

# Giornale Italiano di **Farmacoeconomia** e **Farmacoutilizzazione**

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA  
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 4 • Numero 1 • Gennaio 2012

## RASSEGNE

**Medication errors. Parte II**

**Le politiche di compartecipazione alla spesa farmaceutica**

**Una miglior compliance ai farmaci antipertensivi  
riduce il rischio cardiovascolare**



# Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

**FOCUS SU UTILIZZO, RISCHIO-BENEFICIO E COSTO-EFFICACIA  
DEI FARMACI E SULLE POLITICHE SANITARIE**

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 4 • Numero 1 • Gennaio 2012

## Sommario

- ▶ **RASSEGNE**  
**Medication errors. Parte II**  
**Errori di prescrizione: *Prescription faults, prescription errors***  
**e *balanced prescription***  
Elena Tragni, Manuela Casula **5**
  
- Le politiche di compartecipazione alla spesa farmaceutica**  
Enrica Menditto, Anna Citarella, Valentina Orlando, Simona Cammarota **13**
  
- Una miglior compliance ai farmaci antipertensivi riduce il rischio cardiovascolare**  
Giovanni Corrao, Andrea Parodi, Federica Nicotra, Antonella Zambon,  
Luca Merlini, Giancarlo Cesana, Giuseppe Mancia **22**
  
- ▶ **SELEZIONE DALLA LETTERATURA**
  - ▶ **Costo-efficacia della terapia con statine in prevenzione primaria**
  - ▶ **Alternative alle terapie potenzialmente inappropriate nei software di prescrizione**
  - ▶ **Efficacia comparativa di tre bifosfonati orali**Elena Tragni **34**
  
- ▶ **ANGOLO DEL MASTER** **40**

### Editor in Chief

#### **Alberico L. CATAPANO**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,  
Università degli Studi di Milano

### Board editoriale

#### **Vincenzo ATELLA**

Facoltà di Economia  
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"

#### **Claudio BORGHI**

Dipartimento di Medicina Clinica  
e Biotecnologia Applicata "D. Campanacci",  
Università degli Studi di Bologna

#### **Ovidio BRIGNOLI**

Dipartimento Clinico Sperimentale Medicina e Farmacologia  
Università degli Studi di Messina

#### **Giovanni CORRAO**

Dipartimento di Statistica Socio Demografica  
Università degli Studi Milano Bicocca

#### **Romano DANESI**

Dipartimento di Medicina Interna  
Università degli Studi di Pisa

#### **Gianfranco DE CARLI**

GDC - Pharmaservices

#### **Renato FELLIN**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale  
Università degli Studi di Ferrara

#### **Fernanda FERRAZIN**

AIFA Agenzia Italiana del Farmaco

#### **Andrea MEZZETTI**

Centro Studi di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento  
Università degli Studi di Chieti - Pescara

#### **Ettore NOVELLINO**

Dipartimento di Chimica Farmaceutica e Tossicologica  
Università degli Studi di Napoli Federico II

#### **Francesco ROSSI**

Dipartimento di Medicina Sperimentale  
Seconda Università degli Studi di Napoli

#### **Elena TRAGNI**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
Università degli Studi di Milano

#### **Mauro VENEGONI**

Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia

*Cari colleghi,*

con l'uscita del primo numero 2012 del Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione (GIFF) sono lieto di annunciare alcuni cambiamenti che contribuiranno a rendere la rivista più innovativa e al passo con i tempi.

Da questo numero il GIFF è disponibile a tutta la comunità scientifica in versione on-line free, conservando la grafica che ci è familiare e consentendoci di mantenere la qualità dei contenuti a costi ridotti. Vorrei comunque ringraziare Elsevier per la collaborazione editoriale degli anni passati.

Il GIFF amplia i suoi obiettivi come chiaramente esemplificato dal sottotitolo della testata "Focus su utilizzo, rischio-beneficio e costo-efficacia dei farmaci e sulle politiche sanitarie". Si tratta di tematiche di grande interesse, trasversali alle diverse professioni sanitarie, dallo specialista, al medico di medicina generale, al farmacista, fino ai decisori che definiscono criteri di utilizzazione dei farmaci, rimborsi e prezzi. Verrà focalizzata l'attenzione anche su un'area in notevole sviluppo che riguarda l'utilizzo dei database amministrativi e clinici, i cui risultati, se impiegati in modo appropriato e competente, non mancheranno di fornire indicazioni valide e sostanziali per definire strategie politico-sanitarie efficaci.

Le rassegne costituiranno inoltre la base per un'offerta ECM, supportata da una piattaforma innovativa, che permetterà di utilizzare al meglio i contributi degli Autori, fornendo possibilità di aggiornamento ai colleghi che desiderano crearsi un background in questo campo.

Da ultimo, verranno pubblicate all'interno di un nuovo inserto "Angolo del Master" le tesi più interessanti discusse dagli studenti del Master in Farmacovigilanza, che SEFAP organizza da nove anni per l'Università degli Studi di Milano, come segno di una forte integrazione tra tutte le attività svolte, didattiche, formative e di ricerca.

Quindi non posso che augurare un rinnovato successo a questa iniziativa editoriale; e, come dicono i colleghi anglosassoni, stay tuned per tutte le novità che non mancheremo di segnalarvi.

Buona lettura

*Alberico L. Catapano*  
Editor in Chief

## Medication errors. Parte II

### Errori di prescrizione: *Prescription faults, prescription errors e balanced prescription*

Elena Tragni, Manuela Casula

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

#### PAROLE CHIAVE

Medication errors  
Eventi avversi  
Prevalenza  
Metodi di rilevazione

#### Medication errors. Parte I

##### Sommario

La sicurezza delle terapie farmacologiche continua a essere una problematica rilevante per le istituzioni, gli operatori sanitari e i pazienti. Negli ultimi anni i cosiddetti *medication error* hanno ricevuto particolare attenzione per le loro implicazioni in termini di mortalità, morbilità e costi sanitari. Un *medication error* è qualunque evento prevenibile che può causare o portare a un uso inappropriato del farmaco o a un danno per il paziente. Questi eventi possono riguardare le fasi di prescrizione, trascrizione, allestimento, dispensazione e somministrazione di un farmaco, e di monitoraggio della terapia. Rappresentano una forma comune di negligenza che vede coinvolti i professionisti della salute, ovvero medici, farmacisti e infermieri. Per meglio comprendere i *medication error* e identificare strategie di prevenzione, è necessario definire i termini e ricondurli a classificazioni generali. Secondo un approccio psicologico, possono essere distinti in *mistake* (errori di pianificazione delle azioni) e in *slip* o *lapse* (errori di esecuzione, derivati da un fallimento dell'attenzione o della memoria, rispettivamente). In ogni caso, l'occorrenza di un errore richiede la presenza concomitante di una serie di fattori, cioè carenze a diversi livelli della sicurezza che in altri casi risultano fonti di errore solo potenziali. Le cause di *medication error* sono molteplici, ma possono essere raggruppate in fattori relativi al prescrittore/dispensatore, al paziente e al farmaco. L'identificazione di questi eventi, l'entità del problema e la caratterizzazione di contesti particolarmente a rischio sono cruciali per una miglior comprensione dei meccanismi sottostanti e per la pianificazione di interventi mirati. Le fonti di informazione maggiormente utilizzate sono cartelle cliniche e documentazioni ospedaliere, database sanitari e amministrativi e segnalazioni da parte del personale sanitario o dei pazienti. Le diverse modalità di raccolta e di analisi dei dati influenzano i risultati e devono essere tenute in considerazione nell'interpretazione dei dati.

*GIFF volume 3, numero 1, ottobre 2010*

#### PAROLE CHIAVE

Prescribing faults  
Prescription errors  
Eventi avversi  
Prevalenza  
Prevenzione

#### Medication errors. Parte II

##### Sommario

Qualsiasi fase del processo prescrittivo può generare errori. I *prescribing fault*, un sottogruppo dei *medication error*, devono essere distinti dai *prescription error*, in quanto rappresentano un *failure* nella prescrizione, intesa come sequenza di atti decisionali (intenzione prescrittiva) che porta o ha il potenziale di portare a rischio/danno per il paziente. Esempi sono le prescrizioni irrazionali, inappropriate ed inefficaci, le under-prescrizioni e le over-prescrizioni. Un *prescription error* è invece un *failure* nell'atto di scrivere una prescrizione, che può risultare in istruzioni sbagliate riguardo uno o più elementi della prescrizione stessa, che includono identità del paziente, identità del farmaco, formulazione, dose, frequenza, via e durata della somministrazione. Le cause dei suddetti errori possono essere: conoscenza o competenza non adeguate, informazioni incomplete in merito alle caratteristiche cliniche e a precedenti trattamenti del singolo paziente, un ambiente di lavoro non sicuro, procedure complesse o non ben definite, comunicazione non adeguata tra il personale sanitario. Data l'elevata incidenza di questi eventi e le significative ricadute in termini di salute e di costi per la società, sono necessari interventi attivi mirati a ridurre gli errori di prescrizione, siano essi *prescription error* o *prescribing fault*. Questi interventi dovrebbero focalizzarsi su educazione e formazione dei prescrittori, identificazione e correzione delle problematiche nei sistemi entro i quali operano i prescrittori (anche attraverso *audit* mirati) e messa a punto di linee guida di farmacoterapia e procedurali. La rilevazione della storia medica è un atto fondamentale per prevenire gli errori di prescrizione e i conseguenti rischi per i pazienti.

*GIFF volume 4, numero 1, gennaio 2012*

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

Poichè tutta la rassegna si basa sulla definizione di alcuni termini generali, e non sempre la mera traduzione dall'inglese all'italiano restituisce lo stesso significato dato dagli autori o generalmente inteso dagli scienziati, abbiamo deciso di adottare nel testo, quando possibile, i vocaboli anglosassoni (vedi glossario).

Nel panorama generale dei *medication error* assumono particolare rilevanza gli errori relativi all'atto della prescrizione.

I due termini *prescribing* e *prescription* devono essere differenziati.

Il primo (*prescribing*) viene generalmente usato per definire:

- 1) il processo di decisione che precede la prescrizione e che gli conferisce il nome;
- 2) l'atto di scrivere la prescrizione.

Il secondo (*prescription*) per:

- 1) l'atto di scrivere una prescrizione;
- 2) la prescrizione stessa.

A causa di questa ambiguità sarebbe meglio usare *prescribing* quando si parla del processo di prendere una decisione e di *prescription* quando ci si riferisce all'atto di scrivere una ricetta.

---

***I prescribing fault e i prescription error sono i medication error più frequenti.***

---

*Prescribing fault* e *prescription error* rappresentano i principali problemi nell'ambito dei *medication error*. Essi si verificano sia nella pratica generale che in ospedale e, sebbene siano raramente fatali, possono influenzare la sicurezza del paziente e la qualità delle cure sanitarie.

Una definizione afferma che “*a clinically meaningful prescribing error occurs when there is an unintentional significant reduction in the probability of treatment being timely and effective or increase in the risk of harm when compared with generally accepted practice*” [1]. Questa definizione è orientata all'esito dell'errore e non tiene in considerazione i fallimenti che si possono verificare durante l'intero processo di prescrizione, indipendentemente da qualsiasi rischio potenziale o attuale [2]. Nel processo di *decision-making* possono verificarsi vari tipi di *fault*: prescrizione irrazionale, prescrizione inappropriata, under-prescrizione, over-prescrizione e prescrizione inefficace. Questi rappresentano una classe di errori, che differisce da quelli che possono essere compiuti nell'atto di scrivere una prescrizione. Ecco perché si parla di *prescribing fault* e *prescription error*, una distinzione mai fatta in precedenza. Il termine *medication error* li comprende entrambi [3, 4].

Adattando la definizione di *medication error*, un *prescribing fault* può essere definito come un *failure* nel processo di prescrizione che porta a, o ha il potenziale di portare a, un *harm* per il paziente. Una precedente definizione, derivata con metodo Delphi (un metodo d'indagine iterativo che si svolge attraverso più fasi di espressione e valutazione delle opinioni di un gruppo di esperti con l'obiettivo di far convergere l'opinione più completa e condivisa in un'unica espressione) [5] ha stabilito che “un errore di prescrizione clinicamente rilevante si verifica quando, come risultato di un processo di decisione prescrittiva o di scrittura della prescrizione, si hanno:

- 1) una non intenzionale e significativa riduzione nella probabilità che il trattamento sia opportuno ed efficace; oppure
- 2) un non intenzionale e significativo aumento nel rischio di *harm* per il paziente in confronto alla pratica generalmente accettata”.

Tuttavia, questa affermazione esclude tutti i *prescribing fault* che non esitano in un evento avverso e sottovaluta l'utilità di individuare e analizzare tutti gli errori, indipendentemente dal loro significato clinico, dal momento che la presenza di un errore indica una debolezza nel sistema che, in un'altra occasione, potrebbe portare a un errore clinicamente rilevante.

Una prescrizione è un “ordine scritto che include istruzioni dettagliate di quale medicina debba essere data a chi, in quale formulazione e dose, per quale via di somministrazione, quando, quanto frequentemente e per quanto tempo” [6]. Quindi il *prescription error* risulta in una errata istruzione relativamente a uno o più aspetti, tra cui, oltre a quanto elencato sopra, le caratteristiche del paziente e del farmaco.

È possibile definire individualmente i vari tipi di *prescribing fault* e *prescription error*, elencati in precedenza (Tabella 1), ma si verificherebbero ovvie sovrapposizioni.

È preferibile unificarli in una singola definizione dei loro opposti che l'autore chiama "balanced prescribing", ovvero "l'uso di una medicina che è appropriata per le condizioni del paziente e, entro i limiti generati dall'incertezza che caratterizza la decisione terapeutica, in regimi posologici che ottimizzano il rapporto beneficio/rischio (*benefit/harm*) [6]. Questa definizione esclude tutte le altre forme di *prescribing fault*. Sono richieste due azioni al fine di ottenere la prescrizione appropriata: la minimizzazione dei suddetti errori e uno sforzo attivo per raggiungere un miglioramento.

### Cause di *prescribing faults* e *prescription errors*

In base alle teorie dell'errore umano, i *prescription error*, come in qualsiasi altra procedura complessa e ad alto rischio, si verificano e dipendono dal fallimento degli individui, ma sono generati, o almeno facilitati, da fallimenti nei sistemi [7]. Ci si può quindi aspettare che maggiore è il numero di prescrizioni e di step nel processo prescrittivo, più alto è il rischio di errori. Anche i *prescription error*, come visto più in generale per i *medication error*, sono eventi che derivano da *slip*, *lapse* o *mistake* [2], in cui i fattori umani possono essere la prima causa identificabile di errore.

Nel caso degli errori di prescrizione, un controllo a feedback inadeguato o la mancanza di collaborazione tra medici e infermieri, con ruoli non definiti in merito alle reciproche

**Tabella 1** Elenco di *prescribing fault* e *prescription error* [1]

Prescrivere un farmaco a un paziente per cui, a causa di una condizione clinica preesistente, il farmaco è controindicato.
Prescrivere un farmaco verso cui il paziente ha un'allergia documentata e clinicamente significativa.
Non tener conto di interazioni tra farmaci potenzialmente significative.
Prescrivere un farmaco in una dose che, secondo i formulari, le linee guida o le informazioni di prescrizione, è inappropriata per la funzionalità renale del paziente.
Prescrivere un farmaco in una dose inferiore a quella raccomandata per la condizione clinica sperimentata dal paziente
Prescrivere un farmaco con uno stretto intervallo terapeutico in una dose che possa dare livelli serici significativamente superiori al range terapeutico desiderato.
Prescrivere un farmaco con uno stretto intervallo terapeutico in una dose che possa dare livelli serici significativamente inferiori al range terapeutico desiderato.
Non modificare la dose dopo il raggiungimento di livelli serici allo stato stazionario significativamente al di fuori del range terapeutico.
Continuare la somministrazione di un farmaco nonostante il manifestarsi di una grave reazione avversa.
Prescrivere due farmaci per la stessa indicazione quando ne basterebbe solo uno.
Prescrivere un farmaco per cui non ci sono indicazioni per quel paziente.
Prescrivere un farmaco da somministrare per via endovenosa in una diluizione incompatibile con il farmaco.
Prescrivere un farmaco da somministrare per infusione endovenosa periferica in una concentrazione maggiore di quella raccomandata per la somministrazione periferica.
Non comunicare informazioni essenziali.
Prescrivere un farmaco, una dose o una via di somministrazione non adatti.
Scrivere in maniera illeggibile.
Scrivere il nome del farmaco usando abbreviazioni o altre nomenclature non standard.
Scrivere un'indicazione medica ambigua.
Prescrivere "una compressa" di un farmaco che è disponibile in compresse a diversi dosaggi.
Omettere la via di somministrazione per un farmaco che può essere somministrato per vie diverse.
Prescrivere un farmaco da somministrare per infusione endovenosa intermittente, senza specificare la durata dell'infusione.
Omettere la firma del prescrittore.
All'arrivo in ospedale, non prescrivere involontariamente un farmaco che il paziente assumeva prima dell'ospedalizzazione.
Ripetere l'errore di prescrizione del medico di base alla compilazione della cartella dei farmaci all'ospedalizzazione.
Trascrivere un'indicazione del medico in maniera scorretta nella compilazione della cartella dei farmaci del paziente.
Scrivere "milligrammi" intendendo "microgrammi".
Scrivere una prescrizione alla dimissione che involontariamente contrasta con i farmaci prescritti durante l'ospedalizzazione.
All'arrivo in ospedale, scrivere un'indicazione medica che involontariamente contrasta con le prescrizioni del paziente prima dell'ospedalizzazione.
Prescrivere un farmaco in una dose superiore alla dose massima raccomandata da formulari, linee guida o informazioni di prescrizione.
Scrivere non correttamente il nome del farmaco.
Prescrivere una dose che non può essere facilmente somministrata con le forme di dosaggio disponibili.
Prescrivere un regime di dosaggio (dose/frequenza) che non è raccomandato per la formulazione prescritta.
Continuare una terapia per una durata superiore a quanto necessario.
Prescrivere un farmaco che dovrebbe essere assunto in tempi specifici in relazione ai pasti senza specificare questa informazione sulla prescrizione.
Non prescrivere involontariamente un farmaco nel trattare una condizione clinica per la quale è indicato.



---

**L'anamnesi clinica e farmacologica è uno strumento essenziale per effettuare una prescrizione appropriata.**

---

responsabilità nell'atto prescrittivo, genera una cascata di errori che possono portare ad un effetto avverso. Condizioni stressanti, carico di lavoro pesante, ambiente lavorativo difficile, stato psicofisico non sempre ottimale rappresentano le cause primarie di *prescribing fault* e *prescription error* [8].

La prescrizione inappropriata molto spesso deriva da una decisione medica sbagliata, per inadeguata formazione (mancanza di aggiornamenti continui e/o di competenza) o scarsa conoscenza (della farmacoterapia, delle condizioni cliniche dei pazienti, delle terapie già in atto, delle regole rilevanti) [8]. L'anamnesi clinica (fisiologica e patologica) e quella farmacologica del paziente rappresentano un elemento essenziale per effettuare una prescrizione appropriata e diminuire il rischio di *prescription error* (ad es. la presenza di insufficienza epatica o renale richiede un aggiustamento del dosaggio dei farmaci; la storia di allergia può richiedere dosaggi atipici o insoliti [3, 9]; la polifarmacia e la gestione farmacologica del paziente anziano o la farmacoterapia dei bambini necessitano di competenza, conoscenza e formazione, in quanto associate a prescrizioni inappropriata o potenzialmente inappropriata e a errori [9]). L'azione di monitoraggio del farmaco, in termini d'efficacia e di safety, è parte integrante del processo di prescrizione, in quanto permette l'ottimizzazione della terapia, anche attraverso aggiustamenti delle dosi. Nella cura ambulatoriale i *prescribing fault* sono prevalentemente correlati all'uso di dosi inappropriate e ad un inadeguato monitoraggio [10].

## Prevalenza

La prevalenza dei *prescribing fault* e dei *prescription error* è stata quantificata in studi di coorte prospettici e retrospettivi. Come fonte di informazione sono state usate interviste dirette o report volontari da parte dei prescrittori oppure revisioni interne o esterne delle prescrizioni [4, 11]. Il dato variava notevolmente a seconda dei parametri di riferimento. Era generalmente più alto negli studi *process-oriented*, che valutano la presenza nelle prescrizioni di errori potenzialmente rischiosi, piuttosto che negli studi *outcome-oriented*, che valutano l'incidenza di effetti avversi da farmaci (ADE) prevenibili.

I *prescription error* sono responsabili del 70% di tutti i *medication error*. Ad esempio, in un ospedale universitario è stato determinato un valore medio di 4 prescrizioni su 1000 caratterizzate da errori con potenziali ADE. Questi errori sono frequenti anche nel contesto ambulatoriale [4, 11, 12]. Una metanalisi recente ha mostrato che il range degli errori attribuibili a dottori giovani, i quali sono responsabili della maggior parte delle prescrizioni in ospedale, possono variare da 2 a 514 per 1000 prescrizioni e dal 4,2 all'82% dei pazienti o cartella cliniche revisionate [13].

## Identificazione e prevenzione degli errori

La prevenzione dei *medication error* dipende dalla conoscenza epidemiologica, dall'identificazione degli errori stessi e da miglioramenti delle performance.

I metodi per rilevare gli errori sono differenti per quanto riguarda la ricerca e la pratica clinica, anche per una diversa disponibilità di risorse economiche. Per prevenire i *medication error* e ridurre il rischio di *harm*, le organizzazioni necessitano di strumenti per identificarli [14, 15].

L'acquisizione di informazioni attraverso il sistema di reporting degli errori è un prerequisito per prevenire i *prescribing fault* e i *prescription error*, così come l'adozione di criteri condivisi per l'appropriatezza delle procedure. Questi sistemi di reporting, sia interni che esterni all'istituzione sanitaria, sono stati ampiamente usati [5, 16]. Di solito la segnalazione è volontaria e confidenziale, ma deve essere tempestiva e valutata da esperti, al fine di identificare condizioni critiche e consentire l'analisi dei sistemi. I prescrittori dovrebbero essere informati in merito alle conclusioni delle analisi e diventare quindi consapevoli degli errori che sono stati compiuti nel loro ambiente. La segnalazione spontanea è circa 10 volte meno efficace nel rilevare errori e potenziali effetti avversi rispetto ad interventi attivi, quali la revisione delle cartelle e il monitoraggio dei pazienti [6]. Sono richiesti ed incoraggiati interventi attivi, *system-oriented*, finalizzati a migliorare i processi piuttosto che la performance degli individui [16, 17]. Tre strategie di intervento possono essere adottate:



- riduzione della complessità nell'atto prescrittivo mediante l'introduzione dell'automazione;
- aumento della conoscenza di chi prescrive mediante l'educazione e l'uso di aiuti on-line;
- controllo a feedback e monitoraggio degli effetti degli interventi [18].

