RASSEGNA

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

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

[1] Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP), Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Università degli Studi di Milano
[2] School of Projects, Processes and Systems, Henley Management College, Henley-on-Thames, UK
[3] Società Italiana di Medicina Generale
[4] Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali Marche, Ancona
[5] Servizio Farmaceutico, ASL di Bergamo
[6] Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali Basilicata, Potenza
[7] 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 Balzaretti 9, 20133 Milano, e-mail: sefap@unimi.it

© 2009 Elsevier Srl

Introduzione

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.

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 comorbilità).

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:

a) patologie di maggior rilievo,
b) gruppi di popolazione nei quali l'uso del farmaco previene un rischio significativo,
c) 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	*La prescrizione a carico del SSN è limitata ai pazienti affetti da:*
Fibrati: – bezafibrato – fenofibrato – gemfibrozil	• *dislipidemie familiari* bezafibrato, fenofibrato, gemfibrozil atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina
Statine: – atorvastatina – fluvastatina – pravastatina – simvastatina	• *ipercolesterolemia non corretta dalla sola dieta* – *in soggetti a rischio elevato (> 20%, stimato secondo la carta del rischio cardiovascolare)* [17] *di un primo evento cardiovascolare maggiore nei successivi 10 anni* – *in pazienti con cardiopatia ischemica* atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina

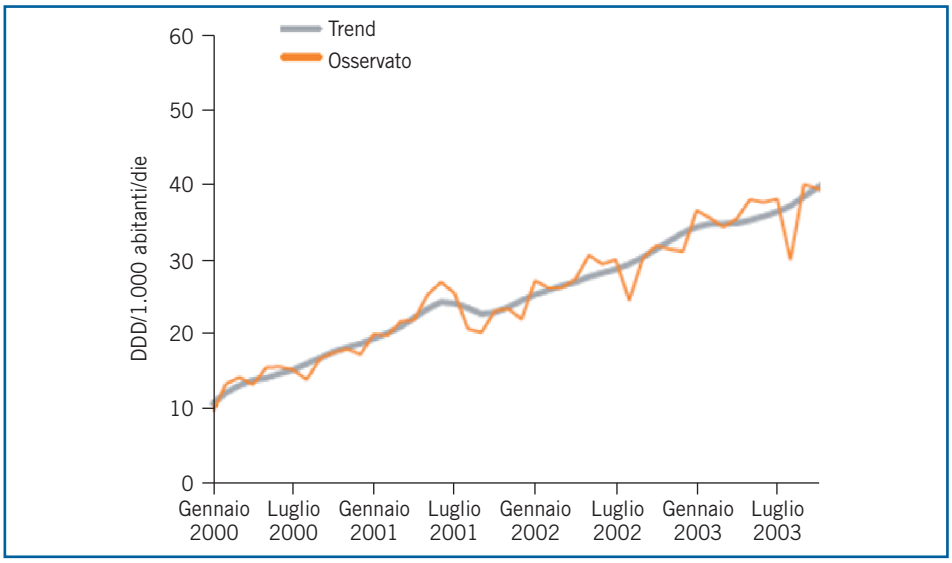
Dall'introduzione delle statine, il loro uso in Italia è notevolmente aumentato [18,19]: l'incremento mediano nell'utilizzo, misurato come DDD (*Defined Daily Dose*, cioè dose giornaliera definita; si veda la definizione nel successivo paragrafo) per 1.000 abitanti/die, è pari al 147% dal 2000 al 2003, 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**.

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.

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.

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



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.

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'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 ± 14,0) e più alta nelle Marche (64,7 ± 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.

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

Tabella 1
Caratteristiche del campione

	Bergamo	Monza	Marche	Basilicata	Totale
Totale assistiti, N	1.003.808	1.033.314	1.555.637	522.203	4.114.962
Pazienti					
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)
Età, media ± DS	63,3 ± 12,1	64,4 ± 11,6	64,7 ± 14,1	62,7 ± 14,0	64,0 ± 13,0
Classi di età, N (%)					
< 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)
Prescrizioni					
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
Pazienti* in terapia, N (%)					
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)
PDDs più frequente (%)					
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)
PDD, media ± DS					
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
Cambi					
Cambi di statina, N (%)	5.370 (10,1)	4.668 (8,2)	8.076 (10,8)	3.405 (11,4)	21.519 (10,0)
Atorvastatina	1.281 (7,3)	1.065 (5,3)	2.120 (7,6)	878 (8,9)	5.344 (7,1)
Fluvastatina	659 (12,3)	593 (11,8)	1.037 (14,9)	462 (15,7)	2.751 (13,6)
Pravastatina	1.311 (14,4)	1.135 (11,9)	1.929 (14,1)	992 (13,0)	5.367 (13,4)
Rosuvastatina	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)
Cambio di dosaggio, N (%)	4.524 (8,6)	5.065 (8,9)	6.854 (9,2)	2.778 (9,3)	19.221 (9,0)
Atorvastatina	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.

