



# **Aderenza e persistenza alla terapia con ipolipemizzanti in relazione agli esiti clinici in una popolazione in prevenzione cardiovascolare nella Regione Friuli Venezia Giulia**

a cura di:

Francesca Tosolini<sup>1</sup>, Elena Clagnan<sup>2</sup>, Andrea Morsanutto<sup>1</sup>,  
Lorenza Pilotto<sup>2,3</sup>, Renata Mirolo<sup>3</sup>, Francesca Picco<sup>3</sup>, Loris Zanier<sup>2</sup>,  
Diego Vanuzzo<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>*Servizio Assistenza Farmaceutica, Direzione Regionale della Salute e Protezione Sociale Friuli Venezia Giulia, Trieste*

<sup>2</sup>*Area Osservazione Epidemiologica, Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia, Udine*

<sup>3</sup>*Centro di Prevenzione Cardiovascolare ASS 4 "Medio Friuli", Udine*



# Aderenza e persistenza alla terapia con ipolipemizzanti in relazione agli esiti clinici in una popolazione in prevenzione cardiovascolare nella Regione Friuli Venezia Giulia

Francesca Tosolini<sup>1</sup>, Elena Clagnan<sup>2</sup>, Andrea Morsanutto<sup>1</sup>, Lorenza Pilotto<sup>2,3</sup>, Renata Mirolo<sup>3</sup>, Francesca Picco<sup>3</sup>, Loris Zanier<sup>2</sup>, Diego Vanuzzo<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Servizio Assistenza Farmaceutica, Direzione Regionale della Salute e Protezione Sociale Friuli Venezia Giulia, Trieste,

<sup>2</sup>Area Osservazione Epidemiologica, Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia, Udine,

<sup>3</sup>Centro di Prevenzione Cardiovascolare ASS 4 "Medio Friuli", Udine

(G Ital Cardiol 2010; 11 (2 Suppl 2): 855-915)

## Introduzione

Le patologie cardio-cerebrovascolari costituiscono la principale causa di mortalità e morbosità nei paesi industrializzati e rappresentano un onere crescente per i relativi servizi sanitari nazionali sul piano clinico, economico e sociale. Circa l'80% degli eventi cardiovascolari (ECV) acuti maggiori è di pertinenza coronarica (infarto acuto del miocardio o sindrome coronarica acuta).

Le più recenti linee guida internazionali<sup>1-4</sup> sull'argomento sottolineano l'esigenza che le strategie di intervento si avvalgano delle più appropriate ed efficaci misure di controllo dei fattori di rischio presenti nel singolo individuo, sia in prevenzione primaria che in prevenzione secondaria. In particolare, l'ipercolesterolemia rappresenta uno dei fattori di rischio cardiovascolare più importanti<sup>5</sup>, ed è stato chiaramente dimostrato in differenti popolazioni come sia presente una relazione positiva continua tra il rischio cardiovascolare ed i livelli di colesterolemia e come, soprattutto, non esista un livello di colesterolemia al di sotto del quale tale rischio si annulli<sup>6-8</sup>.

Numerosi studi randomizzati a lungo termine (controllati con placebo) hanno evidenziato, nell'ambito dei farmaci ipolipemizzanti, il ruolo delle statine nel ridurre efficacemente i livelli di colesterolemia e morbosità e mortalità cardiovascolari, sia in prevenzione primaria che secondaria<sup>9</sup>.

La strategia di prevenzione primaria si riferisce agli interventi volti a modificare i fattori di rischio o prevenire il loro sviluppo, con l'intento di ritardare o prevenire l'insorgenza di una malattia cardiovascolare. In modo complementare, la strategia di prevenzione se-

condaria è finalizzata sia al controllo dei fattori di rischio sia al contrasto dell'evoluzione dell'aterosclerosi coronarica, per una diminuzione della mortalità coronarica e delle recidive in pazienti con malattia cardiovascolare conclamata.

Il presente studio è stato intrapreso allo scopo di valutare gli effetti della terapia con statine in una coorte ampia e diversificata di pazienti trattati per dislipidemia in una organizzazione sanitaria, che comprende l'intero territorio della Regione Friuli Venezia Giulia. L'obiettivo globale consiste nel valutare l'appropriatezza di utilizzo delle prescrizioni farmaceutiche di statine ed il conseguente esito in termini di ricoveri in soggetti che hanno instaurato una strategia di prevenzione cardiovascolare (primaria o secondaria), al fine di produrre dati utili al miglioramento della gestione clinica ed economica della patologia cardiovascolare.