**Cartelle cliniche.** L'uso di un sistema elettronico di cartella clinica spinge lo staff a sviluppare collaborazioni interdisciplinari e procedure che permettono un controllo a feedback immediato, sia tra coloro che prescrivono, che tra loro e il resto del personale (es. gli infermieri). Questi sistemi non sono ancora ampiamente disponibili, sono costosi e richiedono un periodo di training. Il primo passo di un approccio sistematico a salvaguardia della sicurezza dei pazienti potrebbe essere comunque rappresentato dall'uniformazione delle cartelle mediche, in cui sono presenti tutte le informazioni cliniche rilevanti, comprese le prescrizioni, in modo che siano abolite le trascrizioni [19]. L'inserimento nello staff di un farmacista ospedaliero è stato considerato come un contributo determinante all'identificazione e alla riduzione dell'errore ed è quindi raccomandato quando possibile. Anche la revisione frequente delle cartelle con il supporto del farmacista può ridurre gli effetti avversi [20, 21].

**La scelta del trattamento appropriato deve seguire le linee guida evidence-based, ma deve essere supportata da strumenti complementari, quali la formazione, il controllo retroattivo delle cartelle e l'introduzione di check-list e regole.**

**Educazione e approcci di sistema.** È altamente auspicabile l'educazione degli studenti di medicina e dei giovani dottori [22, 23]. La formazione e il controllo a feedback delle prescrizioni da parte di *tutor* e medici senior dovrebbero essere associati alla disponibilità di referenze on-line per l'identificazione immediata e l'accertamento di potenziali *prescribing fault* [24]. La scelta del trattamento dovrebbe generalmente essere aderente alle linee guida approvate, sebbene in casi individuali possa essere necessaria una certa flessibilità. Opportune restrizioni possono minimizzare le omissioni, quali l'introduzione di check-list e di regole stringenti nella scrittura della prescrizione (ad es. eliminare ogni abbreviazione ambigua e simbolo).

Inoltre dovrebbero essere incoraggiati frequenti revisioni delle cartelle e il monitoraggio di potenziali rischi derivanti dal trattamento. Anche la polifarmacia richiede particolare attenzione. Dovrebbero essere identificate terapie potenzialmente inappropriate, mentre dovrebbero essere evitati, quando possibile, i farmaci con ristretto indice terapeutico o associati a frequenti reazioni avverse, oppure monitorati con attenzione. La valutazione approfondita di interazioni farmaco-farmaco e di tutti i tipi di reazioni avverse è una parte necessaria di un programma finalizzato al miglioramento della sicurezza del paziente e potrebbe anche richiedere il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche dei farmaci e la determinazione di biomarker di beneficio o di rischio.

**Anamnesi farmacologica.** Oltre 2,5 milioni di prescrizioni vengono scritte ogni giorno nell'ambito del SSN britannico, mentre in ospedale sono dispensate circa 7000 medicine al giorno [25]. Il dato italiano, riportato nel rapporto Osmed è molto simile: nel 2008 sono state scritte 413 milioni di ricette, pari a 1,16 milioni/die [26]. Sempre in UK i *prescribing fault* influenzano fino all'11% delle prescrizioni con un costo di circa £ 400 milioni l'anno [25]. Il 16% di questi si è tradotto in un rischio/danno per il paziente (es. da gennaio 2005 a giugno 2006 si sono verificate 38 morti direttamente riconducibili a *prescribing fault*). La maggior parte di essi erano prevenibili.

Una revisione sistematica recente di 22 studi individuali su base ospedaliera ha mostrato che il 10-61% dei pazienti aveva almeno un errore di omissione e il 13-22% aveva almeno un errore di commissione nella propria storia; il 41% degli errori era clinicamente importante e il 22% aveva la potenzialità di causare *harm* durante il ricovero [27].

La *medication history* (anamnesi farmacologica) è spesso incompleta e inaccurata. Studi recenti suggeriscono che questo problema è comune a tutti i Paesi nel mondo, ma i risultati sono limitati a piccoli numeri, differiscono nelle misure e non riportano le conseguenze.

Ci sono molteplici ragioni per raccogliere un'accurata storia medica [28]:

- La conoscenza dei farmaci assunti da un paziente nel passato e attualmente e della risposta ottenuta aiuterebbe nel pianificare trattamenti futuri.

- Gli effetti dei farmaci devono essere sempre considerati nel processo di diagnosi differenziale, poiché i farmaci possono causare malattie clinicamente rilevabili o disturbi, sia direttamente che come risultato di interazioni.
- I farmaci possono mascherare segni clinici.
- I farmaci possono alterare i risultati di indagini.
- Conoscere la storia farmacologica di un paziente offre l'opportunità di educarlo ad un'assunzione consapevole e corretta.
- Un'anamnesi non accurata in fase di ricovero può portare a errori tipicamente evitabili (es. duplicazioni non desiderate di farmaci, interazioni farmacologiche, discontinuità nell'assunzione di terapie croniche e incapacità nel riconoscere problemi correlati ai farmaci) [29]. I *prescription error* spesso non sono rilevati fino a che un farmacista non revisiona la cartella e/o la ricetta, ovvero anche fino a 72 ore dopo la dimissione. Di seguito è riportato un elenco di informazioni che dovrebbero essere raccolte e riportate in cartella:
  1. Farmaci attualmente prescritti, con formulazione, dosaggio, via di somministrazione, frequenza e durata del trattamento.
  2. Altre medicine e prodotti (OTC, integratori, rimedi naturali ed erboristici, vitamine, CAM-complementary and alternative medicine).
  3. Farmaci che sono stati assunti in passato (importante per molecole con emivita lunga, ad es. l'amiodarone).
  4. Precedenti reazioni di ipersensibilità, la loro natura e l'andamento temporale (es. rash, anafilassi).
  5. Precedenti ADR, la loro natura e l'andamento temporale (es. nausea con eritromicina, edema periferico con amlodipina).
  6. Aderenza alle terapie, avendo la consapevolezza che l'informazione può essere non accurata.

La prevenzione dei *medication error* legati ad un'anamnesi inadeguata passa attraverso il coinvolgimento dei farmacisti nella valutazione della conformità tra la prescrizione e la storia farmacologica del paziente, nell'utilizzo di sistemi informatizzati e nell'educazione mirata. La presenza di un farmacista all'atto del ricovero permette di ottenere un'anamnesi farmacologica più accurata. Il rapporto costi-benefici non è ancora stato definito chiaramente, ma sembra non essere sfavorevole.

---

**L'audit interno è una revisione, sulla base di criteri espliciti, delle attività svolte da operatori interni all'organizzazione, allo scopo di valutare l'appropriatezza, l'efficacia, l'efficienza, nonché la sicurezza delle prestazioni erogate.**

---

**Audit.** Da ultimo, gli audit possono contribuire a una prescrizione più appropriata e alla riduzione degli errori [30]. Nel 1989 un libro bianco del Governo britannico (*Working for Patients*) ha proposto la standardizzazione degli audit come parte delle cure sanitarie professionali e ha definito il termine "audit medico" nel seguente modo: "Analisi critica sistematica della qualità delle cure mediche, inclusi le procedure di diagnosi e il trattamento, l'uso delle risorse e i conseguenti outcome e qualità della vita per i pazienti".

L'audit clinico è generalmente retroattivo, causato dall'occorrenza di eventi *near-miss* avversi o critici e coinvolge un team multidisciplinare. La discussione del team è confidenziale, anonima, non colpevolizzante (*blame-free*); lo scopo è di monitorare gli eventi critici, rivisitando (valutando gli errori) il sistema di cure attualmente fornite e imparando per il futuro. L'audit è quindi anche un'attività educativa che promuove cure di alta qualità e dovrebbe essere condotto regolarmente, seguendo procedure e regole definite *ad hoc*. È caratterizzato dal ciclo "*plan - do - check - act*" (*deming cycle*). Gli audit clinici dovrebbero essere un mezzo oggettivo di misura e monitoraggio della pratica rispetto a una serie di standard condivisi e di rilevazione delle discordanze tra la parola scritta e la pratica attuale. Non è un sistema per misurare gli esiti, ma per confrontare ciò che viene fatto rispetto a ciò che la ricerca indica debba essere fatto (*auditing performance against a reference standard*) [31]. Il cambiamento è possibile se gli interventi sono ben disegnati. Sono stati osservati effetti medi del 10% sui target principali come risultato di interventi di qualità; l'efficacia è maggiore, quando l'intervento è indirizzato a ostacoli specifici da rimuovere [14]. I processi di audit sono utilizzati al meglio in USA, UK e Australia dove indirizzano la pratica e la gestione clinica, contribuiscono a promuovere cambiamenti culturali del personale sanitario, a predisporre linee guida e protocolli e a sviluppare un senso di responsabilità clinica e

sensibilità verso i bisogni dei pazienti [32, 33]. Purtroppo queste procedure richiedono tempo, sforzi e risorse, e deve essere formato personale apposito.

Si può dedurre da quanto sopra esposto che i *medication error*, e in particolare i *prescribing error* e i *prescribing fault*, sono nella maggior parte dei casi prevenibili; tuttavia non sono ancora disponibili informazioni su ampia scala degli effetti benefici degli interventi qui descritti nel ridurre il rischio derivante da questi errori.

## Glossario

**Medication:** trattamento, medicina

**Error:** errore nella pianificazione o nella conduzione di una azione

**Mistake:** errore nella conduzione di una azione

**Slip:** svista (errore nella pianificazione di una azione dovuto a distrazione)

**Lapse:** lapsus (errore nella pianificazione di una azione dipendente dalla memoria)

**Failure:** insuccesso, mancanza, fallimento, sbaglio, inefficienza

**Medication error:** fallimento nel processo di trattamento

**Harm:** rischio, danno, pericolo

**Adverse drug event (ADE):** evento avverso da farmaco

**Adverse drug reaction (ADR):** reazione avversa da farmaco

**Near miss event:** incidente potenziale che non si verifica per mera casualità

**Audit:** processo di ascolto, partecipazione e verifica dei processi

## Bibliografia

- [1] Dean B, Barber N, Schachter M. What is a prescribing error? *Qual Health Care*, 2000; 9 (4): 232-7.
- [2] Ferner RE, Aronson JK. Clarification of terminology in medication errors: definitions and classification. *Drug Saf*, 2006; 29 (11): 1011-22.
- [3] Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA*, 1997; 277 (4): 312-7.
- [4] Dean B, Vincent C, Schachter M, Barber N. The incidence of prescribing errors in hospital inpatients: an overview of the research methods. *Drug Saf*, 2005; 28 (10): 891-900.
- [5] Kaldjian LC, Jones EW, Wu BJ, et al. Reporting medical errors to improve patient safety: a survey of physicians in teaching hospitals. *Arch Intern Med*, 2008; 168 (1): 40-6.
- [6] Jha AK, Kuperman GJ, Teich JM, et al. Identifying adverse drug events: development of a computer-based monitor and comparison with chart review and stimulated voluntary report. *J Am Med Inform Assoc*, 1998; 5 (3): 305-14.
- [7] Reason JT, Carthey J, de Leval MR. Diagnosing "vulnerable system syndrome": an essential prerequisite to effective risk management. *Qual Health Care*, 2001; 10 (Suppl 2): ii21-5.
- [8] Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Causes of prescribing errors in hospital inpatients: a prospective study. *Lancet*, 2002; 359 (9315): 1373-8.
- [9] Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*, 2007; 370 (9582): 173-84.
- [10] Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*, 2007; 41 (9): 1411-26.
- [11] Dean B, Schachter M, Vincent C, Barber N. Prescribing errors in hospital inpatients: their incidence and clinical significance. *Qual Saf Health Care*, 2002; 11 (4): 340-4.
- [12] Kuo GM, Phillips RL, Graham D, Hickner JM, Medication errors reported by US family physicians and their office staff. *Qual Saf Health Care*, 2008; 17 (4): 286-90.
- [13] Ross S, Bond C, Rothnie H, et al. What is the scale of prescribing errors committed by junior doctors? A systematic review. *Br J Clin Pharmacol*, 2009; 67 (6): 629-40.
- [14] Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet*, 2003; 362 (9391): 1225-30.
- [15] Morimoto T, Gandhi TK, Seger AC, et al. Adverse drug events and medication errors: detection and classification methods. *Qual Saf Health Care*, 2004; 13 (4): 306-14.
- [16] Nolan TW. System changes to improve patient safety. *BMJ*, 2000; 320 (7237): 771-3.
- [17] Pollock M, Bazaldua OV, Dobbie AE. Appropriate prescribing of medications: an eight-step approach. *Am Fam Physician*, 2007; 75 (2): 231-6.
- [18] Glasziou P, Irwig L, Aronson JK. Evidence-based medical monitoring: from principles to practice. 2008, Oxford: Wiley-Blackwell.
- [19] Gommans J, McIntosh P, Bee S, Allan W. Improving the quality of written prescriptions in a general hospital: the influence of 10 years of serial audits and targeted interventions. *Intern Med J*, 2008; 38 (4): 243-8.
- [20] Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*, 1999; 282 (3): 267-70.
- [21] Holland R, Desborough J, Goodyer L, et al. Does pharmacist-led medication review help to reduce hospital admissions and deaths in older people? A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*, 2008; 65 (3): 303-16.
- [22] Aronson JK, Henderson G, Webb DJ, Rawlins MD. A prescription for better prescribing. *BMJ*, 2006; 333 (7566): 459-60.
- [23] Aronson JK. A prescription for better prescribing. *Br J Clin Pharmacol*, 2006; 61 (5): 487-91.
- [24] Thomas AN, Boxall EM, Laha SK, et al. An educational and audit tool to reduce prescribing error in intensive care. *Qual Saf Health Care*, 2008; 17 (5): 360-3.
- [25] National Patient Safety Agency, Safety in Doses. Medication Safety Incidents in the NHS. 2007, The Stationery Office: London.
- [26] AIFA, Rapporto OSMED 2008. 2009.

- [27] Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ*, 2005; 173 (5): 510-5.
- [28] Grahame-Smith DG, Aronson JK. *The drug history and the clinical examination and investigation of drug effects*. 2002, Grahame-Smith DG, Aronson JK.: Oxford: Oxford University Press. 167-70.
- [29] Lau HS, Florax C, Porsius AJ, De Boer A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol*, 2000; 49 (6): 597-603.
- [30] Runciman WB, Sellen A, Webb RK, et al. The Australian Incident Monitoring Study. Errors, incidents and accidents in anaesthetic practice. *Anaesth Intensive Care*, 1993; 21 (5): 506-19.
- [31] Hearnshaw H, Harker R, Cheater F, et al. A study of the methods used to select review criteria for clinical audit. *Health Technol Assess*, 2002; 6 (1): 1-78.
- [32] Stump LS. Re-engineering the medication error-reporting process: removing the blame and improving the system. *Am J Health Syst Pharm*, 2000; 57 (Suppl 4): S10-7.
- [33] Pierson S, Hansen R, Greene S, et al. Preventing medication errors in long-term care: results and evaluation of a large scale web-based error reporting system. *Qual Saf Health Care*, 2007; 16 (4): 297-302.
- [27] Tam VC, Knowles SR, Cornish PL, et al. Frequency, type and clinical importance of medication history errors at admission to hospital: a systematic review. *CMAJ*, 2005; 173 (5): 510-5.
- [28] Grahame-Smith DG, Aronson JK. *The drug history and the clinical examination and investigation of drug effects*. 2002, Grahame-Smith DG, Aronson JK.: Oxford: Oxford University Press. 167-70.
- [29] Lau HS, Florax C, Porsius AJ, De Boer A. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. *Br J Clin Pharmacol*, 2000; 49 (6): 597-603.
- [30] Runciman WB, Sellen A, Webb RK, et al. The Australian Incident Monitoring Study. Errors, incidents and accidents in anaesthetic practice. *Anaesth Intensive Care*, 1993; 21 (5): 506-19.
- [31] Hearnshaw H, Harker R, Cheater F, et al. A study of the methods used to select review criteria for clinical audit. *Health Technol Assess*, 2002; 6 (1): 1-78.
- [32] Stump LS. Re-engineering the medication error-reporting process: removing the blame and improving the system. *Am J Health Syst Pharm*, 2000; 57 (Suppl 4): S10-7.
- [33] Pierson S, Hansen R, Greene S, et al. Preventing medication errors in long-term care: results and evaluation of a large scale web-based error reporting system. *Qual Saf Health Care*, 2007; 16 (4): 297-302.

# Le politiche di compartecipazione alla spesa farmaceutica

Enrica Menditto, Anna Citarella, Valentina Orlando, Simona Cammarota

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

## PAROLE CHIAVE

Cost-sharing  
Spesa-farmaceutica  
Farmacoutilizzazione  
Politiche-sanitarie

## Sommario

L'analisi delle politiche di controllo dei Sistemi Sanitari mostra un ricorso, sempre più frequente, a schemi di *cost-sharing* concepiti come strumenti per incentivare l'utilizzo appropriato di farmaci e contribuire a razionalizzare la spesa. Un'evidenza ormai acquisita dalla letteratura è che, a seguito della diretta compartecipazione alla spesa da parte del paziente, si assiste ad una diminuzione della domanda farmaceutica e della spesa ad essa associata. In particolare l'utilizzo dei farmaci diminuisce all'aumentare del *cost-sharing*. Nel lungo periodo, le politiche di contenimento possono comportare effetti traslativi di spesa tra diversi comparti del settore sanitario e generare dinamiche non desiderate.

In Italia, il ticket, abolito nel 2000, è stato reintrodotta a decorrere dall'anno 2002 (L. n. 405/2001) come strumento regionale di contenimento della spesa. Attualmente il ticket è applicato in forma fissa a confezione e/o a ricetta in quindici Regioni Italiane e nella P.A. di Bolzano. Ad oggi, in Italia, la valutazione dell'impatto delle misure di contenimento dei costi è ancora limitata agli *outcome* specifici di spesa e consumo farmaceutico. Ulteriori parametri di analisi sarebbero necessari, al fine di fornire un quadro più ampio degli effetti diretti e indiretti.

## Introduzione

*Le politiche di regolamentazione del mercato possono schematicamente essere suddivise in misure di intervento dal lato della domanda e misure di intervento dal lato dell'offerta. Le prime influenzano i comportamenti di medici, farmacisti e pazienti, le seconde si focalizzano sulla regolazione dei prezzi e dei criteri di rimborsabilità.*

L'evoluzione demografica, la disponibilità di interventi innovativi più efficaci ma anche più costosi, la crescita delle aspettative della popolazione, rappresentano gli ormai ben noti motivi della crescente spesa sanitaria.

In particolare la spesa farmaceutica, rappresentando storicamente una delle componenti a più rapida crescita della spesa sanitaria e, nel contempo, il capitolo di spesa meglio definibile, è continuamente soggetta ad una serie di politiche di controllo per far fronte alle esigenze dei vincoli di bilancio.

In genere le politiche di contenimento prevedono la combinazione di diverse misure di regolamentazione che a volte, per alcuni aspetti, si sovrappongono.

Schematicamente esse possono essere suddivise in misure di intervento dal lato della domanda e misure di intervento dal lato dell'offerta. Le prime (i.e. *cost sharing*, budget

**Tabella 1** Principali misure di regolamentazione del mercato farmaceutico in Italia

Misure dal lato dell'offerta	Misure dal lato della domanda
<b>Influenzanti il medico</b> Linee guida per la prescrizione (i.e. antibiotici) Informazione/Educazione Monitoraggio delle prescrizioni Prontuari farmaceutici Budget	<b>Regolazione dei prezzi</b> Prezzo libero Valutazioni specifiche (i.e. cliniche ed economiche per i farmaci innovativi) Prezzo Medio Europeo Prezzo negoziato
<b>Influenzanti il farmacista</b> Sostituzione farmaci generici Incentivi finanziari Claw back	<b>Controllo della spesa</b> Distribuzione diretta o per conto Sconti Payback o risk-sharing
<b>Influenzanti il paziente</b> Informazione/Educazione Cost-sharing o co-payment	<b>Rimborso</b> Reference Pricing Liste positive e negative

Adattato da: *Competitiveness of the EU Market and Industry for Pharmaceuticals, 2009*

Corrispondenza: Enrica Menditto, e-mail: enrica.menditto@unina.it

per i medici) influenzano i comportamenti di medici, farmacisti e pazienti, le seconde si focalizzano sulla regolazione dei prezzi e dei criteri di rimborsabilità (Tabella 1). In questa rassegna verranno analizzate, in particolare, le dinamiche evolutive degli schemi di compartecipazione nel settore farmaceutico (*cost sharing* o *co-payment*) in Italia e verrà delineato il quadro attuale a livello delle singole regioni.

## Il cost-sharing

---

**L'analisi delle politiche di controllo dei sistemi sanitari mostra un ricorso, sempre più frequente, a schemi di cost-sharing concepiti come strumenti per incentivare l'utilizzo appropriato di farmaci e contribuire a razionalizzare la spesa.**

---

L'analisi delle politiche di controllo dei sistemi sanitari, in diversi Paesi, mostra un ricorso, sempre più frequente, a schemi di *cost-sharing* concepiti come strumenti per incentivare l'utilizzo appropriato di farmaci e contribuire a razionalizzare la spesa. Il comportamento atteso da parte del paziente, a seguito della diretta compartecipazione, consiste in:

1. Ridotto utilizzo dei farmaci
2. Spostamento verso farmaci meno costosi
3. Aumento della "coscienza" del costo del farmaco.

Gli obiettivi di contenimento, perseguibili attraverso l'attuazione di tale strumento, potrebbero, in teoria, consentire il conseguimento di un più elevato livello di efficienza aggregata (miglioramento dell'utilizzo dei farmaci e riduzione della spesa ad essi associata) generando un risparmio di risorse economico-finanziarie da poter riallocare per altri interventi sanitari.

In realtà, gli effetti di una misura regolatoria di questo tipo, quando applicata in maniera indiscriminata, possono ripercuotersi su altri comparti dell'assistenza sanitaria (effetti distributivi) generando un impatto negativo sullo stato di salute dei pazienti.

Il successo o meno di una politica farmaceutica, quindi, dovrebbe essere misurato non solo in base all'effetto sul consumo e sulla spesa in farmaci (effetti diretti), ma anche in base agli effetti sullo stato di salute, sull'utilizzo di altre tipologie di servizi sanitari e sulla spesa sanitaria complessiva (effetti indiretti).

### Schemi di *cost-sharing* nei diversi sistemi sanitari

Gli schemi di *cost-sharing* adottati nei diversi sistemi sanitari prevedono generalmente una delle seguenti misure o una loro combinazione:

- *Co-payment in somma fissa* (i.e. Austria, Germania, Nuova Zelanda), ossia il pagamento di una somma fissa per farmaco o per prescrizione. Tale schema non rappresenta un incentivo alla scelta di opzioni terapeutiche meno costose.
- *Co-payment percentuale* (i.e. Belgio, Francia, Spagna), ossia il pagamento di una somma proporzionale al costo finale del farmaco o della prescrizione. Esso può rappresentare un incentivo alla scelta di farmaci meno costosi.
- *Franchigie*, ossia un tetto massimo di spesa interamente a carico del paziente oltre il quale si accede a forme di rimborsabilità. Spesso queste vengono accoppiate al *co-payment* percentuale (i.e. Svezia, Paesi Bassi), al fine di proteggere i pazienti che necessitano di farmaci costosi o i malati cronici.
- *Tier co-payment* (i.e. USA), ossia schemi di *co-payment* (generalmente in somma fissa) che differenziano tra farmaci branded e generici, assegnando a questi ultimi *co-payment* minori. Esso può essere assimilato ad un *co-payment* proporzionale. Tale schema può generare effetti anche sulle aziende produttrici, rendendolo simile, da questo punto di vista, ai sistemi di *reference pricing* e dei formulari.

