	67.000	2	1
• Isole	47	25	51	29	45.000	-	2
Università non statali	11	5	11	6	0	2	0
Enti di ricerca	286	87	1.669	445	2.417.000	14	2
Istituzioni	9	5	16	10	0	4	0
<b>Totale</b>	<b>910</b>	<b>379</b>	<b>2.396</b>	<b>796</b>	<b>4.635.000</b>	<b>90</b>	<b>23</b>

\* Escluso CNR.  
Fonte: Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, Comitato di Indirizzo per la Valutazione della Ricerca. VTR 2001-2003. [http://vtr2006.cineca.it/pubblicazioni/volume\\_completo.pdf](http://vtr2006.cineca.it/pubblicazioni/volume_completo.pdf)

*Alcune aree disciplinari, soprattutto quelle tecnico-scientifiche, hanno ampliato gli orizzonti della propria ricerca, da quella di base alla ricerca applicata, e hanno stretto un rapporto sempre più forte con le imprese.*

Da questi importanti dati, messi in luce dalla relazione triennale sulla ricerca nelle Università italiane, si evince chiaramente che alcune aree disciplinari, soprattutto quelle tecnico-scientifiche, hanno ampliato gli orizzonti della propria ricerca, da quella di base alla ricerca applicata, e hanno stretto un rapporto sempre più forte con le imprese a cui trasferiscono i risultati della ricerca stessa e da cui ricevono risorse per sviluppare, sempre più, la propria ricerca innovativa. Altre aree, invece, sono ancora troppo ancorate a vecchi schemi e non riescono a "procurarsi" le risorse sufficienti per godere di piena autonomia nella propria ricerca. Queste differenze tra aree si riscontrano anche tra le varie regioni del nostro Paese, come abbiamo in precedenza evidenziato e come si evince dai dati relativi ai brevetti depositati, attivati e ai ricavi acquisiti nonché a quelli degli spin-off realizzati (Tab. 2); anche questi dati sono discussi nella valutazione 2001-2003 sulla ricerca nelle Università italiane.

Possiamo concludere questa prima parte della presente relazione mettendo in risalto che vi sono pochi fondi disponibili sia dal budget pubblico sia da quello privato; vi è una ridotta presenza di capitali esteri nelle imprese italiane, che sono poco innovative; i fondi pubblici per ricerca e sviluppo sono distribuiti soprattutto alle Università e agli enti pubblici di ricerca; non esiste pressoché cooperazione tra le imprese e tra le imprese, le Università e gli enti pubblici di ricerca; vi sono pochi addetti alla ricerca (laureati e non); vi è una buona produttività scientifica; le regioni del Mezzogiorno sono le più penalizzate e arretrate rispetto alla capacità di raccordarsi con le imprese e contribuire alla loro innovazione [7].

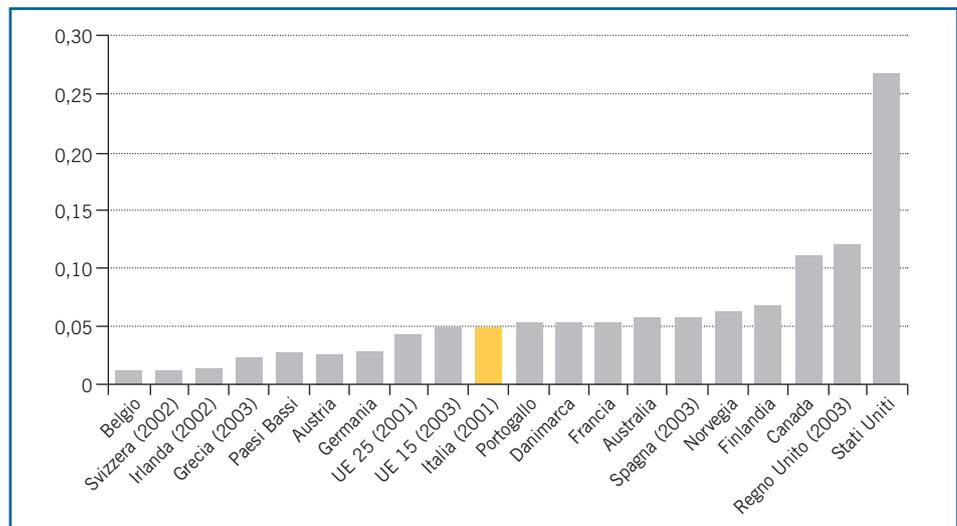
## La ricerca clinica in Italia

I dati relativi alla ricerca clinica, a livello mondiale, evidenziano come il settore della salute, o più in generale del benessere fisico, attiri le giuste risorse (il 21% del totale per ricerca e sviluppo) per realizzare una ricerca sempre più moderna e innovativa. In quest'ambito l'Italia mostra un trend positivo, allineandosi con la media europea e registrando significativi miglioramenti soprattutto nella sperimentazione clinica (Fig. 4). La ricerca clinica nel nostro Paese è finanziata mediante fondi pubblici (Ministero della Salute, Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, Regioni) e specialmente attraverso enti privati e l'industria farmaceutica. Dalla Fig. 5 si evidenzia l'investimento in ricerca e sviluppo nel settore farmaceutico nel nostro Paese.

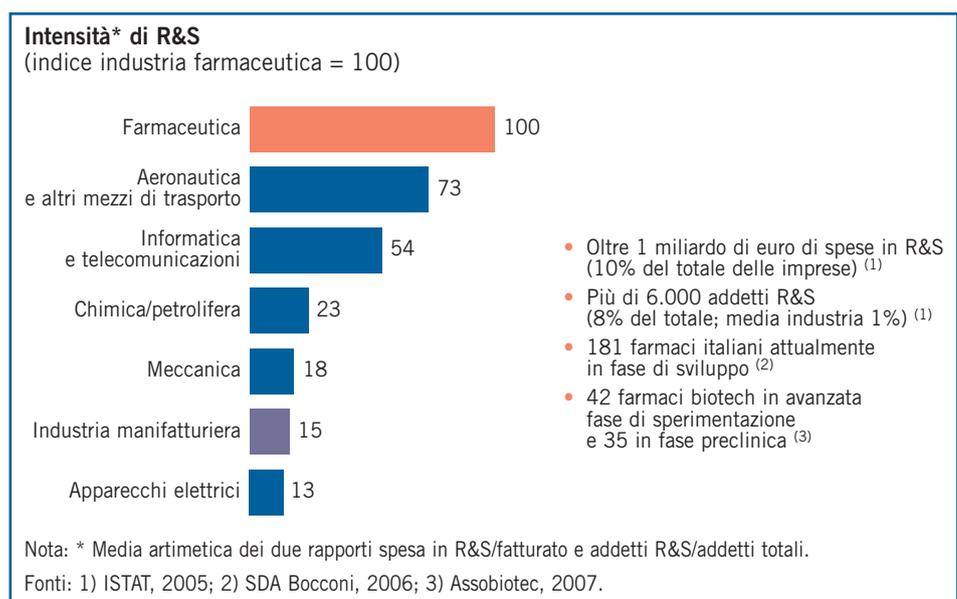
Nonostante questi aspetti sicuramente positivi, gli investimenti in ricerca dell'industria farmaceutica in Italia ammontano solo al 5% del fatturato, mentre in altri Paesi europei si arriva al 22% (Regno Unito), al 18% (Germania), al 12% (Francia) [9].

La distribuzione percentuale degli investimenti in ricerca e sviluppo per attività (dati 2005 relativi alle imprese associate a PhRMA) vede un 25,7% destinato alla ricerca di

**Figura 4**  
Spesa pubblica  
per ricerca e sviluppo  
nel campo della salute  
(in percentuale rispetto  
al PIL) nel 2004



**Figura 5**  
Investimenti in ricerca  
e sviluppo (R&S) nel settore  
farmaceutico in Italia



*Eppure, se si analizzano i dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica dei farmaci, è evidente che la sperimentazione clinica è significativamente migliorata e aumentata negli ultimi anni.*

base, un 43,1% a quella clinica, un 13,3% alla farmacovigilanza, mentre la rimanenza corrisponde a investimenti non classificabili e ad approvazioni ministeriali [10]. Siamo, in pratica, un Paese in cui si “vendono” molti farmaci, ma se ne studiano e sperimentano ancora pochi. Eppure, se si analizzano i dati dell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione clinica dei farmaci, è evidente che la sperimentazione clinica è significativamente migliorata e aumentata negli ultimi anni.

Dal 2000 al 2007 hanno ricevuto un parere positivo 5.122 sperimentazioni, con un trend positivo per la fase II (dal 27,8% al 38,3%), per la fase I (dallo 0,9% al 4,3%) e una riduzione per la fase III (dal 61,5% al 44,5%). I campi di maggiore investimento sono stati l'oncologia (27,8%), la cardiologia (11%), l'immunologia e le malattie infettive (9,4%), la neurologia (8,5%), vale a dire la ricerca clinica su grandi temi come il cancro, le malattie cardiovascolari, le demenze. Le sperimentazioni cliniche di nuovi farmaci si sono svolte perlopiù nelle strutture ospedaliere, seguite dagli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) e dall'Università. Anche sotto questo aspetto sono necessari un maggiore contributo da parte dell'Università e un maggiore coinvolgimento dei ricercatori universitari.

Le regioni in cui vengono principalmente svolte le sperimentazioni cliniche sono: Lombardia, Emilia-Romagna, Lazio, Toscana; la Campania è solo al nono posto dopo Veneto, Piemonte, Liguria e Sicilia. Dai dati dell'Osservatorio, comunque, si evince anche

che la ricerca clinica condotta nel nostro Paese non è solo “profit”, ma anche “no profit” (29,5% di tutte le sperimentazioni), con una partecipazione limitata all'11,4% da parte dell'Università (ASL e/o Aziende Ospedaliere 37,9%; IRCCS 30,1%; associazioni scientifiche 13,5%; enti di ricerca, fondazioni ed enti governativi 7,1%) [11].

Un contributo importante alla ricerca indipendente (no profit) in Italia è stato apportato, negli ultimi anni, dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), in base a quanto disposto dall'art. 48 della Legge 326/2003, che ha costituito un fondo alimentato dal 5% delle spese per attività di promozione delle aziende farmaceutiche. Tale fondo, infatti, a partire dal 2005 è stato utilizzato per bandi per la ricerca indipendente in tre ambiti: farmaci orfani e negletti, studi comparativi tra farmaci e strategie farmacologiche, farmacovigilanza attiva e studi di validazione e trasferibilità dei trattamenti farmacologici. Ai tre bandi hanno presentato lettera di intenti 1.217 ricercatori (coordinatori) e sono stati finanziati soltanto 151 progetti, ritenuti i migliori. Tra i progetti finanziati il contributo dell'Università è stato molto significativo (40%), mentre quello del Servizio Sanitario Nazionale (ASL, ospedali, ISS, CNR, IRCCS) è stato complessivamente del 46%. Il contributo della ricerca indipendente, stimolata dall'AIFA, sarà ancora più significativo quando saranno disponibili i primi risultati dei progetti finanziati e ancora in itinere [12].

## Conclusioni

Di fronte alla situazione delineata, certamente non confortante, l'analisi del Programma nazionale per la ricerca 2005-2007 ha messo in evidenza le criticità e i punti di forza del sistema pubblico della ricerca in Italia.

Le criticità sono rappresentate da: basse concentrazioni di uomini e di mezzi in aree strategiche; invecchiamento degli addetti alla ricerca; carenza di meccanismi per incentivare i giovani talenti e i ricercatori di eccellenza; carenza di meccanismi di management di grandi progetti; barriere anche culturali alla collaborazione pubblico-privato; persistenza dell'autoreferenzialità; carenza nei meccanismi di valutazione; mancanza di adeguate risorse.

I punti di forza sono costituiti da: i nostri ricercatori e le loro idee nella ricerca di base e nella ricerca clinica; l'alto livello di internazionalizzazione (6.400 lavori scientifici, su circa 17.000, in collaborazione con ricercatori stranieri); il numero di lavori scientifici e citazioni; il numero di progetti approvati (nel VI programma quadro, 420 in Italia contro i 538 della Germania, i 452 della Francia e i 448 del Regno Unito).

In questo contesto la ricerca nell'Università, nonostante le tante criticità messe in risalto, è ancora, dopo la ricerca industriale, il sistema di maggiore forza, con il 32,8% delle risorse e dei fondi utilizzati per ricerca e sviluppo, attraverso i suoi 77 atenei; gli altri enti pubblici di ricerca e le altre istituzioni, invece, si attestano solo al 14,5%. Non si può pensare, quindi, a un sistema di ricerca nel nostro Paese senza il contributo fornito dalle Università.

Nelle sue conclusioni, il Programma nazionale per la ricerca ha individuato le azioni strategiche per il futuro: il rafforzamento della base scientifica del Paese mediante il sostegno all'eccellenza, al merito, all'internazionalizzazione, alla crescita e alla valorizzazione del capitale umano premiando i migliori; il miglioramento della collaborazione pubblico-privato; l'incremento di spin-off e start-up di nuove imprese ad alta tecnologia; la realizzazione presso le Università di *Industrial Leason Offices* e incubatori di imprese [13].

Bisogna avere la capacità di utilizzare bene le eccellenze della ricerca, le idee, i tanti giovani e riuscire a promuovere la rete collaborativa con le aziende, cioè fare dell'Università il posto in cui si fa ricerca di base e ricerca applicata, ma nello stesso tempo il luogo in cui si abbia la capacità di trasferire i risultati della ricerca all'impresa, affinché si rinnovi. L'Università deve divenire il motore dell'innovazione e dello sviluppo produttivo nel nostro Paese.

In conclusione, nel prossimo futuro l'Università italiana deve realmente crescere, con un nuovo ruolo e una nuova funzione. Alle tradizionali missioni, di formazione e di ricerca, deve affiancarne una terza: diffondere la conoscenza nella società, essere capace di comunicare i risultati della propria ricerca, del lavoro dei suoi ricercatori, al di

---

*La ricerca nell'Università, nonostante le tante criticità messe in risalto, è ancora, dopo la ricerca industriale, il sistema di maggiore forza, con il 32,8% delle risorse e dei fondi utilizzati per ricerca e sviluppo, attraverso i suoi 77 atenei.*

---

fuori dell'ambiente accademico, affinché tali risultati siano il motore dello sviluppo economico, sociale e culturale del nostro Paese.

## Ringraziamenti

Si ringrazia per la collaborazione la dr.ssa Nikol Sullo.

## Bibliografia

- [1] Reale E. La valutazione della ricerca pubblica. Un'analisi della valutazione triennale della ricerca. Milano: Franco Angeli, 2008.
- [2] Palumbo R. L'università nella sua dimensione economico-aziendale. Torino: Giappichelli, 1999.
- [3] Reale E. Università e ricerca scientifica nel Mezzogiorno: quali condizioni per lo sviluppo? Note di studio sulla ricerca. Roma: CNR, 1994.
- [4] Silvestri P. Governo e autogoverno delle università: un equilibrio difficile. In: Guerra MC, Zanardi A (eds). La finanza pubblica italiana. Rapporto 2004. Bologna: il Mulino, 2004.
- [5] Lepori B, Jongbloed B, Salerno C, Slipersaeter S. Changing patterns of founding of European higher education institutions. In: Bonaccorsi A, Daraio C (eds). Universities and Strategic Knowledge Creation. Specialization and performance in Europe. Cheltenham: Edward Elgar, 2007.
- [6] Potì B, Reale E. Changing allocation models for public research funding: an empirical exploration based on project funding data. *Science Public Policy* 2007; 34(6):417-30.
- [7] Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca, Comitato di Indirizzo per la Valutazione della Ricerca. VTR 2001-2003. Risultati delle valutazioni dei panel di area. [http://vtr2006.cineca.it/pubblicazioni/volume\\_completo.pdf](http://vtr2006.cineca.it/pubblicazioni/volume_completo.pdf)
- [8] Cingolani R. Le università italiane nelle reti internazionali della ricerca. In: Casciotti CAT, Mosconi G (eds). La ricerca universitaria: esperienze, modelli, proposte. Conferenza dei Rettori delle Università Italiane. Roma, 11 giugno 2003.
- [9] Aniello E, Bianco D, Fusco R. Le PMI farmaceutiche in Italia e in Europa nei rapporti con l'amministrazione pubblica. Roma: Ambrosetti, 2007.
- [10] Nomisma. Settore farmaceutico e sistema Paese: contributi ed esigenze per uno sviluppo sostenibile. Bologna: il Mulino, 2007.
- [11] Farindustria. Innovazione, economia e salute: un'impresa possibile. L'industria del farmaco nel sistema Paese. Roma, 2007.
- [12] Agenzia Italiana del Farmaco. Rapporto sull'organizzazione della ricerca indipendente sui farmaci promossa dall'AIFA nel triennio 2005-2007. Roma: Il Pensiero Scientifico, 2008.
- [13] Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca. Programma nazionale per la ricerca 2005-2007. Gennaio 2005. [http://www.miur.it/0003Ricerca/01411Temi/0478PNR\\_-\\_/0783PNR\\_20/4811Progra\\_cf3.htm](http://www.miur.it/0003Ricerca/01411Temi/0478PNR_-_/0783PNR_20/4811Progra_cf3.htm)

# Valutazione della prescrizione di statine nelle ASL di Bergamo e Monza e nelle regioni Marche e Basilicata nell'anno 2004

Manuela Casula<sup>1</sup> \*, Elena Tragni<sup>1</sup>, Giampiero Favato<sup>1,2</sup>, Alessandro Filippi<sup>3</sup>, Alberico Marcobelli<sup>4</sup>, Rossana Piccinelli<sup>5</sup>, Vasco Pieri<sup>1</sup>, Maria G. Trotta<sup>6</sup>, Alberto Zucchi<sup>7</sup>, Alberico L. Catapano<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano

<sup>2</sup> School of Projects, Processes and Systems, Henley Management College, Henley-on-Thames, UK

<sup>3</sup> Società Italiana di Medicina Generale

<sup>4</sup> Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali Marche, Ancona

<sup>5</sup> Servizio Farmaceutico, ASL di Bergamo

<sup>6</sup> Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali Basilicata, Potenza

<sup>7</sup> ASL Milano 3, Monza (MB)

## PAROLE CHIAVE

Statine  
Italia  
Database amministrativi  
Farmacoutilizzazione

## Sommario

**SCOPO DELLO STUDIO** Analizzare le caratteristiche della prescrizione di statine durante l'anno 2004 nelle ASL della provincia di Bergamo e di Monza e nelle regioni Marche e Basilicata, utilizzando come fonte dei dati i database amministrativi.