## Materiali e metodi

### Fonte dei dati

Il presente studio retrospettivo di coorte è stato svolto utilizzando i database amministrativi (anagrafica assistiti, farmaceutica territoriale, scheda di dimissione ospedaliera comprensiva della durata della degenza, scheda di morte) della Regione Friuli Venezia Giulia, su una popolazione di circa 1.2 milioni di assistiti.

Nell'estrazione delle informazioni dai 4 database amministrativi regionali, allo scopo di garantire la privacy del paziente, ad ogni soggetto è stato assegnato un codice alfanumerico univoco anonimo, ricavato criptando il rispettivo codice regionale dell'assistito. Sempre al fine di proteggere i dati personali, l'e-

strazione dagli archivi elettronici è stata effettuata da personale dell'Agenzia Regionale della Sanità del Friuli Venezia Giulia. In questo modo nel dataset finale sottoposto all'analisi statistica non sono state riportate informazioni che consentissero di risalire, in modo diretto od indiretto, al soggetto stesso (in accordo all'art. 13 del D.lgs. 196/2003).

### Definizione della coorte

La coorte in studio comprende tutti i soggetti di età  $\geq 18$  anni con residenza in Friuli Venezia Giulia e con almeno una prescrizione di farmaci ipolipemizzanti (classe ATC C10AA), quasi esclusivamente statine, nel periodo in studio, ovvero dall'1 gennaio 2002 al 30 settembre 2006. I soggetti arruolati nell'analisi sono stati seguiti dalla data della prima prescrizione di statina (data indice) fino alla data prevista per la conclusione dello studio. Nel definire ulteriormente la coorte di analisi sono stati considerati i seguenti criteri di esclusione:

- soggetti assistiti che rimangono nel territorio della Regione per un periodo  $< 6$  mesi (informazione deducibile dall'anagrafica assistiti);
- soggetti non individuabili attraverso l'anagrafica assistiti, o di cui non è possibile valutare le caratteristiche demografiche (età, sesso);
- soggetti che hanno avuto una prima prescrizione di statina nel primo anno di osservazione e negli ultimi 3 mesi dell'ultimo anno di osservazione. Nel primo anno di osservazione è necessario avere una finestra di *washout* che permette una caratterizzazione in base al tipo di prevenzione, mentre la finestra dei 3 mesi finali è necessaria perché gli indicatori di aderenza non possono essere calcolati su periodi estremamente brevi.

### Stratificazione della popolazione

Lo studio suddivide la popolazione in più coorti separate, stratificate in base alle caratteristiche di prevenzione o di utilizzo delle statine:

- prevenzione secondaria: un soggetto è considerato in prevenzione secondaria se è soddisfatta almeno una delle seguenti condizioni:
  - soggetti che, nell'anno precedente alla data Indice, abbiano avuto un'ospedalizzazione per i seguenti DRG: eventi cerebro-cardiovascolari maggiori: ictus o attacco ischemico transitorio (14-17); infarto (121-122-123); angina (140); procedure di rivascolarizzazione (106-107-112); malattie vascolari periferiche (130-131);
  - soggetti che, nell'anno precedente alla data Indice, hanno avuto un ricovero caratterizzato da una delle seguenti diagnosi: ECV (410\*-414\*) ed accidente cardiovascolare (342\*, 430\*-434\*, 436\*-438\*);
- prevenzione primaria: un soggetto è considerato in condizioni di prevenzione primaria nel caso in cui nessuna delle condizioni precedenti sia soddisfatta;
- utilizzatori spot: un soggetto si definisce utilizzatore spot se durante tutto il periodo di osservazione ha ricevuto solo 1 o 2 confezioni di statina l'anno;
- utilizzatori occasionali: un soggetto si definisce utilizzatore occasionale se tra la prima e l'ultima prescrizione intercorre un periodo di tempo  $\leq 28$  giorni;
- utilizzatori non occasionali o cronici: un soggetto si definisce non occasionale se non si verifica la condizione

precedente, ovvero se tra la prima e l'ultima prescrizione intercorre un periodo di tempo  $> 28$  giorni.

### Misura dell'aderenza (medical possession ratio)

Come misura dell'aderenza al trattamento farmacologico è stato utilizzato l'indicatore *medical possession ratio* (MPR), che si definisce come il rapporto tra le unità di trattamento dispensate durante il periodo di follow-up e la durata del follow-up stesso, e corrisponde alla proporzione di giornate coperte dal trattamento nel periodo di follow-up considerato (per le statine lo schema posologico generalmente corrisponde all'unità di trattamento). L'indicatore MPR è stato calcolato solo per gli utilizzatori non occasionali, e stratificato per:

- MPR complessivo (valore medio e mediano) su soggetti utilizzatori non occasionali;
- MPR per tipo di prevenzione (primaria e secondaria);
- MPR per classi d'età;
- classi di MPR ( $< 25\%$ ;  $\geq 25\text{-} < 50\%$ ;  $\geq 50\text{-} < 80\%$ ;  $\geq 80\%$ ).