---

**L'impatto delle politiche di co-payment può dipendere dal tipo di schema adottato, dall'intensità dell'intervento, dalle categorie di farmaci a cui viene applicato e dal contesto istituzionale e normativo di riferimento.**

---

L'impatto delle politiche di *co-payment* può dipendere dal tipo di schema adottato, dall'intensità dell'intervento, dalle categorie di farmaci a cui viene applicato e dal contesto istituzionale e normativo di riferimento.

Nella fase di disegno degli schemi di compartecipazione si dovrebbe tener conto di diversi fattori che possono influenzare il rapporto tra benefici e rischi derivanti dall'utilizzo di questo strumento.

In Tabella 2 sono riportati alcuni fattori e relative condizioni che, se non soddisfatte, possono diversamente modificare l'impatto (diretto e indiretto) del *cost-sharing*.

Nella maggior parte dei Paesi, indipendentemente dallo specifico schema adottato, sono previste differenziazioni in funzione della tipologia dei pazienti. Vengono definiti,



**Tabella 2** Fattori che possono influenzare le politiche di *cost-containment*

Fattori	Condizioni	Possibili effetti (se la condizione non è soddisfatta)
<b>Entità della compartecipazione</b>	Aliquota di compartecipazione moderata. L'effetto del provvedimento potrebbe dipendere da quanto restrittivo è il <i>co-payment</i> .	<b>Troppo restrittiva:</b> Uso di farmaci: ↓ Stato di Salute: ↓ Utilizzo di altri servizi sanitari: ↑ Spesa a carico del pz: ↑ Spesa a carico del terzo pagante: ↓ Altre spese a carico del terzo pagante: ↑ <b>Poco restrittiva:</b> Uso di farmaci: - Stato di Salute: - Utilizzo di altri servizi sanitari:- Spesa a carico del pz: -/↑ Spesa a carico del terzo pagante: -/↓ Altre spese a carico del terzo pagante: -
<b>Categorie di farmaci</b>	Appropriati gruppi di farmaci da includere nel provvedimento. La maggior parte delle strategie di compartecipazione mirano di solito a ridurre l'uso eccessivo di farmaci e al controllo della spesa, puntando soprattutto sui farmaci definiti "non essenziali". Tuttavia quando la compartecipazione alla spesa viene applicata a tutte le tipologie di farmaci, c'è anche la possibilità di incorrere in interruzioni del trattamento farmacologico.	Uso di farmaci: ↓ Stato di Salute: ↓ Utilizzo di altri servizi sanitari: ↑ Spesa a carico del pz: ↑ Spesa a carico del terzo pagante: ↓ Altre spese a carico del terzo pagante: ↑
<b>Popolazione vulnerabile</b>	Garantire che tutti i pazienti possano avere accesso ai farmaci essenziali. La popolazione a basso reddito è particolarmente sensibile alla compartecipazione. Ad un aumento della spesa potrebbero rispondere con un' interruzione della terapia.	Uso di farmaci: ↓ Stato di Salute: ↓ Utilizzo di altri servizi sanitari: ↑ Spesa a carico del pz: ↑ Spesa a carico del terzo pagante: ↓ Altre spese a carico del terzo pagante: ↑
<b>Livello di informazione dei pazienti</b>	Fornire adeguate e complete informazioni ai pazienti. Dal momento che la maggior parte delle forme di compartecipazione alla spesa mirano a dare la priorità all'uso e al consumo di farmaci importanti piuttosto che di farmaci 'non essenziali' è fondamentale che il pz possieda le giuste conoscenze su ciò che riguarda la propria salute.	Uso di farmaci: ↓ (Farmaci essenziali) Stato di Salute: ↓ Utilizzo di altri servizi sanitari: ↑ Spesa a carico del pz: ↑ Spesa a carico del terzo pagante: ↓ Altre spese a carico del terzo pagante: ↑
<b>Esenzioni</b>	Adeguate forme di esenzione per i pazienti che necessitano di farmaci. Tuttavia forme di esenzione poco restrittive potrebbero minimizzare i probabili (potenziali) effetti della politica di compartecipazione alla spesa.	<b>Troppo restrittiva:</b> Uso di farmaci: ↓ (Farmaci essenziali) Stato di Salute: ↓ Utilizzo dei Servizi Sanitari: ↑ Spesa a carico del pz: ↑ Spesa a carico del terzo pagante: ↓ Altre spese a carico del terzo pagante: ↑ <b>Poco restrittiva:</b> Uso di farmaci: - (Farmaci essenziali) Stato di Salute: - Utilizzo dei Servizi Sanitari: - Spesa a carico del pz: -/↓ Spesa a carico del terzo pagante: -/↓ Altre spese a carico del terzo pagante: -
<b>Legenda:</b> ↑ aumenta; ↓ diminuisce; - stazionario		

Adattato da *Cochrane Database Syst Rev*. 2008

in pratica, degli schemi di esenzione in grado di proteggere le categorie di pazienti vulnerabili, sia in termini di reddito che di stato di salute, oppure livelli di compartecipazione minori per prodotti salvavita o per patologie croniche.

### Valutazione dell'impatto degli schemi di *cost-sharing*

Un'evidenza ormai acquisita dalla letteratura è che, a seguito della diretta compartecipazione alla spesa da parte del paziente, si assista ad una diminuzione della domanda farmaceutica e della spesa ad essa associata. In particolare l'utilizzo dei farmaci diminuisce all'aumentare del *cost-sharing*.

Una recente revisione (*Cochrane Database Syst Rev*, 2008) ha valutato gli effetti dei



---

**Un'evidenza ormai acquisita dalla letteratura è che, a seguito della diretta compartecipazione alla spesa da parte del paziente, si assiste ad una diminuzione della domanda farmaceutica e della spesa ad essa associata. In particolare l'utilizzo dei farmaci diminuisce all'aumentare del cost-sharing.**

---

tetti e del *co-payment* farmaceutico in termini di consumi, spesa e stato di salute. La revisione prende in esame 21 studi che hanno valutato una o più tipologie di schema di *co-payment*. Gli autori evidenziano come, in tutti gli studi inclusi nella revisione, si osservi una riduzione nell'utilizzo di farmaci. Tale effetto ha riguardato anche farmaci essenziali per il trattamento di condizioni croniche, suggerendo che i pazienti, di fronte a delle restrizioni di rimborsabilità, potrebbero non essere in grado di assegnare delle priorità in termini di utilizzo di farmaci.

Per ciò che riguarda la spesa, come prevedibile, evidenziano una riduzione dei costi a carico del terzo pagante, anche se la discontinuità nell'utilizzo di farmaci essenziali e l'interruzione dei trattamenti cronici in popolazioni sensibili (basso reddito, malati cronici) ha comportato, in alcuni casi, il ricorso ad altri servizi e un aumento delle spese sanitarie complessive. In generale gli autori concludono che sono necessarie valutazioni rigorose nel momento in cui vengono introdotte o intensificate misure di compartecipazione alla spesa.

Studi condotti in Italia (Atella et al., 2005), hanno investigato, nello specifico, il ruolo del *cost-sharing* nelle strategie adottate dal consumatore per contenere i costi a proprio carico. L'analisi ha utilizzato i dati provenienti da due indagini, condotte in Italia e UK su popolazioni di soggetti affetti da ipertensione e dispepsia. Gli autori mostrano una tendenza per entrambe le popolazioni a ricorrere all'impiego di strategie di riduzione dei costi a proprio carico fortemente influenzate dal reddito e da problemi di approvvigionamento del farmaco. In particolare, la riduzione della compliance risulta la strategia maggiormente applicata.

In una successiva analisi (Atella et al., 2006), eseguita a partire dai dati di tre registri amministrativi (farmaci, ospedalizzazioni e mortalità) della provincia di Treviso, nel periodo compreso tra il 1997 e 2002, si evidenzia la relazione intercorrente tra *copayment-compliance-health outcome*, prendendo in esame la terapia con ACE-inibitori. Nello specifico, gli autori mostrano come il *co-payment* possa influenzare il consumo di farmaci antipertensivi in termini di riduzione della compliance con conseguente aumento delle ospedalizzazioni e mortalità. Gli effetti del *co-payment* sembrano, inoltre, essere più marcati in soggetti con basso reddito.

Studi empirici, condotti in realtà diverse, confermano l'impatto negativo del *co-payment* sugli indicatori di processo di cura, aderenza e discontinuità alle terapie con farmaci essenziali (i.e. farmaci ipolipemizzanti, antipertensivi, broncodilatatori), soprattutto in pazienti con un basso livello socioeconomico e alto tasso di comorbidità.

Tutti gli autori concordano nel fatto che per ridurre gli effetti negativi degli schemi di *co-payment* è necessario definire strategie (i.e. esenzioni di vario tipo) in grado di garantire ai pazienti le cure necessarie.

A tal proposito sembra promettente l'approccio americano *benefit-based* basato sulla relazione tra *co-payment* e *patient need*. Tale approccio prevede di fissare un *co-payment* inferiore per benefici terapeutici attesi più elevati e un *co-payment* maggiore per benefici terapeutici attesi inferiori.

Uno studio di simulazione di tale criterio (Goldman et al., 2006), applicato alla terapia ipolipemizzante, mostra che l'identificazione di livelli diversi di *co-payment* in funzione del bisogno terapeutico del paziente, potrebbe aumentare l'aderenza alla terapia e ridurre il rischio di ospedalizzazioni, consentendo un risparmio annuale di circa un miliardo di dollari.

### **L'evoluzione del *cost-sharing* nel settore farmaceutico italiano**

Il settore farmaceutico italiano è stato oggetto, negli ultimi anni, di molteplici interventi regolatori volti a contenere la spesa farmaceutica.

Fino al Gennaio 2001, in Italia, la normativa prevedeva schemi di *cost-sharing* sia in forma fissa che in forma percentuale (ticket pari a 3.000 delle vecchie Lire a confezione, 6.000 delle vecchie Lire per ricetta con due o più confezioni di medicinali, ticket del 50% sui farmaci della, ormai, abolita fascia "B").

La Legge Finanziaria per il 2001 (Legge 23 dicembre 2000, n. 388) ha poi abolito il ticket nazionale.

A tale provvedimento ha fatto seguito un aumento della spesa farmaceutica nazionale netta, pari al 32,6% rispetto all'anno precedente. In realtà, non è possibile valutare

**In Italia, il ticket, abolito nel 2000, è stato reintrodotta a decorrere dall'anno 2002 (L. n. 405/2001) come strumento regionale di contenimento della spesa. Attualmente il ticket è applicato in forma fissa a confezione e/o a ricetta in quindici Regioni Italiane e nella P.A. di Bolzano.**

quale proporzione di questo aumento sia riconducibile all'abolizione del ticket nazionale, anche perché il provvedimento è stato adottato congiuntamente ad altre misure di settore.

A decorrere dall'anno 2002 (L. n. 405/2001) è stato fissato un tetto di spesa a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per l'assistenza farmaceutica territoriale pari al 13% (rideterminato con la successiva Legge 102/2009 al 13,3%) della spesa sanitaria complessiva. Da allora si sono succeduti molteplici interventi regolatori, sia a livello centrale (manovre sui prezzi) che regionale (distribuzione diretta dei farmaci del Prontuario Ospedale-Territorio, limiti prescrittivi di alcune categorie di farmaci, Prontuari Terapeutici Regionali), tutti volti a contenere la spesa farmaceutica. In una logica di tipo federalista, alcune Regioni hanno anche reintrodotta il ticket in ambito farmaceutico per mantenere i propri livelli di spesa al di sotto del tetto programmato. Ciascuna regione ha, negli anni, definito provvedimenti diversi, sia per tipologia che per entità, finalizzati al contenimento della spesa.

Attualmente il ticket è applicato in forma fissa a confezione e/o a ricetta (esentando, o applicando un ticket inferiore, per particolari categorie di pazienti) in quindici Regioni Italiane e nella P.A. di Bolzano. Le più recenti reintroduzioni riguardano Toscana (23 agosto 2011), Emilia Romagna (29 agosto 2011), Umbria (12 settembre 2011) e Basilicata (1 ottobre 2011) secondo uno schema progressivo a scaglioni di reddito. Nella **Tabella 3** è riportato l'attuale quadro normativo vigente del *cost-sharing* nelle Regioni Italiane. Oltre alla descrizione della tipologia di ticket e delle eventuali esenzioni/agevolazioni, è riportata anche la data di introduzione e quella di eventuali modifiche del provvedimento, per descriverne l'evoluzione nella singola Regione e nell'intero scenario nazionale.

**Tabella 3** Schemi di *cost-sharing* in Italia

Regione	Ticket	Anno di Introduzione e Modifiche
Valle d'Aosta	NO	
Piemonte	SI	<b>Intr.</b> 4-04-2002 <b>Mod.</b> 1-04-2003; 1-10-2004; 1-09-2005; 1-07-2005; 1-11-2005; 1-01-2008
Lombardia	SI	<b>Intr.</b> 12-12-2002 <b>Mod.</b> 10-03-2003; 1-10-2004; 11-01-2004
Friuli Venezia Giulia	NO	
P.A. Bolzano	SI	<b>Intr.</b> 1-07-2002
Veneto	SI	<b>Intr.</b> 1-07-2003 <b>Mod.</b> 1-04-2003; 1-04-2005
P.A. Trento	NO	
Liguria	SI	<b>Intr.</b> 7-11-2002 <b>Mod.</b> 21-03-2002; 1-07-2003; 1-01-2005; 1-11-2011
Emilia Romagna	SI	<b>Intr.</b> 29-08-2001
Toscana	SI	<b>Intr.</b> 23-08-2001
Umbria	SI	<b>Intr.</b> 12-09-2001
Marche	NO	
Abruzzo	SI	<b>Intr.</b> 20-03-2009 <b>Mod.</b> 27-04-2011
Lazio	SI	<b>Intr.</b> 1-12-2008
Molise	SI	<b>Intr.</b> 16-08-2002 <b>Mod.</b> 7-11-2002; 16-12-2003
Campania	SI	<b>Intr.</b> 12-01-2007 <b>Mod.</b> dal 1-10-2010 fino al 31-12-2011
Puglia	SI	<b>Intr.</b> 1-01-2005 <b>Mod.</b> 1-10-2005; 30-12-2010; 1-07-2011
Basilicata	SI	<b>Intr.</b> 1-10-2011
Calabria	SI	<b>Intr.</b> 8-05-2009
Sicilia	SI	<b>Intr.</b> 1-07-2004 <b>Mod.</b> 12-08-2005; 1-01-2005; 4-04-2007
Sardegna	NO	

Fonte dati: Federfarma 2011

**Nel 2010 l'ammontare complessivo della quota di compartecipazione è stato pari a 998 milioni di euro registrando un'incidenza sulla spesa farmaceutica lorda pari al +7,7% ed un incremento pari al +15,7% rispetto all'anno precedente. I dati di spesa attualmente disponibili, relativi al I semestre 2011 hanno fatto registrare un'incidenza sulla spesa lorda delle quote di compartecipazione a carico dei cittadini mediamente pari al 9,9%.**

Alla luce di tale quadro normativo, l'analisi del trend di spesa farmaceutica in Italia mostra come nel periodo 2001-2010 la voce di spesa farmaceutica convenzionata si sia ridotta. Per effetto delle manovre di contenimento si può osservare, negli anni, non solo un rallentamento dei tassi di crescita, ma anche una riduzione in valore assoluto. Tra il 2010 e il 2009 la spesa convenzionata netta si è ridotta in media del -0,7% passando da 1.613 milioni di euro a 1.594 milioni di euro (Dati Federfarma). Da osservare come la quota di compartecipazione (derivante sia dalla quota di compartecipazione pagata dal cittadino sui farmaci equivalenti sia dal ticket fisso), registri un trend in aumento (Figura 2). Nel 2010 l'ammontare complessivo della quota di compartecipazione è stato pari a 998 milioni di euro registrando un'incidenza sulla spesa farmaceutica lorda pari al +7,7% ed un incremento pari al +15,7% rispetto all'anno precedente.

I dati di spesa attualmente disponibili, relativi al I semestre 2011 hanno fatto registrare un'incidenza sulla spesa lorda delle quote di compartecipazione a carico dei cittadini mediamente pari al 9,9% (Tabella 4). L'aumento percentuale rispetto allo stesso periodo dell'anno precedente (+35,6%) è da attribuire non solo agli interventi regionali sui ticket, ma anche alla drastica riduzione dei prezzi di rimborso dei medicinali equivalenti (AIFA, aprile 2011) e del correlato mancato allineamento di tutti i prezzi da parte delle aziende produttrici che, per lo meno nei primi mesi di applicazione, ha costretto i cittadini a pagare rilevanti differenze di prezzo a proprio carico.

È importante sottolineare che l'incidenza del 9,9% della compartecipazione da parte dei cittadini sulla spesa farmaceutica lorda a livello nazionale non tiene conto delle forti differenze regionali. Nelle Regioni con ticket più importanti le quote di compartecipazione hanno un'incidenza sulla spesa lorda tra il 10,0% e il 13,5%. La regione che ha registrato la più elevata incidenza della compartecipazione è stata la Campania (13,5%) che ha adottato nel 2010 provvedimenti per l'incremento del ticket sui medicinali, registrando un aumento della quota di compartecipazione del +116,7%

**Tabella 4** Variazione % del numero di ricette, spesa farmaceutica netta, quota di compartecipazione nelle regioni Italiane (gennaio-giugno 2011)

Regione	Ricette Gen/Giu 2011		Spesa Netta Gen/Giu 2011		Compartecipazione Gen/Giu 2011		
	N*	Δ 11/10 (%)	Valore euro*	Δ 11/10 (%)	Valore euro*	Δ 11/10 (%)	% sul totale della spesa
Piemonte	21.371	3,0	385.064	-8,0	34.922	23,5	7,8
Valle d'Aosta°	543	2,3	10.601	-4,1	575	42,5	4,8
Lombardia	39.842	4,0	804.740	-3,3	116.056	17,2	11,7
Bolzano	1.540	4,2	29.974	-2,6	4.068	18,9	11,2
Trento°	2.060	4,0	38.485	-2,2	1.997	52,3	4,6
Veneto	20.293	2,8	368.079	-7,1	57.363	20,3	12,6
Friuli VG°	5.775	3,7	112.773	-3,0	6.550	47,6	5,1
Liguria	8.623	2,7	155.109	-5,2	14.466	32,7	8,0
Emilia Romagna <sup>§</sup>	21.946	3,4	362.754	-4,9	24.674	48,9	6,0
Toscana <sup>§</sup>	19.828	2,7	309.205	-5,0	20.186	38,6	5,8
Umbria <sup>§</sup>	5.259	3,0	78.742	-3,9	5.701	53,3	6,4
Marche°	8.375	3,2	140.594	-3,5	9.902	49,4	6,2
Lazio	31.931	2,8	595.107	-3,5	63.716	14,8	9,0
Abruzzo	7.604	2,4	133.977	-2,7	14.854	28,8	4,3
Molise	1.735	3,4	30.003	-0,8	3.567	20,6	10,1
Campania <sup>#</sup>	28.993	-8,6	509.753	-13,3	85.975	116,7	13,5
Puglia <sup>#</sup>	22.597	-5,2	405.805	-12,9	54.301	126,3	11,1
Basilicata <sup>§</sup>	3.598	6,8	53.231	-6,2	3.481	53,3	5,8
Calabria	11.299	-0,8	195.155	-13,1	23.416	9,8	10,0
Sicilia	29.799	2,6	521.782	-4,3	86.284	19,2	13,2
Sardegna°	9.263	3,9	174.393	-0,9	10.224	42,1	5,2
Italia	302.284	1,1	5.415.335	-6,4	642.287	35,6	9,9

Fonte: A.ge.nas. \*Valore in migliaia. °Regioni in cui non è presente il ticket. §Regioni che hanno reintrodotta il ticket dopo giugno 2011. #Regioni che hanno modificato il ticket nel corso del 2010

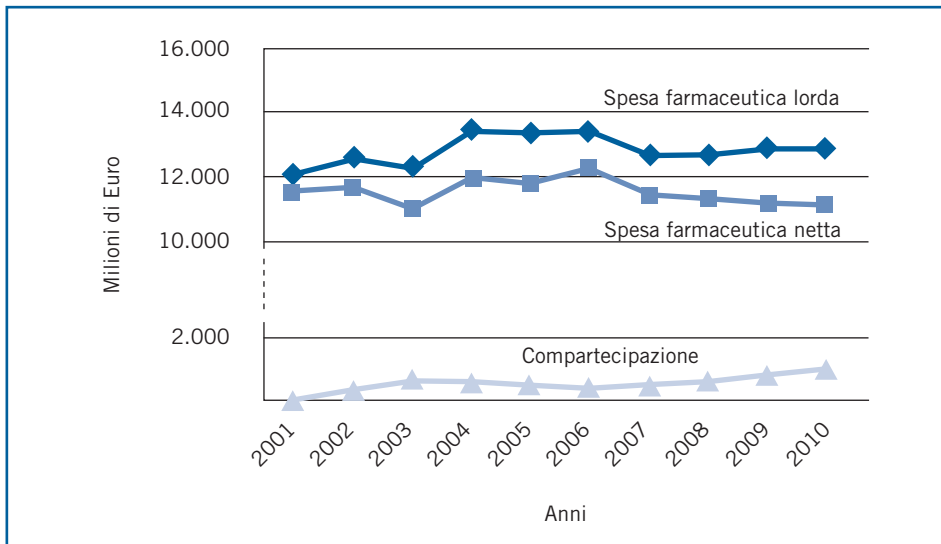
**Figura 1**

Variatione della spesa farmaceutica dal 2001 al 2010.