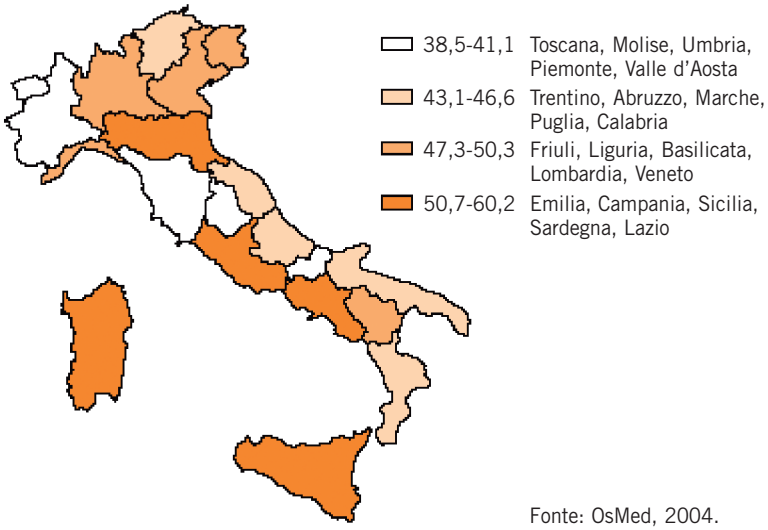
La spesa complessiva associata al consumo di statine nel periodo in esame è stata pari a quasi 15 milioni di euro a Bergamo, 17 milioni a Monza, 18 milioni nelle Marche e oltre 8 milioni in Basilicata; di questa, circa il 35% è ascrivibile ad atorvastatina e il 34% a simvastatina.
Uno studio condotto 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 ± 4,8 per atorvastatina, 73,2 ± 14,6 per fluvastatina, 29,9 ± 9,7 per pravastatina, 23,2 ± 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-

Tabella 3
Consumi e costi

Consumo di statine	Bergamo	Monza	Marche	Basilicata	Totale
DDD/100.000 pazienti, N	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
DDD/1.000 pazienti/die, N	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
Costi					
Spesa lorda, euro	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
Spesa/paziente, media ± DS	281,20 ± 203,70	297,24 ± 210,68	240,67 ± 201,73	267,90 ± 232,15	269,45 ± 210,34
Atorvastatina	320,79 ± 220,97	328,48 ± 224,41	256,44 ± 205,66	290,61 ± 233,66	295,35 ± 220,43
Fluvastatina	232,51 ± 140,95	238,31 ± 143,27	193,93 ± 141,55	187,12 ± 144,33	214,27 ± 143,90
Pravastatina	324,99 ± 237,05	353,14 ± 253,34	301,69 ± 250,90	319,10 ± 276,15	322,72 ± 254,00
Rosuvastatina	123,11 ± 87,42	131,70 ± 91,65	98,59 ± 78,20	100,64 ± 84,87	111,54 ± 85,57
Simvastatina	261,32 ± 179,60	277,96 ± 184,77	230,48 ± 181,49	261,78 ± 212,13	255,86 ± 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.

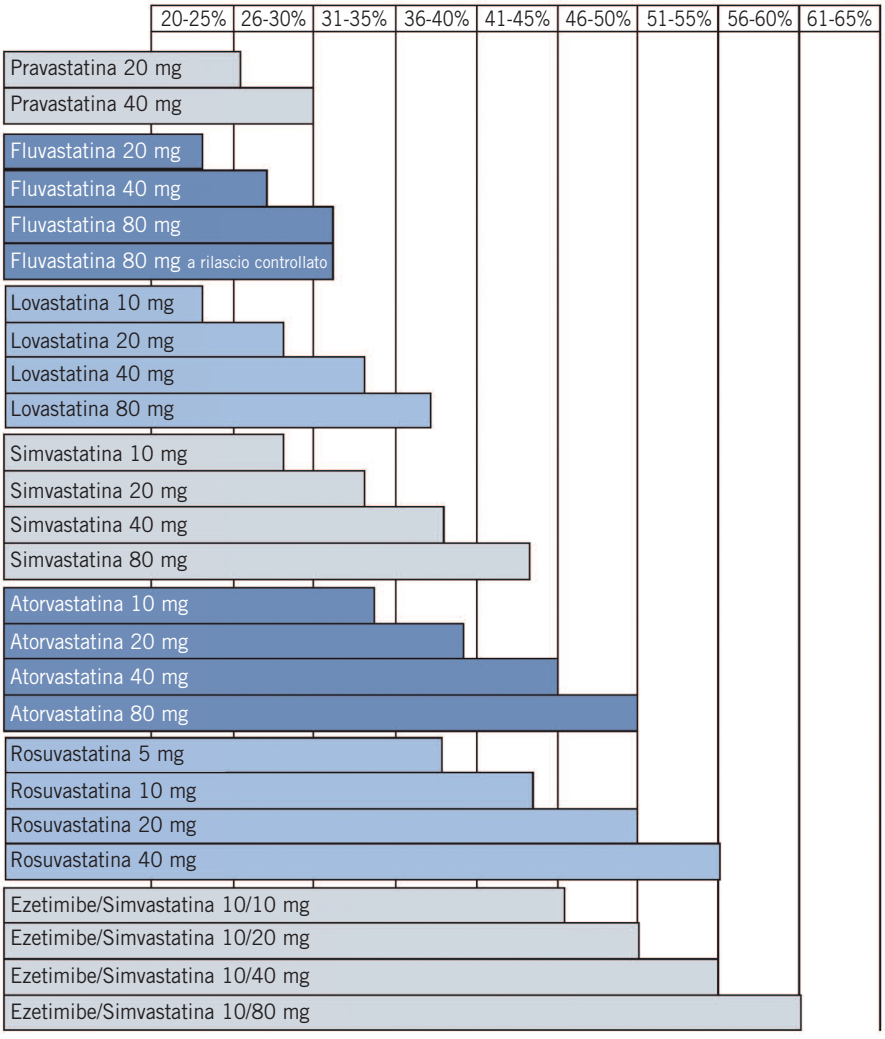
Nella pratica clinica, alle dosi comunemente prescritte, le statine riducono i valori di colesterolo LDL in diversa misura (**Fig. 3**) [30]. Il medico deve scegliere la terapia in base a queste informazioni e alla riduzione percentuale necessaria al paziente per raggiungere il target terapeutico definito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

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 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-

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



Fonte: http://www.sitecs.it

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(24):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. 5th 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 pharmacoeconomics. 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.