**MATERIALI E METODI** È stata effettuata un'analisi retrospettiva delle prescrizioni spedite in regime SSN nelle ASL considerate. Sono stati inclusi i pazienti che avevano ricevuto almeno una prescrizione di statine nell'anno 2004 e i dati riguardanti le prescrizioni sono stati integrati con l'anagrafica degli assistiti. I consumi, espressi sia in termini di DDD/1.000 abitanti/die sia in termini di prevalenza percentuale, sono riferiti al periodo 1° gennaio-31 dicembre 2004. I dati ottenuti sono stati stratificati per principio attivo, sesso ed età.

**RISULTATI** Nel 2004 il 5,2% (N = 214.357) degli assistiti nelle aree in studio aveva ricevuto almeno una prescrizione di statine (48% uomini, età media tra i 62,7 anni in Basilicata e i 64,7 anni nelle Marche). Dai dati di prevalenza emerge un maggior numero di pazienti trattati con simvastatina (34,1%), seguita da atorvastatina (31,7%) e da pravastatina (16,9%). Solo nelle Marche la percentuale dell'atorvastatina risulta più alta di quella di simvastatina. I cambi di principio attivo hanno interessato il 10,0% dei pazienti, con pravastatina coinvolta più frequentemente rispetto alle altre statine. Inoltre si è osservato uno spostamento delle prescrizioni verso rosuvastatina, entrata in commercio nel marzo 2004. Il consumo totale di statine era pari a 39,4 DDD/1.000 abitanti/die nel campione totale, più alto a Monza (46,2) e più basso nelle Marche (32,4). La spesa complessiva associata al consumo di statine nel 2004 è stata pari a quasi 15 milioni di euro a Bergamo, 17 milioni a Monza, 18 milioni nelle Marche e oltre 8 milioni in Basilicata.

**CONCLUSIONI** Quest'analisi ha rilevato un ampio utilizzo delle statine in quattro aree del territorio italiano nell'anno 2004. La prevalenza d'uso di questi farmaci li rende oggetto degli interventi di contenimento della spesa sanitaria; tale emergenza richiede il raggiungimento di adeguati livelli di appropriatezza terapeutica, la cui valutazione deve però includere le scelte terapeutiche del medico, l'aderenza del paziente alla terapia e l'effettiva riduzione degli eventi cardiovascolari.

\* Corrispondenza:

Manuela Casula, SEFAP, Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano, via Balzaretto 9, 20133 Milano, e-mail: sefap@unimi.it

## Introduzione

---

*Nel corso degli anni Novanta, numerose evidenze hanno dimostrato che le statine possono prevenire lo sviluppo di cardiopatia ischemica e ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari, agendo efficacemente sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria.*

---

L'iperlipidemia è una delle principali cause dell'aumentato rischio aterogenico, alla base delle malattie coronariche, delle malattie cerebrovascolari e delle malattie vascolari periferiche.

È stato dimostrato che una riduzione dei livelli di colesterolo del 20-25% risulta efficace nella prevenzione primaria e secondaria delle malattie coronariche. Pertanto, l'impiego dei farmaci ipocolesterolemizzanti o ipolipemizzanti è raccomandato non solo nei pazienti con malattia coronarica, ma anche nei soggetti che presentano altri fattori di rischio oltre all'ipercolesterolemia, quali il fumo, l'ipertensione, il diabete mellito o una storia familiare di malattia coronarica a insorgenza precoce.

Farmaci di prima scelta nella terapia ipolipemizzante, gli inibitori dell'HMG-CoA-reduttasi, meglio noti come statine, sono stati introdotti alla fine degli anni Ottanta.

Nell'ultimo decennio i dati clinici riguardanti i benefici delle statine nella prevenzione delle patologie cardiovascolari sono andati aumentando [1]. I risultati di questi studi hanno dimostrato che l'uso cronico delle statine è in grado di ridurre i livelli di colesterolo e di migliorare gli esiti cardiovascolari a lungo termine nei soggetti iperlipidemici [2,3].

Nel corso degli anni Novanta, numerose evidenze hanno dimostrato che le statine possono prevenire lo sviluppo di cardiopatia ischemica e ridurre significativamente l'incidenza di eventi cardiovascolari, agendo efficacemente sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria [4-9]. A partire dal 2002 sono stati completati diversi altri trial di ampie dimensioni [10-14]. Questi studi hanno chiarito il ruolo delle statine in prevenzione primaria, in pazienti con vari fattori di rischio cardiovascolare.

- Lo studio HPS [10] ha dimostrato che i benefici delle statine si estendono a un ampio range di pazienti a rischio, inclusi i soggetti con malattia occlusiva, diabete e ipertensione, indipendentemente dall'età e dai livelli basali di colesterolo.
- Nello studio PROSPER la pravastatina è risultata efficace nel ridurre il rischio di malattia coronarica nei soggetti anziani, ma non si è riscontrata una riduzione significativa degli eventi cerebrovascolari [12].
- Due studi clinici hanno valutato l'efficacia delle statine nei pazienti con ipertensione. Nel primo di questi (ALLHAT-LLT) [13] non vi sono differenze tra pravastatina e terapia tradizionale nella riduzione degli eventi coronarici e della mortalità totale. Il secondo studio (ASCOT-LLA) [14] ha dimostrato la riduzione della mortalità coronarica e dell'incidenza di infarto nei pazienti ipertesi con moderata ipercolesterolemia e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare.
- Una recente metanalisi [1], che ha preso in esame 14 studi clinici randomizzati, ha evidenziato che nel corso di 5 anni (valore medio) di follow-up la terapia con statine può diminuire l'incidenza di eventi coronarici maggiori, rivascolarizzazione coronarica e ictus di un quinto mediante una riduzione di 1 mmol/L del colesterolo LDL, indipendentemente dall'iniziale profilo lipidico e da altre caratteristiche individuali (per esempio, età, sesso, presenza di comorbidità).

Alla luce di questi risultati, negli ultimi anni si è assistito a un aumento delle prescrizioni a base di statine, con un conseguente incremento della spesa farmaceutica [15]. Nonostante i risultati positivi emersi dagli studi clinici, non tutti i pazienti in trattamento con questi farmaci raggiungono il target terapeutico individuato dalle varie linee guida. Le cause di tale "gap" tra evidenza clinica e "mondo reale" possono essere diverse e in particolare sono da ricondurre al fatto che le condizioni dei trial clinici non sempre riflettono la pratica clinica.

Il corretto uso dei farmaci ha una valenza fondamentale per la tutela della salute. A partire dal dicembre 1993 è stata avviata una classificazione dei farmaci erogati a totale carico del SSN (note CUF), con revisioni e modificazioni periodiche fino all'ultima del 2007 (note AIFA), al fine di definire, per i farmaci utilizzati in diverse indicazioni cliniche, quali:

- patologie di maggior rilievo,
  - gruppi di popolazione nei quali l'uso del farmaco previene un rischio significativo,
  - usi di efficacia documentata,
- i farmaci o gruppi di farmaci per i quali è prevista la completa rimborsabilità da parte del SSN.

In virtù del metodo adottato, ispirato ai criteri della medicina basata sull'evidenza, le note, pensate originariamente come strumento di governo della spesa, sono diventate anche uno strumento per assicurare l'appropriatezza d'impiego e migliorare le strategie assistenziali. Una valutazione periodica sul territorio degli elementi di spesa relativi ai farmaci con nota assume intuitivamente non solo una valenza economica e di programmazione, ma delinea anche un'analisi qualitativa (quando opportunamente integrata da altri aspetti epidemiologici) dello stato di salute del cittadino e dell'(in)accuratezza prescrittiva.

In Italia le statine sono prescrivibili a carico del SSN dal 1998, secondo la Nota 13. La revisione della Nota 13 del 2004 (Determinazione AIFA del 29 novembre 2004, pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 269 del 18 novembre 2005) è stata caratterizzata dall'introduzione delle carte del rischio italiane prodotte dall'Istituto Superiore di Sanità nell'ambito del Progetto Cuore [16]. Nelle carte del rischio italiane si fa riferimento al Rischio Cardiovascolare Globale Assoluto (RCGA), stimato a 10 anni sia per gli uomini sia per le donne, per eventi fatali e non fatali riferibili a malattia cardiovascolare maggiore (in particolare infarto del miocardio sicuro e possibile, morte coronarica, morte improvvisa, ictus e interventi di rivascolarizzazione). A questo proposito è importante ricordare che il calcolo del RCGA per la rimborsabilità delle statine in prevenzione primaria si è basato fino al 2004 su differenti carte del rischio sviluppate con riferimento a popolazioni statunitensi (algoritmo di Framingham), con una tendenza a sovrastimare il RCGA nella nostra popolazione (**Box 1**).

#### Box 1 – Nota 13 AIFA (in vigore nel 2004)

Ipolipemizzanti	<i>La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:</i>
Fibrati:	• <i>dislipidemie familiari</i>
– bezafibrato	bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil
– fenofibrato	atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina
– gemfibrozil	
Statine:	• <i>ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta</i>
– atorvastatina	– <i>in soggetti a rischio elevato (&gt; 20%, stimato secondo la carta del rischio cardiovascolare) [17] di un primo evento cardiovascolare maggiore nei successivi 10 anni</i>
– fluvastatina	
– pravastatina	– <i>in pazienti con cardiopatia ischemica</i>
– simvastatina	atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina

Dall'introduzione delle statine, il loro uso in Italia è notevolmente aumentato [18,19]: l'incremento mediano nell'utilizzo, misurato come DDD (*Defined Daily Dose*, cioè dose giornaliera definita; si veda la definizione nel successivo paragrafo) per 1.000 abitanti/die, è pari al 147% dal 2000 al 2003, uno dei più alti in Europa. Ciò è spiegato sia da un aumento del numero di pazienti trattati sia da un miglioramento nell'aderenza alle prescrizioni di statine. Di conseguenza, le statine sono diventate i farmaci maggiormente prescritti tra i medicinali dell'area cardiovascolare [18] e, in Italia, la spesa del sistema sanitario per atorvastatina e simvastatina, in particolare, rappresenta la porzione più ampia tra le spese mediche sostenute per le terapie cardiovascolari nel 2003 [20], come mostrato in **Fig. 1**.

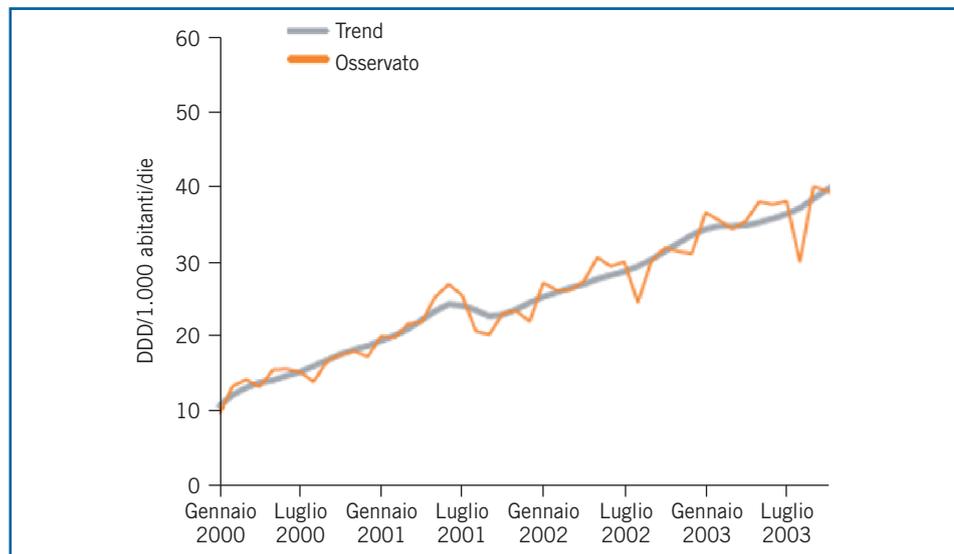
Fra il 1997 e il primo semestre del 2001 il numero di DDD/1.000 abitanti/die è passato da 6,7 a 24,3, con un incremento del 360%. In tutto il periodo considerato la simvastatina è stato il farmaco più prescritto: nel 2000 rappresentava oltre il 40% dei consumi. Sul complesso delle vendite di statine, circa l'85% è prescritto a carico del SSN [21]. Considerando che un terzo della spesa farmaceutica annuale del SSN è destinato ai farmaci cardiovascolari, un'analisi dell'appropriatezza prescrittiva delle statine rappresenta una valutazione essenziale per comprendere la realtà ed eventualmente impostare interventi e politiche sanitarie adeguate.

---

*Considerando che un terzo della spesa farmaceutica annuale del SSN è destinato ai farmaci cardiovascolari, un'analisi dell'appropriatezza prescrittiva delle statine rappresenta una valutazione essenziale.*

---

**Figura 1**  
Statine, andamento  
delle DDD/1.000 abitanti/die



*Tra le diverse classi di farmaci, quelli destinati a un uso a lungo termine presentano il maggior rischio di essere prescritti o utilizzati in modo inappropriato.*

L'aumento dell'uso dei farmaci, e di conseguenza delle spese a esso associate, suscita preoccupazione presso i responsabili dell'erogazione dei servizi sanitari, in cerca di equilibrio tra un adeguato trattamento al paziente e l'allocazione delle risorse finanziarie. Tra le diverse classi di farmaci, quelli destinati a un uso a lungo termine presentano il maggior rischio di essere prescritti o utilizzati in modo inappropriato. Con un budget limitato, lo scopo delle politiche sanitarie è assicurarsi che le risorse fornite siano sfruttate nella maniera più efficace.

L'obiettivo della presente analisi è analizzare le caratteristiche della prescrizione di statine durante l'anno 2004 nelle ASL della provincia di Bergamo e di Monza e nelle regioni Marche e Basilicata, collocate geograficamente al Nord, Centro e Sud Italia.

## Materiali e metodi

I dati utilizzati per l'analisi fanno parte delle informazioni raccolte nell'ambito di due progetti italiani di farmacoutilizzazione, lo studio ASSET [22] e lo studio IFI (progetto della Regione Lombardia). Il primo, disegnato con l'obiettivo prioritario di definire un modello di analisi dei costi di prescrizione in Italia, ha reperito i dati su pazienti e costi dalle autorità sanitarie locali (ASL) di Monza e regionali (ASSR) di Marche e Basilicata. Il secondo prevedeva l'individuazione di "indicatori di qualità prescrittiva" idonei a descrivere il fenomeno e ottenibili dal database amministrativo delle prescrizioni della Provincia di Bergamo. Le banche dati demografiche fornivano informazioni su data di nascita, sesso e codice di identificazione univoco dei soggetti, mentre quelle farmaceutiche territoriali hanno fornito dati sulle prescrizioni: data di dispensazione, codici ATC e AIC del farmaco prescritto (per l'identificazione di principio attivo, dosaggio dell'unità posologica e numero di compresse per confezione) e numero di scatole.

Tutti i dati personali sono stati sostituiti con codici numerici, garantendo l'anonimato della banca dati alla fonte, in rigoroso rispetto della normativa italiana sulla privacy (D.Lgs n. 196 del 30 giugno 2003). Il disegno dello studio, osservazionale, di tipo retrospettivo, non richiedeva la raccolta del consenso informato dai soggetti coinvolti ((D.Lgs 196/03, art. 110).