*Spesa Farmaceutica Lorda:* si intende la spesa farmaceutica convenzionata al lordo della compartecipazione e dello sconto

*Spesa Farmaceutica netta:* si intende la spesa farmaceutica convenzionata al netto della compartecipazione e dello sconto

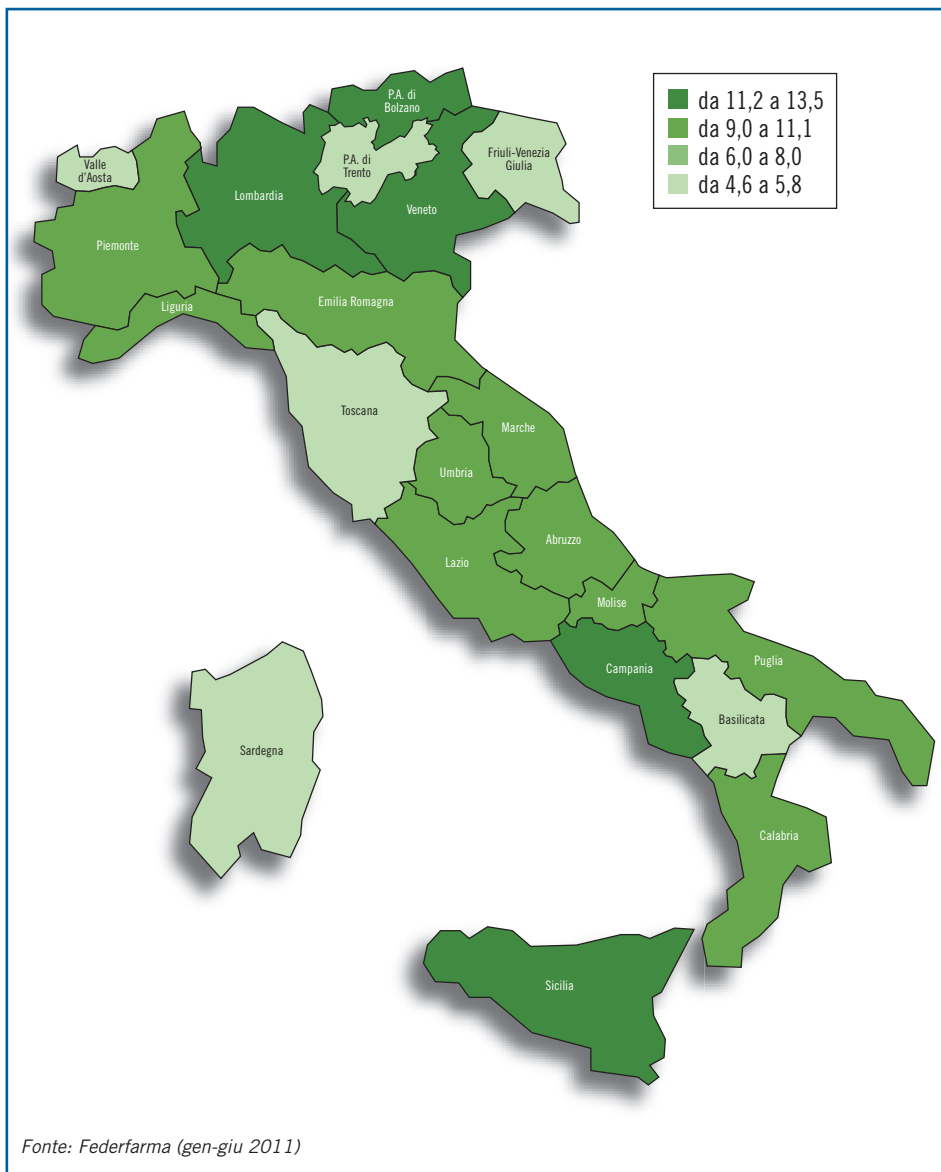
*Compartecipazione:* si intende la spesa a carico del paziente comprensiva del ticket e della quota differenza col generico



**Figura 2**

Incidenza percentuale della quota di compartecipazione sul totale della spesa farmaceutica lorda (distribuzione in quartili). (gen-giu 2011).

Nella quota di compartecipazione è compreso sia il ticket che la quota di rimborso del generico.



Fonte: Federfarma (gen-giu 2011)

rispetto all'anno precedente (**Tabella 4**). La regione Campania ha registrato, nello stesso periodo, una riduzione del numero di ricette (-8,6%) e una riduzione della spesa netta pari al -13,3% (anche se non è possibile valutare quale quota sia riconducibile all'effetto ticket).

In **Figura 1** è riportata l'intensità della compartecipazione tra le varie regioni come percentuale sul totale della spesa farmaceutica lorda (aggiornamento gennaio-giugno 2011). Le regioni con il colore più intenso hanno registrato una quota di compartecipazione alla spesa (come percentuale sul totale della farmaceutica) maggiore.

## Discussione

---

**La compartecipazione alla spesa farmaceutica da parte del paziente può rappresentare un valido strumento di razionalizzazione, qualora contestualizzato e adattato alle specificità socio-economiche, riuscendo a calibrare esenzioni e agevolazioni rispetto alla quota di compartecipazione.**

---

Il *co-payment* rappresenta uno strumento di regolazione del mercato farmaceutico abbastanza controverso, in quanto elevate quote di compartecipazione possono ostacolare l'accesso alle cure da parte di popolazioni a basso reddito o pazienti cronici che necessitano di elevati volumi prescrittivi. D'altra parte, esenzioni poco restrittive potrebbero non sortire l'effetto desiderato di alleggerire il carico di spesa del terzo pagante.

La compartecipazione alla spesa farmaceutica da parte del paziente può rappresentare un valido strumento di razionalizzazione, qualora contestualizzato e adattato alle specificità socio-economiche, riuscendo a calibrare esenzioni e agevolazioni rispetto alla quota di compartecipazione, così da perseguire anche obiettivi equitativi.

Gli effetti diretti delle misure di *cost-sharing* riguardano il controllo della spesa e del consumo farmaceutici e risultano facilmente verificabili nel breve periodo. Gli effetti indiretti possono invece riguardare effetti traslativi di spesa tra diversi comparti del settore sanitario e possono, nel lungo periodo, portare a generare dinamiche non desiderate. Tali effetti indiretti devono essere presi in considerazione nel momento in cui si procede al disegno o alla modifica di tali schemi.

In seguito alla decentralizzazione del sistema e alla Legge 405/2001, che ha previsto provvedimenti urgenti in termini di contenimento di spesa farmaceutica, si è andato configurando, nel nostro Paese, uno scenario altamente eterogeneo. Le differenze regionali che, nel passato, riguardavano principalmente i comportamenti prescrittivi, sono aumentate coinvolgendo gli schemi di compartecipazione e altre misure di contenimento. A partire dal 2002, il ticket è stato reintrodotta nel nostro paese con il solo obiettivo di ripiano senza sfruttarne la potenzialità in termini di razionalizzazione e responsabilizzazione del paziente.

Dall'analisi del quadro nazionale emerge che, nel corso degli anni, le varie regioni hanno reintrodotta e modificato i provvedimenti, introducendo un progressivo aumento della quota di compartecipazione sul totale della spesa farmaceutica a livello locale e centrale. È evidente che, nelle regioni che sono sottoposte a piani di rientro, esso si trasforma in un semplice ed immediato strumento di riduzione del deficit sanitario. Tuttavia, ad oggi, in Italia la valutazione dell'impatto delle misure di contenimento dei costi è ancora limitata agli *outcome* specifici di spesa e consumo farmaceutico. Ulteriori parametri d'analisi (traslazione della spesa in altri capitoli, accessibilità ad altri servizi sanitari, effetto reddito ecc.) sarebbero necessari, al fine di fornire un quadro più ampio degli effetti diretti e indiretti.

È pur vero che l'utilizzo di tali strumenti, funzionali ad una pianificazione ottimale, comporta dei costi piuttosto elevati in termini di tempo e risorse. Tali costi, specie nel contesto di una crisi economica e finanziaria quale quella attuale, non sono sempre del tutto sostenibili. Ciò può compromettere l'efficacia nel lungo periodo delle misure intraprese, rendendo difficile la distinzione tra l'intento di razionalizzare le risorse ed il razionamento delle stesse.

## Bibliografia

- Age.n.a.s. (2011). La spesa farmaceutica in Italia. Dati gennaio-giugno 2011.
- Andersson K, Petzold MG, Sonesson C, Lönnroth K, Carlsten A. Do policy changes in the pharmaceutical reimbursement schedule affect drug expenditures? Interrupted time series analysis of cost, volume and cost per volume trends in Sweden 1986-2002. *Health Policy* 2006; 79: 231-243.
- Atella V. Drug cost containment policies in Italy: are they really effective in the long-run? The case of minimum reference price. *Health Policy* 2000; 50: 197-218.
- Atella V, Schafheutle E, Noyce P, Hassell K. Affordability of medicines and patients' cost-reducing behaviour: empirical evidence based on SUR estimates from Italy and the UK. *Appl Health Econ Health Policy*. 2005; 4 (1): 23-35.

- Atella V, Peracchi F, Austvoll-Dahlgren A, Aaserud M, Vist G, Ramsay C, Oxman AD, Sturm H, Kösters JP, Vernby A. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational drug use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.
- Austvoll-Dahlgren A, Aaserud M, Vist G, Ramsay C, Oxman AD, Sturm H, Kösters JP, Vernby A. Pharmaceutical policies: effects of cap and co-payment on rational drug use. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008.
- Competitiveness of the EU Market and Industry for Pharmaceuticals - Volume I: Welfare implications of regulation. Ecorys Research and Consulting. Rotterdam, December 2009.
- Depalo D, Rossetti C. Drug compliance, co-payment and health outcomes: evidence from a panel of Italian patients. *Health Econ.* 2006; 15 (9): 875-92.
- Ess SM, Schneeweiss S, Szucs TD. European healthcare policies for controlling drug expenditure. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (2): 89-103.
- Fattore G, Jommi C. The last decade of Italian pharmaceutical policy: instability or consolidation? *Pharmacoeconomics* 2008; 26 (1): 5-15.
- Federfarma (2010). La spesa farmaceutica SSN, dati gennaio-dicembre 2010.
- Federfarma (2011). La spesa farmaceutica SSN. Dati di spesa farmaceutica gennaio-giugno 2011.
- Goldman DP, Joyce GF, Karaca-Mandic P. Varying pharmacy benefits with clinical status: the case of cholesterol-lowering therapy. *Am J Manag Care.* 2006; 12 (1): 21-8.
- Gruppo di lavoro OsMed. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale anno 2010. Roma : Il pensiero Scientifico Editore, 2011.
- OECD Health data (2009)
- Pammolli F, Oglialoro C, Salerno NC. Strumenti di regolazione del mercato farmaceutico: un'analisi ragionata. Luglio 2004 Quaderni CERM.
- [www.federfarma.it](http://www.federfarma.it) ultimo accesso novembre 2011.
- [www.agenas.it](http://www.agenas.it) ultimo accesso novembre 2011.
- [www.aifa.it](http://www.aifa.it) ultimo accesso novembre 2011

# Una miglior compliance ai farmaci antipertensivi riduce il rischio cardiovascolare

Giovanni Corrao<sup>1</sup>, Andrea Parodi<sup>1</sup>, Federica Nicotra<sup>1,2</sup>, Antonella Zambon<sup>1</sup>, Luca Merlini<sup>3</sup>, Giancarlo Cesana<sup>4</sup>, Giuseppe Mancina<sup>4</sup>

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

<sup>2</sup>Dipartimento di Metodi Quantitativi per le Scienze Economiche ed Aziendali, Università degli Studi di Milano-Bicocca;

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

<sup>4</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione, Università degli Studi di Milano-Bicocca

## PAROLE CHIAVE

Aderenza  
Agenti antipertensivi  
Malattie cardiovascolari  
Interruzione  
Persistenza  
Prevenzione primaria

## Sommario

**Obiettivi.** Per valutare l'effetto della compliance ai farmaci antipertensivi sul rischio di esiti cardiovascolari in una popolazione in prevenzione primaria cardiovascolare, è stato condotto uno studio di coorte prospettico, con base di popolazione, tramite il record-linkage tra gli archivi sanitari elettronici della Regione Lombardia.

**Metodi.** È stata reclutata una coorte di 242.594 pazienti, di età superiore ai 18 anni e residenti nella Regione Lombardia, che hanno ricevuto per la prima volta un trattamento con antipertensivi durante gli anni 2000-2001. La coorte è stata seguita dalla prima prescrizione di farmaci antipertensivi (prescrizione indice) fino alla fine del 2007. Durante questo periodo sono stati identificati tutti i pazienti che hanno sperimentato un'ospedalizzazione per malattia coronarica o cerebrovascolare (esito). È stata valutata la compliance ai farmaci antipertensivi dalla prescrizione indice fino alla data dell'esito o di censura. Per stimare l'associazione tra persistenza e aderenza alla terapia con farmaci antipertensivi ed esito, è stato interpolato un modello multivariato a rischi proporzionali di Cox.

**Risultati.** Durante un periodo di follow-up medio di 6 anni, 12.016 soggetti della coorte hanno sperimentato l'esito in studio. Rispetto ai pazienti che hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione del trattamento antipertensivo, coloro che hanno continuato il trattamento rischiano il 37% in meno di sperimentare l'esito cardiovascolare (intervallo di confidenza al 95%: 34%-40%). Confrontati con i pazienti con bassa aderenza al trattamento (proporzione di giorni coperti  $\leq 25\%$ ), quelli con aderenza intermedia (dal 51% al 75%) ed elevata ( $>75\%$ ) mostrano una riduzione del rischio rispettivamente del 20% (16%-24%) e del 25% (20%-29%). Effetti simili sono stati osservati considerando separatamente gli eventi coronarici e gli eventi cerebrovascolari.

**Conclusioni.** Nella pratica clinica corrente una buona compliance alla terapia con antipertensivi sembra efficace nella prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari.

## Introduzione

Studi clinici randomizzati hanno evidenziato come l'ipertensione sia un fattore di rischio reversibile, ovvero come una riduzione di valori elevati della pressione sanguigna (PS) tramite trattamento farmacologico riduca il rischio di eventi cardiovascolari fatali e non [1]. Reali riduzioni della PS, tuttavia, sono rare nella popolazione ipertesa, che è quindi caratterizzata da un elevato numero di pazienti con PS non-controllata [2-4] e da una elevata incidenza di eventi cardiovascolari [5]. Come conseguenza l'ipertensione risulta la prima causa di morte a livello mondiale [6].

Benché siano coinvolti diversi fattori [7], c'è accordo sul fatto che un ridotto controllo della PS sia dovuto in gran parte al fatto che i pazienti, spesso, assumono il trattamento antipertensivo in modo irregolare o interrompono l'assunzione dei farmaci loro prescritti [8], ovvero sono caratterizzati da una scarsa compliance al regime di

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



trattamento prescritto [9-18]. Evidenze scientifiche mostrano un legame tra ridotta compliance alla terapia con antipertensivi e limitato controllo della PS [19-22] e tra compliance al trattamento antipertensivo e rischio cardiovascolare [23, 34]. I dati disponibili su quest'ultima relazione sono, tuttavia, ancora limitati poiché molti studi relativi utilizzano dati sull'aderenza misurati con metodi non oggettivi (auto-riportati) [28] e la stima dell'aderenza riportata è superiore a quella che notoriamente dovrebbe caratterizzare la pratica clinica corrente [31-34]. Inoltre tali studi si basano principalmente su individui ad alto rischio [23-26]. Rimane quindi da esplorare l'impatto della compliance al trattamento antipertensivo sul rischio cardiovascolare nella pratica clinica corrente, ovvero nella situazione in cui sono prevalenti i pazienti con un rischio medio-basso che potrebbero beneficiare più di altri della prevenzione primaria.

Il presente studio si basa sui dati di un'ampia coorte prospettica, con base di popolazione, per valutare la relazione tra compliance a lungo termine al trattamento farmacologico antipertensivo e rischio di eventi cardiovascolari, in una popolazione senza segni evidenti di malattia pregressa.

## 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 dalle banche dati sanitarie elettroniche della Regione Lombardia, in cui risiede circa il 16% (circa 9 milioni di individui) della popolazione italiana. In Italia la popolazione usufruisce del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e in Lombardia è presente, sin dal 1997, un sistema di banche dati sanitarie elettroniche che raccoglie informazioni dettagliate sull'utilizzo dei servizi sanitari e comprende: un archivio della popolazione che riceve assistenza medica dal SSN (praticamente tutta la popolazione residente) contenente dati demografici e amministrativi; una banca dati relativa alle dimissioni ospedaliere, ovvero a tutte le ospedalizzazioni avvenute negli ospedali pubblici e privati della regione; una banca dati relativa alle prescrizioni, ovvero alle prescrizioni di farmaci rimborsabili dal SSN e ritirate dai pazienti nelle farmacie della regione.

Le diverse informazioni per ogni soggetto possono essere collegate attraverso un codice identificativo univoco. Per preservare la privacy, 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 [35].

### Studio di coorte

La popolazione obiettivo è costituita da tutti gli assistiti dal SSN residenti in Lombardia di età  $\geq 18$  anni. Secondo i dati del censimento italiano del 2001, tale popolazione comprende 7.606.219 individui. Fra questi sono stati identificati i soggetti che hanno ricevuto almeno una prescrizione di antipertensivi durante gli anni 2000-2001: la prima prescrizione durante tale periodo è stata definita come prescrizione indice.

I farmaci antipertensivi considerati comprendono: gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), gli antagonisti dei recettori dell'angiotensina, i calcio-antagonisti, i diuretici, gli  $\alpha$ -bloccanti ed i  $\beta$ -bloccanti, dispensati come singolo agente antipertensivo, oppure come combinazione fissa o estemporanea di due o più agenti. 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 farmaco antipertensivo nei tre anni precedenti la prescrizione indice, per limitare, per quanto possibile, l'inclusione ai soli nuovi trattati; i pazienti ospedalizzati per malattie cardiovascolari (o quelli ai quali sono stati prescritti farmaci utilizzati per la cura di malattie coronariche o per l'insufficienza cardiaca, e.g. digitale e nitrati organici), nei tre 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 una potenziale esposizione ai farmaci antipertensivi per un tempo sufficientemente prolungato; i pazienti che durante il primo anno dalla prescrizione indice hanno ricevuto solo una prescrizione di antipertensivi, poiché per questi pazienti potrebbe non essere 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 seguenti date:

- 1) ricovero per malattia cardiovascolare (esito d'interesse);
- 2) morte;
- 3) emigrazione;
- 4) interruzione del follow-up (30 giugno 2007).

### Definizione di *compliance*

**La compliance al trattamento antipertensivo è stata misurata attraverso la persistenza e l'aderenza.**

Sono state individuate tutte le prescrizioni di farmaci antipertensivi dispensate ai membri della coorte durante il periodo di follow-up. La durata di ogni prescrizione è stata calcolata dividendo la quantità totale di farmaco prescritto per la *dose giornaliera definita*. A partire dalla data della prescrizione indice, sono state considerate come consecutive tutte quelle prescrizioni per cui il tempo intercorso tra la fine di una prescrizione e l'inizio di quella successiva (o la data di censura) era inferiore o uguale a 90 giorni, in caso contrario il trattamento era considerato interrotto. In tal modo, sono stati ammessi *gap* nel trattamento inferiori a 90 giorni.

Sono state stimate due misure di compliance al trattamento: la persistenza e l'aderenza [36]. La persistenza è stata definita come l'uso continuato di farmaci antipertensivi durante il periodo di follow-up senza sperimentare alcun episodio di interruzione del trattamento. I pazienti sono stati divisi, quindi, in coloro che non hanno mai interrotto il trattamento (persistenti), e in quelli che invece hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione (discontinuanti) durante il periodo di osservazione. L'aderenza alla terapia con antipertensivi è stata valutata tramite il rapporto tra il numero complessivo di giorni nei quali il farmaco antipertensivo è risultato disponibile e il numero di giorni totali di follow-up (proporzione di giorni coperti) [22, 24], ed è stata suddivisa in quattro livelli, ovvero molto bassa ( $\leq 25\%$ ), bassa (26% al 50%), intermedia (51% al 75%) e alta ( $>75\%$ ).

### Comorbidità

Per ciascun membro della coorte sono state identificate, durante il periodo di follow-up, le prescrizioni di farmaci per insufficienza cardiaca o malattia coronarica (i.e. digitale e nitrati), dei farmaci ipolipemizzanti, antidiabetici ed altri farmaci cardiovascolari. Inoltre, per ogni membro della coorte è stato stimato l'indice di comorbidità di Charlson [37] tramite le informazioni relative ai ricoveri occorsi nei tre anni precedenti e nell'anno successivo la data della prescrizione indice. L'indice è stato suddiviso in due categorie: 0 (assenza di comorbidità) e 1 (presenza di almeno una comorbidità).

### Identificazione dell'esito

La banca dati relativa alle dimissioni ospedaliere è stata impiegata per identificare i membri della coorte che durante il follow-up hanno sperimentato una ospedalizzazione per malattia coronarica o cerebrovascolare, utilizzando i criteri di diagnosi del progetto MONICA [38, 39]. Negli eventi coronarici sono stati inclusi: l'infarto miocardico acuto, altre forme acute e subacute di cardiopatia ischemica e gli interventi di rivascolarizzazione coronarica. Negli eventi cerebrovascolari sono stati inclusi: l'emorragia subaracnoidea, l'emorragia intracerebrale, l'emorragia intracranica non specificata, l'occlusione delle arterie cerebrali, la malattia cerebrovascolare acuta e gli interventi chirurgici intra o extra-cranici o sui vasi del collo. La prima tra le date di ospedalizzazione per una di queste cause è stata considerata la data di insorgenza dell'esito.

### Analisi statistica

Opportune tecniche e test statistici (il test chi-quadrato e la sua versione per il trend) sono stati utilizzati per verificare la presenza di differenze significative tra le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti che persistevano o interrompevano il trattamento, nonché tra i diversi livelli di aderenza al trattamento. È stato interpolato il modello di regressione a rischi proporzionali di Cox per stimare gli *Hazard Ratio* (HR) - e relativi intervalli di confidenza al 95% (IC) - quali stime dell'associazione tra compliance alla terapia antipertensiva ed esito cardiovascolare, definito come evento coronarico, cerebrovascolare o evento cardiovascolare nel complesso. Inoltre,

poiché l'aderenza è una variabile che si modifica nel tempo, la valutazione del suo effetto ha richiesto l'interpolazione di un modello di Cox in cui sono state inserite le categorie di aderenza (variabili *dummy*) come variabili tempo-dipendenti [40] (utilizzando la prima categoria - aderenza molto bassa - come riferimento).

Le stime di associazione ottenute dai modelli di Cox sono state aggiustate per diversi fattori caratterizzanti i pazienti, sia alla data indice (genere, età, regime antipertensivo prescritto - i.e. un solo farmaco o la combinazione di due o più farmaci - e indice di Charlson) che durante il periodo di follow-up (numero di diverse classi di antipertensivi a cui il paziente è stato esposto e uso concomitante di altri farmaci non antipertensivi). Tutti i fattori misurati durante il follow-up sono stati inclusi nel modello come covariate tempo-dipendenti. Eventuali trend lineari nell'andamento degli HR sono stati verificati, quando possibile, mediante test basati sulla significatività statistica del coefficiente di regressione della variabile aderenza.

Per verificare la robustezza dei risultati sono state effettuate due diverse analisi della sensibilità. Nella prima, i dati sono stati analizzati considerando diverse:

1. lunghezze del *gap* temporale usato per definire un paziente discontinuante;
2. categorie di aderenza;
3. lunghezze del periodo di follow-up;
4. età del paziente alla data indice.

