

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

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

¹ Outcomes Research Unit, Pfizer Italia

² AUSL Valle D'Aosta, Ospedale Regionale

³ ASL Bari

⁴ Ex ASL Salerno 1 confluita in ASL Salerno

⁵ Ex ASL Salerno 3 confluita in ASL Salerno

⁶ ASL Teramo

PAROLE CHIAVE

Statine

Aderenza alla terapia

Persistenza alla terapia

Predittori di aderenza al trattamento

Sommario

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

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

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

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

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

* Corrispondenza:

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

Introduzione

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

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

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

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

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

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

Scopo dello studio

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

Materiali e metodi

Centri in studio

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

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

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

Tabella 1
Popolazione assistibili
e coorti esaminate nelle
cinque ASL

| | AUSL Valle d'Aosta | ASL Bari | ASL Salerno 1 | ASL Salerno 3 | ASL Teramo |
|--|-----------------------|-------------|------------------|------------------|---------------|
| Popolazione assistibili* (N) | 118.000 | 1.218.038 | 371.051 | 267.099 | 298.397 |
| Coorte esaminata (N) | 5.364 | 64.112 | 39.010 | 7.081 | 15.165 |
| * Dati estratti dai siti internet delle singole ASL nel mese di febbraio 2009. L'ASL Salerno 1 e l'ASL Salerno 3 sono attualmente confluite nell'ASL Salerno. | | | | | |

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

Fonti dei dati

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

Criteri di definizione delle popolazioni in studio

Criteri di inclusione:

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

Criteri di esclusione:

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

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

Periodo di studio e periodo di osservazione

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

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

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

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

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

Criteri di stratificazione

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

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

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

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

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

Record linkage

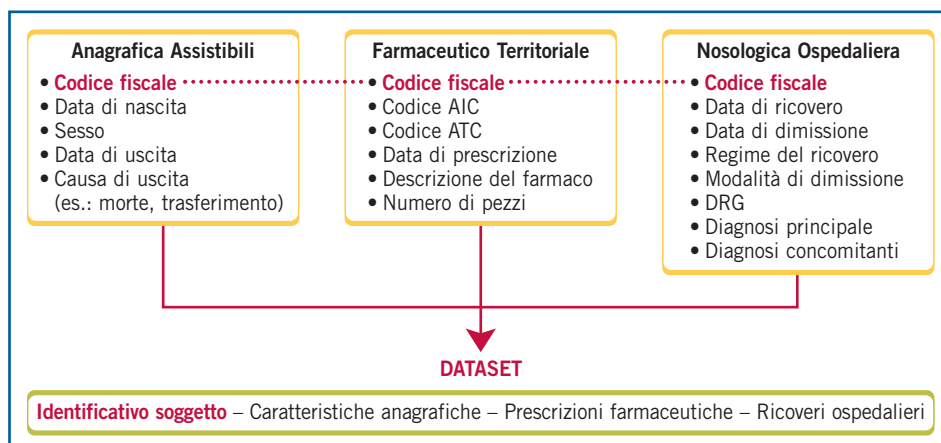
Le informazioni relative a ciascun paziente, nei tre archivi amministrativi elettronici, sono state identificate tramite un identificativo univoco rappresentato dal codice fiscale. Questo ha permesso l'associazione (record linkage) di tutti i dati relativi a ciascun paziente in un unico dataset contenente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

Metodologia di creazione del dataset

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

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

Figura 1
Record linkage



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

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

Unità di trattamento

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

Modalità di calcolo degli indicatori

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Analisi dei predittori di aderenza