### Misura della persistenza

La persistenza è una misura dinamica che descrive la continuità della terapia e viene stimata applicando il metodo delle "Tavole di sopravvivenza". Un soggetto che ha iniziato il trattamento con statine in data  $t_0$  è definito "persistente" al trattamento dopo  $x$  giorni dall'inizio dello stesso se ha assunto statine senza interruzioni fino al giorno ( $t_0+x$ ). Una "interruzione" si verifica se il soggetto non riceve una prescrizione entro 60 giorni dalla fine teorica della prescrizione precedente. Nel caso in cui un soggetto sia stato ricoverato per qualunque motivo durante il periodo di follow-up, si è assunto che la terapia con statine non abbia subito interruzioni durante la degenza, e pertanto la durata teorica della prescrizione è stata prolungata di un numero di giorni pari alla durata del ricovero. Se un soggetto ha ricevuto una prescrizione di statina prima della fine teorica della prescrizione precedente, la prescrizione in oggetto è stata considerata "sequenziale" (e non sostitutiva) e pertanto la sua data di inizio è stata posticipata dopo la fine della prescrizione precedente (Figura 1).

### Predittori di aderenza

I predittori di aderenza sono stati quantificati attraverso un modello di regressione lineare multipla in cui l'MPR (variabile dipendente) è stato aggiustato per sesso, classi di età,

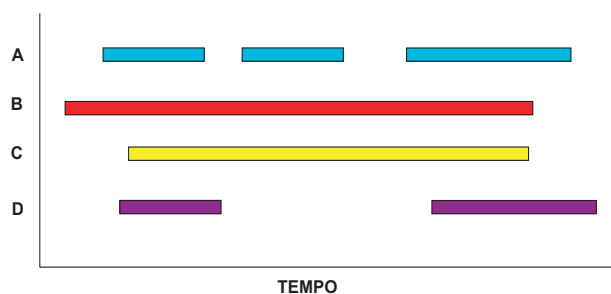


Figura 1. Relazione teorica tra aderenza e persistenza. Soggetto A, buona aderenza (dose assunta la maggior parte dei giorni del follow-up), persistenza meno buona (discontinuità); soggetto B, buona aderenza e buona persistenza; soggetto C, buona aderenza e buona persistenza; soggetto D, scarsa aderenza e persistenza.

altre condizioni di rischio (esprimibile attraverso l'utilizzo di farmaci concomitanti), tipo di prevenzione e periodo di osservazione. L'analisi di regressione lineare multipla è stata svolta su tutta la coorte dei soggetti utilizzatori non occasionali e che non abbiano effettuato cambi di terapia con un'altra statina durante l'intero periodo di osservazione.

### Predittori di ricovero e mortalità

Sono stati considerati i ricoveri per ECV e/o accidente cardiovascolare, dai seguenti DRG: ictus o attacco ischemico transitorio (14-17); infarto (121-122-123); angina (140); procedure di rivascolarizzazione (106-107-112); malattie vascolari periferiche (130-131), isolato o successivo ad un evento maggiore. Considerando due analisi separate per le due coorti di prevenzione secondaria e prevenzione primaria, sono stati valutati:

- predittori di primo ricovero e mortalità per tutte le cause per la coorte in prevenzione primaria, che presentino, dopo la data Indice, un ECV o morte per qualsiasi causa. I predittori sono stati analizzati tramite regressione di Cox. La regressione di Cox (hazard ratio) è stata utilizzata per quantificare sia i predittori di primo ricovero sia la mortalità sulla popolazione di riferimento (vedi sopra), ed è stata aggiustata per età, sesso, altre condizioni di rischio (identificate tramite co-trattamento di farmaci antipertensivi, antiaggreganti, antidiabetici orali), tipo di statina, classi di MPR (<25%; ≥25-<50%; ≥50-<80%; ≥80%);
- predittori di ricoveri ripetuti e mortalità per tutte le cause per la coorte dei soli soggetti in prevenzione secondaria (escludendo i diabetici), che possono essere valutati un anno prima della data indice e 2 anni dopo la data indice. Gli endpoint considerati sono gli ECV successivi o la morte, valutati per un periodo di follow-up di 2 anni. Sia i predittori di ricoveri ripetuti sia la mortalità per tutte le cause sono stati valutati tramite regressione logistica multipla, che stima l'odds ratio in funzione delle variabili aderenza, co-trattamenti, età, sesso, a parità di tempo di follow-up.