Nella seconda analisi, è stato valutato l'impatto dei confondenti non misurati sui risultati tramite l'approccio dell'analisi della sensibilità Monte Carlo proposto da Greenland [41]. Se tali confondenti sono fattori di rischio e sono meno frequenti tra i pazienti con alta aderenza al trattamento, si potrebbe determinare una sovrastima dell'effetto protettivo dell'aderenza alla terapia sul rischio cardiovascolare. A titolo esemplificativo è stato considerato come confondente non misurato la depressione, data l'esistenza di evidenze relative al fatto che la depressione è un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari [42], e che la sua presenza è accompagnata da un uso meno frequente dei servizi di assistenza sanitaria e, conseguentemente, da una minore compliance al trattamento [43]. Abbiamo assunto che, rispetto ai pazienti depressi, i non depressi abbiano un aumento del 71% del rischio di esito cardiovascolare [44] e che la prevalenza di pazienti depressi vari tra il 12% e il 9%, rispettivamente nei pazienti con un livello di aderenza molto basso e alto (scenario basato sull'evidenza) [45]. Inoltre, è stato simulato uno scenario ancora più sfavorevole in cui è stato ampliato l'intervallo dei valori di prevalenza dei pazienti depressi dal 20% al 1%, rispettivamente per livello di aderenza molto basso e alto (scenario peggiore). In entrambi gli scenari sono state calcolate le stime di associazione tra aderenza al trattamento ed esito cardiovascolare (HR), dopo aggiustamento per questo confondente non misurato [46].

I dati sono stati analizzati utilizzando il pacchetto statistico SAS (versione 9.0; SAS Institute, Cary; North Carolina, USA). Per tutte le ipotesi sono stati considerati test a due code e significativi i valori di  $p < 0,05$ .

---

*È stata applicata l'analisi della sensibilità Monte Carlo, secondo l'approccio proposto da Greenland, per correggere le stime di associazione per i confondenti non misurati.*

---

## Risultati

### Pazienti

In **Figura 1** è riportato il diagramma di flusso dei criteri che hanno condotto alla selezione della coorte analizzata. I 242.594 pazienti inclusi nello studio hanno accumulato 1.429.820 anni-persona di follow-up (in media circa 6 anni per paziente). La coorte ha generato 12.016 ospedalizzazioni relative sia ad eventi coronarici ( $n=6.665$ ) che cerebrovascolari ( $n=5.351$ ), con tassi di incidenza rispettivamente di 47 e 37 casi ogni 10.000 anni-persona.

La **Tabella 1** riporta alcune caratteristiche dei pazienti inclusi nella coorte, in funzione della loro persistenza ed aderenza ai farmaci antipertensivi. L'età media all'ingresso è risultata pari a 59 anni, il 44% dei pazienti era di genere maschile e il 27% ha iniziato il trattamento con una combinazione di due o più farmaci antipertensivi. Durante il periodo di follow-up quasi la metà dei pazienti è stata esposta ad almeno 3 classi di farmaci antipertensivi. Più di un paziente su 4 è stato trattato con farmaci ipolipemizzanti, mentre oltre il 10% dei pazienti ha ricevuto prescrizioni per altri farmaci cardiovascolari, principalmente per arresto cardiaco, per cardiopatia coronarica o per diabete. Infine, circa il 13% dei pazienti ha evidenziato una comorbilità.

**La discontinuità e una aderenza bassa o molto bassa sono più frequenti nelle donne, nei pazienti che hanno iniziato con una combinazione di due o più farmaci antipertensivi e in coloro che hanno co-trattamenti.**

Durante il follow-up 51.617 (21,3%) pazienti sono risultati persistenti al trattamento, mentre 61.690 (25,4%), 54.558 (22,5%), 67.494 (27,8%) e 58.852 (24,3%) pazienti hanno mostrato rispettivamente aderenza al trattamento molto bassa, bassa, intermedia ed alta. Il primo, quinto (mediana), nono decile dell'aderenza sono rispettivamente pari al 6%, 51% e 86%.

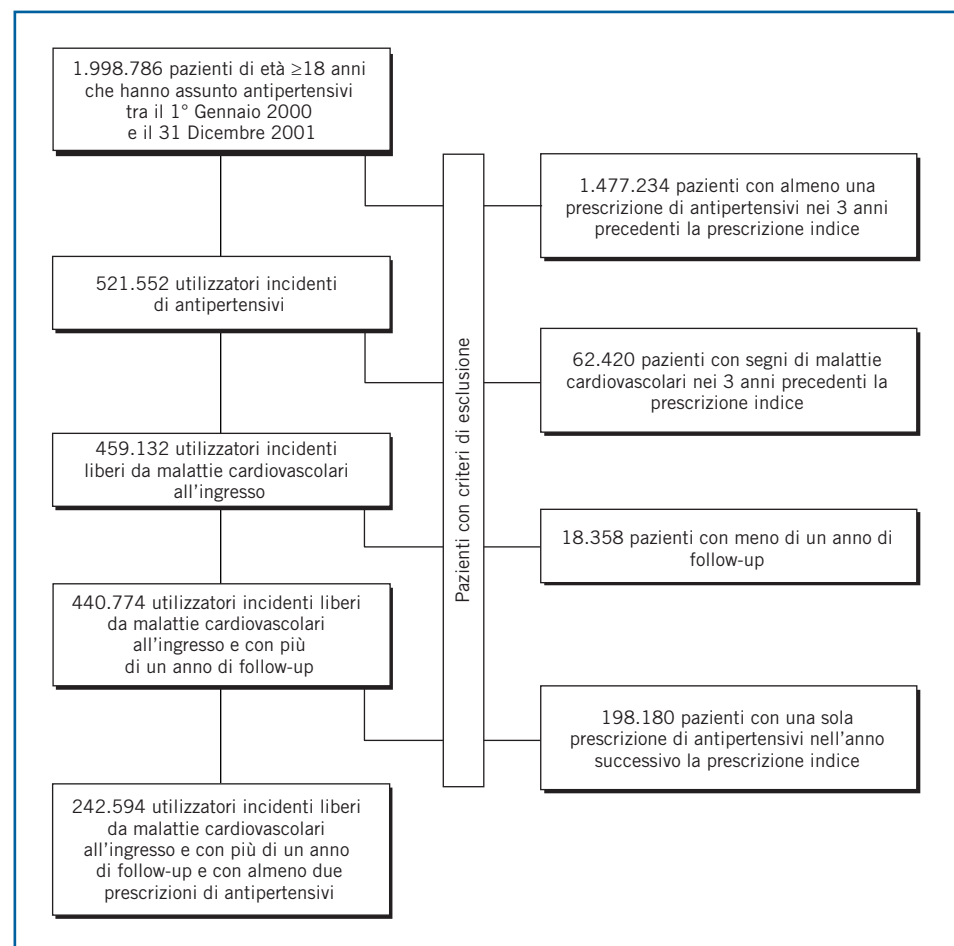
L'interruzione del trattamento e i livelli di aderenza molto bassi o bassi erano più frequenti nelle donne, nei pazienti più giovani, nei pazienti che avevano iniziato la terapia con una combinazione di due o più farmaci antipertensivi e nei pazienti che non avevano un trattamento concomitante con agenti ipolipemizzanti, antidiabetici o altri farmaci cardiovascolari.

### Compliance ed esiti cardiovascolari

La **Tabella 2** mostra gli effetti della compliance sul rischio di esito cardiovascolare. Le stime non aggiustate hanno evidenziato come i pazienti persistenti rischiano meno di quelli discontinuanti. Considerando le stime aggiustate è emerso che i pazienti persistenti rischiano il 37% in meno rispetto ai discontinuanti. Inoltre, si evidenzia un trend significativo nella riduzione del rischio al crescere del livello di aderenza. Rispetto ai pazienti con un livello di aderenza molto basso. I soggetti con livelli di aderenza intermedia e alta rischiano il 20% e il 25% in meno.

Risultati simili sono stati osservati valutando l'effetto della compliance al trattamento separatamente per gli eventi coronarici e per gli eventi cerebrovascolari (**Figura 2**). Rispetto a coloro che hanno interrotto il trattamento, i pazienti persistenti mostrano una riduzione del rischio di eventi coronarici e cerebrovascolari rispettivamente del 37% (IC 95%: 34%-41%) e del 36% (32%-40%). Inoltre, rispetto ai pazienti con aderenza molto bassa, quelli con aderenza intermedia e alta mostrano una riduzione rispettiva-

**Figura 1**  
Diagramma di flusso dei criteri di inclusione ed esclusione della coorte di pazienti trattati con antipertensivi



**Tabella 1** Caratteristiche dei pazienti inclusi nella coorte, per categorie di persistenza e di aderenza alla terapia con antipertensivi

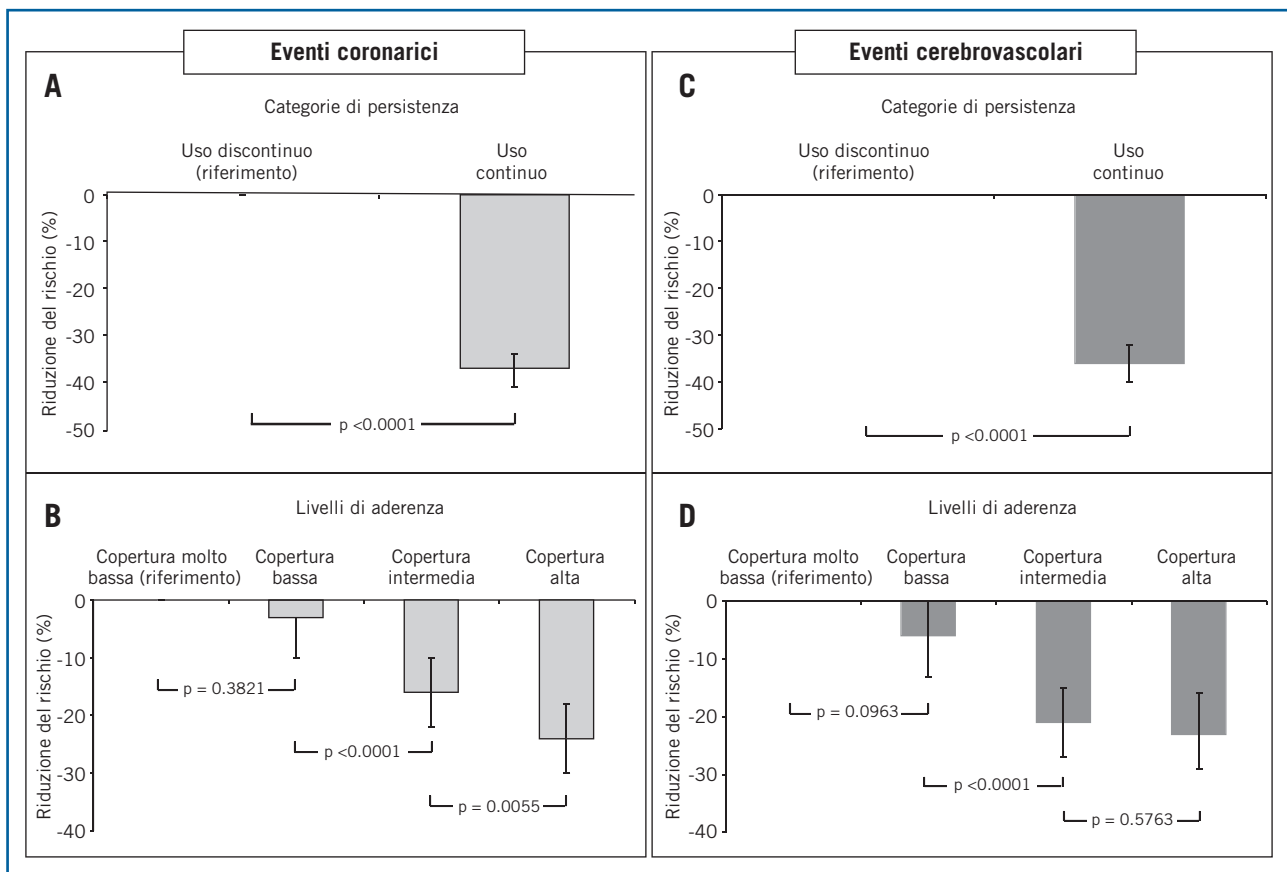
	Categoria di persistenza <sup>†</sup>		Livello di aderenza <sup>‡</sup>				Intera coorte
	Uso discontinuo	Uso continuo	Copertura molto bassa	Copertura bassa	Copertura intermedia	Copertura alta	
N. di pazienti	190.977	51.617	61.690	54.558	67.494	58.852	242.594
Età in anni: media (DS)	58,2 (14,2)	59,7 (11,6)	55,4 (16,6)	60,1 (13,6)	59,6 (12,3)	58,9 (11,3)	58,5 (13,7)
Genere maschile	79.778 (41,8%)	26.647 (51,6%)	22.812 (37,0%)	22.524 (41,3%)	30.372 (45,0%)	30.717 (52,2%)	106.425 (43,9%)
<b>Terapia farmacologica con antipertensivi alla data indice</b>							
Un singolo farmaco	137.231 (71,9%)	38.986 (75,5%)	43.366 (70,3%)	37.906 (69,5%)	49.198 (72,9%)	45.747 (77,7%)	176.217 (72,6%)
Combinazione di 2 o più farmaci	53.746 (28,1%)	12.631 (24,5%)	18.324 (29,7%)	16.652 (30,5%)	18.296 (27,1%)	13.105 (22,3%)	66.377 (27,4%)
<b>N. di classi di farmaci antipertensivi dispensati durante il follow-up</b>							
1	46.335 (24,3%)	7.375 (14,3%)	24.270 (39,3%)	11.841 (21,7%)	9.345 (13,9%)	8.254 (14,0%)	53.710 (22,1%)
2	55.951 (29,3%)	13.459 (26,1%)	20.284 (32,9%)	16.741 (30,7%)	17.742 (26,3%)	14.643 (24,9%)	69.410 (28,6%)
≥3	88.691 (46,4%)	30.783 (59,6%)	17.136 (27,8%)	25.976 (47,6%)	40.407 (59,9%)	35.955 (61,1%)	119.474 (49,2%)
<b>Utilizzo di altri farmaci</b>							
Glucoside digitalico o nitrati organici	21.122 (12,1%)	6.220 (12,1%)	5.967 (9,7%)	6.841 (12,5%)	8.244 (12,2%)	6.290 (10,7%)	27.342 (11,3%)
Farmaci ipolipemizzanti	47.575 (24,9%)	15.671 (30,4%)	11.623 (18,8%)	13.593 (24,9%)	19.605 (29,1%)	18.425 (31,3%)	63.246 (26,1%)
Altri farmaci cardiovascolari	22.856 (12,0%)	6.526 (12,6%)	6.861 (11,1%)	7.270 (13,3%)	8.664 (12,8%)	6.587 (11,2%)	29.382 (12,1%)
Farmaci antidiabetici	24.999 (13,1%)	8.561 (16,6%)	6.262 (10,2%)	7.005 (12,8%)	9.957 (14,8%)	10.336 (17,6%)	33.560 (13,8%)
<b>Punteggio dell'indice di comorbidità di Charlson</b>							
0	166.522 (87,2%)	43.452 (84,2%)	54.456 (88,3%)	47.276 (87,7%)	58.425 (86,6%)	49.817 (84,6%)	209.974 (86,6%)
≥1	24.455 (12,8%)	8.165 (15,8%)	7.234 (11,7%)	7.282 (13,3%)	9.069 (13,4%)	9.035 (15,4%)	32.620 (13,4%)

<sup>†</sup>La persistenza è stata considerata come variabile dicotoma: pazienti che hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione del trattamento (uso discontinuo) e pazienti che non hanno sperimentato alcun episodio di interruzione (uso continuo) durante il periodo di follow-up. <sup>‡</sup>L'aderenza è stata misurata come proporzione di giorni di osservazione coperti dalla terapia antipertensiva. Le categorie considerate sono le seguenti: copertura molto bassa: ≤25%; bassa: dal 26% al 50%; intermedia: dal 51% al 75%; e alta: >75%.

**Tabella 2** Associazione tra persistenza ed aderenza alla terapia farmacologica antipertensiva e rischio di eventi cardiovascolari

Categoria di persistenza <sup>†</sup>	Stime grezze		Stime corrette	
	HR <sup>‡</sup>	(IC 95%)	HR <sup>‡</sup>	(IC 95%)
Uso discontinuo	1,00*	(riferimento)	1,00*	(riferimento)
Uso continuo	0,72*	(0,69 a 0,75)	0,63*	(0,60 a 0,66)
<b>Livelli di aderenza<sup>§</sup></b>				
Copertura molto bassa	1,00*	(riferimento)	1,00*	(riferimento)
Copertura bassa	1,08*	(1,02 a 1,14)	0,95*	(0,90 a 1,01)
Copertura intermedia	1,09*	(1,03 a 1,15)	0,80*	(0,76 a 0,84)
Copertura alta	1,05*	(0,99 a 1,10)	0,75*	(0,71 a 0,80)
Trend test (p-value)	0,16		<0,001	

<sup>†</sup>Hazard ratio ottenuti interpolando un modello di Cox a rischi proporzionali. Le stime sono aggiustate per regime del trattamento antipertensivo prescritto alla data indice (trattamento con un solo farmaco o combinazione di 2 o più farmaci), il numero di classi di farmaci antipertensivi dispensati durante il periodo di follow-up, l'uso di altri farmaci durante il periodo di follow-up e l'indice di Charlson. <sup>‡</sup>La persistenza è stata considerata come variabile dicotoma: pazienti che hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione del trattamento (uso discontinuo) e pazienti che non hanno sperimentato alcun episodio di interruzione (uso continuo) durante il periodo di follow-up. <sup>§</sup>L'aderenza è stata misurata come proporzione di giorni di osservazione coperti dalla terapia antipertensiva. Le categorie considerate sono le seguenti: copertura molto bassa: ≤25%; bassa: dal 26% al 50%; intermedia: dal 51% al 75%; e alta: >75%. \*p < 0,05



**Figura 2** Effetti della persistenza (riquadri A e C) e dell'aderenza (riquadri B e D) alla terapia antipertensiva sulla riduzione del rischio di eventi coronarici (riquadri A e B) e cerebrovascolari (riquadri C e D). Hazard ratio ottenuti interpolando un modello di Cox a rischi proporzionali. Le stime sono aggiustate per regime del trattamento antipertensivo prescritto alla data indice (trattamento con un solo farmaco o combinazione di 2 o più farmaci), il numero di classi di farmaci antipertensivi dispensati durante il follow-up, l'uso di altri farmaci durante il follow-up e l'indice di Charlson. La persistenza è stata considerata come variabile dicotoma: pazienti che hanno sperimentato almeno un episodio di interruzione del trattamento (uso discontinuo) e pazienti che non hanno sperimentato alcun episodio di interruzione (uso continuo) durante il periodo di follow-up. L'aderenza è stata misurata come proporzione di giorni di osservazione coperti dalla terapia antipertensiva. Le categorie considerate sono le seguenti: copertura molto bassa:  $\leq 25\%$ ; bassa: dal 26% al 50%; intermedia: dal 51% al 75%; e alta:  $>75\%$ .

mente del 16% (10%-22%) e del 24% (18%-30%) per gli eventi coronarici e del 21% (15%-27%) e del 23% (16%-29%) per gli eventi cerebrovascolari. In entrambi i casi il p-value del test del trend è inferiore a 0,001. Infine, non è stata osservata una riduzione del rischio di eventi coronarici e cerebrovascolari all'aumentare dell'aderenza da molto bassa a bassa, così come una riduzione del rischio di eventi cerebrovascolari all'aumentare dell'aderenza da intermedia ad alta.

**Le analisi di sensibilità hanno mostrato che le stime dell'associazione tra compliance ed esito cardiovascolare sono robuste.**

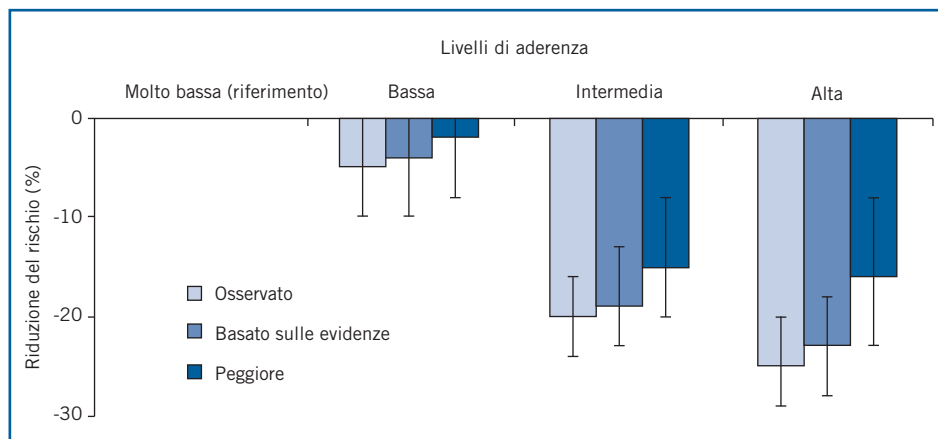
#### Analisi della sensibilità

L'uso di un periodo di 60 giorni per definire l'interruzione del trattamento ha ridotto solo leggermente la forza dell'associazione fra persistenza ed eventi cardiovascolari. Infatti, in questo caso, la riduzione del rischio è risultata pari al 29%, contro il 37% rilevato utilizzando un periodo di 90 giorni. Analogamente, una categorizzazione diversa della proporzione di giorni coperti dal trattamento farmacologico non ha modificato sostanzialmente il grado di associazione fra aderenza ed eventi cardiovascolari. Ovvero, rispetto ai pazienti coperti dal trattamento farmacologico per almeno il 40% dei giorni, quelli coperti dal trattamento fra il 40% e il 79% dei giorni e i pazienti coperti per almeno l'80% dei giorni o più, hanno mostrato una riduzione del rischio del 16% e del 22%, rispettivamente. L'associazione fra aderenza ed eventi cardiovascolari è risultata piuttosto omogenea anche considerando differenti lunghezze del periodo di follow-up, in quanto, rispetto ai pazienti con un livello di aderenza molto basso, quelli



**Figura 3**

Effetti dell'aderenza alla terapia farmacologica antipertensiva sulla riduzione degli HR negli esiti cardiovascolari dopo aggiustamento convenzionale (stime osservate) e dopo aggiustamento per confondenti non misurati con l'approccio dell'analisi della sensibilità Monte Carlo proposto da Greenland (scenario basato sulle evidenze e scenario peggiore).



Le stime osservate sono quelle riportate in Tabella 2 (ultima colonna, stime aggiustate). L'aggiustamento Monte Carlo è stato utilizzato implementando due diversi scenari che differivano per la prevalenza dei pazienti depressi (e.g. il confondente non misurato ipotizzato) all'interno delle categorie dell'aderenza. Sono stati indicati come "scenario basato sulle evidenze" e "scenario peggiore" gli scenari con prevalenze rispettivamente dal 12% (aderenza molto bassa) fino al 9% (aderenza elevata) e dal 20% (aderenza molto bassa) fino all'1% (aderenza elevata).

con un'alta aderenza hanno mostrato una riduzione del rischio del 21% e del 29% considerando rispettivamente un periodo di follow-up inferiore e superiore ai 3 anni. Infine, l'associazione fra persistenza al trattamento ed eventi cardiovascolari si è mostrata piuttosto omogenea anche fra classi di età: rispetto a coloro che hanno interrotto il trattamento, i persistenti hanno evidenziato una riduzione del rischio aggiustato di eventi cardiovascolari del 39% e del 36% nei pazienti con meno di 60 e più di 60 anni di età alla data indice, rispettivamente.