I soggetti coinvolti nell'analisi erano tutti coloro che avevano almeno una prescrizione di una delle seguenti statine: simvastatina (C10AA01), pravastatina (C10AA03), fluvastatina (C10AA04), atorvastatina (C10AA05) e rosuvastatina (C10AA07) nel periodo 1 gennaio-31 dicembre 2004.

Per la valutazione dei consumi è stato utilizzato il sistema ATC/DDD [23] elaborato da DURG Italia.

La DDD [24] è definita come l'ipotetica dose media giornaliera di un farmaco impiegato nel trattamento di un adulto con riferimento all'indicazione terapeutica principale [25]. La DDD è uno standard di misura che presenta due importanti vantaggi: innanzi-

**La DDD è uno standard di misura che presenta due importanti vantaggi.**

tutto, permettendo di misurare in numero di dosi la quantità consumata di qualsiasi farmaco, consente di aggregare i consumi di farmaci diversi su un piano del tutto omogeneo; in secondo luogo, se il numero di DDD è rapportato a una certa base (per esempio, 1.000 abitanti/die) diventa anche possibile confrontare i consumi di un farmaco in territori diversi, con popolazioni diverse e per periodi di diversa durata.

I consumi, espressi sia in termini di DDD/1.000 abitanti/die sia in termini di prevalenza percentuale, sono riferiti al periodo 1 gennaio-31 dicembre 2004. I dati ottenuti sono stati stratificati per principio attivo, sesso ed età. Inoltre, al fine di valutare l'andamento dei consumi nel corso dell'anno e gli effetti dell'entrata in commercio di rosuvastatina (25 marzo 2004), l'analisi è stata effettuata suddividendo il periodo considerato in mesi.

La PDD (*Prescribed Daily Dose*: dose giornaliera prescritta) è un indicatore della *intention to treat* del prescrittore. Poiché difficilmente è possibile conoscere l'effettiva dose prescritta, nella pratica viene usato un indicatore denominato "PDD surrogata" [26]. In questo caso si assume che la dose intenzionale corrisponda alla quantità contenuta nell'unità posologica (per esempio, una compressa) del principio attivo prescritto (**Box 2**).

### Box 2 – Indicatori della prescrizione di statine

DDD = Ipotetica dose giornaliera di farmaco nell'adulto per l'indicazione terapeutica principale.

Atorvastatina = 10 mg  
 Fluvastatina = 40 mg  
 Pravastatina = 20 mg  
 Rosuvastatina = 10 mg  
 Simvastatina = 15 mg

PDD surrogata (PDDs) = Dosaggio dell'unità posologica della confezione prescritta.

Infine, utilizzando i prezzi di vendita al pubblico comprensivi di IVA in vigore nell'anno di osservazione, è stata effettuata un'analisi dei costi per il paziente della terapia con statine.

## Risultati e discussione

Nel 2004 il 5,2% (N = 214.357) degli assistiti nelle aree in studio (complessivamente 4.114.962 soggetti) aveva ricevuto almeno una prescrizione di statine (**Tab. 1**). Di questi, il 47,7% (102.268) erano uomini e il 52,3% (25.145) donne, con lievi differenze rispetto alla distribuzione per sesso degli assistiti, che vede il 48,9% di uomini e il 51,1% di donne; un andamento simile si può osservare nelle quattro aree analizzate. Oltre il 90% della popolazione ha un'età superiore a 45 anni e rappresenta la fascia di principali utilizzatori di statine; oltre metà del campione totale (55,0%) ha più di 65 anni. L'età media è più bassa in Basilicata ( $62,7 \pm 14,0$ ) e più alta nelle Marche ( $64,7 \pm 14,1$ ). I pazienti che hanno ricevuto una sola prescrizione di statine nel periodo gennaio-dicembre 2004 sono stati 45.271, pari al 21,1% del totale.

Dai dati di prevalenza emerge un maggior numero di pazienti trattati con simvastatina (circa un terzo del totale), seguita da atorvastatina e da pravastatina (**Tab. 2**). Solo nelle Marche la percentuale di atorvastatina risulta più alta di quella di simvastatina. Le PDDs rilevate con maggior frequenza (quindi le unità posologiche più prescritte) coincidono con le DDD nel caso di pravastatina e rosuvastatina, mentre per le altre statine corrispondono a 1,5 (simvastatina) o 2 DDD (atorvastatina e fluvastatina). Per fluvastatina, rosuvastatina e simvastatina la prescrizione si orienta quasi esclusivamente verso una sola posologia.

I cambi di principio attivo hanno interessato circa un paziente su 10 (con la percentuale più bassa, 8,2%, registrata a Monza). Le statine maggiormente coinvolte sono state

**Dai dati di prevalenza emerge un maggior numero di pazienti trattati con simvastatina (circa un terzo del totale), seguita da atorvastatina e da pravastatina.**

**Tabella 1**  
Caratteristiche  
del campione

	Bergamo	Monza	Marche	Basilicata	Totale
<b>Totale assistiti, N</b>	1.003.808	1.033.314	1.555.637	522.203	4.114.962
<b>Pazienti</b>					
Campione, N (%)*	52.701 (5,2)	56.865 (5,5)	74.851 (4,8)	29.940 (5,7)	214.357 (5,2)
Uomini, N (%)	25.442 (48,3)	27.005 (47,5)	35.533 (47,5)	14.288 (47,7)	102.268 (47,7)
<b>Età, media ± DS</b>	63,3 ± 12,1	64,4 ± 11,6	64,7 ± 14,1	62,7 ± 14,0	64,0 ± 13,0
<b>Classi di età, N (%)</b>					
< 25 anni	332 (0,6)	258 (0,5)	1.435 (1,9)	419 (1,4)	2.444 (1,1)
25-44 anni	3.465 (6,6)	3.071 (5,4)	4.985 (6,7)	2.735 (9,1)	14.256 (6,7)
45-64 anni	22.328 (42,4)	22.280 (39,2)	24.088 (32,2)	11.236 (37,5)	79.932 (37,3)
65-74 anni	17.806 (33,8)	20.764 (36,5)	25.815 (34,5)	9.697 (32,4)	74.082 (34,6)
≥ 75 anni	8.754 (16,6)	10.492 (18,5)	18.528 (24,8)	5.853 (19,5)	43.627 (20,4)
<b>Prescrizioni</b>					
Prescrizioni, N	298.294	364.975	481.864	210.239	1.355.372
Prescrizioni/pz, media ± DS	5,7 ± 4,0	6,4 ± 4,6	6,4 ± 5,3	7,0 ± 5,9	5,7 ± 4,0
Pz con 1 prescrizione, N (%)	9.944 (18,9)	9.294 (16,3)	18.394 (24,6)	7.639 (25,5)	45.271 (21,1)
* Percentuale di pazienti in statine sul totale assistiti.					
Legenda: DS = deviazione standard; pz = pazienti.					

**Tabella 2**  
Caratteristiche delle  
prescrizioni

Prescrizione di statine	Bergamo	Monza	Marche	Basilicata	Totale
<b>Pazienti* in terapia, N (%)</b>					
Atorvastatina	17.617 (30,2)	20.023 (32,4)	27.756 (33,3)	9.914 (29,5)	75.310 (31,7)
Fluvastatina	5.341 (9,1)	5.021 (8,1)	6.961 (8,3)	2.939 (8,7)	20.262 (8,5)
Pravastatina	9.337 (16,0)	9.524 (15,4)	13.616 (16,3)	7.635 (22,7)	40.112 (16,9)
Rosuvastatina	5.455 (9,3)	4.149 (6,7)	8.106 (9,7)	3.035 (9,0)	20.745 (8,7)
Simvastatina	20.625 (35,3)	23.078 (37,3)	27.030 (32,4)	10.114 (30,1)	80.847 (34,1)
<b>PDDs più frequente (%)</b>					
Atorvastatina	20 mg (51,2)	20 mg (53,6)	20 mg (53,7)	20 mg (62,4)	20 mg (54,2)
Fluvastatina	80 mg (86,3)	80 mg (86,1)	80 mg (91,5)	80 mg (90,9)	80 mg (88,7)
Pravastatina	20 mg (53,5)	20-40 mg (50,0)	20 mg (53,3)	40 mg (55,2)	20 mg (51,0)
Rosuvastatina	10 mg (96,5)	10 mg (95,1)	10 mg (97,5)	10 mg (95,4)	10 mg (96,4)
Simvastatina	20 mg (80,4)	20 mg (79,5)	20 mg (79,5)	20 mg (69,0)	20 mg (78,4)
<b>PDD, media ± DS</b>					
Atorvastatina	15,3 ± 5,7	15,6 ± 5,6	15,8 ± 5,8	16,9 ± 5,8	15,8 ± 5,8
Fluvastatina	72,2 ± 15,9	71,6 ± 16,3	75,7 ± 12,4	75,4 ± 12,8	73,8 ± 14,5
Pravastatina	28,3 ± 9,9	28,6 ± 9,9	28,5 ± 9,9	30,5 ± 10,0	28,9 ± 9,9
Rosuvastatina	10,5 ± 2,9	11,7 ± 7,0	10,3 ± 2,2	10,5 ± 2,4	10,6 ± 3,7
Simvastatina	24,0 ± 8,0	24,3 ± 8,2	24,4 ± 8,3	26,2 ± 9,3	24,5 ± 8,4
<b>Cambi</b>					
<b>Cambi di statina, N (%)</b>					
Atorvastatina	5.370 (10,1)	4.668 (8,2)	8.076 (10,8)	3.405 (11,4)	21.519 (10,0)
Fluvastatina	1.281 (7,3)	1.065 (5,3)	2.120 (7,6)	878 (8,9)	5.344 (7,1)
Pravastatina	659 (12,3)	593 (11,8)	1.037 (14,9)	462 (15,7)	2.751 (13,6)
Rosuvastatina	1.311 (14,4)	1.135 (11,9)	1.929 (14,1)	992 (13,0)	5.367 (13,4)
Simvastatina	107 (2,0)	129 (3,1)	234 (2,9)	93 (3,1)	563 (2,6)
Simvastatina	2.013 (9,8)	1.746 (7,6)	2.756 (10,2)	980 (9,7)	7.495 (9,3)
<b>Cambio di dosaggio, N (%)</b>					
Atorvastatina	4.524 (8,6)	5.065 (8,9)	6.854 (9,2)	2.778 (9,3)	19.221 (9,0)
Fluvastatina	2.064 (11,7)	2.221 (11,1)	3.334 (12,0)	1.157 (11,7)	8.776 (11,6)
Fluvastatina	175 (3,3)	186 (3,7)	140 (2,0)	64 (2,2)	565 (2,8)
Pravastatina	691 (7,4)	747 (7,8)	1.152 (8,5)	651 (8,5)	3241 (8,1)
Rosuvastatina	108 (2,0)	92 (2,2)	138 (1,7)	67 (2,2)	405 (2,0)
Simvastatina	1.500 (7,3)	1.840 (8,0)	2.127 (7,9)	858 (8,5)	6.325 (7,8)
* Nei cambi di statina i pazienti possono essere contati più volte.					
Legenda: DS = deviazione standard.					

fluvastatina e pravastatina. Inoltre si riscontra uno spostamento delle prescrizioni verso un nuovo principio attivo, rosuvastatina, entrato in commercio il 25 marzo 2004. Tra i soggetti che risultano in terapia con rosuvastatina, circa la metà (44% rispetto al campione totale, dal 38,5% in Basilicata al 50,7% a Bergamo) vi è giunta dopo essere stata trattata con un'altra statina, per lo più simvastatina (19,0% a Bergamo, 14,4% a Monza) o atorvastatina (14,3% nelle Marche, 11,1% in Basilicata).

I cambi di dosaggio nell'ambito della medesima statina sono stati meno frequenti rispetto a quelli di principio attivo: in questo caso la statina maggiormente coinvolta è risultata essere atorvastatina e l'area con minor prevalenza è stata quella di Bergamo. Il consumo totale di statine, espresso in DDD/1.000 abitanti/die (Tab. 3), è pari a 39,4 nel campione totale, più alto a Monza (46,2) e più basso nelle Marche (32,4). L'andamento dell'utilizzo delle diverse statine è sovrapponibile nelle quattro aree. Tra DDD/1.000 abitanti/die e prevalenza d'uso si nota un andamento differente: ciò indica una disparità tra il numero di dosi prescritte e il numero di pazienti che hanno ricevuto il trattamento nel periodo in esame.

Considerando i consumi per principio attivo, l'atorvastatina risulta essere la molecola più prescritta, con 14,4 DDD/1.000 abitanti/die, seguita nell'ordine da simvastatina, pravastatina, fluvastatina e rosuvastatina. Quest'ultima è stata la statina meno prescritta nel periodo in esame, ma occorre tenere conto che è presente nell'osservazione per 9 mesi su 12.

La spesa complessiva associata al consumo di statine nel periodo in esame è stata pari a quasi 15 milioni di euro a Bergamo, 17 milioni a Monza, 18 milioni nelle Marche e oltre 8 milioni in Basilicata; di questa, circa il 35% è ascrivibile ad atorvastatina e il 34% a simvastatina.

Uno studio condotto in un campione di circa 3.300 soggetti della regione Marche nel periodo ottobre 2003-settembre 2004 [27] riporta dati confrontabili a quelli descritti da quest'analisi per la stessa regione. Il consumo totale di statine, in DDD/1.000 abitanti/die, è più alto, pari a 40,4, contro 32,4, differenza spiegabile dalla maggior percentuale di soggetti trattati con statine tra gli assistiti (6,8% contro 4,8%).

Un altro studio condotto nella ASL di Treviso [28] mostra nell'anno 2003 valori di PDD media ( $15,4 \pm 4,8$  per atorvastatina,  $73,2 \pm 14,6$  per fluvastatina,  $29,9 \pm 9,7$  per pravastatina,  $23,2 \pm 6,9$  per simvastatina) simili a quelli descritti nella presente analisi, specie a quelli registrati nel Nord Italia.

Nel periodo considerato si riscontra un quadro diversificato, sia dei consumi di statine sia della spesa correlata, nelle aree osservate. Atorvastatina e simvastatina sono state le molecole più prescritte, seguite da pravastatina, nonostante simvastatina e pravastatina siano a oggi le uniche due statine di cui sia stata dimostrata l'efficacia a lungo ter-

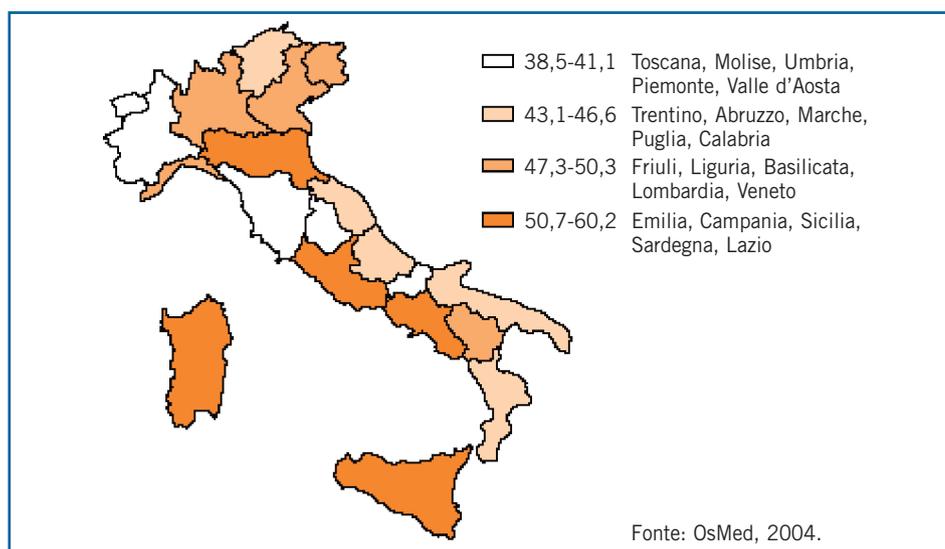
**La spesa complessiva associata al consumo di statine nel periodo in esame è stata pari a quasi 15 milioni di euro a Bergamo, 17 milioni a Monza, 18 milioni nelle Marche e oltre 8 milioni in Basilicata.**

**Tabella 3**  
Consumi e costi

Consumo di statine	Bergamo	Monza	Marche	Basilicata	Totale
<b>DDD/100.000 pazienti, N</b>	1.509.633,5	1.682.764,5	1.179.569,6	1.564.301,9	1.435.267,6
Atorvastatina	542.509,1	622.113,0	444.637,1	537.421,3	524.852,9
Fluvastatina	181.895,3	169.852,5	124.359,0	150.184,1	153.095,7
Pravastatina	205.727,8	225.233,4	179.421,8	321.215,3	215.336,8
Rosuvastatina	67.547,6	54.457,4	50.681,7	54.058,7	56.172,7
Simvastatina	511.953,7	611.108,2	380.469,9	501.422,4	485.809,4
<b>DDD/1.000 pazienti/die, N</b>	41,5	46,2	32,4	43,0	39,4
Atorvastatina	14,9	17,1	12,2	14,8	14,4
Fluvastatina	5,0	4,7	3,4	4,1	4,2
Pravastatina	5,7	6,2	4,9	8,8	5,9
Rosuvastatina	1,9	1,5	1,4	1,5	1,5
Simvastatina	14,1	16,8	10,5	13,8	13,4
<b>Costi</b>					
<b>Spesa lorda, euro</b>	14.819.568,8	16.902.493,7	18.014.726,92	8.020.949,15	57.757.738,71
Atorvastatina	5.261.252,31	6.099.552,25	6.524.126,32	2.609.372,95	20.494.303,83
Fluvastatina	1.137.188,94	1.105.523,80	1.224.268,83	497.927,64	3.964.909,21
Pravastatina	2.885.292,92	3.177.555,37	3.848.898,34	2.254.406,36	12.166.152,99
Rosuvastatina	313.439,73	301.067,53	429.944,08	176.016,53	1.220.467,87
Simvastatina	5.222.394,99	6.218.794,80	5.987.489,35	2.483.225,67	19.911.904,81
<b>Spesa/paziente, media <math>\pm</math> DS</b>	281,20 $\pm$ 203,70	297,24 $\pm$ 210,68	240,67 $\pm$ 201,73	267,90 $\pm$ 232,15	269,45 $\pm$ 210,34
Atorvastatina	320,79 $\pm$ 220,97	328,48 $\pm$ 224,41	256,44 $\pm$ 205,66	290,61 $\pm$ 233,66	295,35 $\pm$ 220,43
Fluvastatina	232,51 $\pm$ 140,95	238,31 $\pm$ 143,27	193,93 $\pm$ 141,55	187,12 $\pm$ 144,33	214,27 $\pm$ 143,90
Pravastatina	324,99 $\pm$ 237,05	353,14 $\pm$ 253,34	301,69 $\pm$ 250,90	319,10 $\pm$ 276,15	322,72 $\pm$ 254,00
Rosuvastatina	123,11 $\pm$ 87,42	131,70 $\pm$ 91,65	98,59 $\pm$ 78,20	100,64 $\pm$ 84,87	111,54 $\pm$ 85,57
Simvastatina	261,32 $\pm$ 179,60	277,96 $\pm$ 184,77	230,48 $\pm$ 181,49	261,78 $\pm$ 212,13	255,86 $\pm$ 186,93

Legenda: DS = deviazione standard.