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

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

Risultati

Caratteristiche delle coorti in studio

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

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

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

Tabella 2
Caratteristiche demografiche ed epidemiologiche dei campioni in studio

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

Tabella 3
Terapie concomitanti nella popolazione di utilizzatori di statine

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

Tabella 4
Utilizzatori occasionali

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

Farmacoutilizzazione

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

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

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

Figura 2
Medication Possession Ratio

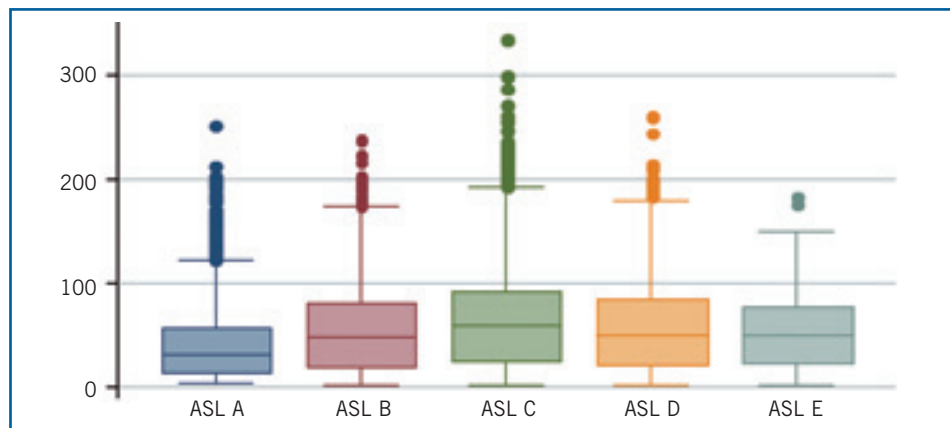


Figura 3
Classi di Medication Possession Ratio

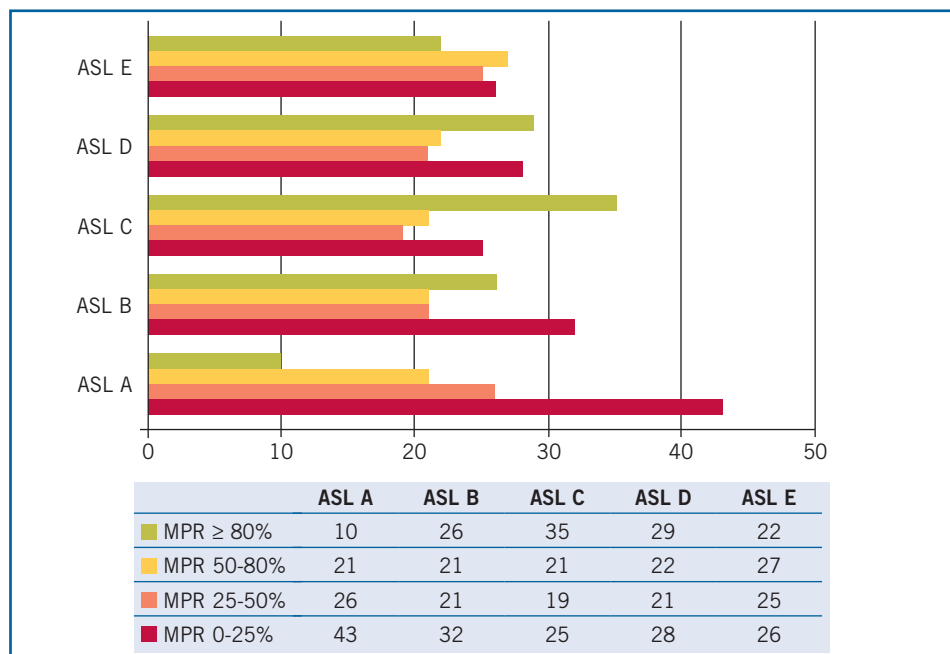
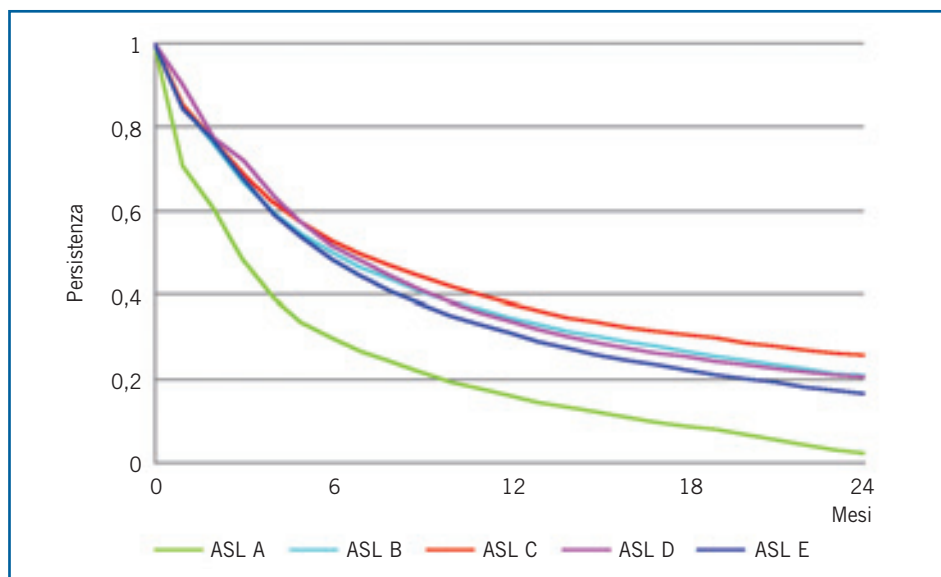


Tabella 5
Persistenza al trattamento
a 2 anni

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

Figura 4
Persistenza al trattamento
a 2 anni



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

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

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

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

Predittori di aderenza al trattamento

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

A parità delle altre condizioni:

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

Tabella 6 Predittori di aderenza al trattamento

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

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

Discussione

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Conclusioni

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

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

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

Ringraziamenti

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

Bibliografia

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

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