## Risultati

La popolazione in studio, identificata in base ai criteri di selezione, comprende circa 140 357 soggetti di età adulta

con almeno una prescrizione di ipolipemizzanti nel periodo di osservazione (2001-2006), per un totale di 2 750 366 prescrizioni di ipolipemizzanti (classe ATC C10).

La Figura 2 rappresenta la distribuzione delle prescrizioni di ipolipemizzanti per età e sesso: si può osservare una differenza tra uomini e donne solo nelle fasce di età più elevate, con una maggior frequenza femminile.

Le caratteristiche di complessità della coorte selezionata sono descritte nella Figura 3, che rappresenta le varie combinazioni di utilizzo di farmaci antipertensivi, antiaggreganti, ipoglicemizzanti e ipolipemizzanti, utilizzando questi come proxy di altre condizioni di rischio. Tra gli utilizzatori di ipolipemizzanti, circa il 37% li associa ad antipertensivi e antiaggreganti, mentre il 20% li associa ad antipertensivi ed il 15% assume solo ipolipemizzanti.

I soggetti entrati nella coorte per l'analisi di farmacoutilizzazione sono 140 357, di questi 41 548 (29.6%) sono gli utilizzatori occasionali. Un dato significativo è la percentuale di utilizzatori spot (ossia i soggetti che utilizzano 1 o 2 confezioni/anno) che mostrano un trend in diminuzione lungo il periodo di osservazione, passando dal 18% nel 2001 al 12% nel 2006. La percentuale di utilizzatori occasionali è maggiore nelle classi più giovani e nei soggetti di sesso femminile (Figura 4).

La misura dell'MPR viene effettuata solo su utilizzatori non occasionali (escludendo gli utilizzatori spot ed occasionali ed escludendo tutti quei soggetti che all'anagrafica assistiti non presentano dati completi) per un totale di 53 840 soggetti. Il valore dell'MPR medio è di 50.5±40.8% (mediana 42.3%) e di 76.7±50.3% (mediana 76.7%) rispettivamente in prevenzione primaria e secondaria.

Stratificando per sesso, i maschi presentano un valore di MPR medio maggiore rispetto a quello delle femmine (65.4±49.7% [mediana 60.0%] vs 54.7±41.8% [mediana 48.1%]).

In assoluto l'aderenza appare migliore nei maschi e nei soggetti in prevenzione secondaria.

In Tabella 1 è riportata la distribuzione dei soggetti utilizzatori di statine nelle diverse classi di MPR; si evince che solo il 33% degli utilizzatori delle statine presenta un valore di MPR ottimale (MPR ≥80%).

È stata inoltre condotta un'analisi di regressione lineare multipla per stimare quali siano i principali fattori influenzanti l'aderenza alla terapia con statine, valutando