**Figura 2**  
Statine, distribuzione  
in quartili delle  
DDD/1.000 abitanti/die



mine su end-point forti, quali la mortalità cardiovascolare e l'infarto del miocardio. La situazione rilevata è sovrapponibile a quella nazionale [29]. Nello stesso periodo, infatti, i consumi dei farmaci hanno visto le statine tra i primi posti: nel rank nazionale, atorvastatina al sesto posto (20,0 DDD/1.000 pazienti/die), simvastatina al settimo (16,0 DDD/1.000 pazienti/die) e pravastatina al ventitreesimo (6,7 DDD/1.000 pazienti/die), ma quest'ordine si riscontrava sia in Lombardia, sia nelle Marche e in Basilicata, a differenza di quanto mostrato nel campione in studio. Considerando complessivamente tutte le statine, invece, le DDD/1.000 abitanti/die rientrano nei quintili definiti dall'OsMed (Fig. 2). I dati qui presentati confermano anche l'impatto delle statine sulla spesa sanitaria nazionale: tra i farmaci cardiovascolari in ordine di spesa, atorvastatina, simvastatina e pravastatina si posizionano al primo, secondo e quinto posto.

Quest'analisi ha quindi rilevato un ampio utilizzo delle statine in quattro aree del territorio italiano nell'anno 2004, confermando quanto già evidenziato da altre valutazioni. Si noti che rosuvastatina è entrata in commercio dopo quasi tre mesi dall'inizio dell'osservazione. La rilevante percentuale delle prescrizioni, in buona parte sottratte ad altre statine di provata efficacia e diffuso utilizzo, suggerisce un atteggiamento favorevole alla prescrizione del nuovo principio attivo da parte dei medici.

Nel nostro Paese, l'emergenza di contenimento della spesa sanitaria va affrontata quanto prima possibile. Tuttavia, controllare la spesa non significa ricondurre tutte le prescrizioni alla statina che risulta più economica, indipendentemente dalle evidenze disponibili riguardo la sua efficacia e sicurezza negli studi di intervento. Risparmiare significa impiegare in maniera intelligente le risorse disponibili.

Nella pratica clinica, alle dosi comunemente prescritte, le statine riducono i valori di colesterolo LDL in diversa misura (Fig. 3) [30]. Il medico deve scegliere la terapia in base a queste informazioni e alla riduzione percentuale necessaria al paziente per raggiungere il target terapeutico definito dal suo profilo di rischio [31].

In secondo luogo, la valutazione dell'appropriata allocazione delle risorse sanitarie non dovrebbe basarsi esclusivamente sui dati di spesa, ma deve considerare l'atteggiamento dei pazienti e dei medici nei confronti della terapia. In altre parole, è importante stimare anche l'aderenza e la persistenza a un trattamento; questi indicatori possono aiutare gli enti amministrativi nella comprensione del quadro terapeutico nell'ottica dell'appropriatezza prescrittiva, approssimando l'informazione sul reale utilizzo dei farmaci.

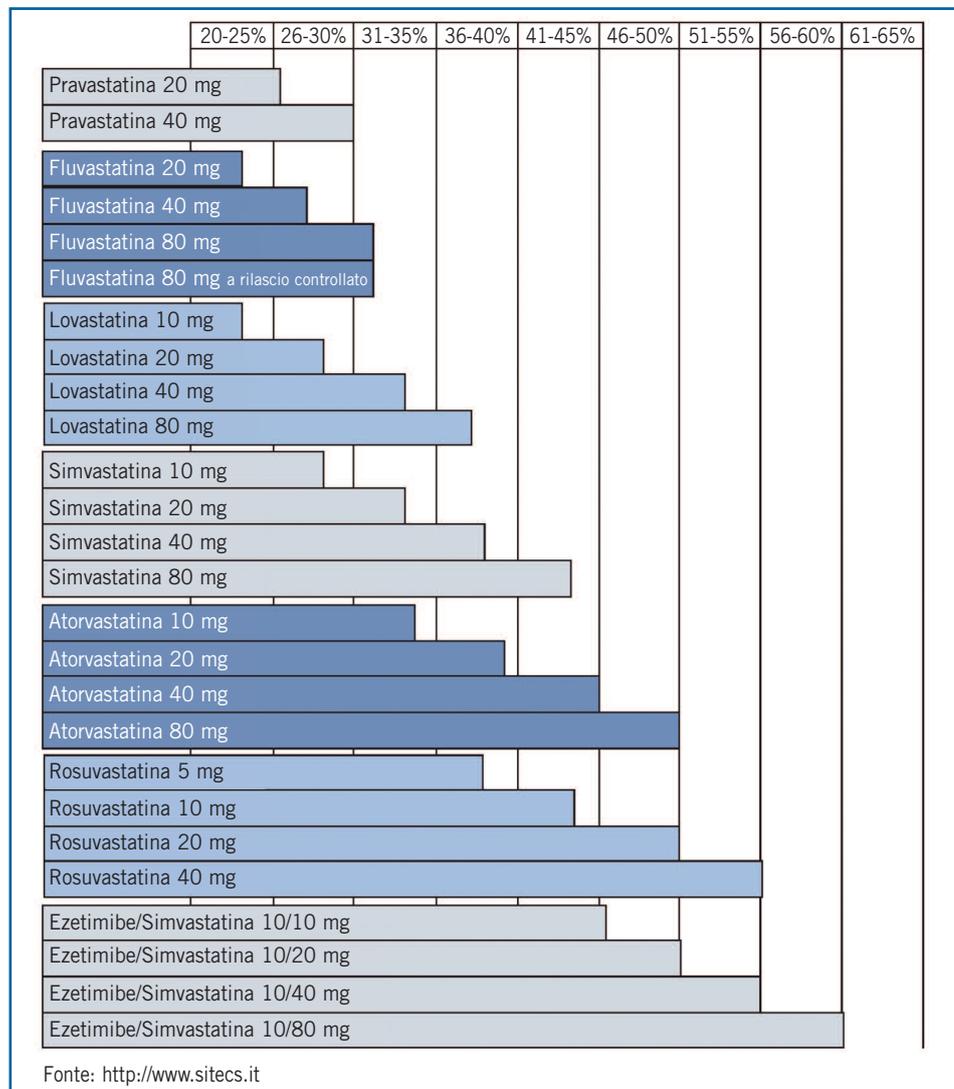
Infine, la stima del rapporto costo/efficacia deve considerare le informazioni sulla riduzione degli eventi cardiovascolari nella pratica clinica. Nel contesto della prevenzione secondaria, le statine diminuiscono la mortalità totale di circa il 30%, mentre nell'ambito della prevenzione primaria esse riducono del 28% gli eventi coronarici e del 24% la mortalità per cardiopatia ischemica [2]. Uno studio recente, che ha valutato la costo-efficacia del trattamento con simvastatina in pazienti con malattia cardiovascolare o diabete arruolati nel trial HPS [32], ha osservato che nei pazienti trattati con la statina i costi dovuti ai ricoveri ospedalieri per eventi cardiovascolari erano ridotti signifi-

---

*La valutazione dell'appropriata allocazione delle risorse sanitarie non dovrebbe basarsi esclusivamente sui dati di spesa, ma deve considerare l'atteggiamento dei pazienti e dei medici nei confronti della terapia.*

---

**Figura 3**  
Valore medio di riduzione percentuale del colesterolo LDL che è possibile ottenere con i dosaggi (mg) indicati per i singoli farmaci



cativamente rispetto a quanto osservato nel gruppo placebo. Similmente, lo studio ASCOT-LLA [33] ha esaminato la costo-efficacia della terapia con atorvastatina 10 mg in prevenzione primaria in pazienti ipertesi normocolesterolemici con rischio cardiovascolare moderato. I risultati hanno dimostrato che oltre il 50% del costo relativo al farmaco era compensato dal calo dei costi dovuti a terapia concomitante e ospedalizzazione. Infine, analisi economiche da trial quali PROVE-IT [34] o IDEAL [35] hanno evidenziato che la terapia ipolipemizzante intensiva è associata alla diminuzione delle ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari, nonché alla riduzione delle relative prestazioni e visite mediche, e risulta quindi “cost-saving”.

Una valutazione esauriente di appropriatezza terapeutica dovrebbe quindi comprendere i seguenti punti:

- le scelte del principio attivo e del dosaggio devono essere effettuate in base al profilo di rischio del paziente (e, di conseguenza, in base al corrispondente target terapeutico);
- la terapia deve essere seguita correttamente dal paziente;
- il raggiungimento dell’obiettivo terapeutico deve corrispondere, in effetti, a una riduzione di eventi cardiovascolari e, quindi, a un risparmio dei costi sanitari correlati.

Ciò richiede studi di farmacoepidemiologia che uniscano le informazioni relative alle prescrizioni (come quelle utilizzate per la presente analisi) ai dati clinici dei pazienti (per esempio, il profilo lipidico) per verificare l’appropriatezza della prescrizione e alle registrazioni ospedaliere per confermare l’effettiva efficacia terapeutica in termini di riduzione degli eventi cardiovascolari. Questi studi possono essere effettuati mediante record-linkage di database amministrativi o con disegni retrospettivi in Medicina Generale.

## Bibliografia

- [1] Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
- [2] Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321(7267):983-6.
- [3] Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997;278(4):313-21.
- [4] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- [5] Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
- [6] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
- [7] Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-57.
- [8] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
- [9] LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282(24):2340-6.
- [10] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
- [11] Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al; Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287(4):3215-22.
- [12] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346):1623-30.
- [13] ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288(23):2998-3007.
- [14] Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al; ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
- [15] Il consumo di statine a livello internazionale e nel contesto italiano. *BIF* 2001;4-5:194-201.
- [16] CCM, Istituto Superiore di Sanità. Il progetto Cuore. <http://www.cuore.iss.it>
- [17] Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19(10):1434-503.
- [18] Walley T, Folino-Gallo P, Stephens P, Van Ganse E. Trends in prescribing and utilization of statins and other lipid lowering drugs across Europe 1997-2003. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60(5):543-51.
- [19] AIFA. Rapporto OsMed. 2008.
- [20] AIFA. Rapporto OsMed. 2003.
- [21] Traversa G, Bianchi C, Caffari B, et al. Uso delle statine in Italia. In: X Seminario nazionale. La valutazione dell'uso e della sicurezza dei farmaci: esperienze in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità, 2001.
- [22] Favato G, Mariani P, Mills RW, et al. ASSET (Age/Sex Standardised Estimates of Treatment): A research model to improve the governance of prescribing funds in Italy. *PLoS ONE* 2007;2(7):e592.
- [23] Guidelines for ATC Assignment. 5<sup>th</sup> Ed. Oslo: WCCfDS Methodology, 2002.
- [24] WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. <http://www.whocc.no>
- [25] Clarke KW, Gray D. The defined daily dose as a tool in pharmacoconomics. Advantages and limitations. *Pharmacoeconomics* 1995;7(4):280-3.
- [26] Lucioni C, Mazzi S, Cerra C. Uno studio di drug utilisation delle statine nella recente prassi terapeutica italiana. *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* 2006;8(1):3-17.
- [27] Di Tommaso R, Cioffi P, Sagratella S. Epidemiologia dell'utilizzo di statine nella Zona Territoriale 10 ASUR Marche: analisi dei consumi e dell'aderenza terapeutica. *Giornale Italiano Farmacia Clinica* 2006;20(1).
- [28] Deambrosis P, Saramin C, Terrazzani G, et al. Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994-2003. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(2):197-203.
- [29] AIFA. Rapporto OsMed. 2004.
- [30] Società Italiana di Terapia Clinica e Sperimentale. Consensus. Ruolo del controllo della colesterolemia nelle funzioni primarie e secondarie delle malattie cardiovascolari. <http://www.sitecs.it>

- [31] Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97.
- [32] Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R; Heart Protection Study Collaborative Group. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20,536 individuals. *Lancet* 2005;365(9473):1779-85.
- [33] Lindgren P, Buxton M, Kahan T, et al; ASCOT investigators. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12(1):29-36.
- [34] Mayne T, Koren MJ, Drummond M, Schwartz S, Drummond M. Cost-effectiveness of intensive statin therapy in patients with acute coronary syndrome. In: Abstracts of the American College of Clinical Pharmacy Annual Meeting. San Francisco, CA, 2005.
- [35] Lindgren P, Graff J, Olsson AG, Pedersen TJ, Jönsson B; IDEAL Trial Investigators. Cost-effectiveness of high-dose atorvastatin compared with regular dose simvastatin. *Eur Heart J* 2007;28(12):1448-53.

# Aderenza alla terapia con statine e rischio di ischemia miocardica non fatale nella pratica clinica corrente

Valentino Conti<sup>1,2</sup>, Luca Merlino<sup>3</sup>, Alberico L. Catapano<sup>4</sup>,  
Giuseppe Mancias<sup>5</sup>, Giovanni Corrao<sup>1</sup> \*

<sup>1</sup> Dipartimento di Statistica, Unità di Biostatistica e di Epidemiologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca

<sup>2</sup> Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano

<sup>3</sup> Unità Operativa dei Servizi Sanitari e Territoriali, Regione Lombardia, Milano

<sup>4</sup> Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Centro di Farmacoepidemiologia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Milano

<sup>5</sup> Dipartimento di Medicina Clinica e Preventiva, Università degli Studi di Milano-Bicocca

## PAROLE CHIAVE

Database amministrativi  
Agenti ipolipemizzanti  
Studio di coorte  
Ischemia miocardica  
Statine  
Durata del trattamento  
Record-linkage

## Sommario

**SCOPO DELLO STUDIO** Per valutare la relazione tra l'aderenza alla terapia con statine e il rischio di ischemia miocardica (IM) nell'ambito della prevenzione primaria, è stato condotto uno studio di coorte, con base di popolazione, tramite il record-linkage tra archivi elettronici automatizzati della Regione Lombardia.

**MATERIALI E METODI** È stata reclutata una coorte di 90.832 pazienti, di età  $\geq 18$  anni e residenti in Lombardia, che hanno ricevuto per la prima volta un trattamento con statine durante gli anni 2002-2003. La coorte è stata seguita dalla prescrizione indice fino al 30 giugno 2007. Durante questo periodo 1.480 membri della coorte hanno sperimentato un'ospedalizzazione per IM. È stato interpolato un modello di regressione di Cox per stimare gli hazard ratio (HR), e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%), per l'associazione tra categorie di aderenza alla terapia con statine (proporzione di giorni di copertura farmacologica) e tempo all'ospedalizzazione per IM, dopo aver corretto per alcune covariate.