La **Figura 3** mostra il rischio di eventi cardiovascolari rispetto a livelli crescenti di aderenza dopo aver aggiustato le stime per un confondente non misurato (depressione), che si assume essere meno frequente nei pazienti con un'alta aderenza (si veda la sezione Metodi).

Come atteso, le stime dei rischi aggiustati per il confondente non misurato tendono ad annullarsi al crescere delle differenze di prevalenza dei depressi nelle diverse categorie di aderenza al trattamento. Tuttavia, anche nello scenario peggiore, è risultata significativa la riduzione degli HR, pari al 15% (8%-20%) e al 16% (8%-23%) tra pazienti con una aderenza intermedia ed alta, rispettivamente, in confronto ai pazienti con una aderenza molto bassa.

## Discussione

***Nella pratica clinica, i pazienti persistenti al trattamento antipertensivo rischiano il 37% in meno di sperimentare un esito cardiovascolare rispetto ai non persistenti; inoltre i soggetti con una alta aderenza rischiano il 25% in meno di quelli con aderenza molto bassa.***

Questo studio conferma alcuni precedenti risultati [9-18] che riportano come nella pratica clinica corrente il trattamento iniziale venga frequentemente abbandonato. Il risultato nuovo è che nella pratica clinica i pazienti in terapia antipertensiva, che non sperimentano alcun episodio di interruzione del trattamento, rischiano il 37% in meno di sperimentare un esito cardiovascolare rispetto ai pazienti non persistenti; inoltre quanto più i pazienti aderiscono al trattamento prescritto, tanto più si riduce il loro rischio cardiovascolare (sia considerando gli eventi coronarici che gli eventi cerebrovascolari). Questi risultati evidenziano l'importanza della compliance al trattamento farmacologico antipertensivo nella protezione cardiovascolare, completando con evidenze provenienti dalla pratica clinica corrente quanto osservato negli studi randomizzati controllati [1, 47, 48].

Alcune caratteristiche peculiari del nostro studio meritano di essere menzionate. Primo, lo studio è basato su dati provenienti da una popolazione non selezionata di grandi dimensioni, il che è stato reso possibile dal fatto che in Italia il sistema sanitario nazionale garantisce a più del 99% dei cittadini il trattamento con farmaci di fascia A (medicinali essenziali e medicinali per malattie croniche) in modo gratuito. Secondo,



---

*Le nostre stime suggeriscono che non solo un'ottima aderenza, ma anche un'aderenza parziale offre un significativo beneficio cardiovascolare rispetto a un'aderenza estremamente bassa.*

---

l'esposizione è stata desunta dalla banca dati delle prescrizioni farmaceutiche che raccolgono dati di elevata qualità. Infatti, le banche dati di questo tipo contengono dati forniti dalle farmacie che sono generalmente accurati e completi, dal momento che rappresentano il dato necessario per chiedere il rimborso al SSN delle spese sostenute per curare i cittadini, e perché l'errata registrazione dei farmaci erogati potrebbe avere conseguenze legali [49]. Terzo, nei 3 anni precedenti la data indice i pazienti non hanno ricevuto prescrizioni di farmaci antipertensivi, non sono stati ospedalizzati per eventi cardiovascolari e non hanno assunto farmaci cardiovascolari. Così, rispetto ad altri studi [23, 24], questi risultati diventano rilevanti per i nuovi pazienti trattati nel contesto della prevenzione cardiovascolare primaria.

Infine, per indagare l'associazione tra compliance al trattamento ed esito cardiovascolare, sono state considerate quattro categorie di aderenza al trattamento, garantendo, in tal modo, una descrizione più dettagliata dell'impatto dell'aderenza rispetto a quanto osservato in altri studi in cui l'aderenza è stata dicotomizzata rispetto a un singolo (ed arbitrario) valore soglia pari all'80% [31-34]. Da questo lavoro emerge che, rispetto ai pazienti la cui aderenza al trattamento è molto bassa (<25%), il rischio cardiovascolare è inferiore nei pazienti con aderenza intermedia (51%-75%), con una ulteriore lieve riduzione nei pazienti con un'aderenza elevata (>75%). Le nostre stime suggeriscono che non solo un'ottima, ma anche un'aderenza non ottimale o parziale può offrire vantaggi significativi, a fronte di una aderenza estremamente bassa. Questo risultato implica che, quando l'obiettivo è quello di valutare i benefici del trattamento nella popolazione o il profilo costo-efficacia di trattamenti la cui efficacia è stata documentata negli studi clinici, occorre tenere in considerazione diversi scenari di aderenza.

Il nostro studio presenta alcuni limiti. Primo, poiché i dati sull'insorgenza degli eventi sono stati estratti dagli archivi delle schede di dimissione ospedaliera, le nostre conclusioni si riferiscono solo agli eventi cardiovascolari non fatali. Tuttavia poiché alcuni studi clinici hanno evidenziato un analogo effetto della terapia antipertensiva sul rischio di eventi fatali e non fatali [47], l'aver analizzato solo gli eventi non fatali non dovrebbe influenzare la validità delle stime. Secondo, a causa della normativa sulla privacy non è stato possibile risalire all'identità dei pazienti e, conseguentemente, validare le diagnosi mediante la lettura delle relative cartelle cliniche. Tuttavia, in uno studio precedente abbiamo riportato come gli eventi coronarici e cerebrovascolari, diagnosticati dall'archivio delle dimissioni ospedaliere, coincidano per la maggior parte con quelle di un registro locale degli eventi coronarici e cerebrovascolari convalidato secondo i criteri MONICA [50]. Così, anche questa limitazione non sembra inficiare i nostri risultati e conclusioni. Terzo, la valutazione della compliance ad antipertensivi nel presente studio si è basata sulle informazioni relative alle prescrizioni dei farmaci d'interesse, che è il metodo più facilmente attuabile e largamente utilizzato per stimare la compliance nelle popolazioni di grandi dimensioni [51]. Questo metodo tuttavia assume che la proporzione di giorni coperti da ogni prescrizione corrisponda alla proporzione di giorni di utilizzo del farmaco. Poiché la misclassificazione dell'aderenza dovrebbe essere di tipo non differenziale, ovvero indipendente dallo stato di malattia, è possibile che la riduzione del rischio cardiovascolare associato ad alti livelli di compliance sia maggiore di quella quantificata dal nostro studio [52]. Quarto, dato che non si dispone delle diagnosi di malattia, è possibile che siano stati somministrati farmaci antipertensivi anche a pazienti con condizioni diverse dall'ipertensione. Tuttavia, un recente studio ha riportato che l'ipertensione in Italia rappresenta di gran lunga la diagnosi che più richiede l'utilizzo di farmaci antipertensivi; infatti solo il 20% di questi viene utilizzato per l'angina pectoris, per l'infarto miocardico e per lo scompenso cardiaco (che comunque è spesso associato all'ipertensione) e meno dell'1% per altre indicazioni, come l'edema [53].

Infine, dato che nel nostro studio l'assegnazione alla terapia con antipertensivi non è stata randomizzata, i risultati potrebbero essere affetti da confondimento. Ovvero, la riduzione del rischio cardiovascolare associato ad una migliore compliance alla terapia farmacologica potrebbe essere stata generata da una diversa distribuzione di alcune caratteristiche dei pazienti (come un'ipertensione meno severa, un migliore controllo della PS, una minore prevalenza di comorbidità, un numero ridotto di fattori di ri-

---

**Potrebbe essere utile sensibilizzare i medici sulla necessità di migliorare la compliance dei loro pazienti.**

---

schio cardiovascolare, un reddito ed un livello di istruzione maggiori, ed altro ancora) nei diversi gruppi di pazienti definiti dalla loro persistenza ed aderenza. È opportuno sottolineare che il nostro studio, come in generale gli studi con base di popolazione effettuati tramite record linkage delle banche dati amministrative, può essere limitato dalla mancanza di alcuni dati clinici (e.g. pressione arteriosa, livello di colesterolo, informazioni sullo stile di vita, ecc).

Tuttavia, le nostre stime sono state aggiustate per tutte quelle caratteristiche demografiche, terapeutiche e cliniche che erano disponibili. Inoltre, per controllare per la severità dell'ipertensione dei pazienti è stata inclusa nel modello una variabile *proxy* rappresentata dal numero delle diverse classi di farmaci antipertensivi dispensate durante il periodo di follow-up [27]. Benchè sia ragionevole assumere che gli individui con un basso stato socio-economico abbiano minor compliance al trattamento e maggior rischio cardiovascolare [54, 55], in uno studio precedente abbiamo mostrato come nella popolazione lombarda l'interruzione del trattamento farmacologico antipertensivo non sia in realtà significativamente associata allo stato socio-economico [56]. In aggiunta, risultati precedenti hanno mostrato come i pazienti con una ipertensione grave, con un rischio cardiovascolare elevato e con un peggiore profilo clinico sembrano essere più aderenti al trattamento, suggerendo che la riduzione del rischio associata ad una migliore compliance potrebbe essere più grande dell'effetto quantificato dal nostro studio. Infine, l'analisi della sensibilità ha evidenziato che l'effetto di un confondente non misurato, potenzialmente rilevante come la depressione, non è sufficientemente forte per annullare la relazione tra aderenza alla terapia ed esito cardiovascolare, anche nello scenario più sfavorevole. È quindi probabile che i nostri risultati riflettano l'efficacia della compliance al trattamento antipertensivo nella riduzione del rischio cardiovascolare nella pratica clinica corrente.

Per concludere, il nostro studio offre evidenze a sostegno dell'ipotesi che la persistenza e l'aderenza alla terapia antipertensiva riducano il rischio cardiovascolare.

I pazienti che non interrompono il trattamento, e quelli che aderiscono al trattamento, hanno un rischio significativamente ridotto di eventi sia coronarici che cerebrovascolari. Sarebbe quindi importante sensibilizzare i medici sulla necessità di migliorare la compliance dei loro pazienti alla terapia farmacologica.

#### **Ringraziamenti**

Questo studio è stato finanziato dal Ministero dell'Università e della Ricerca italiano (porzione "Fondo d'Ateneo per la Ricerca", anno 2008). Non vi sono conflitti di interesse.

## **Bibliografia**

- [1] Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. for The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens*, 2007; 25: 1105-87.
- [2] Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension*, 2004; 43: 10-7.
- [3] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Whelton PK, He J. Worldwide prevalence of hypertension: a systematic review. *J Hypertens*, 2004; 22: 11-9.
- [4] Volpe M, Tocci G, Trimarco B, Rosei EA, Borghi C, Ambrosioni E, Menotti A, Zanchetti A, Mancia G. Blood pressure control in Italy: results of recent surveys on hypertension. *J Hypertens*, 25: 1491-8.
- [5] Benetos A, Thomas F, Bean KE, Guize L. Why cardiovascular mortality is higher in treated hypertensives versus subjects of the same age, in the general population. *J Hypertens*, 21: 1635-40.
- [6] Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJL, the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet*, 2002; 360: 1347-60.
- [7] Banegas JR, Segura J, Ruilope LM, Luque M, García-Robles R, Campo C, Rodríguez-Artalejo F, Tamargo J; CLUE Study Group Investigators. Blood pressure control and physician management of hypertension in hospital hypertension units in Spain. *Hypertension*, 2004; 43 (6): 1338-44. Epub 2004 Apr 26.
- [8] Ambrosioni E, Leonetti G, Pessina AC, Rappelli A, Trimarco B, Zanchetti A. Patterns of hypertension management in Italy: results of a pharmacoepidemiological survey on antihypertensive therapy. Scientific Committee of the Italian Pharmacoepidemiological Survey on Antihypertensive Therapy. *J Hypertens*, 2000; 18: 1691-9.
- [9] Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ*, 1999; 160: 41-6.
- [10] Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi MV, Baio G, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens*, 2002; 16: 439-44.
- [11] Bourgault C, Sénécal M, Brisson M, Marentette MA, Grégoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens*, 2005; 19: 607-13.

- [12] Fitz-Simon N, Bennett K, Feely J. A review of studies of adherence with antihypertensive drugs using prescription databases. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2005; 1: 93-106.
- [13] Mazzaglia G, Mantovani L, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifirò G, Cricelli C, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens*, 2005; 23: 2093-100.
- [14] Van Wijk BLG, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with anti-hypertensive drugs. *J Hypertens*, 2005; 23: 2101-7.
- [15] Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of hypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens*, 2006; 24: 1193-200.
- [16] Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, Gause D. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies. *J Am Board Fam Med*, 2007; 20: 72-80.
- [17] Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L, et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens*, 2008; 26: 819-24.
- [18] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *Br Med J*, 2008; 336: 1114-7.
- [19] Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm*, 2006; 12: 239-45.
- [20] Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol*, 2004; 19: 357-62.
- [21] Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Koerselman J, Klungel OH, Falvey H, et al. Effect of persistent use of antihypertensives on blood pressure goal attainment. *Curr Med Res Opin*, 2008; 24: 1025-31.
- [22] DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*, 2002; 40: 794-811.
- [23] Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF, Magid DJ. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Int Med*, 2006; 166: 1836-41.
- [24] Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, Kramer JM, Hammill BG, DeLong ER, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*, 2006; 113: 203-12.
- [25] Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc*, 2007; 297: 177-86.
- [26] Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, Masoudi FA, Rumsfeld JS. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 2008; 155: 772-9.
- [27] Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, Herings RM. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin*, 2008; 24: 121-7.
- [28] Nelson MR, Reid CM, Ryan P, Willson K, Yelland L. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *Med J Aust*, 2006; 185: 487-9.
- [29] Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 2005; 43: 521-30.
- [30] Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation*, 2009; 120: 1598-605.
- [31] Kettani FZ, Dragomir A, Côté R, Roy L, Bérard A, Blais L et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke*, 2009; 40: 213-20.
- [32] Perreault S, Dragomir A, White M, et al. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med*, 2009; 266: 207-18.
- [33] Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Bérard A. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol*, 2010; 69: 74-84.
- [34] Dragomir A, Côté R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Bérard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*, 2010; 48: 418-25.
- [35] Corrao G, Cesana G, Merlino L. Pharmacoepidemiological research and the linking of electronic healthcare databases available in the Italian region of Lombardy. *BioMedical Statistics and Clinical Epidemiology*, 2008; 2: 117-25.
- [36] Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medical adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2006; 15: 565-74.
- [37] Deyo RA, Cherkin DC, Ciol MA. Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative databases. *J Clin Epidemiol*, 1992; 45: 613-9.
- [38] Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A for the WHO MONICA Project. 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: 583-612.
- [39] Asplund K, Bonita R, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Schaedlich H, Suzuki K, et al. Multinational comparisons of stroke epidemiology: evaluation of case ascertainment in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*, 1995; 26: 355-60.
- [40] Marubini E, Valsecchi MG. *Analysing survival data from clinical trials and observational studies*. New York: John Wiley & Sons, 1995.
- [41] Greenland S. Sensitivity analysis, Monte-Carlo risk analysis and Bayesian uncertainty assessment. *Risk Anal*, 2001; 21: 579-83.
- [42] Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, Sherwood A, Strauman T, Robins C, Newman MF. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med*, 2004; 66: 305-15.
- [43] DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment. Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 2101-7.
- [44] Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML. Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. *Arch Intern Med*, 2000; 160: 1261-8.
- [45] Wang PS, Bohn RL, Knight E, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Noncompliance with antihypertensive medications. The impact of depressive symptoms and psychosocial factors. *J Gen Intern Med*, 2002; 17: 504-11.
- [46] Perreault S, Dragomir A, Blais L, Bérard A, Lalonde L, White M. Impact of adherence to statins on chronic heart failure in primary prevention. *Br J Clin Pharmacol*, 2008; 66: 706-16.

- [47] Turnbull F. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effect of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet*, 2003; 362: 1527-35.
- [48] MR Law, JK Morris and NJ Wald. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies; *BMJ*, 2009; 338: b1665.
- [49] Strom BL. Overview of automated databases in pharmacoepidemiology. In *Pharmacoepidemiology*. Strom BL (Ed.). Third Edition. New York: John Wiley & Sons, 2000: 219-22.
- [50] Corrao G, Zambon A, Nicotra F, Fornari C, La Vecchia C, Mezzanzanica M, et al. Persistence with oral and transdermal hormone replacement therapy and hospitalisation for cardiovascular outcomes. *Maturitas*, 2007; 57: 315-24.
- [51] Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, Burnier M, Caro JJ, Cramer J, et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension*, 2006; 47: 1039-48.
- [52] Copeland KT, Checkoway H, McMichael AJ, Holbrook RH. Bias due to misclassification in the estimation of relative risk. *Am J Epidemiol*, 1977; 105: 488-95.
- [53] Poluzzi E, Strahinja P, Vargiu A, Chiabrando G, Silvani MC, Motola D, et al. Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005; 61: 603-9.
- [54] Morenoff JD, House JS, Hansen BB, Williams DR, Kaplan GA, Hunte HE. Understanding social disparities in hypertension prevalence, awareness, treatment, and control: The role of neighborhood context. *Soc Sci Med*, 2007; 65: 1853-66.
- [55] Petrelli A, Gnani R, Marinacci C, Costa G. Socioeconomic inequalities in coronary heart disease in Italy: A multilevel population-based study. *Soc Sci Med*, 2006; 63: 446-56.
- [56] Corrao G, Zambon A, Parodi A, Mezzanzanica M, Merlino L, Cesana G, Mancina G. Do socioeconomic disparities affect accessing and keeping antihypertensive drug therapy? Evidence from an Italian population-based study. *J Hum Hypertens*, 2009; 23: 238-44.

Elena Tragni

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

## Costo-efficacia della terapia con statine in prevenzione primaria

Lazar LD, Pletcher MJ, Coxson PG, Bibbins-Domingo K, Goldman L  
**Cost-Effectiveness of Statin Therapy for Primary Prevention in a Low-Cost Statin Era**  
*Circulation* 2011; 124:146-153

### Introduzione

La malattia coronarica (CHD) è la causa principale di morte negli Stati Uniti.

Le statine riducono i livelli di colesterolo LDL, gli eventi CHD e la mortalità. Un uso più diffuso di questi farmaci potrebbe avere un grande impatto su morbilità e mortalità, ma il loro utilizzo è stato limitato da preoccupazioni sulla reale efficacia, sui potenziali effetti avversi e sui costi in soggetti con basso rischio di CHD a breve termine.

A seguito della crescente evidenza di provata efficacia della terapia con statine anche nelle popolazioni a basso rischio e della contemporanea diminuzione dei prezzi di questi farmaci, conseguente alla messa in commercio dei generici, è ragionevole che le linee guida ne estendano l'uso. Analisi precedenti suggeriscono, per esempio, che quando le statine costano meno di 0,67 dollari a pillola, può essere costo-efficace trattare tutte le persone con colesterolo LDL  $\geq 130$  mg/dL. Tuttavia, dato che i benefici ottenibili trattando i soggetti a basso rischio sono minimi, risultano più determinanti sull'uso delle statine gli eventuali eventi avversi e la qualità della vita dei soggetti in terapia. Ad oggi nessuna analisi ha esaminato come questi fattori potrebbero limitare la prescrizione delle statine nel contesto attuale di presenza sul mercato di statine a basso costo.

È stato utilizzato un modello consolidato di simulazione computerizzata per proiettare i tassi di eventi, i costi e il rapporto costo-efficacia di un trattamento con statine più aggressivo, raccomandato dalle linee guida *Adult Treatment Panel III* che definivano i target di terapia per i pazienti con rischio basso di CHD e/o livelli bassi di colesterolo LDL.

Sono state individuate le strategie di trattamento più ampie possibili che fossero costo-efficaci o comportassero un risparmio sui costi e successivamente è stata effettuata un'estesa analisi di sensibilità per determinare quali fattori potrebbero limitare l'ampliamento delle indicazioni delle statine, assumendo che vi sia un accesso universale ai generici a basso costo.

### Metodi e Risultati

Sono state simulate le strategie di prescrizione ampliata di statine con il *Coronary Heart Disease Policy Model*, un modello di Markov di simulazione computerizzata di incidenza, prevalenza, mortalità e costi di CHD nella popolazione statunitense con età  $>35$  anni.

Se le statine costassero \$4/mese, le soglie di trattamento del colesterolo LDL  $>160$  mg/dL per i soggetti a basso rischio (0-1 fattore di rischio),  $>130$  mg/dL per i soggetti a rischio moderato ( $\geq 2$  fattori di rischio e rischio a 10 anni  $<10\%$ ) e  $>100$  mg/dL per i soggetti a rischio moderato-alto ( $\geq 2$  fattori di rischio e rischio a 10 anni  $>10\%$ ) ridurrebbero i costi sanitari annuali di 430 milioni di dollari rispetto alle linee guida ATP III. Queste soglie di trattamento configurano una *cost-saving strategy*. L'abbassamento della soglia a  $>130$  mg/dL per le persone con nessun fattore di rischio e a  $>100$  mg/dL per le persone con un fattore di rischio e/o il trattamento di tutte le persone a rischio moderato o moderato-alto, indipendentemente dai livelli di C-LDL, fornirebbero benefici sanitari aggiuntivi di \$9900/anno di vita aggiustato per la qualità. Tali soglie di trattamento configurano una *maximum-impact strategy*.

Questi risultati non sono sensibili alle assunzioni relative ai principali effetti avversi (tra cui il diabete associato alle statine ed ipotetici effetti gravi), mentre sono sensibili ad ampie variazioni nell'efficacia delle diverse statine o alla mancata utilità a lungo termine, per la quale il paziente potrebbe accettare di perdere da 30 a 80 giorni di vita per evitare 30 anni di terapie con le statine.

### Discussione

Il lavoro dimostra che se le statine fossero universalmente disponibili al costo di 4 dollari al mese e si potesse applicare l'assunzione di efficacia anche ai soggetti a basso rischio, un'eventuale ampliamento del loro utilizzo oltre quanto raccomandato dalle linee guida di prevenzione primaria delle CHD sarebbe costo-efficace. La completa implementazione della *cost-saving strategy* (il più ampio allargamento del trattamento con risparmio dei costi per tutti i gruppi di rischio CHD) potrebbe evitare 14.000 decessi per malattia coronarica ogni anno e consentire il risparmio di oltre 1,4 miliardi di dollari all'anno rispetto ai livelli attuali di trattamento. La completa implementazione della *maximum-impact strategy* (il più ampio allargamento del trattamento con evidenze di costo-efficacia per tutti i gruppi a rischio) potrebbe evitare il 6,3% di tutti i decessi per CHD negli Stati Uniti (quasi 4 volte l'effetto derivato dall'attuazione

---

Corrispondenza:

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



completa delle linee guida ATPIII) con un rapporto costo-efficacia favorevole.

Le proiezioni ricavate hanno importanti limitazioni:

- I risultati si basano sull'assunzione di disponibilità universale delle statine a basso costo.
- I trial sulle statine forniscono una prova relativamente consistente della riduzione del rischio, ma in letteratura vi sono incongruenze e mancanze che questa analisi non può pienamente colmare.
- Il modello dello studio presuppone che possano essere ottenuti benefici simili nei soggetti appartenenti a tutti i sottogruppi di rischio, a tutti i gruppi etnici/razziali, a entrambi i sessi e per 30 anni di terapia.
- Vi sono incertezze circa l'effetto delle statine sulla mortalità complessiva.
- In accordo con le precedenti linee guida ATP e metanalisi, questo modello si basa sull'assunzione semplificata che le statine agiscano esclusivamente attraverso una riduzione percentuale del colesterolo LDL, cosicché la riduzione del rischio relativo sia proporzionale alle condizioni basali di rischio di malattia coronarica e di livelli di LDL; tuttavia, queste relazioni non sono sempre valide.
- Infine, si è scelto di condurre l'analisi all'interno del contesto consolidato verso cui i medici e i *policymakers* hanno familiarità.

