RASSEGNA

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

Valentino Conti[1,2], Luca Merlino[3], Alberico L. Catapano[4], Giuseppe Mancia[5], Giovanni Corrao[1] *

[1] Dipartimento di Statistica, Unità di Biostatistica e di Epidemiologia, Università degli Studi di Milano-Bicocca
[2] Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano
[3] Unità Operativa dei Servizi Sanitari e Territoriali, Regione Lombardia, Milano
[4] Dipartimento di Scienze Farmacologiche, Centro di Farmacoepidemiologia e Farmacoutilizzazione, Università degli Studi di Milano
[5] 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 ≥ 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

© 2009 Elsevier Srl

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 ≥ 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 (≤ 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 ≤ 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.

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.

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

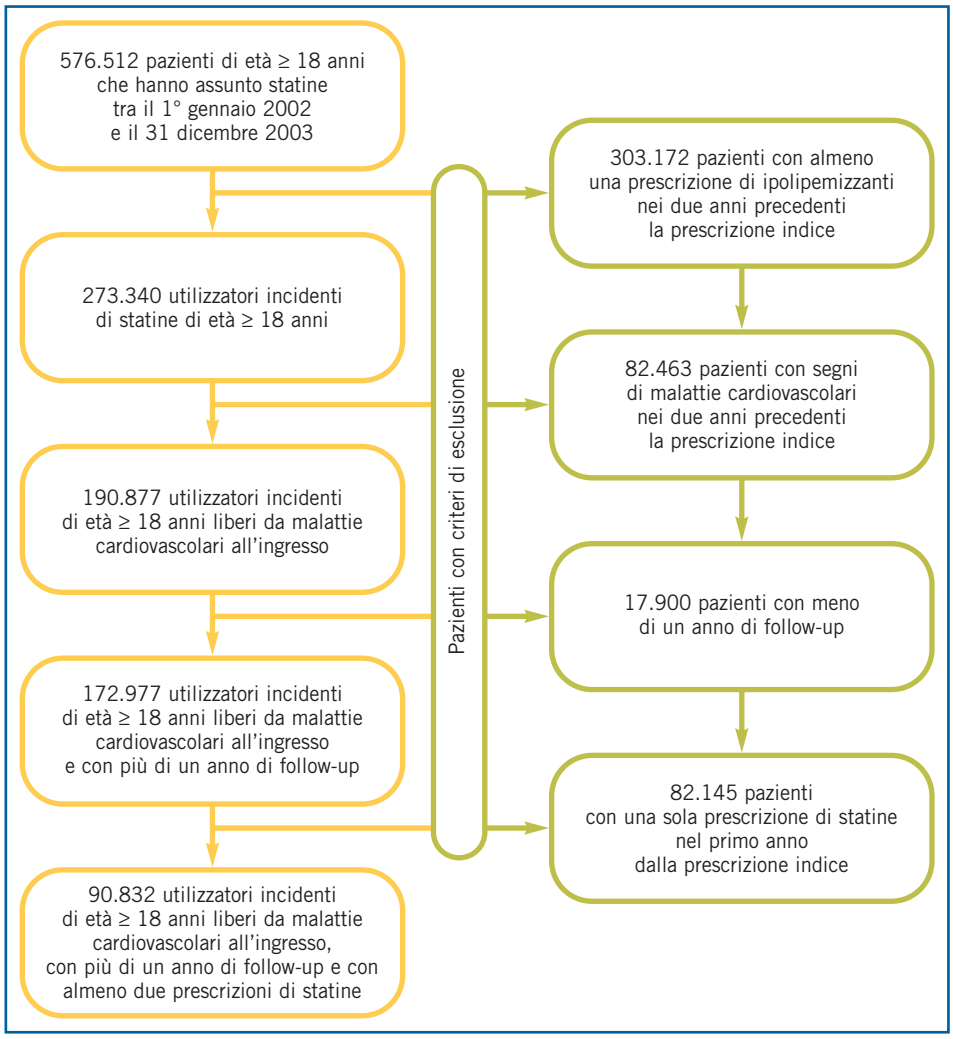

Tabella 1
Caratteristiche selezionate di pazienti inclusi per categorie di aderenza alla terapia con statine. Regione Lombardia, 2002-2007

	Livello di aderenza*				
	Molto basso	**Basso**	**Intermedio**	**Alto**	**Totale**
N. pazienti	31.537 (34,7%)	22.544 (24,8%)	18.918 (20,8%)	17.833 (19,6%)	90.832 (100,0%)
Età (anni), media (DS)	60,6 (12,9%)	62,4 (10,4%)	62,6 (9,9%)	62,3 (9,7%)	61,8 (11,1%)
Sesso maschile	12.714 (40,3%)	8.416 (37,3%)	7.823 (41,4%)	7.978 (44,7%)	36.931 (40,7%)
Terapia farmacologica di prima scelta					
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%)
Utilizzo di altri farmaci					
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**
Livello di aderenza**			
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
Età (aumento di un anno)		1,04 (1,03-1,04)	1,03 (1,02-1,03)
Sesso (maschi vs femmine)		3,12 (2,8-3,5)	2,94 (2,64-3,28)
Terapia farmacologica di prima scelta			
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)
Utilizzo di altri farmaci			
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 ≤ 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

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].

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

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 comorbilità 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].

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.

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.

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. 3rd 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.