**RISULTATI** Confrontati con i pazienti con copertura molto bassa (meno del 25% di giorni coperti), quelli con copertura bassa (dal 25 al 50%), intermedia (dal 50 al 75%) e alta (più del 75%) hanno un HR (e relativo IC 95%) rispettivamente di 0,85 (0,73-0,97), 0,81 (0,71-0,94) e 0,81 (0,71-0,94). Non vi sono evidenze che il tipo di statina somministrata come terapia iniziale influenzi l'evento.

**CONCLUSIONI** Una buona aderenza alla terapia con statine è efficace nella prevenzione primaria dell'IM.

## Introduzione

Studi clinici randomizzati di ampie dimensioni hanno mostrato che le statine riducono la mortalità e l'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti con dislipidemia [1-6], in particolar modo anche tra quelli senza malattie cardiovascolari precedentemente documentate [7]. Si sa invece molto meno circa l'efficacia dei trattamenti ipolipemizzanti nel contesto della normale pratica clinica [8]. Nonostante il pieno potenziale terapeutico dopo uno o due anni di trattamento continuativo sia ormai documentato [9], l'utilizzo di statine è lontano dall'essere ottimale e l'efficacia mostrata negli studi randomizzati potrebbe essere ininfluente nella vita reale [10,11].

Abbiamo quindi condotto uno studio di coorte con base di popolazione, utilizzando la metodologia del record-linkage tra archivi elettronici amministrativi della Regione Lombardia, per valutare l'effetto dell'aderenza alla terapia ipolipemizzante con statine sul rischio di primo evento ischemico del cuore (ischemia miocardica, IM).

\* Corrispondenza:

Giovanni Corrao, Dipartimento di Statistica, Università degli Studi di Milano-Bicocca, via Bicocca degli Arcimboldi 8, Edificio U7, 20126 Milano, e-mail: giovanni.corrao@unimib.it

## Materiali e metodi

### Contesto

*I dati utilizzati per lo studio provengono dai database sanitari della Lombardia, regione in cui risiede circa il 16% della popolazione italiana.*

I dati utilizzati per lo studio provengono dai database sanitari della Lombardia, regione in cui risiede circa il 16% della popolazione italiana (circa 9 milioni di individui secondo il censimento del 2001). In Italia la popolazione usufruisce del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e in Lombardia è presente, sin dal 1997, un sistema di archivi elettronici che raccoglie informazioni dettagliate sull'utilizzo dei servizi sanitari e comprende:

- archivio della popolazione che riceve assistenza medica dal SSN (praticamente tutta la popolazione residente), relativo ai dati demografici e amministrativi;
- database delle dimissioni ospedaliere, relativo a tutte le ospedalizzazioni avvenute negli ospedali pubblici e privati della regione;
- database delle prescrizioni, relativi alle prescrizioni di farmaci rimborsabili dal SSN e ritirate dai pazienti nelle farmacie della regione.

Le diverse informazioni per ogni soggetto possono essere collegate utilizzando un codice identificativo univoco. Per preservare la privacy, in questo studio ciascun codice identificativo è stato convertito automaticamente in un codice anonimo, e il processo inverso è stato reso impossibile dall'eliminazione della tabella di conversione. I dettagli delle procedure impiegate sono riportati altrove [12].

### Studio di coorte e follow-up

La popolazione obiettivo è costituita da tutti gli assistiti dal SSN residenti in Lombardia di età  $\geq 18$  anni. Secondo i dati del censimento italiano del 2001, tale popolazione comprende 7.606.219 individui. Fra questi sono stati identificati i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di statine durante gli anni 2002-2003: la prima prescrizione è stata definita come prescrizione indice.

Per ottenere dati il più attinenti possibile all'obiettivo dello studio sono state escluse quattro categorie di pazienti:

- i pazienti ai quali è stato prescritto almeno un ipolipemizzante (per esempio, statine, fibrati, resine e niacina) entro i due anni precedenti la prescrizione indice, per limitare, per quanto possibile, l'inclusione ai nuovi trattati;
- i pazienti ospedalizzati per malattie cardiovascolari e/o quelli ai quali sono stati prescritti farmaci utilizzati per la cura dell'IM o dell'insufficienza cardiaca (per esempio, digitale e nitrati organici) nei due anni precedenti la prescrizione indice, per circoscrivere lo studio al solo contesto della prevenzione primaria;
- i pazienti che non hanno raggiunto almeno un anno di follow-up, per assicurare che l'esposizione alle statine sia avvenuta per un tempo sufficientemente prolungato;
- i pazienti che durante il primo anno dalla prescrizione indice hanno ricevuto solo una prescrizione di statine, poiché per questi pazienti potrebbe non essere stato indicato un trattamento farmacologico continuativo.

Ogni membro della coorte ha accumulato anni-persona di follow-up dalla data della prescrizione indice fino alla prima fra le date di (i) ricovero per IM (esito d'interesse) o per altra causa cardiovascolare, (ii) morte per qualsiasi causa, (iii) emigrazione o (iv) interruzione del follow-up (30 giugno 2007).

Data la mancanza di informazioni relative ai farmaci somministrati in regime di ricovero (si veda il paragrafo successivo), il periodo di osservazione è stato temporaneamente interrotto alla data di ammissione in ospedale per una causa non cardiovascolare e ripreso 10 giorni dopo la dimissione.

### Definizione dell'esposizione alle statine

Il tipo di farmaco, il dosaggio e il numero di confezioni prescritte a ogni membro della coorte durante il follow-up sono stati desunti dal database delle prescrizioni e utilizzati per misurare l'esposizione al farmaco d'interesse. Il periodo di copertura di ogni prescrizione è stato calcolato dal numero di compresse presenti in ogni confezione, assumendo un'indicazione terapeutica di una compressa al giorno [13,14]. Per le prescrizioni concomitanti si è ipotizzato che ogni individuo avesse completato la precedente confezione di statine prima di iniziare la successiva.

L'aderenza alla terapia con statine è stata valutata tramite il rapporto tra il numero cumulato di giorni nei quali il farmaco è stato disponibile e il numero di giorni totali di

follow-up (proporzione di giorni coperti, PDC) [15]. Questo indicatore è stato categorizzato in quattro gruppi:

- copertura molto bassa ( $\leq 25\%$ );
- copertura bassa (dal 26% al 50%);
- copertura intermedia (dal 51% al 75%);
- copertura elevata ( $> 75\%$ ).

## Identificazione dell'esito

Il database delle dimissioni ospedaliere è stato impiegato per identificare i membri della coorte che durante il follow-up hanno sperimentato almeno un'ospedalizzazione per IM. Sono stati utilizzati i criteri di diagnosi di IM del progetto MONICA della World Health Organization [16]. I codici includono infarto miocardico acuto (codice ICD-9 410), altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica (411) e/o codici concernenti la rivascolarizzazione coronarica (36.0-36.9). La prima tra le date di ospedalizzazione per una di queste cause è stata considerata la data di insorgenza dell'esito.

## Analisi statistica

Per stimare gli hazard ratio (HR) e i relativi intervalli di confidenza al 95% (IC 95%) dell'associazione tra esposizione alle statine e tempo di insorgenza dell'esito è stato interpolato un modello di regressione di Cox. Le variabili predittrici d'interesse sono le variabili dummy costruite secondo le categorie di PDC, utilizzando la prima categoria ( $PDC \leq 25\%$ ) come riferimento. Poiché l'esposizione cambia al trascorrere del tempo, la valutazione del suo effetto richiede che sia misurata cumulativamente nel tempo. A tal fine è stato interpolato un modello di Cox includente le variabili dummy espresse come variabili tempo-dipendenti. Grazie a questo approccio l'aderenza di ogni paziente è stata ricalcolata dall'inizio del follow-up fino al momento di insorgenza di ogni esito. L'HR associato a ciascuna categoria di PDC è stato stimato impiegando le informazioni di esposizione al momento di accadimento dell'esito, anziché il profilo di esposizione cumulato durante l'intero follow-up [17].

L'effetto dell'aderenza al trattamento con statine sul rischio di IM è stato misurato attraverso stime non corrette, corrette per età e sesso e totalmente corrette. Queste ultime sono state ricavate includendo nel modello età, sesso, tipo di statina alla prescrizione indice e uso concomitante di altri farmaci. I test sui trend lineari si sono basati sulla significatività statistica del coefficiente di regressione del PDC ottenuto attribuendo un punteggio alle corrispondenti categorie. Per valutare l'effetto congiunto dell'aderenza al trattamento con statine e dei trattamenti concomitanti, sono stati inclusi nel modello i termini di interazione e la loro significatività statistica è stata valutata attraverso il test di rapporto di verosimiglianze.

Per verificare la robustezza dei risultati sono state effettuate due analisi della sensibilità, valutando rispettivamente l'effetto di diverse categorizzazioni di aderenza e diversi criteri di censura sul rischio IM.

I dati sono stati analizzati utilizzando il pacchetto statistico SAS (versione 9.1). Per tutte le ipotesi sono stati considerati significativi valori di  $p < 0,05$  e test a due code.

---

*L'effetto dell'aderenza al trattamento con statine sul rischio di IM è stato misurato attraverso stime non corrette, corrette per età e sesso e totalmente corrette.*

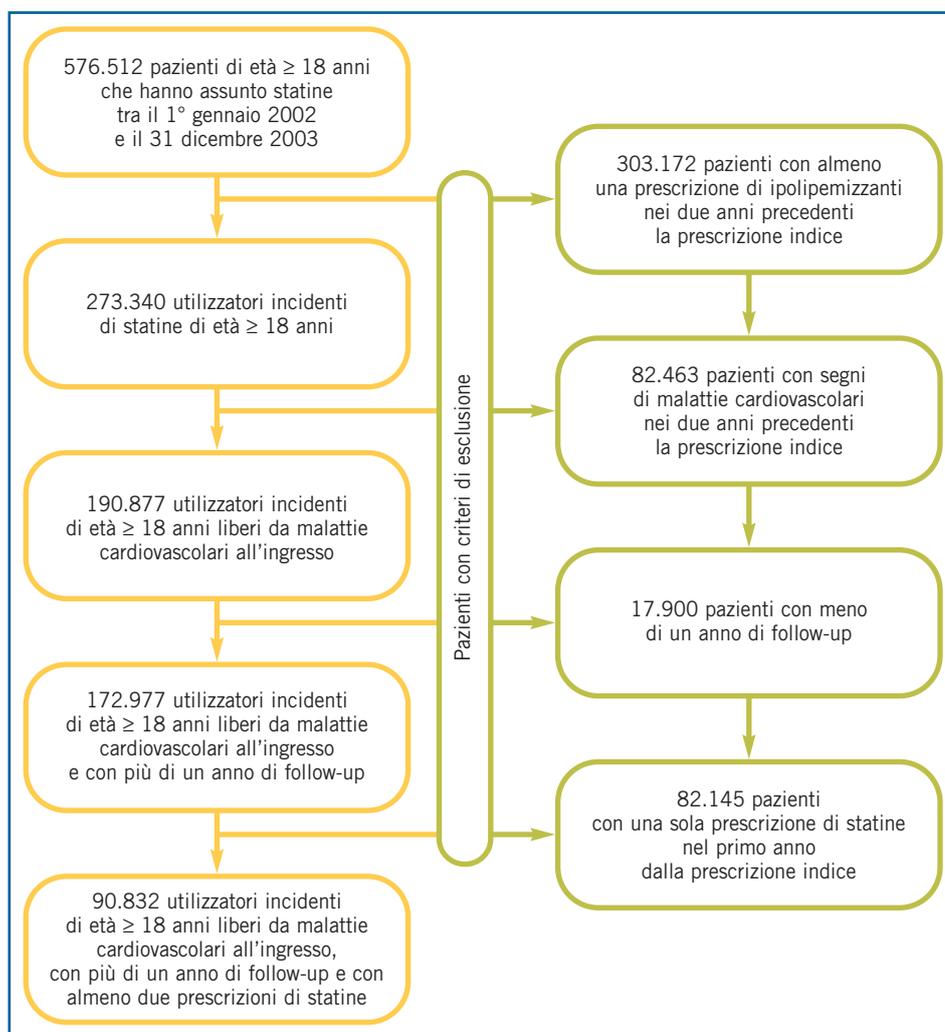
---

## Risultati

In Fig. 1 si può osservare la flow-chart che ha portato all'inclusione della coorte in studio. I 90.832 pazienti inclusi nello studio hanno accumulato 4.638.161 mesi-persona di follow-up (in media 51 mesi per paziente) e 2.040.480 mesi-persona di terapia con statine (in media il 44% del tempo di follow-up è risultato coperto dalla terapia). La coorte ha generato 1.480 eventi di IM, con un tasso d'incidenza di 38 casi per 10.000 anni-persona a rischio.

La Tab. 1 riporta alcune caratteristiche dell'intera coorte e delle categorie di aderenza alla terapia con statine. L'età media all'ingresso era di circa 62 anni e circa il 60% dei pazienti erano donne. La maggior parte dei pazienti è risultata inizialmente trattata con simvastatina o atorvastatina e ha ricevuto in concomitanza una terapia antipertensiva. Quasi il 60% dei pazienti ha avuto una copertura con statine molto bassa o bassa, mentre solo per 1 paziente su 5 la copertura con statine è risultata elevata. Rispetto ai

**Figura 1**  
Diagramma di flusso  
dei criteri di inclusione  
ed esclusione



**Tabella 1**  
Caratteristiche selezionate  
di pazienti inclusi  
per categorie di aderenza  
alla terapia con statine.  
Regione Lombardia,  
2002-2007

	Livello di aderenza*				
	Molto basso	Basso	Intermedio	Alto	Totale
<b>N. pazienti</b>	31.537 (34,7%)	22.544 (24,8%)	18.918 (20,8%)	17.833 (19,6%)	90.832 (100,0%)
<b>Età (anni), media (DS)</b>	60,6 (12,9%)	62,4 (10,4%)	62,6 (9,9%)	62,3 (9,7%)	61,8 (11,1%)
<b>Sesso maschile</b>	12.714 (40,3%)	8.416 (37,3%)	7.823 (41,4%)	7.978 (44,7%)	36.931 (40,7%)
<b>Terapia farmacologica di prima scelta</b>					
Atorvastatina	11.226 (35,6%)	7.341 (32,6%)	6.294 (33,3%)	6.659 (37,3%)	31.520 (34,7%)
Fluvastatina	3.027 (9,6%)	2.652 (11,8%)	2.393 (12,6%)	3.524 (19,8%)	11.596 (12,8%)
Pravastatina	5.220 (16,6%)	3.905 (17,3%)	3.231 (17,1%)	2.401 (13,5%)	14.757 (16,2%)
Simvastatina	12.064 (38,3%)	8.646 (38,4%)	7.000 (37,0%)	5.249 (29,4%)	32.959 (36,3%)
<b>Utilizzo di altri farmaci</b>					
Farmaci utilizzati per il diabete	4.315 (13,7%)	3.875 (17,2%)	4.026 (21,3%)	4.518 (25,3%)	16.734 (18,4%)
Farmaci utilizzati per l'ipertensione	21.420 (67,9%)	16.121 (71,5%)	14.252 (75,3%)	13.979 (78,4%)	65.772 (72,4%)
Glicosidi digitalici/nitrati organici	1.814 (5,8%)	1.358 (6,0%)	1.264 (6,7%)	1.468 (8,2%)	5.904 (6,5%)
Altri farmaci cardiaci	1.230 (3,9%)	903 (4,0%)	862 (4,6%)	867 (4,9%)	3.862 (4,3%)

\* Secondo la proporzione di giorni di osservazione coperti dal farmaco.

Le categorie sono le seguenti: copertura molto bassa ≤ 25%; copertura bassa dal 26% al 50%; copertura intermedia dal 51% al 75%; copertura elevata > 75%.

**Tabella 2**  
Effetti dell'aderenza alla terapia con statine e di altre caratteristiche del paziente sul rischio di ischemia miocardica. Regione Lombardia, 2002-2007

	HR (IC 95%)*		
	Grezzo	Parzialmente corretto	Totalmente corretto
<b>Livello di aderenza**</b>			
Molto basso	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)
Basso	0,86 (0,75-0,99)	0,86 (0,75-0,99)	0,85 (0,73-0,97)
Intermedio	0,90 (0,79-1,04)	0,86 (0,75-1,00)	0,81 (0,71-0,94)
Alto	0,97 (0,85-1,12)	0,91 (0,79-1,05)	0,81 (0,71-0,94)
Test sul trend (p)	0,9407	0,3203	0,0083
<b>Età (aumento di un anno)</b>		1,04 (1,03-1,04)	1,03 (1,02-1,03)
<b>Sesso (maschi vs femmine)</b>		3,12 (2,8-3,5)	2,94 (2,64-3,28)
<b>Terapia farmacologica di prima scelta</b>			
Atorvastatina			1,00 (riferimento)
Fluvastatina			0,95 (0,79-1,14)
Pravastatina			1,15 (0,99-1,34)
Simvastatina			1,02 (0,91-1,16)
<b>Utilizzo di altri farmaci</b>			
Farmaci utilizzati per il diabete			1,73 (1,55-1,94)
Farmaci utilizzati per l'ipertensione			1,80 (1,54-2,09)
Glicosidi digitalici/nitrati organici			3,23 (2,84-3,67)
Altri farmaci cardiaci			0,78 (0,63-0,98)
* Hazard ratio ottenuti interpolando un modello di Cox con hazard proporzionali. Le stime sono: non corrette (grezze); corrette per sesso ed età all'ingresso (parzialmente corrette); corrette per sesso, età all'ingresso, tipo di statina di prima scelta e utilizzo concomitante di altri farmaci (totalmente corrette).			
** Secondo la proporzione di giorni di osservazione coperti dal farmaco. Le categorie sono le seguenti: copertura molto bassa $\leq$ 25%; copertura bassa dal 26% al 50%; copertura intermedia dal 51% al 75%; copertura elevata > 75%.			