Per la maggior parte delle popolazioni in prevenzione primaria, in cui i trial hanno già mostrato l'efficacia delle statine, è stata evidenziata la costo-efficacia o addirittura il potenziale risparmio. È scarsamente probabile che gli effetti avversi superino i benefici in ogni sottogruppo in cui le statine risultino efficaci.

Poiché continuano a emergere dati aggiuntivi sulla prevenzione primaria in popolazioni a basso rischio, i risultati di questo studio dovrebbero rassicurare i *policymaker* sulla costo-efficacia di un'eventuale estensione delle raccomandazioni prescrittive delle statine. I potenziali benefici per la salute e i risparmi dei costi sanitari derivati dalla prevenzione degli eventi coronarici dovranno essere bilanciati con la possibilità di effetti avversi a lungo termine della terapia.

La ricerca futura sulle statine, attraverso grandi trial sugli individui a basso rischio e studi di farmacovigilanza post-marketing, potrà contribuire a ridurre l'incertezza sugli effetti avversi, a determinare se i benefici delle statine si estendano a gruppi non attualmente ben rappresentati nei trial randomizzati e ad accettare l'eventualità di avere individui sani che assumono regolarmente una terapia preventiva.

## Alternative alle terapie potenzialmente inappropriate nei software di prescrizione

Hume AL, Quilliam BJ, Goldman R, et al.

**Alternatives to potentially inappropriate medications for use in e-prescribing software: triggers and treatment algorithms.**

BMJ Qual Saf 2011; 20: 875-884.

### Introduzione

La fase prescrittiva del processo terapeutico è associata ad oltre la metà degli errori che causano eventi avversi da farmaci (ADE) prevenibili. La prescrizione elettronica, più comunemente conosciuta come *e-prescribing*, ha rappresentato un approccio tecnologico indirizzato alla riduzione di ADE potenzialmente prevenibili. L'*e-prescribing* è la trasmissione diretta di dati sulla prescrizione dai computer degli ambulatori a quelli delle farmacie. Questi sistemi tengono conto anche del profilo di sicurezza del paziente, supportando le decisioni cliniche e permettendo la condivisione dei dati tra diversi prescrittori. La tecnologia ha caratteristiche avanzate che consentono a un prescrittore di accedere alle informazioni del formulario al momento della prescrizione. Il medico scrive una prescrizione per un paziente utilizzando il computer e il software avvisa il prescrittore nel caso di una potenziale interazione farmaco-farmaco o farmaco-malattia.

Con l'aumento dell'utilizzo della prescrizione elettronica e delle tecnologia di informazione sanitaria (*health information technology*, HIT) negli Stati Uniti, è divenuta chiara la rilevanza clinica di questi strumenti.

D'altra parte, gli alert del computer, che sistematicamente comunicano anche le interazioni farmacologiche clinicamente irrilevanti al medico prescrittore impegnato nelle quotidiane attività cliniche, possono essere ignorati, anche se molto importanti.

Obiettivo dello studio era descrivere le fasi di sviluppo di una lista di farmaci coinvolti negli alert (*trigger*) e di algoritmi di trattamento per la prescrizione elettronica *evidence-based* di terapie potenzialmente inadeguate (*potentially inappropriate medications*, PIM) negli anziani.

### Metodi

Sono stati individuati algoritmi di trattamento standardizzati destinati ai medici che si apprestano a prescrivere PIM a pazienti anziani. Attraverso una revisione dell'aggiornamento 2003 dei criteri di Beers (criteri di inappropriatezza prescrittiva nell'anziano), sono stati identificati i PIM, considerando inizialmente tutti i farmaci previsti dai criteri. Anche se sono molti i farmaci potenzialmente inappropriati per gli adulti anziani, come le statine somministrate alla fine della vita, si è cercato di identificare i farmaci per cui esistessero preoccupazioni note e largamente condivise circa il loro uso, sia in termini di sicurezza che di limitata efficacia.

**Tabella 1** Elenco dei 15 farmaci e dei corrispondenti alert, gestiti dagli algoritmi di trattamenti identificati

Farmaci trigger	Alert breve	
<b>Benzodiazepine e farmaci anticolinergici</b>		
Alprazolam $\geq 2$ mg/die	Alert di dosaggio, sensibilità aumentata negli anziani	[continua]
Diazepam	Prolungata emivita negli anziani, alto rischio di caduta	[continua]
Ciclobenzaprina	Alto rischio di reazioni anticolinergiche	[continua]
Idroxizina	Alto rischio di reazioni anticolinergiche negli anziani	[continua]
Oxibutinina (a rilascio regolare)	Alto rischio di reazioni anticolinergiche negli anziani	[continua]
<b>Antidepressivi</b>		
Amitriptilina	Alto rischio di reazioni anticolinergiche e sedazione negli anziani	[continua]
Doxepina	Alto rischio di reazioni anticolinergiche e sedazione negli anziani	[continua]
Fluoxetina (giornaliera)	Prolungata emivita negli anziani, alto rischio di reazioni avverse	[continua]
<b>Farmaci per il dolore</b>		
Indometacina	Alto rischio di reazioni avverse al sistema nervoso centrale negli anziani	[continua]
Ketoralac	Alto rischio di sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale, pressione elevata e insufficienza cardiaca cronica negli anziani	[continua]
Piroxicam	Alto rischio di sanguinamento gastrointestinale, insufficienza renale, pressione arteriosa elevata e insufficienza cardiaca cronica negli anziani	[continua]
Propoxifene	Mancanza di efficacia negli anziani con rischio aumentato di reazioni avverse	[continua]
<b>Farmaci cardiovascolari</b>		
Amiodarone	Limitate evidenze di sicurezza ed efficacia negli anziani e alto rischio di prolungamento del QT e torsione di punta	[continua]
Digossina (>0,125 mg/die)	Alert di dosaggio, aumento del rischio di tossicità negli anziani	[continua]
Doxazosina	Alto rischio di ipotensione e secchezza delle fauci negli anziani	[continua]

In seguito, a sette farmacisti è stato chiesto di rivedere l'elenco dei 39 PIM dai criteri di Beers e di indicare quali farmaci venivano dispensati nelle loro farmacie. Ciò ha ridotto il numero di PIM da 39 a 15 sulla base della limitata prescrizione di molti dei farmaci identificati.

È stata condotta una vasta ricerca in letteratura per fornire la base della formulazione di raccomandazioni alternative per i PIM. Il rationale delle modifiche suggerite è stato discusso fino al raggiungimento di un accordo sugli algoritmi dei trattamenti finali. Il team di ricerca ha quindi passato in rassegna gli algoritmi per valutarne il contenuto generale e la probabile efficacia come alert di prescrizione. Il giudizio della probabile efficacia della segnalazione era basato principalmente sulla appropriatezza dell'alternativa farmacologica proposta dalla segnalazione, includendo considerazioni sulla sicurezza e sull'efficacia del farmaco alternativo per quella condizione, la disponibilità di un farmaco generico, la familiarità e la dimestichezza dei medici con quel composto, ecc. Questa valutazione è stata anche effettuata sulla base dell'esperienza dei membri del team di ricerca, che erano farmacisti o medici.

Nei 15 algoritmi di trattamento che suggerivano terapie alternative (vedi Tabella 1), per ciascun farmaco, lo schermo mostra inizialmente un breve avviso in un font rosso (ad esempio per diazepam, "Prolungata emivita negli anziani, alto rischio di caduta"). I medici possono premere il pulsante [continua] posto al termine di questa frase per ottenere ulteriori informazioni riguardanti la segnalazione nella forma di una breve spiegazione in merito alla questione specifica con il farmaco potenzialmente inappropriato per gli anziani

["Le benzodiazepine più vecchie, come diazepam, hanno una emivita prolungata grazie alla solubilità lipidica e alla presenza di metaboliti attivi. Nei pazienti anziani, la loro emivita può potenzialmente superare diversi giorni, con conseguente prolungata sedazione e aumento del rischio di cadute e fratture. In caso di reale necessità, le benzodiazepine a breve o intermedia durata d'azione sono da preferire."]. Diversi farmaci alternativi vengono poi visualizzati sullo schermo, con l'intento di aiutare i prescrittori ad identificare facilmente una terapia farmacologica potenzialmente più appropriata [alprazolam 0,125-0,25 mg 2xdie, non superare i 2 mg giornalieri; buspirone 5 mg 2xdie, fino a 20-30 mg/die, non superare i 60 mg giornalieri; lorazepam 0,5 mg 2 o 3xdie, non superare i 3 mg giornalieri; oxazepam 10 mg 2 o 3xdie, non superare i 60 mg giornalieri].

È stato reclutato un campione volontario per la costituzione di due *focus group*; i partecipanti dovevano utilizzare l'*e-prescribing*. Dopo aver condotto una revisione sistematica della letteratura, il team multidisciplinare di ricercatori ha preparato un elenco di domande aperte, tra cui domande sui *trigger* e sugli algoritmi sviluppati, sulla conoscenza generale dei farmaci previsti dai criteri di Beers, sul flusso di lavoro, sulle opinioni dei partecipanti circa i problemi incontrati nella gestione dei pazienti e delle loro medicine.

### Risultati

I medici nei *focus group* hanno sostenuto l'utilità nella loro pratica clinica dei *trigger* e degli algoritmi di trattamento basati sull'evidenza, incorporati nei loro sistemi elettronici di prescrizione; tuttavia hanno



chiaramente affermato che i *trigger* devono essere attentamente progettati per essere efficienti e meno ridondanti. I partecipanti hanno descritto la frustrazione di *trigger* e alert con informazioni di cui erano ben consapevoli, di avvisi che si ripetevano a causa della frequenza con cui si presentavano pazienti affetti dalla stessa patologia o perché l'alert giungeva a ogni visita dello stesso paziente, di messaggi di prescrizione inappropriata quando in realtà il medico in quel caso aveva prescritto consapevolmente un trattamento specifico.

### Conclusioni

Nel complesso, la discussione dei *focus group* ha indicato che i *trigger* e gli algoritmi di trattamento basati sull'evidenza sarebbero ben accolti dai medici di base se fossero focalizzati su informazioni altamente critiche, se rappresentassero uno strumento affidabile e preciso e fossero progettati per avere un recupero efficiente delle informazioni. Questi risultati supportano la fattibilità dello sviluppo di tali algoritmi come strumento per i medici in ambito clinico, che riconoscono negli alert elettronici, al momento della prescrizione, il potenziale per migliorare la sicurezza del paziente nel contesto ambulatoriale.

La valutazione dei risultati è però condizionata da alcuni limiti: tutti i medici in questo studio utilizzavano già un software di prescrizione elettronica, perciò rappresentano probabilmente gli utenti con maggiore esperienza di *e-prescribing* nell'ambito della cura primaria. Inoltre, poiché la conoscenza scientifica è dinamica, gli algoritmi di trattamento mostrati e le terapie alternative consigliate sono sensibili ai cambiamenti nel tempo e devono quindi essere aggiornati.

## Efficacia comparativa di tre bifosfonati orali

Martin KE, Yu J, Campbell E, Abarca J, White J  
**Analysis of the Comparative Effectiveness of 3 Oral Bisphosphonates in a Large Managed Care Organization: Adherence, Fracture Rates, and All-Cause Cost**  
J Manag Care Pharm. 2011; 17: 596-609.

### Introduzione

Nonostante l'ampia disponibilità e l'alto grado di utilizzo dei bifosfonati orali, i tassi di fratture e i costi medici associati risultano ancora troppo rilevanti. Negli Stati Uniti la spesa per fratture dovute all'osteoporosi ha infatti raggiunto una somma stimata in 19 milioni di dollari nel 2005 ed è destinata a crescere fino a 25,3 milioni di dollari nel 2025.

Le eventuali differenze nel rischio di frattura fra i composti di questa classe farmacologica non sono state ancora quantificate per mancanza di trial di alta qualità, *head-to-head*, randomizzati, che abbiano preso in esame questo end point hard. Le evidenze attualmente disponibili provenienti da trial randomizzati e controllati con placebo mostrano che alendronato e risedronato riducono i tassi di fratture vertebrali e non vertebrali, mentre ibandronato riduce solo quelli di fratture vertebrali.

Sono stati pubblicati anche diversi studi osservazionali sui farmaci osteoporotici. Un'analisi recente di Halpern et al. (2011) ha mostrato che una bassa aderenza al trattamento (*medication possession ratio* [MPR] <80%) era associata a un aumento del 37% nel rischio di fratture e del 12% nei costi medici per tutte le cause. Tuttavia, non sono disponibili dati sull'efficacia comparativa sui tassi di frattura dei tre bifosfonati orali più comunemente utilizzati (alendronato, risedronato e ibandronato) e su aderenza e costi sanitari totali per periodi di terapia superiori a 12-18 mesi.

Obiettivo dello studio era di determinare se vi sono differenze tra i tre bifosfonati orali per quanto riguarda l'aderenza, il costo totale della terapia e l'efficacia nel ridurre i tassi di fratture in un'ampia popolazione di assistiti.

### Metodi

Lo studio si è basato su database amministrativi farmaceutici e clinici ottenuti da 14 piani sanitari geograficamente diversificati negli Stati Uniti, che comprendevano approssimativamente 14 milioni di individui. Sono stati selezionati i soggetti con almeno una prescrizione di alendronato, risedronato o ibandronato durante il periodo di osservazione (1 gennaio 2005 - 31 ottobre 2007). La prima registrazione della prescrizione di un bifosfonato per l'osteoporosi veniva definita come data indice. I soggetti sono stati seguiti per 12, 24 o 36 mesi, in funzione del periodo di adesione al piano sanitario. Il tasso di possesso del farmaco (*medication possession ratio*, MPR) è stato misurato come giorni

complessivi di fornitura del farmaco per il periodo considerato, calcolati sommando i giorni coperti da ciascuna prescrizione e dividendo per la lunghezza del periodo.

Ad esempio, nel caso di un'osservazione di un anno per un bifosfonato somministrato giornalmente o settimanalmente, l'aderenza viene rispettivamente così calcolata:

$$MPR_{12 \text{ MESI}} = \frac{\Sigma (\text{N. cpr/confez.} \times \text{N. confez./prescr})}{365 \text{ gg}}$$

$$MPR_{12 \text{ MESI}} = \frac{\Sigma ((\text{N. cpr/confez.} \times 7) \times \text{N. confez./prescr})}{365 \text{ gg}}$$

In caso di cambio del principio attivo o di aumento/diminuzione del dosaggio, i giorni di copertura stimati venivano sommati per tutti i tipi di farmaci assunti durante il follow-up.

Gli end point comprendevano:

- la prima frattura incidente e le percentuali di individui con almeno una frattura dopo sei mesi dalla data indice;
- il numero di giorni dalla data indice alla prima frattura incidente, misurati come tempo all'insorgenza dell'evento con l'analisi di regressione a rischi proporzionali di Cox;
- la spesa sanitaria totale per tutte le cause (quota prevista dal piano sanitario inclusa la eventuale compartecipazione del soggetto).

### Risultati

Sono stati inclusi nello studio 45.939 individui (n=24.909 alendronato, n=13.834 risedronato, n=7196 ibandronato).

Nell'analisi a 12 mesi, gli MPR per i tre farmaci erano confrontabili (MPR medi compresi tra 0,57-0,58). Dopo 24 mesi si riducevano per tutti e tre i principi

attivi, tuttavia quelli di alendronato (media 0,50; IC 95% 0,49-0,50) e risedronato (media 0,50; 0,49-0,51) erano leggermente più alti rispetto a quello di ibandronato (media 0,47; 0,46-0,48). A 36 mesi gli MPR erano ancora più bassi (medie comprese tra 0,44-0,47) (Tabella 1).

Non vi erano differenze statisticamente significative tra gli agenti anti-osteoporosi nelle percentuali di soggetti con almeno una frattura a 12, 24 e 36 mesi (tassi a 36 mesi: alendronato 4,41%, risedronato 4,38%, ibandronato 6,28%; p=0,102). Il numero di soggetti con frattura/e per mese di follow-up erano 0,0020 per alendronato, 0,0021 per risedronato e 0,0022 per ibandronato (p=0,087 complessivamente). Tuttavia, dopo aggiustamento per le caratteristiche individuali, gli utilizzatori di alendronato mostravano un rischio più basso del 12% (*hazard ratio* 0,88; 0,78-0,99; p=0,034) di incorrere in una frattura incidente rispetto agli utilizzatori di ibandronato all'interno del periodo di follow-up (Figura 1).

Nei primi 12 mesi successivi alla data indice, gli utilizzatori di ibandronato avevano costi sanitari per tutte le cause, non aggiustati, più alti [deviazione standard] (\$7,464 [\$15,975]) rispetto agli utilizzatori di alendronato (\$7,233 [\$16,671]) e risedronato (\$ 6,983 [\$16,870]; p<0,001 per entrambi i confronti), con differenze approssimativamente di \$19 e \$40 per mese, rispettivamente. I risultati dell'analisi non aggiustata a 24 mesi erano simili, mentre non vi erano differenze significative di costo a 36 mesi. Dopo aggiustamento per le caratteristiche individuali, le differenze complessive di costo per i tre bifosfonati a 12, 24 e 36 mesi non erano significative.

### Conclusioni

Questa analisi retrospettiva comparativa su alendronato, risedronato e ibandronato, che ha utilizzato i dati raccolti in database amministrativi nazionali e quindi su una vasta popolazione in terapia, mostra per i tre farmaci tassi simili di aderenza e livelli paragonabili dei costi

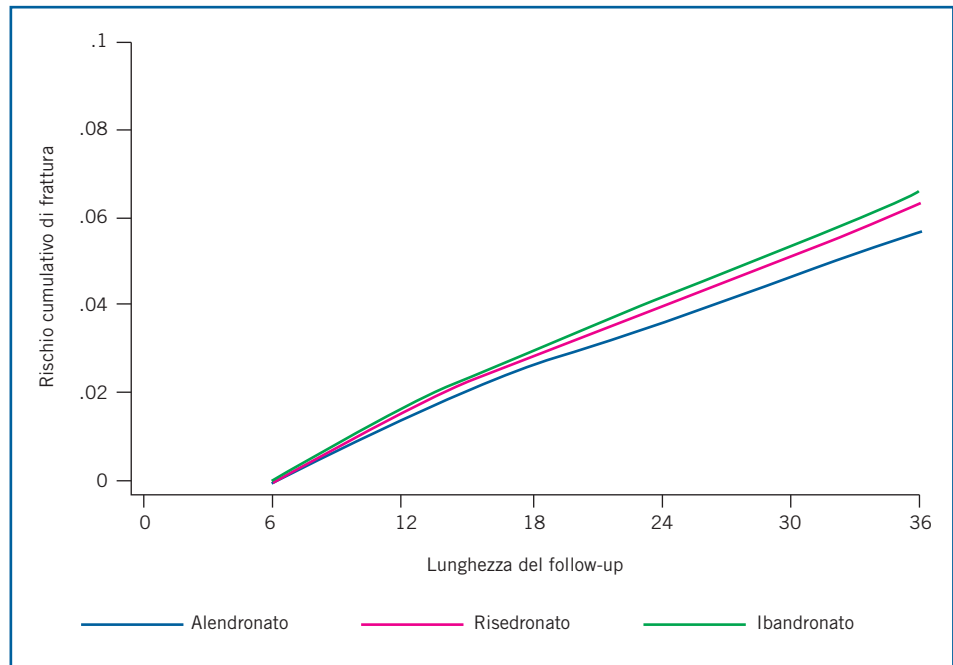
**Tabella 1** Aderenza (MPR) ai farmaci antiosteoporotici a 12, 24 e 36 mesi

	N	Media	DS	Mediana	IC al 95%
<b>12 mesi dalla data indice</b>					
Alendronato	24909	0,58	0,35	0,61	0,57-0,58
Risedronato	13834	0,58	0,36	0,61	0,57-0,59
Ibandronato	7196	0,57	0,36	0,58	0,57-0,58
<b>24 mesi dalla data indice</b>					
Alendronato	11232	0,50	0,36	0,46	0,49-0,50
Risedronato	6398	0,50	0,36	0,46	0,49-0,51
Ibandronato	2492	0,47	0,35	0,41	0,46-0,48
<b>36 mesi dalla data indice</b>					
Alendronato	4359	0,44	0,35	0,36	0,43-0,46
Risedronato	2530	0,47	0,35	0,41	0,45-0,48
Ibandronato	394	0,44	0,36	0,36	0,39-0,47

MPR medication possession ratio; DS deviazione standard; IC intervallo di confidenza

**Figura 1**

Analisi di Kaplan-Meier per il rischio di frattura (aggiustata per età, sesso, regione, piano sanitario, punteggio in base all'indice di comorbilità di Deyo-Charlson, comorbilità pre-indice e farmaci concomitanti)



complessivi per spese sanitarie per tutte le cause. I tassi assoluti non aggiustati di frattura erano piccoli e non differivano significativamente tra i tre composti, ma dopo aggiustamento per le caratteristiche individuali, il rischio di frattura era inferiore del 12% negli utilizzatori di alendronato.

Un'analisi di efficacia comparativa come quella qui descritta può contribuire a colmare il vuoto presente nei trial randomizzati controllati, fornendo ulteriori evidenze sugli esiti di diverse alternative di trattamento, soprattutto mettendo a confronto i composti più recenti con quelli già noti.



## Master di secondo livello in FARMACOVIGILANZA

Con il patrocinio di:

**AIFA**

**FADOI - FOFI - Ordine dei Farmacisti delle Province di Milano, Lodi, Monza e Brianza  
SIF - SIFO - SIMG - SISA Sezione Lombarda - SISF - SSFA - SITeCS**

**Coordinatore:**

Prof. Alberico L. Catapano

**Comitato Ordinatore:**

Prof.ssa Laura Calabresi  
Prof. Alberto Corsini  
Prof.ssa Paola Minghetti  
Prof. Gianenrico Rovati  
Dott.ssa Elena Tragni  
Prof. Mario Zanchetti

**Segreteria scientifica:**

Dott.ssa Elena Tragni  
e-mail: elena.tragni@unimi.it

**Segreteria organizzativa:**

Sig.ra Elena Loggia  
Tel. 02 50318259  
Fax: 02 50318292  
e-mail: segreteria@sefap.it

**Sito Internet:**

<http://www.sefap.it>

Informazioni dettagliate su date di apertura e chiusura del bando, costi di iscrizione ai corsi e numero di posti disponibili sono presenti nella seguente pagina web: [http://www.sefap.it/master\\_fv/master.html](http://www.sefap.it/master_fv/master.html)

**Sede del corso:**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche  
Università degli Studi di Milano  
Via Balzaretti, 9 - 20133 Milano

*La Farmacovigilanza è una scienza clinica i cui obiettivi sono la sorveglianza, la segnalazione e la valutazione di effetti non desiderabili di prodotti farmaceutici utilizzati per le terapie mediche. La principale fonte di nuove informazioni è costituita dalla segnalazione spontanea di tali effetti. La farmacovigilanza comprende anche la diffusione di queste informazioni e le misure regolatorie adottate per prevenire eventi indesiderabili futuri, per assicurare la sicurezza dei prodotti farmaceutici e per migliorare il rapporto rischio/beneficio di essi [WHO, 1964].*

La Farmacovigilanza abbraccia l'intera fase clinica dello sviluppo di un farmaco e la sorveglianza post-marketing sulla sicurezza, inclusi la gestione del rischio e la prevenzione degli errori, la comunicazione delle informazioni sul farmaco, la promozione di un uso razionale e la preparazione ad affrontare i momenti di emergenza.