*I pazienti trattati inizialmente con simvastatina hanno mostrato un livello di aderenza molto basso, quelli trattati con fluvastatina un livello di aderenza più elevato.*

pazienti con copertura elevata, quelli con copertura molto bassa o bassa sono risultati leggermente più giovani e meno frequentemente trattati con antipertensivi, antidiabetici e altri farmaci cardiovascolari. I pazienti trattati inizialmente con simvastatina hanno mostrato un livello di aderenza molto basso, quelli trattati con fluvastatina un livello di aderenza più elevato.

La Tab. 2 mostra gli effetti dell'aderenza sul rischio di IM. Le stime grezze non corrette e parzialmente corrette non forniscono evidenza che l'aderenza influisca sull'esito. In contrasto, le stime totalmente corrette mostrano un trend significativo verso la diminuzione del rischio di IM al crescere dell'aderenza. Basandosi sul modello totalmente corretto, il rischio di IM aumenta con l'età, negli uomini e tra i pazienti con trattamenti concomitanti con farmaci antidiabetici, antipertensivi e farmaci utilizzati per l'insufficienza cardiaca. Non c'è evidenza che il tipo di statina somministrata come terapia iniziale influenzi la probabilità che l'esito in studio insorga. Non è stato osservato uno scostamento degno di nota dalla struttura moltiplicativa d'interazione. Pertanto, non si può escludere che l'effetto dell'aderenza sul rischio di IM abbia la stessa forza tra i pazienti che hanno fatto e coloro che non hanno fatto uso concomitante di farmaci per il diabete ( $p = 0,599$ ), per l'ipertensione ( $p = 0,866$ ) e per altre malattie cardiache ( $p = 0,425$ ), così come imposto nel modello totalmente aggiustato.

I risultati sono stati confermati modificando le categorie di aderenza. I pazienti con PDC > 90% hanno avuto una riduzione del rischio di IM del 21% rispetto a quelli con PDC < 20%. Inoltre, rispetto ai pazienti con PDC < 25%, quelli con PDC > 75% hanno avuto una riduzione del rischio di IM del 17% e del 14% quando le osservazioni sono state troncate rispettivamente alla data di ospedalizzazione per qualsiasi causa e alla data di ospedalizzazione per malattia cardiovascolare.

## Discussione e conclusioni

Questo studio osservazionale di coorte con base di popolazione conferma che l'aderenza alla terapia con statine è scarsa nella pratica clinica corrente e suggerisce che circa 1 esito ischemico su 5 potrebbe essere evitato ottimizzando l'aderenza alla terapia. Dal nostro studio si evince che la prescrizione iniziale non è stata seguita da nessun'altra prescrizione di statine in circa il 50% dei nuovi trattati (Fig. 1). Inoltre, in media

---

*Le statine riducono l'incidenza di infarto miocardico ricorrente acuto e i decessi tra i pazienti che hanno avuto un infarto miocardico acuto.*

---

solo il 44% della finestra temporale di osservazione è stata coperta dalla terapia con statine. Infine, quasi il 60% dei pazienti inclusi ha utilizzato statine per meno del 50% della finestra temporale di osservazione. Questi risultati confermano quelli di precedenti studi che concordano sul dato che la terapia iniziale con statine è frequentemente abbandonata dopo pochi mesi dal suo inizio [13,14,18-20]. D'altra parte, una recente metanalisi riporta che 6 pazienti su 10 possono interrompere la terapia con statine nei primi 6 mesi dall'inizio del trattamento [21].

La riduzione degli eventi ischemici non fatali riscontrata nel nostro studio è paragonabile a quella riportata in letteratura [8]. Le statine riducono l'incidenza di infarto miocardico ricorrente acuto e i decessi tra i pazienti che hanno avuto un infarto miocardico acuto [1,3,22,23], così come la mortalità tra i pazienti senza indicazioni di malattie cardiovascolari [22]. Il beneficio è stato evidenziato in studi clinici che hanno reclutato soggetti con e senza malattie cardiovascolari pregresse [24,25]. D'altronde, sintetizzando le evidenze accumulate dagli studi di coorte e da quelli randomizzati, è stata osservata una riduzione relativa del rischio IM molto simile a quella del nostro studio [8]. Infine, è stata riportata una riduzione del rischio di malattia coronarica del 18% per i pazienti con alta aderenza alle statine (> 80%) confrontati con i soggetti con aderenza < 20% [26].

Non è chiaro se la dimensione dell'effetto riportato nei diversi trial differisca a causa delle caratteristiche dei trial stessi o perché le diverse statine abbiano diversi effetti. Il risultato dello studio PROVE IT-TIMI 22 suggerisce che l'atorvastatina potrebbe apportare maggiori benefici [27]. Nel nostro contesto, rappresentativo della pratica clinica corrente, sono stati osservati effetti molto simili per le quattro statine indagate. Risultati paragonabili ai nostri sono stati recentemente riportati nella prevenzione secondaria nei pazienti anziani [28]. Abbiamo comunque osservato che i pazienti inizialmente trattati con pravastatina o simvastatina hanno una più bassa aderenza, probabilmente perché ci si attende una più alta incidenza di effetti collaterali nei pazienti trattati con agenti di vecchia generazione.

Poiché i dati sull'insorgenza degli eventi sono stati desunti dagli archivi di ospedalizzazione, le nostre conclusioni si riferiscono solo agli eventi non fatali. In ogni caso, dato che non vi è evidenza di un effetto eterogeneo della statina sul rischio di eventi coronarici fatali e non fatali [29], la selezione degli eventi non fatali non dovrebbe influenzare la validità delle stime.

Questo studio è unico sotto diversi aspetti.

- Primo: è basato su un sistema di archivi elettronici che gestisce il SSN, organizzato in modo tale da permettere la conduzione di ampie indagini con base di popolazione.
- Secondo: l'esposizione desunta dal database sulle prescrizioni farmaceutiche permette di ottenere dati di elevata qualità. Infatti, i database di questo tipo sono risultati accurati e completi, probabilmente per la loro importanza nel rimborso delle farmacie da parte del SSN, e forse perché l'errata compilazione delle ricette potrebbe avere conseguenze legali [30].
- Terzo: i pazienti sono stati identificati dal momento della loro prima prescrizione di statina ed è nota la sequenza completa di prescrizioni di ipolipemizzanti ritirati da quella data.
- Quarto: siamo stati in grado di identificare i pazienti che non avevano segni pregressi di malattie cardiovascolari, per cui i nostri risultati devono essere specificamente interpretati in un contesto di prevenzione cardiovascolare primaria.
- Quinto: i pazienti seguiti per meno di un anno sono stati esclusi perché è stato ripetutamente mostrato che l'efficacia delle statine nella prevenzione cardiovascolare può richiedere molto tempo prima di diventare evidente [8,26].
- Infine, l'analisi della sensibilità ha rivelato la robustezza dei nostri risultati considerando sia categorizzazioni alternative di aderenza sia diversi criteri di troncamento dell'osservazione.

Nonostante ciò, qualche forma di incertezza sistematica deve essere considerata nell'interpretazione dei nostri risultati.

A causa delle normative sulla privacy, i record medici non sono stati disponibili per le analisi. Uno studio del nostro gruppo ha documentato un valore predittivo positivo dell'88% quando le diagnosi di IM desunte dai database dei ricoveri vengono confrontate

con quelle desunte dal locale registro di popolazione degli eventi cardiovascolari [31]. La valutazione della continuità delle statine nel presente studio è basata sulle informazioni relative alle prescrizioni dei farmaci d'interesse [32]. Questo metodo tuttavia assume che la proporzione di giorni coperti da ogni prescrizione corrisponda alla proporzione di giorni di utilizzo del farmaco. Una lieve e insignificante differenza tra il numero di pillole desunte dal database delle prescrizioni e quelle realmente assunte è stata riportata da una recente analisi relativa alla continuità della terapia con statine [33]. Inoltre, i dati sulla storia di prescrizione hanno mostrato una buona consistenza con altre misure di compliance, livello di farmaco nel sangue ed effetto clinico del farmaco [34]. Nonostante tali rassicuranti evidenze, non possiamo escludere che i nostri risultati siano totalmente esenti da misclassificazione. La misclassificazione sia dell'esito sia dell'esposizione in studio è comunque attesa essere non differenziale, cioè indipendente dallo stato di esposizione (e dall'esito). Ciò implica che anche tali fonti d'incertezza possano influenzare le nostre stime verso quelle attese sotto l'ipotesi nulla (indipendenza tra esposizione ed esito) [35].

Poiché nel nostro studio l'assegnazione alla terapia con statine non è stata randomizzata, i risultati potrebbero essere affetti da confondimento. Infatti, la riduzione nel rischio di IM associata alla crescente aderenza alla terapia con statine potrebbe essere stata generata dalle caratteristiche cliniche del paziente, quali la severità dell'iperlipidemia, il grado di controllo lipidico, la presenza di comorbidità e fattori di rischio cardiovascolari, nonché la loro correzione con trattamenti concomitanti. Abbiamo cercato di limitare il confondimento aggiustando le stime per cotrattamenti cardiovascolari. Ciò ha permesso alla relazione tra aderenza ed evento di emergere anche dopo risultati inizialmente negativi, suggerendo che l'effetto di almeno alcuni confondenti rilevanti sia stato realmente colto e aggiustato.

Inoltre, il confondimento da indicazione potrebbe sovrastimare l'effetto protettivo dell'aderenza qualora i pazienti con prognosi migliore fossero trattati più intensamente. Al contrario, è stato riportato che i pazienti a più alto rischio cardiovascolare, per esempio quelli con iperlipidemia grave, e i pazienti con un profilo clinico peggiore sono più frequentemente aderenti al trattamento rispetto ai soggetti con un basso rischio cardiovascolare [19]. Ciò suggerisce che l'effetto protettivo dell'aderenza alla terapia con statine sul rischio di IM potrebbe essere più forte di quello stimato nel nostro studio.

Tuttavia, l'effetto del confondimento residuo causato dall'incompleta e imprecisa misurazione delle covariate, o dai confondenti non misurati, non può essere escluso. Per esempio, pazienti con bassa aderenza potrebbero avere altre caratteristiche che contribuiscono a esiti peggiori, includendo disfunzioni cognitive, depressione e comportamenti associati a rischi per la salute [36,37]. D'altra parte, è stato recentemente mostrato che l'effetto di confondenti non misurati difficilmente ha intensità sufficiente per annullare, o addirittura invertire, la relazione tra aderenza alla terapia con statine e rischio di malattia coronarica [19].

Per concludere, il nostro studio sui pattern di utilizzo di farmaci nella pratica clinica corrente offre ulteriori evidenze a sostegno dell'ipotesi che l'aderenza alla terapia con statine riduca il rischio di IM non fatale.

---

*Pazienti con bassa aderenza potrebbero avere altre caratteristiche che contribuiscono a esiti peggiori, includendo disfunzioni cognitive, depressione e comportamenti associati a rischi per la salute.*

---

## Ringraziamenti

Questo studio è stato finanziato dal sussidio dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (porzione "Fondo d'Ateneo per la Ricerca", anno 2008).

## Bibliografia

- [1] Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- [2] West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996;348(9038):1339-42.
- [3] The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-57.
- [4] Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with av-

- erage cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20):1615-22.
- [5] Farmer JA, Gotto AM Jr. The Heart Protection Study: expanding the boundaries for high-risk coronary disease prevention. *Am J Cardiol* 2003;92(1A):3i-9i.
- [6] Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al; Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(13):1711-8.
- [7] Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376.
- [8] Murphy MJ, Wei L, Watson AD, MacDonald TM. "Real-life" reduction in cholesterol with statins, 1993 to 2002. *Br J Clin Pharmacol* 2008;65(4):587-92.
- [9] Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;326(7404):1423.
- [10] Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288(4):462-7.
- [11] Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288(4):455-61.
- [12] Corrao G, Cesana G, Merlino L. Pharmacoepidemiological research and the linking of electronic healthcare databases available in the Italian region of Lombardy. *BioMedical Statistics Clinical Epidemiology* 2008;2:117-25.
- [13] Poluzzi E, Strahinja P, Lanzoni M, et al. Adherence to statin therapy and patients' cardiovascular risk: a pharmacoepidemiological study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(4):425-32.
- [14] Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Korhonen MJ, et al. Long-term persistence with statin therapy: a nationwide register study in Finland. *Clin Ther* 2008;30 Pt 2:2228-40.
- [15] 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.
- [16] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994;90(1):583-612.
- [17] Marubini E, Valsecchi MG. *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*. Chichester: John Wiley & Sons, 1995.
- [18] Caspard H, Chan AK, Walker AM. Compliance with a statin treatment in a usual-care setting: retrospective database analysis over 3 years after treatment initiation in health maintenance organization enrollees with dyslipidemia. *Clin Ther* 2005; 27(10):1639-46.
- [19] Perreault S, Blais L, Lamarre D, et al. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients for primary and secondary prevention. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59(5):564-73.
- [20] Vinker S, Shani M, Baevsky T, Elhayany A. Adherence with statins over 8 years in a usual care setting. *Am J Manag Care* 2008;14(6):388-92.
- [21] Liberopoulos EN, Florentin M, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opin Drug Saf* 2008;7(6):717-25.
- [22] Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009;169(3):260-8.
- [23] Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.
- [24] Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360(9326):7-22.
- [25] Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al; PROSPER study group. PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360(9346): 1623-30.
- [26] Perreault S, Dragomir A, Blais L, et al. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(10):1013-24.
- [27] Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, et al; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(8):1405-10.
- [28] Zhou Z, Rahme E, Abrahamowicz M, et al. Effectiveness of statins for secondary prevention in elderly patients after acute myocardial infarction: an evaluation of class effect. *CMAJ* 2005;172(9):1187-94.
- [29] Strom BL. Overview of automated databases in pharmacoepidemiology. In: Strom BL (ed). *Pharmacoepidemiology*. 3<sup>rd</sup> Ed. New York, NY: John Wiley & Sons, 2000:219-22.
- [30] LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282(24):2340-6.
- [31] Corrao G, Zambon A, Nicotra F, et al. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas* 2007;57(3):315-24.
- [32] Abughosh SM, Kogut SJ, Andrade SE, Larrat P, Gurwitz JH. Persistence with lipid-lowering therapy: influence of the type of lipid-lowering agent and drug benefit plan option in elderly patients. *J Manag Care Pharm* 2004;10(5):404-11.

- 
- [33] Lee JK, Grace KA, Foster TG, et al. How should we measure medication adherence in clinical trials and practice? *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(4):685-90.
- [34] Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997;50(1):105-16.
- [35] Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol* 1977;105(5):488-95.
- [36] Stilley CS, Sereika S, Muldoon MF, Ryan CM, Dunbar-Jacob J. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med* 2004;27(2):117-24.
- [37] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.

## Trend temporali nell'uso di farmaci antipertensivi negli Stati Uniti

Delaney JA, McClelland RL, Furberg CD, et al.  
**Time trends in the use of anti-hypertensive medications: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.**  
*Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;18(9):826-32.

L'ipertensione non controllata è una potenziale causa dell'aumento di mortalità e morbilità cardiovascolare. È stimato che circa metà dei decessi dovuti a malattie coronariche può essere attribuita a uno scarso controllo della pressione sanguigna. Per trattare l'ipertensione vengono utilizzate differenti classi di farmaci. Le linee guida si sono evolute nel tempo, soprattutto per quanto riguarda l'agente ipertensivo raccomandato come farmaco di prima scelta. Precedenti report hanno suggerito che nuove evidenze sull'efficacia comparativa di differenti classi di farmaci provenienti da trial randomizzati controllati (RCT) non sempre comportano un cambiamento nelle decisioni che il medico deve intraprendere in relazione alla scelta della terapia antipertensiva di prima linea.

L'obiettivo dello studio era valutare l'associazione tra l'evidenza emersa nel dicembre 2002 dall'*Anti-hypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) e l'uso di trattamenti antipertensivi in una coorte multi-etnica.

Il *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis* (MESA) è uno studio di coorte prospettico che ha coinvolto 6.814 individui adulti di quattro gruppi etnici differenti. Sono stati

effettuati quattro esami alle seguenti date: il basale, tra luglio 2000 e aprile 2002; il primo esame al follow-up (visita 2), tra settembre 2002 e gennaio 2004 (circa 24 mesi); il secondo esame (visita 3), tra marzo 2004 e luglio 2005 (circa 18 mesi); il terzo esame (visita 4), tra settembre 2005 e giugno 2007 (circa 18 mesi). Erano esclusi dallo studio gli utilizzatori di terapie antipertensive al basale. Sono stati analizzati i cambiamenti temporali nelle classi di trattamento riportati come prevalenza di nuovi utilizzatori delle varie cure antipertensive.

Dopo l'esclusione degli individui in terapia antipertensiva al basale, al 32% dei nuovi utilizzatori di farmaci antipertensivi è stato prescritto un diuretico alla visita 2. La pubblicazione dello studio ALLHAT è stata associata a un conseguente aumento della proporzione di nuovi utilizzatori che assumevano diuretici in visita 3 rispetto alla visita 2 (rischio relativo [RR] 1,31; IC 95% 1,09-1,59). Dopo il report tratto dall'ALLHAT, la proporzione di utilizzatori di diuretici alla visita 3 è aumentata al 44% (inizio dell'assunzione nel 2004) e al 39% alla visita 4 (inizio nel 2005). Questo aumento nella prevalenza d'uso di diuretici tra i nuovi utilizzatori di trattamenti antipertensivi è diminuita leggermente, ma poteva essere ancora individuato alla visita 4, sempre rispetto alla visita 2 (RR 1,28; IC 95% 1,04-1,57). I risultati sono illustrati nelle **Tabb. 1-3**. Questo studio indica che la diffusione dei risultati di RCT e la conseguente revisione delle linee guida cliniche possono influenzare la scelta del tipo di trattamento di prima linea in una coorte multi-etnica su base di popolazione. Gli autori del presente studio asseriscono che è comunque importante assicurare che il trend post-ALLHAT,

**Tabella 1** Prevalenza di utilizzo dei farmaci antipertensivi e valori registrati di pressione arteriosa per uomini/donne e utilizzatori/nuovi utilizzatori alle visite 1 e 2 (dati tratti dal *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)

	Donne		Uomini	
	Utilizzatori (N = 989)	Nuovi utilizzatori (N = 224)	Utilizzatori (N = 875)	Nuovi utilizzatori (N = 217)
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	133,9	131,2	129,2	126,6
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	69,5	68,4	73,5	72,9
<b>Antipertensivi</b>				
ACE-I (%)	35,8	26,3	47,2	48,8
CCB (%)	37,7	17,0	36,0	14,3
Diuretici (%)	53,3	37,5	38,1	24,9
Beta-bloccanti (%)	33,5	34,8	30,1	27,7
Vasodilatatori (%)	4,3	1,3	22,1	10,6
Numero di classi di farmaci antipertensivi	1,65	1,17	1,73	1,26
Utilizzatori di più farmaci (%)	44,3	0	45,5	0

Legenda: ACE-I = ACE-inibitori; CCB = bloccanti i canali del calcio.

\* Corrispondenza:

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

**Tabella 2** Confronto della proporzione di utilizzo per classi di farmaci tra i nuovi utilizzatori di antipertensivi a ogni visita, nell'ambito dei partecipanti che completavano tutte e quattro le visite previste dallo studio\* (dati tratti dal *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)

	Visita 2 (tutti i partecipanti)	Visita 3**	Visita 4
<b>Numero di nuovi utilizzatori (%)</b>	359	278	241
ACE-I	130 (36%)	83 (30%)	78 (32%)
CCB	56 (16%)	44 (16%)	37 (15%)
Diuretici	115 (32%)	122 (44%)	93 (39%)
Beta-bloccanti	109 (30%)	89 (32%)	80 (33%)
Vasodilatatori	20 (6%)	18 (6%)	14 (6%)
<b>Donne, numero di nuovi utilizzatori (%)</b>	183	145	119
ACE-I	46 (25%)	41 (28%)	34 (29%)
CCB	30 (16%)	21 (14%)	21 (18%)
Diuretici	72 (39%)	67 (46%)	48 (40%)
Beta-bloccanti	61 (33%)	51 (35%)	38 (32%)
Vasodilatatori	3 (2%)	0 (0%)	2 (2%)
<b>Uomini, numero di nuovi utilizzatori (%)</b>	176	133	122
ACE-I	84 (48%)	42 (32%)	44 (36%)
CCB	26 (15%)	23 (17%)	16 (13%)
Diuretici	43 (24%)	55 (41%)	45 (37%)
Beta-bloccanti	48 (27%)	38 (29%)	42 (34%)
Vasodilatatori	17 (10%)	18 (14%)	12 (10%)

\* Nelle Tab. 2 e 3 il numero dei partecipanti è inferiore per una perdita al follow-up dopo la visita 2.

\*\* Questi sono i primi nuovi utilizzatori post-ALLHAT.

Legenda: ACE-I = ACE-inibitori; CCB = bloccanti i canali del calcio.

**Tabella 3** Rischi relativi (RR) dei partecipanti che assumevano classi differenti di farmaci confrontando i nuovi utilizzatori alle visite 3 e 4 (post-ALLHAT) con i nuovi utilizzatori alla visita 2 (pre-ALLHAT) (dati tratti dal *Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*)

	Donne		Uomini	
	RR aggiustato*	IC 95%	RR aggiustato*	IC 95%
<b>Visita 3 vs visita 2 (N = 5.492)</b>				
ACE-I	1,03	0,72-1,45	0,64	0,49-0,84
CCB	0,88	0,53-1,47	1,25	0,78-2,02
Diuretici	1,09	0,86-1,38	1,65	1,21-2,25
Beta-bloccanti	0,97	0,72-1,31	0,92	0,66-1,30
<b>Visita 4 vs visita 2 (N = 5.033)</b>				
ACE-I	1,12	0,78-1,61	0,74	0,57-0,97
CCB	0,98	0,59-1,63	1,00	0,53-1,75
Diuretici	1,08	0,82-1,42	1,48	1,06-2,08
Beta-bloccanti	0,80	0,58-1,10	1,13	0,80-1,58

\* Aggiustato per età, etnia, pressione arteriosa sistolica e diastolica al basale, tolleranza al glucosio, diabete e numero di classi di farmaci.

Legenda: ACE-I = ACE-inibitori; CCB = bloccanti i canali del calcio.

verso un aumentato trattamento di prima linea con diuretici a basse dosi nei pazienti di sesso maschile, venga mantenuto.

### Aderenza ottimale alla terapia con agenti antipertensivi e riduzione del rischio di insufficienza cardiaca

Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A.

**Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure.**

J Intern Med 2009;266(2):207-18.

Le malattie cardiovascolari sono responsabili dei costi elevati di utilizzo delle risorse sanitarie nei Paesi più industrializzati. L'insufficienza cardiaca cronica (*Chronic Heart Failure*, CHF) è un grave problema di salute pubblica ed è ampiamente prevenibile, prima di tutto attraverso il controllo della pressione arteriosa e di altri fattori di rischio vascolari quali diabete, dislipidemia e obesità. Durante gli ultimi 10 anni vi sono stati significativi cambiamenti nella gestione di CHF. Questi miglioramenti si sono concentrati su una parte di popolazione che aveva una funzione sistolica ridotta, corrispondente a circa il 50-75% del totale dei pazienti con CHF.

L'ipertensione rappresenta il più potente fattore di rischio modificabile per CHF. L'utilizzo di ACE-inibitori riduce il rischio di CHF del 18% a confronto con il placebo. Gli effetti di questi farmaci non differiscono significativamen-

te da quelli di diuretici o beta-bloccanti. D'altronde, non si è evidenziato un chiaro effetto dei bloccanti i canali del calcio (CCB) o dei regimi terapeutici caratterizzati da bassi target di pressione arteriosa. Inoltre, a confronto con i regimi standard, i bloccanti il recettore dell'angiotensina (ARB) riducono il rischio di CHF del 16%. Nonostante tutte le evidenze disponibili, sussiste ancora una discrepanza tra le raccomandazioni delle linee guida e la pratica clinica. La non aderenza alla terapia con gli agenti antipertensivi (AH) contribuisce fortemente a tale discrepanza e rappresenta un fattore di rischio prevenibile di morbilità e mortalità cardiovascolare.

Non è noto l'impatto dei cambiamenti nei pattern di utilizzo di agenti antipertensivi sulla CHF. Lo scopo di questo studio, su base di popolazione, è stato valutare a quali differenti pattern di utilizzo di AH sia associata l'occorrenza di CHF.

È stata costituita una coorte di 82.320 pazienti impiegando il database *Régie de l'assurance maladie du Québec*. Erano idonei per lo studio i pazienti con le seguenti caratteristiche: età compresa tra 45 e 85 anni, nessuna storia di malattie cardiovascolari e trattamento recente con AH tra il 1999 e il 2004. Per studiare l'insorgenza della CHF è stato applicato un disegno caso-controllo innestato. Ogni caso di CHF è stato appaiato per età e durata del fol-

low-up fino a un massimo di 15 controlli selezionati casualmente. Il livello di aderenza è stato riportato come *Medication Possession Ratio* (MPR). Sono stati impiegati i modelli di regressione logistica condizionale per stimare il rate ratio (RR) di CHF aggiustato per differenti covariate. L'età media dei pazienti era pari a 65 anni; il 37% erano uomini; l'8% diabetici, il 19% dislipidemic; il tempo medio di follow-up era di 2,7 anni.

Un livello elevato di aderenza alla terapia (95%) con AH, confrontato con un livello basso di aderenza (60%), era associato a una riduzione supplementare di eventi CHF (RR 0,89; IC 95% 0,80-0,99) (Tab. 4). I fattori di rischio per CHF erano: assistenza sociale, diabete, dislipidemia, alto score per malattie croniche e sviluppo di una condizione cardiovascolare patologica durante il follow-up.

Questo studio mostra che, in prevenzione primaria, una buona aderenza al trattamento con agenti antipertensivi si associa a una riduzione significativa del rischio di CHF; tuttavia, per ottimizzare i benefici, l'aderenza alla terapia farmacologica necessita di essere ulteriormente migliorata perché è un fattore chiave per determinare il successo di diversi approcci terapeutici. Di conseguenza, maggiore attenzione dovrebbe essere riservata alla valutazione dell'aderenza farmacologica, che andrebbe contemplata nella pratica clinica.

**Tabella 4** Rate ratio (RR)\* per l'insufficienza cardiaca

	RR (IC 95%)	
	Casi insorti al primo anno di follow-up e loro controlli	Casi insorti dopo il primo anno di follow-up e loro controlli
Aderenza agli agenti antipertensivi		
< 80%	Riferimento	Riferimento
≥ 80%	1,04 (0,85-1,29)	0,89 (0,80-0,99)
Sesso (uomini vs donne)	0,94 (0,81-1,08)	1,06 (0,97-1,16)
Assistenza sociale (sì vs no)	1,72 (1,34-2,20)	1,34 (1,14-1,58)
Monoterapia	Riferimento	Riferimento
Doppia terapia	1,77 (1,51-2,08)	1,36 (1,24-1,49)
Tripla terapia	2,18 (1,42-3,34)	1,77 (1,51-2,07)
Malattie coronariche al follow-up (vs no)	7,42 (5,79-9,52)	4,15 (3,60-4,77)
Malattie cerebrovascolari al follow-up (vs no)	3,76 (2,25-6,28)	2,47 (1,90-3,19)
Arteriopatia periferica al follow-up (vs no)	4,52 (2,52-8,12)	1,82 (1,29-2,58)
Altri eventi cardiovascolari al follow-up (vs no)	6,05 (4,69-7,81)	3,70 (3,22-4,25)
Eventi cardiovascolari ≥ 2 (vs no)	19,57 (19,57-33,36)	7,66 (6,80-8,64)
No diabete	Riferimento	Riferimento
Diabete diagnosticato e non trattato	1,19 (0,85-1,67)	1,10 (0,92-1,31)
Trattamenti recenti per diabete mellito	1,71 (1,23-2,37)	1,75 (1,31-2,33)
Aderenza agli agenti antidiabetici < 80%	3,69 (2,42-5,63)	1,96 (1,57-2,44)
Aderenza agli agenti antidiabetici ≥ 80%	1,66 (1,21-2,27)	2,03 (1,76-2,34)
No dislipidemia	Riferimento	Riferimento
Dislipidemia diagnosticata e non trattata	0,47 (0,27-0,83)	0,89 (0,69-1,14)
Trattamenti recenti per dislipidemia	0,95 (0,77-1,69)	1,43 (1,22-1,66)
Aderenza agli agenti ipolipemizzanti < 80%	0,90 (0,60-1,34)	0,97 (0,83-1,14)
Aderenza agli agenti ipolipemizzanti ≥ 80%	0,67 (0,51-0,88)	0,76 (0,68-0,86)
Malattie respiratorie (sì vs no)	1,69 (1,43-2,00)	1,80 (1,63-1,97)
Farmaci antidepressivi (sì vs no)	1,12 (0,89-1,40)	1,07 (0,94-1,21)
Farmaci ansiolitici (sì vs no)	1,25 (1,08-1,44)	1,16 (1,05-1,28)
Score per malattie croniche (≥ 4 vs < 4)	1,85 (1,54-2,22)	2,16 (1,95-2,41)

\* Il modello è stato aggiustato per differenti covariate.

## Correlazione tra tiazolidinedioni e fratture in uomini e donne

Dormuth CR, Carney G, Carleton B, Bassett K, Wright JM.

### Thiazolidinediones and fractures in men and women.

Arch Intern Med 2009;169(15):1395-402.

Le fratture rappresentano una causa importante di morbidità e mortalità, richiedono cure sanitarie adeguate e determinano un elevato costo sociale. I pazienti con diabete di tipo 2, malgrado abbiano una densità ossea maggiore, sembrano presentare un rischio più alto di fratture e cadute. Fattori associati alla patologia diabetica o alle terapie per contrastarla potrebbero aumentare effettivamente il rischio di fratture. Sebbene sia stato argomentato che l'uso di farmaci ipoglicemizzanti possa ridurre l'associazione tra diabete e fratture, una recente metanalisi

di trial randomizzati sui tiazolidinedioni (TZD) (inibitori del recettore PPAR [*Peroxisome Proliferator-Activated Receptor*]-gamma), rosiglitazone e pioglitazone, concludeva che questi farmaci raddoppiano il rischio nelle donne, ma non negli uomini. Studi osservazionali hanno anch'essi mostrato una correlazione tra utilizzo di TZD e fratture. Uno studio condotto sul database inglese di Medicina Generale ha rilevato un aumentato rischio di fratture associato all'esposizione a rosiglitazone e pioglitazone.