I principali scopi della farmacovigilanza sono:

1. precoce identificazione di reazioni avverse ed interazioni precedentemente sconosciute

2. identificazione degli aumenti nella frequenza di reazioni avverse note
3. identificazione dei fattori di rischi e dei possibili meccanismi alla base delle reazioni avverse
4. valutazione degli aspetti quantitativi delle analisi rischio/beneficio e disseminazione delle informazioni necessarie per migliorare la prescrizione dei farmaci e le regolamentazione dei farmaci.

In ultima analisi, la farmacovigilanza si prefigge di promuovere l'uso razionale e sicuro dei prodotti medicinali, la valutazione e la comunicazione dei rischi e dei benefici dei farmaci sul mercato e l'educazione e l'informazione dei pazienti. Un sistema di farmacovigilanza efficace è quindi fondamentale per individuare precocemente eventuali rischi derivanti dall'impiego dei farmaci nella pratica clinica quotidiana, dove ci si relaziona con pazienti che hanno caratteristiche eterogenee, spesso diverse da quelle dei soggetti arruolati nelle sperimentazioni cliniche.

Il Centro, impegnato da anni nella promozione e nell'organizzazione di corsi di formazione sanitaria, organizza dall'anno accademico 2003-2004 un Master in Farmacovigilanza di secondo livello, giunto quest'anno alla IX edizione, che, fornendo le basi teorico-pratiche della disciplina, diviene conseguentemente un punto di raccordo e di approfondimento rispetto a quanto appreso durante il corso di studi delle Lauree Magistrali/Specialistiche in campo sanitario e biologico e copre una carenza nell'offerta formativa, non solo universitaria. Il Master contribuisce a creare professionisti della farmacovigilanza che conoscano le normative vigenti in materia e che posseggano solide basi di farmacologia, di metodologie statistiche e di management dei dati, essenziali per sviluppare e seguire un progetto di farmacovigilanza e valutare criticamente i risultati ottenuti.

Il Master incontra gli interessi di neolaureati che vogliono sviluppare competenze specifiche prima di entrare nel modo del lavoro, di persone che già lavorano in ambito sanitario e che desiderano acquisire o approfondire la

conoscenza della materia e delle Aziende farmaceutiche che spesso hanno incentivato l'iscrizione al Master di loro dipendenti. Questo crescente interesse è dimostrato dal trend di aumento nel tempo del numero degli iscritti.

## OBIETTIVI

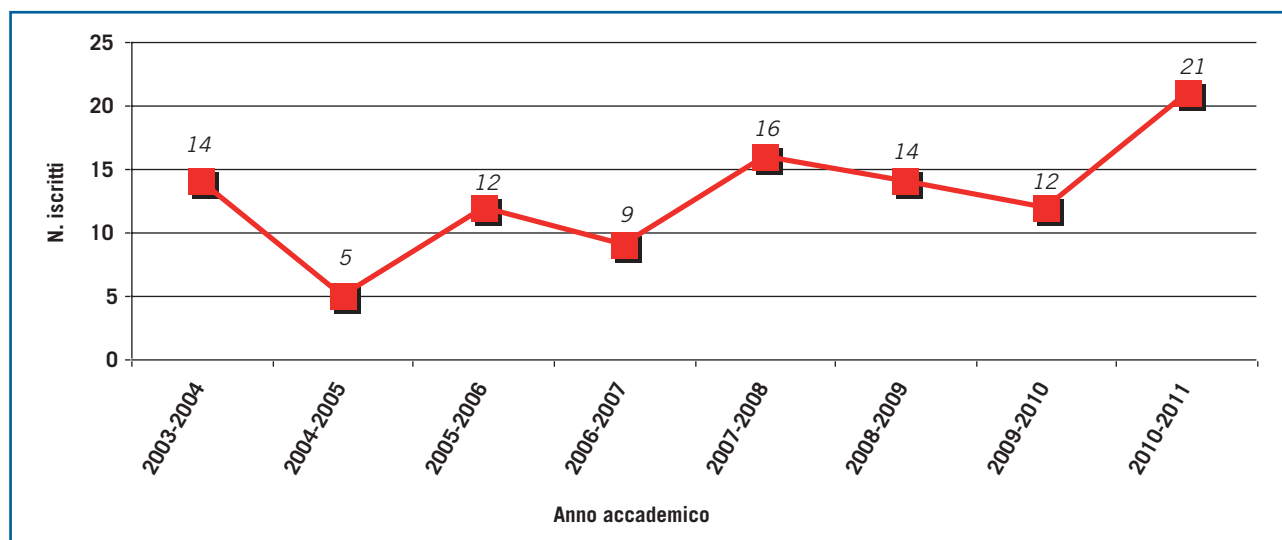
Il Master ha lo scopo di fornire gli strumenti appropriati per poter comprendere i concetti di base della farmacovigilanza, per svolgere attività di sorveglianza sulla sicurezza ed appropriatezza d'uso dei farmaci, adeguandole alle necessità della società moderna, anche alla luce di una utilizzazione sempre più ampia dei farmaci nella popolazione, e per affrontare e risolvere i problemi delle attuali strutture di farmacovigilanza (statali, regionali, locali, pubbliche e private), prefiggendosi quindi di formare una figura professionale con conoscenze teoriche e pratiche necessarie per la valutazione del rischio e per il monitoraggio di effetti indesiderati associati ad un trattamento farmacologico.

## ORGANIZZAZIONE DEL CORSO

Le attività previste dal Master sono:

- Didattica frontale
- Studio individuale
- Didattica interattiva
- Tirocinio formativo

Il percorso delineato nell'ambito della didattica frontale è esauriente e articolato in una parte propedeutica e in una parte specialistica. La tematica della farmacovigilanza viene affrontata dal punto di vista di tutti gli operatori del settore. Il corpo docente è altamente qualificato, sia per quanto riguarda le competenze teoriche che quelle professionali. Molti di loro lavorano da anni nel



campo della farmacovigilanza e sono conosciuti a livello nazionale ed internazionale.

Il rapporto costante di collaborazione con strutture pubbliche e private che operano nell'ambito della farmacovigilanza consente di proporre agli studenti tirocini formativi altamente qualificanti.

### **DIDATTICA FRONTALE: 156 ore**

L'attività è suddivisa in 5 moduli, ciascuno articolato su una settimana al mese da marzo a luglio (martedì - per i moduli 3, 4 e 5 -, mercoledì, giovedì e venerdì per 8 ore e sabato per 4/6 ore).

### **MODULO 1: Biostatistica e Farmacoepidemiologia**

#### **ARGOMENTI**

Basi di statistica  
Basi di epidemiologia  
Farmacoepidemiologia  
Data-mining  
Strategie politico-sanitarie

#### **DOCENTI**

Prof. Giovanni Corrao - *Università degli Studi di Milano-Bicocca*  
Prof.ssa Clelia Di Serio - *Università Vita - Salute, San Raffaele, Milano*  
Prof. Giampiero Favato - *School of Projects, Processes & Systems; Henley-on-Thames*  
Prof. Marco Ferrario - *Università degli Studi dell'Insubria, Varese e Como*  
Dott. Giovanni Veronesi - *Università degli Studi dell'Insubria, Varese e Como*  
Prof.ssa Antonella Zambon - *Università degli Studi di Milano-Bicocca*

### **MODULO 2: Farmacologia Clinica**

#### **ARGOMENTI**

Farmacocinetica e farmacodinamica  
Interazioni tra farmaci  
Appropriatezza prescrittiva e prescrizione razionale  
Farmacogenetica e farmacogenomica  
Sperimentazione clinica: aspetti generali e metodologici

#### **DOCENTI**

Prof.ssa Laura Calabresi - *Università degli Studi di Milano*  
Dott.ssa Manuela Casula - *Università degli Studi di Milano*  
Dott.ssa Sonia Colcera - *GlaxoSmithKline S.p.A., Verona*  
Prof. Alberto Corsini - *Università degli Studi di Milano*  
Prof. Gianenrico Rovati - *Università degli Studi di Milano*  
Prof.ssa Elena Tragni - *Università degli Studi di Milano*

### **MODULO 3: Legislazione Farmaceutica e Aspetti Etici e Legali**

#### **ARGOMENTI**

Normativa nazionale ed europea correlata al farmaco  
Normativa sulla privacy  
Registrazione di un farmaco  
Good clinical practices  
Post-marketing surveillance

Generici

Biofarmaci e bioequivalenti

Rischio clinico

Medication errors

Health technology assessment (HTA) e principi di farmacoeconomia

Basi di bioetica

Basi legali

#### **DOCENTI**

Dott.ssa Manuela Casula - *Università degli Studi di Milano*  
Prof.ssa Elena Colombetti - *Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano*  
Dott. Rodolfo Giuliani - *Newron Pharma, Milano*  
Dott. Claudio Jommi - *Università Bocconi, Milano*  
Prof.ssa Paola Minghetti - *Università degli Studi di Milano*  
Prof. Andrea Peracino - *Fondazione Italiana per il Cuore, Milano*  
Dott. Rodolfo Schepfer - *Bio-Ker s.r.l, Pula (CA)*  
Dott. Paolo Siviero - *Centro Studi AIFA, Roma*  
Dott. Giancarlo Tonon - *Bio-Ker s.r.l, Pula (CA)*  
Dott.ssa Alessandra Trapolino - *Merck S.p.A., Milano*  
Prof. Mario Zanchetti - *Università Carlo Cattaneo LIUC, Castellanza (VA)*

### **MODULO 4: Gestione del Farmaco sul Territorio e Farmacovigilanza**

#### **ARGOMENTI**

Il rapporto medico-paziente: la *concordance*  
La patologia iatrogena e la diagnosi differenziale  
La segnalazione spontanea (normativa, metodologie e attori)  
I ruoli delle figure professionali e delle strutture sanitarie: medico di medicina generale, medico ospedaliero, farmacista sul territorio, farmacista ospedaliero, ASL, Centri regionali e Agenzia Italiana del Farmaco  
Progetti di farmacovigilanza regionali e nazionali  
La fitovigilanza

#### **DOCENTI**

Prof. Achille Caputi - *Università degli Studi di Messina*  
Dott. Fabio Cattel/Dott.ssa Eleonora Cerutti - *Ospedale Molinette, Torino*  
Dott. Antonio Clavenna - *Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano*  
Dott. Alfredo Cocci - *Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia, Milano*  
Dott.ssa Fernanda Ferrazin - *AIFA, Roma*  
Prof. Roberto Leone - *Università degli Studi di Verona*  
Dott.ssa Olivia Leoni - *Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia, Milano*  
Dott. Franco Maggi - *Università degli Studi di Milano*  
Dott.ssa Rita Salotti - *Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e ASL Roma/C*  
Dott. Aurelio Sessa - *Medico di Medicina Generale, Varese*  
Prof. Rosanna Simonetti - *Azienda ospedaliera "Cervello", Palermo*  
Dott.ssa Stefania Scotto - *Centro Regionale di Farmaco-*



*vigilanza della Lombardia, Milano*

Dott. Mauro Venegoni - *Centro Regionale di Farmacovigilanza*

### **Modulo 5: Farmacosorveglianza**

#### **ARGOMENTI**

Il ruolo dell'Azienda Farmaceutica

Il sistema di farmacovigilanza italiano, europeo, americano e mondiale

I database aziendali di farmacovigilanza

Uso di dizionari: il MedDRA

Risk and Crisis Management

Farmacovigilanza dei vaccini

Visita a una Unità aziendale di farmacovigilanza

#### **DOCENTI**

Dott. Stefano Bonato - *Bayer S.p.A., Milano*

Dott. Gianfranco De Carli - *GDC-Pharmaservices, Pavia*

Dott. Enrico Marchesi - *Consulente di Farmacovigilanza*

Dott. Matteo Peru - *GlaxoSmithKline S.p.A., Verona*

Dott. Davide Tosi - *Schering Plough S.p.A., Milano*

Dott. Fabio Trave - *Quality Systems Srl., Milano*

Dott.ssa Maria Grazia Zurlo/Dott.ssa Barbara De Bernardi - *Pharmacia & Upjohn S.p.A., Milano*

### **STUDIO INDIVIDUALE: 619 ore**

Ad ogni modulo, vengono forniti numerosi testi (articoli, review, capitoli di libri) agli studenti per uno studio individuale mirato ed approfondito sulle tematiche affrontate dai docenti. Il materiale bibliografico viene aggiornato di continuo in base alle novità emerse dalla letteratura di settore ed è reso disponibile sul sito del SEFAP, con accesso riservato agli studenti.

### **Didattica interattiva: 350 ore**

#### **TIPOLOGIA DI ATTIVITÀ**

Modulo A. Inquadramento farmacologico relativo al disegno di uno studio clinico sperimentale

Modulo B. Inquadramento epidemiologico relativo al disegno di uno studio osservazionale

Modulo C. Inquadramento relativo ad un progetto di ricerca nell'ottica della farmacovigilanza

Modulo D. Disegno di un progetto di farmacovigilanza

#### **DOCENTI**

Prof.ssa Laura Calabresi - *Università degli Studi di Milano*

Prof. Alberico L. Catapano - *Università degli Studi di Milano*

Prof. Alberto Corsini - *Università degli Studi di Milano*

Prof.ssa Paola Minghetti - *Università degli Studi di Milano*

Prof. Gianenrico Rovati - *Università degli Studi di Milano*

Prof.ssa Elena Tragni - *Università degli Studi di Milano*

Prof. Mario Zanchetti - *Università degli Studi di Milano*

La parte più cospicua di queste attività viene effettuata a distanza, con lo svolgimento di compiti, individualmente o a piccoli gruppi, assegnati dal corpo docente e incen-

trati su argomenti di epidemiologia e farmacoepidemiologia (disegno di studi osservazionali), sperimentazione clinica (disegno di studi di fase II e III), farmacovigilanza (analisi di casi clinici, valutazione di schede di segnalazione, discussione di interazioni farmacologiche).

Le ore rimanenti, che afferiscono principalmente al Modulo D, vengono dedicate al supporto dello studente nella scelta dell'argomento per il progetto di ricerca da svolgere durante il periodo di stage, nella stesura dell'articolo in inglese sui risultati del progetto e nella preparazione della relazione da discutere durante le sessioni di tesi conclusive del master.

### **TIROCINIO FORMATIVO: 500 ore**

Il tirocinio si effettua presso una struttura pubblica o privata che si occupa in modo qualificato di farmacovigilanza. La sede viene assegnata in concerto con le strutture disponibili per l'anno accademico in corso.

Le attività svolte dallo studente durante il periodo formativo sono le seguenti:

- Inserimento nella struttura ed eventuale abilitazione alla rete nazionale di farmacovigilanza dell'AIFA.
- Apprendimento delle procedure operative in atto presso la struttura.
- Individuazione dell'argomento della ricerca con il tutor della struttura e confronto con il Coordinatore del corso.
- Avvio del progetto di ricerca.
- Verifiche in itinere con il Coordinatore del corso.
- Valutazione dei risultati ottenuti.

Al termine dello stage lo studente dovrà produrre un articolo in lingua inglese che risponda ai requisiti di pubblicabilità su riviste scientifiche nazionali/internazionali sui risultati ottenuti nell'ambito del progetto di ricerca e li presenterà davanti ad una commissione composta da docenti del Master.

### **Titolo conseguito**

Il completamento del percorso didattico porterà all'ottenimento del Diploma di Master di II livello, con il riconoscimento di 67 crediti universitari (CFU).

*Ai sensi della circolare del Ministero della Salute del 5 marzo 2002, l'ottenimento del diploma di Master esonera dall'obbligo ECM per l'anno di frequenza, in quanto il corso è di pertinenza alle professioni di Farmacista e Medico.*

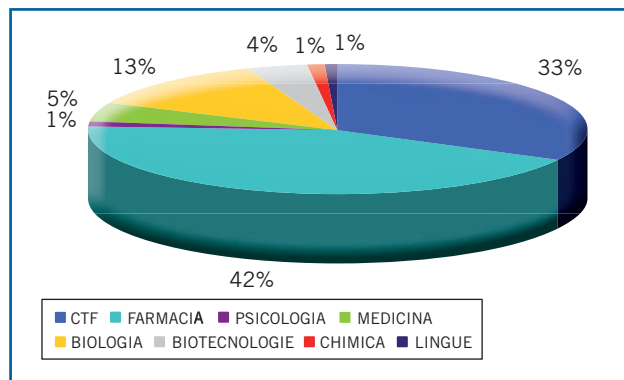
### **Requisiti di accesso**

Il corso si rivolge ai possessori di laurea magistrale o laurea conseguita secondo l'ordinamento vigente anteriormente all'applicazione del D.M. 509/99.

Va sottolineato che, vista la natura interdisciplinare della farmacovigilanza, il Master rappresenta una valida opportunità di evoluzione professionale per i laureati di vari corsi di Laurea (magistrale o specialistica), quali Far-

macia, Chimica e Tecnologie Farmaceutiche, Medicina e Chirurgia, Medicina Veterinaria, Odontoiatria e Protesi Dentaria, Biologia, Biotecnologie mediche, veterinarie e farmaceutiche e Giurisprudenza.

Nel grafico sottostante è riportata la distribuzione percentuale delle Lauree specialistiche o magistrali tra gli studenti partecipanti a tutte le edizioni del master:



## SBOCCHI OCCUPAZIONALI

Ogni industria farmaceutica operante nel mercato italiano deve avere un Servizio di farmacovigilanza sui prodotti che commercializza. Inoltre, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del Ministero della Salute gestisce un servizio di farmacovigilanza esteso su tutto il territorio nazionale. Infine, i Dipartimenti sanitari regionali si stanno dotando di strutture di farmacovigilanza territoriali. In questa realtà è richiesta la figura del laureato esperto in farmacovigilanza, che deve essere in grado di raccogliere, verificare, interpretare e codificare le segnalazioni di reazioni avverse indotte da farmaci.

I settori produttivi e professionali che possono offrire possibili sbocchi occupazionali ai possessori del titolo di Master in Farmacovigilanza sono quindi strutture pubbliche e private che operano nel sistema sanitario nazionale ed internazionale, quali:

- Organizzazione Mondiale della Sanità
- EMA
- AIFA
- Università
- Centri Regionali di Farmacovigilanza
- ASL
- Aziende Ospedaliere
- Medicina Generale
- Medicina Specialistica
- Industrie Farmaceutiche
- Organizzazioni no profit

Fino all'edizione 2009/2010 l'80% degli studenti non lavoratori ha trovato occupazione presso aziende pubbliche o private nell'ambito delle attività di farmacovigilanza.

La richiesta di rendere il diploma di "Master di II livello in Farmacovigilanza" un titolo equipollente a quelli richiesti dall'articolo 130 (punto 4) del "Codice Comunitario per i Medicinali" per il Responsabile del Servizio di Farmacovigilanza dei Titolari di AIC è stata approvata dalle Autorità competenti. Si attende l'integrazione della normativa vigente.

## ENTI PUBBLICI/AZIENDE che hanno collaborato o che collaborano in modo continuativo ospitando stagisti

AIFA - Farmacovigilanza, Roma  
Assessorato alle Politiche della Salute della Regione Puglia  
AstraZeneca S.p.A., Basiglio (MI)  
Azienda Ospedaliera Treviglio, Bergamo  
Bayer S.p.A., Milano  
Bracco S.p.A., Milano  
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Lombardia  
Centro Regionale di Farmacovigilanza della Sicilia  
Federfarmaco S.p.A., Milano  
GB Pharma Services & Consulting S.r.l., Pavia  
GlaxoSmithKline S.p.A., Verona  
Ipsen S.p.A., Milano  
IRCCS Multimedica, Cinisello Balsamo (MI)  
Italfarmaco S.p.A., Milano  
Kedrion S.p.A., Roma  
Ospedale Ca' Grande Niguarda, Milano  
Ospedale Fatebenefratelli, Milano  
Ospedale Luigi Sacco, Milano  
Merck Sharp & Dohme S.p.A., Roma  
Monico S.p.A., Venezia  
Novartis S.p.A., Origgio (VA)  
Opis S.r.l., Desio (MI)  
Pfizer S.p.A., Roma  
Pharmacia gruppo Pfizer S.p.A., Milano  
Phast Consulting S.A.S., Monza  
Phidea S.r.l., Milano  
Sanofi-Aventis S.p.A., Milano  
Sigma-Tau S.p.A., Roma  
Wolters Kluwer Health Italy Ltd, Milano



# Corso di Perfezionamento in FARMACOVIGILANZA

Con il patrocinio di:

**AIFA**

**FADOI - FOFI - Ordine dei Farmacisti delle Province di Milano, Lodi, Monza e Brianza  
SIF - SIFO - SIMG - SISA Sezione Lombarda - SISF - SSFA - SITeCS**

Contemporaneamente al Master, il Centro organizza il **Corso di Perfezionamento in Farmacovigilanza**, giunto quest'anno alla X edizione.

## OBIETTIVI

Il Corso di Perfezionamento si rivolge essenzialmente a coloro che già lavorano nell'ambito della farmacovigilanza o della farmacologia clinica e si propone di fornire strumenti appropriati per la comprensione e l'approfondimento dei concetti di base di questa disciplina e per lo svolgimento di attività di sorveglianza sulla sicurezza ed appropriatezza d'uso dei farmaci.

## Requisiti di accesso

Tutte le Lauree, lauree specialistiche o Lauree (Conseguite in Corsi di laurea vigenti in base all'ordinamento in vigore prima dell'applicazione del D.M. 509/99).

## ORGANIZZAZIONE DEL CORSO

Il Corso prevede 130 ore di didattica frontale, completamente condivise con i moduli 2, 3, 4 e 5 del Master (da aprile a luglio). Argomenti, docenti e orari sono perciò gli stessi precedentemente elencati.

È prevista come prova conclusiva la preparazione di un elaborato su un argomento scelto dal coordinatore.

La certificazione finale consiste in un Attestato di partecipazione al Corso, rilasciato dall'Università degli Studi di Milano.

*Ai sensi della circolare del Ministero della Salute del 5 marzo 2002, l'ottenimento dell'attestato esonera dall'obbligo ECM per l'anno di frequenza, in quanto il corso è di pertinenza alle professioni sanitarie.*

Per gli studenti che hanno conseguito l'attestato è data la possibilità negli anni successivi di iscriversi al Master, con l'obbligo di frequenza solo per le attività non previste dal Corso e con una tassa di iscrizione integrativa.