Poiché un altro studio osservazionale ha dimostrato questo effetto a carico dei TZD, ma non della metformina, si è ipotizzato che esso dipenda da un'azione diretta dei TZD sul metabolismo osseo. Studi sull'uomo dovrebbero quindi dimostrare che questa classe di farmaci può diminuire la formazione di tessuto osseo e/o accelerarne la perdita. È stato effettuato uno studio prospettico di coorte su 84.339 pazienti nella Columbia Britannica (Canada) che avessero iniziato il trattamento con un TZD o una sulfoni-

**Tabella 5** Hazard ratio (HR) per le fratture associate al trattamento con tiazolidinedioni o sulfoniluree in pazienti diabetici (1998-2007)

Gruppi e tipologie di fratture	Tiazolidinedioni		Pioglitazone		Rosiglitazone	
	HR aggiustato (IC 95%)	p	HR aggiustato (IC 95%)	p	HR aggiustato (IC 95%)	p
<b>Uomini e donne</b>						
<b>Periferiche – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,28 (1,10-1,48)	0,001	1,68 (1,36-2,08)	< 0,001	1,09 (0,91-1,32)	0,34
< 1	1,14 (0,92-1,42)	0,22	1,58 (1,16-2,14)	0,004	0,95 (0,72-1,25)	0,72
1-< 2	1,31 (0,97-1,77)	0,07	1,51 (0,94-2,40)	0,09	1,23 (0,85-1,77)	0,27
> 2	1,48 (1,15-1,90)	0,002	2,01 (1,39-2,91)	< 0,001	1,25 (0,90-1,73)	0,19
<b>Tutte – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,28 (1,12-1,45)	< 0,001	1,51 (1,25-1,84)	< 0,001	1,17 (1,00-1,37)	0,053
< 1	1,12 (0,92-1,35)	0,25	1,51 (1,15-1,98)	0,003	0,94 (0,74-1,20)	0,617
1-< 2	1,31 (1,01-1,70)	0,04	1,31 (0,85-2,02)	0,22	1,33 (0,98-1,81)	0,071
> 2	1,55 (1,24-1,93)	< 0,001	1,69 (1,19-2,42)	0,004	1,47 (1,12-1,93)	0,006
<b>Uomini</b>						
<b>Periferiche – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,20 (0,96-1,50)	0,10	1,61 (1,18-2,20)	0,003	1,00 (0,75-1,34)	0,98
< 1	1,17 (0,86-1,58)	0,32	1,61 (1,05-2,47)	0,03	0,96 (0,64-1,43)	0,83
1-< 2	1,21 (0,75-1,93)	0,44	1,39 (0,67-2,85)	0,37	1,15 (0,65-2,05)	0,63
> 2	1,26 (0,85-1,88)	0,25	1,79 (1,03-3,10)	0,04	0,98 (0,57-1,69)	0,94
<b>Tutte – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,15 (0,95-1,40)	0,14	1,36 (1,03-1,81)	0,033	1,04 (0,82-1,32)	0,73
< 1	1,09 (0,84-1,42)	0,52	1,44 (0,99-2,11)	0,06	0,93 (0,66-1,30)	0,67
1-< 2	1,16 (0,77-1,74)	0,48	1,00 (0,49-2,04)	< 0,99	1,28 (0,80-2,04)	0,30
> 2	1,27 (0,91-1,79)	0,16	1,49 (0,89-2,48)	0,13	1,08 (0,69-1,70)	0,72
<b>Donne</b>						
<b>Periferiche – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,34 (1,10-1,64)	0,004	1,77 (1,32-2,38)	< 0,001	1,17 (0,91-1,50)	0,22
< 1	1,12 (0,83-1,51)	0,48	1,56 (1,01-2,41)	0,04	0,94 (0,63-1,38)	0,74
1-< 2	1,41 (0,96-2,07)	0,08	1,64 (0,89-3,03)	0,12	1,29 (0,80-2,08)	0,29
> 2	1,67 (1,21-2,32)	0,002	2,29 (1,39-3,77)	0,001	1,46 (0,97-2,19)	0,07
<b>Tutte – Durata dell'esposizione (anni)</b>						
Qualsiasi	1,40 (1,18-1,67)	< 0,001	1,70 (1,30-2,23)	< 0,001	1,29 (1,04-1,59)	0,02
< 1	1,14 (0,87-1,49)	0,35	1,61 (1,09-2,36)	0,02	0,94 (0,67-1,33)	0,74
1-< 2	1,46 (1,04-2,04)	0,03	1,64 (0,95-2,82)	0,07	1,38 (0,91-2,07)	0,13
> 2	1,82 (1,36-2,44)	< 0,001	1,95 (1,19-3,20)	0,008	1,82 (1,29-2,56)	0,001

Gli HR sono stati aggiustati per età, sesso, reddito familiare e i seguenti eventi incorsi nei 5 anni di follow-up dalla data indice: angina, ipertensione, infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca congestizia, ictus ischemico, attacchi ischemici transitori, malattia vascolare periferica, patologie renali ed epatiche, osteoartrite e test di determinazione della densità minerale.

Le seguenti covariate sono state misurate e aggiustate nel primo anno dall'inizio del trattamento: score di comorbidità, esposizione a nitrati, bifosfonati, digossina, spironolattone, beta-bloccanti, bloccanti i canali del calcio, clopidogrel, inibitori della ciclossigenasi-2, benzodiazepine e steroidi orali.

Il valore di p deriva dai modelli di regressione del rischio proporzionale di Cox.

lurea. L'end-point primario era la differenza di incidenza di fratture periferiche negli uomini e nelle donne nei due gruppi terapeutici. L'associazione tra uso di TZD e fratture è stata esaminata utilizzando i modelli multivariati-aggiustati di Cox.

L'età media dei pazienti era di 59 anni; il 43% era costituito da donne. In questa coorte, in entrambi i sessi, il trattamento con TZD era associato a un aumento del rischio di fratture periferiche del 28%, confrontato con sulfoniluree (hazard ratio [HR] 1,28; IC 95% 1,10-1,48). L'uso di pioglitazone era associato a un aumento del rischio del 77% nelle donne (HR 1,76; IC 95% 1,32-2,38) e del 61% negli uomini (HR 1,61; IC 95% 1,18-2,20). Non era evidente un pattern simile per rosiglitazone (HR 1,00; IC 95% 0,75-1,34). Inoltre il rischio associato ai TZD aumentava con la durata del trattamento. I risultati delle analisi sono mostrati in Tab. 5.

Nell'analisi per determinare l'NNH (*Number-Needed-to-Harm*), che teneva conto del rischio di fratture al basale associato a qualsiasi terapia antidiabetica, è stato stimato che, al fine di produrre una frattura periferica addizionale, 86 pazienti dovrebbero ricevere un TZD per 3 anni. I risultati di questo studio suggeriscono che sia gli uomini sia le donne che assumono i TZD potrebbero essere esposti a un rischio maggiore di fratture, con una correlazione più marcata per il pioglitazone. I medici non dovrebbero più pensare che il rischio sia limitato alle donne e al rosiglitazone. È importante ricordare che già due anni fa la Food and Drug Administration statunitense aveva richiesto che al foglietto illustrativo del pioglitazone venisse aggiunto un warning sulle fratture.

Gli stessi autori sottolineano l'urgenza di condurre analisi dei trial clinici randomizzati già svolti su questi farmaci e di pubblicarne interamente i risultati, includendo informazioni su possibili fattori confondenti, quali l'indice di massa corporea e l'attività fisica.

## Rapporto costo/efficacia della vaccinazione antinfluenzale negli adulti dai 50 ai 64 anni di età

Newall AT, Kelly H, Harsley S, Scuffham PA.  
**Cost effectiveness of influenza vaccination in older adults: a critical review of economic evaluations for the 50- to 64-year age group.**  
*Pharmacoeconomics* 2009;27(6):439-50.

I soggetti ad alto rischio di contrarre l'influenza costituiscono il target primario per la vaccinazione antinfluenzale, soprattutto se anziani (oltre i 65 anni), che mostrano infatti elevati tassi di morbilità e mortalità associate a influenza.

Nell'ultimo decennio si è accesa la discussione circa i benefici dell'estensione del vaccino antinfluenzale ad adulti di età inferiore a 65 anni e il rapporto costo/efficacia di un tale intervento ha rivestito un ruolo deter-

minante in questo dibattito. Il desiderio di aumentare la copertura nei giovani adulti è motivato dal tentativo di ridurre la morbilità e la perdita produttiva associata all'assenteismo per influenza. Sebbene molte valutazioni della vaccinazione antinfluenzale in lavoratori adulti sani abbiano mostrato risultati promettenti, questi programmi non sono poi stati implementati, perlopiù a causa della rilevanza attribuita ai costi di produzione.

In molti Paesi industrializzati i programmi di vaccinazione antinfluenzale nei soggetti ultrasessantacinquenni hanno comportato alti tassi di copertura. Per includere nella copertura del vaccino tutti gli adulti in età lavorativa si dovrebbe abbassare la soglia di età dei programmi esistenti, così come raccomandato dall'Advisory Committee on Immunisation Practices americano nel 2000. Questo approccio può generare guadagni di produttività simili a quelli ottenibili mediante programmi destinati a tutti gli adulti sani in età lavorativa, dal momento che i soggetti nella fascia d'età 50-64 anni sono in maggioranza ancora lavoratori, e includere un numero significativamente più ampio di individui ad alto rischio di morbilità e mortalità per influenza, poiché la proporzione di adulti ad alto rischio nella popolazione aumenta con l'età.

Le stime di mortalità da influenza nella fascia d'età compresa tra 50 e 64 anni variano in base alla metodologia dello studio e alla localizzazione geografica e temporale. Differenze nell'incidenza di patologie correlate all'influenza e di altri parametri usati nella valutazione del rapporto costo/efficacia della vaccinazione possono condurre a conclusioni diverse sul rapporto costo/efficacia incrementale (ICER).

Sono stati identificati e rivisti sei studi di costo/efficacia della vaccinazione antinfluenzale in soggetti di età compresa tra 50 e 64 anni, pubblicati entro luglio 2008. In Tab. 6 è mostrata una sintesi di tali studi. Per renderli confrontabili, costi e ICER sono stati standardizzati a dollari americani.

La maggior parte degli studi ha esaminato programmi di vaccinazione universale come estensione della pratica corrente, anziché confrontarli con un "non intervento". Sulla base della prospettiva di costo (punto di vista sociale, del sistema sanitario o governativo), la scelta del programma di confronto può esercitare un effetto rilevante sui risultati, in particolare se il nuovo programma è finanziato dal governo e quello tradizionale dai consumatori. Idealmente, le valutazioni economiche dovrebbero esaminare il costo e gli effetti di un intervento rivolto a soggetti ad alto rischio, e successivamente il costo e gli effetti incrementali dell'inclusione di soggetti a basso rischio. Tuttavia, può essere difficoltoso identificare e coinvolgere specificamente chi è ad alto rischio. Infatti, le strategie basate sul rischio hanno portato a campagne vaccinali di scarsa efficacia.

Tutti gli studi hanno esaminato la vaccinazione almeno dal punto di vista sociale. Questa prospettiva include i costi di tutte le parti in causa, compresi i costi per perdita di produttività. Nel caso della vaccinazione antinfluenzale, sono due i principali responsabili di tale calo: l'as-

Tabella 6 Riepilogo degli studi

Studio	Stato	Punto di vista	End-point primario	Perdita di qualità di vita	ICER (dollari americani)		Costo del vaccino	Costo di somministrazione	Costi di ospedalizzazione	Costi di Medicina Generale
					Società	Sistema sanitario				
Aballea et al.	Brasile	1. Sociale 2. Sistema sanitario	QALY	Solo per decesso	Brasile: 1.040 per QALY guadagnato	Brasile: 1.511 per QALY guadagnato	Brasile: 1,76	Brasile: 1,33	Brasile: P&I: 1.354,28 OR: 470,83 CV: 653,23	Visita del MMG: Brasile: 20,02
	Francia				Francia: 9.753 per QALY guadagnato	Francia: 16.060 per QALY guadagnato	Francia: 7,67	Francia: 13,80	Francia: P&I: 4.479,02 OR: 5.325,01 CV: 4.625,51	Francia: 24,42
	Germania				Germania: risparmio	Germania: 38.316 per QALY guadagnato	Germania: 8,55	Germania: 7,94	Germania: P&I: 4.481,46 OR: 4.061,51 CV: 8.886,00	Germania: 10,68
	Italia				Italia: risparmio	Italia: 19.108 per QALY guadagnato	Italia: 7,03	Italia: 10,68	Italia: P&I: 4.841,58 OR: 4.607,20 CV: 3.991,93	Italia: 15,76
Aballea et al.	Spagna	1. Sociale 2. Sistema sanitario	QALY	Solo per decesso	3.408 per QALY guadagnato	12.255 per QALY guadagnato	4,34	12,68	P&I: 3.965,80 OR: 4.130,78 CV: 4.540,07	Visita del MMG: 16,64
Maciosek et al.	Stati Uniti	1. Sociale	QALY	2,1 QALD per caso	31.805 per QALY guadagnato	NA	NR	14,28	8.251,71	Paziente ambulatoriale: 224,55
Newall et al.	Australia	1. Sociale 2. Del terzo pagante (chi paga le spese sanitarie) 3. Governativo	QALY	Solo per decesso	6.348 per QALY guadagnato	6.782 (terzo pagante) e 17.060 (governo) per QALY guadagnato	8,14	11,75	P&I: 4.406,63 OR: 3.554,69	Visita del MMG: 29,45
Prosser et al.	Stati Uniti	1. Sociale	Casi prevenuti	NA	Risparmio (tranne nel caso di adulti sani)	NA	9,55	20,09	LR: 24.067,90 HR: 44.575,39	Paziente ambulatoriale LR: 162,31 HR: 790,86
Turner et al.	Regno Unito	1. Sociale 2. Sistema sanitario	QALY	4,27 QALD per caso	17.912 per QALY guadagnato	10.272 per QALY guadagnato	8,98	12,05	4.419,03	Visita del MMG: 34,37

Legenda: ICER = rapporto incrementale costo/efficacia; NA = non applicabile; NR = non riportato; QALY = anni di vita aggiustati per la qualità; QALD = giorni di vita aggiustati per la qualità; CV = complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari; HR = alto rischio; LR = basso rischio; OR = altre complicanze respiratorie; P&I = polmonite e influenza; MMG = medico di Medicina Generale.

senteismo dovuto all'influenza e il tempo necessario per la vaccinazione. Mentre la perdita di tempo dovuta alla malattia presenta in effetti un rapporto costo/opportunità (in economia, il costo derivante dal mancato sfruttamento di un'opportunità concessa al soggetto economico), le reali conseguenze economiche dell'assenteismo sono poco chiare. Tuttavia, data la possibilità di *cost-shifting* dell'assistenza sanitaria da sistemi/enti pubblici e/o privati allo Stato, la prospettiva sociale è appropriata. Punti di vista alternativi includono i costi per i sistemi sanitari o lo Stato; questi comprendono solo le spese stimabili con chiara traccia di verifica contabile. I programmi di vaccinazione con alti ICER appaiono tipicamente meno accettabili in queste prospettive che da un punto di vista sociale, a causa del bilancio sostanzialmente sfavorevole. Per quest'analisi, gli autori hanno estratto da ogni studio

i dati riguardanti gli end-point e l'efficacia della vaccinazione (VE) applicata a ciascun esito. Tutti gli studi hanno esaminato versioni simili di tre end-point:

- tasso d'attacco dell'influenza, tasso d'attacco di sindromi parainfluenzali (*Influenza-Like Illness*, ILI) e tasso di consulti medici per ILI;
- ospedalizzazioni per influenza;
- mortalità per influenza.

Si è riscontrata una considerevole variabilità tra gli studi analizzati nel tasso di influenza, o ILI come proxy, confermata da test di laboratorio. La raccolta di dati accurati sull'ospedalizzazione e la morte per influenza in adulti di 50-64 anni è stata ostacolata dalla mancanza di test di laboratorio routinari. Tutti gli studi di costo/efficacia qui rivisti hanno usato stime per questi end-point, e il range delle stime riflette l'incertezza nella loro determinazione.

Sono state impiegate varie stime di VE applicabili agli end-point, da un'efficacia del 16% rispetto a ILI con trattamento medico al 74% rispetto a ospedalizzazione o a morte per influenza, sulla base delle review Cochrane più recenti. Maggiori sono i tassi stimati di patologie conseguenti all'influenza e maggiore è la VE applicata a questi esiti, tanto più costo-efficace risulta il programma di vaccinazione. In tutti gli studi, il rapporto costo/efficacia della vaccinazione era altamente sensibile alla stima di VE utilizzata.

Il numero di anni di vita persi per morte da influenza è basato sull'aspettativa di vita. Poiché la maggior parte dei decessi provocati dall'influenza si verifica in soggetti con comorbidità preesistenti, i modelli futuri dovrebbero includere valori più bassi di aspettativa di vita media nelle analisi di sensibilità. Infatti, i soggetti con comorbidità pregresse hanno probabilmente una peggiore qualità di vita, perciò i benefici nella prevenzione della mortalità, misurati in QALY (anni di vita aggiustati per la qualità), possono essere sostanzialmente inferiori di quelli attesi. Il costo della vaccinazione, secondo i programmi proposti, variava largamente da Paese a Paese: da 1,76 dollari in Brasile a 9,55 dollari negli Stati Uniti. Tale costo dipendeva anche da chi riceveva il vaccino e da chi lo dispensava; questi fattori erano spesso diversi per il programma tradizionale e per quello di nuova introduzione. I

costi di distribuzione del vaccino erano perlopiù determinati dal metodo e dal contesto di somministrazione. I costi di assistenza sanitaria erano in generale confrontabili tra Europa, Regno Unito e Australia. Quelli americani erano notevolmente superiori; tuttavia, vi era grande variabilità tra i due studi statunitensi. Poiché il vaccino può essere efficace per una sola stagione, e la vaccinazione antinfluenzale è raccomandata annualmente, la maggioranza dei costi e degli effetti si riferisce a una finestra temporale di un anno.

La revisione degli studi suggerisce che la vaccinazione antinfluenzale di adulti tra i 50 e i 64 anni è con molte probabilità costo-efficace, con ICER < 40.000 dollari per QALY in tutti gli studi.

Tuttavia, a meno che i modelli non vengano adeguatamente parametrizzati, le conclusioni circa il rapporto costo/efficacia devono essere interpretate con cautela. La stima degli esiti gravi da influenza e dell'efficacia del vaccino rispetto a tali end-point sono risultati essere i fattori che influiscono maggiormente sulla valutazione del rapporto costo/efficacia. Le limitazioni di questi dati evidenziano la necessità di una maggiore trasparenza nelle analisi future.

Gli autori auspicano che tali raccomandazioni possano consentire una migliore informazione sulla quale basare le scelte di politica sanitaria circa le campagne vaccinali.