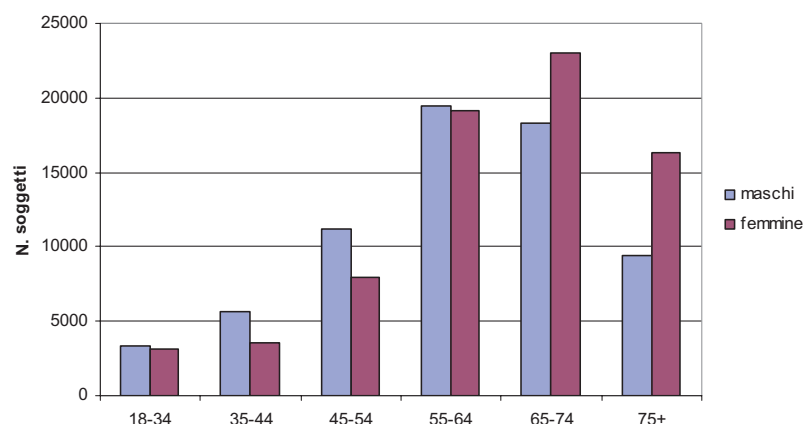
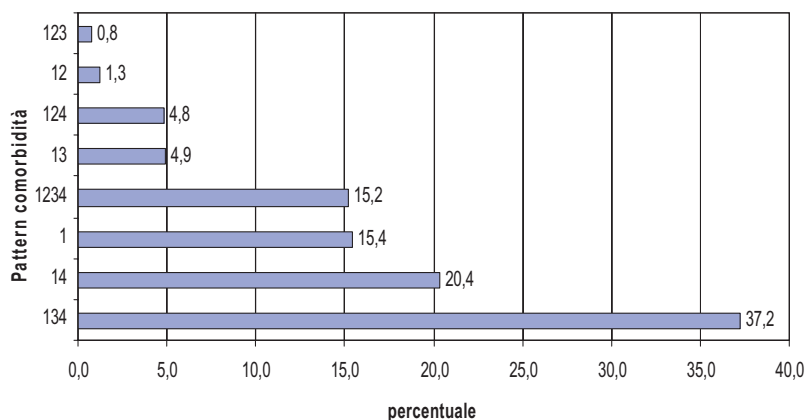
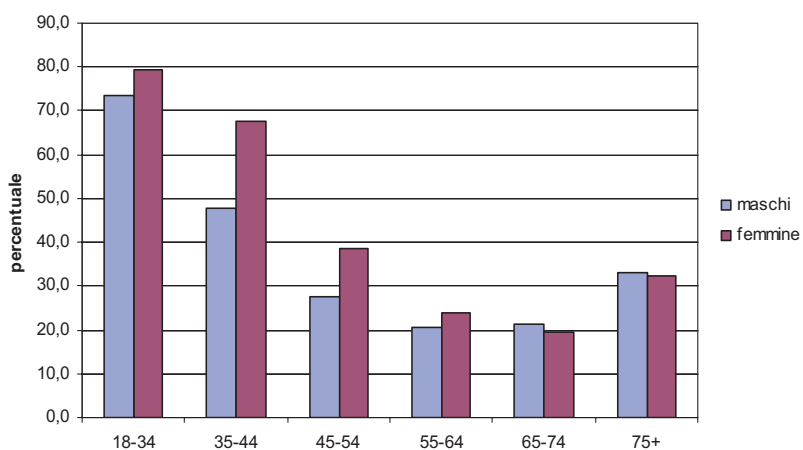


Figura 2. Distribuzione utilizzatori ipolipemizzanti per classi di età e sesso.



**Figura 3.** Terapie concomitanti nella popolazione di utilizzatori di statine. Frequenza trattamenti per altre condizioni di rischio: 1 = ipolipemizzanti; 2 = ipoglicemizzanti; 3 = antiaggreganti; 4 = antipertensivi.



**Figura 4.** Distribuzione degli utilizzatori occasionali sul totale degli utilizzatori per sesso e per età.

**Tabella 1.** Distribuzione utilizzatori statine per classi di *medical possession ratio* (MPR).

<25%	15 144 (28.1%)
≥25-<50%	10 147 (18.8%)
≥50-<80%	10 808 (20.1%)
≥80%	17 741 (33.0%)
Totale	53 840 (100%)

l'MPR in relazione alle seguenti variabili indipendenti: periodo di follow-up, tipo di prevenzione, terapia concomitante, sesso, età.

A parità delle altre condizioni, l'analisi evidenzia che:

1. la durata di follow-up rappresenta un fondamentale predittore di aderenza; ogni giorno in più di follow-up contribuisce ad una diminuzione dell'MPR di 0.025% (intervallo di confidenza [IC] al 95% -0.026;0.024). Se consideriamo la diminuzione annuale media, moltiplicando il valore per 365 giorni, otteniamo una diminuzione di circa il 9%;
2. i soggetti in prevenzione secondaria presentano un MPR maggiore di 14 punti percentuali (IC 95% 13.43;15.12) rispetto ai soggetti in prevenzione primaria;

3. si riscontra una forte associazione con l'aderenza agli antiaggreganti, ossia si osserva un aumento del 20% (IC 95% 19.72;21.62) dell'aderenza alla terapia con statine nei soggetti in terapia anche con un antiaggregante;
4. le femmine sono lievemente meno aderenti degli uomini (-4.1%; IC 95% -4.87;-3.42);
5. le classi di età tra 55 e 74 anni sono le più aderenti in assoluto.

Un altro importante indicatore della continuità terapeutica è la persistenza misurata con la metodologia delle "Tavole di sopravvivenza" sulla coorte di utilizzatori non occasionali (n = 53 840), nei primi 2 anni di follow-up.

Si può osservare, nella Figura 5, che già a 150 giorni dall'inizio della terapia con statine, la probabilità di abbandonare la terapia è del 50%, mentre solo il 27% degli utilizzatori è ancora in terapia ad 1 anno.

Se si stratifica la coorte di utilizzatori non occasionali in base al tipo di prevenzione, i soggetti in prevenzione secondaria (n = 33 892) presentano valori di probabilità di persistenza maggiori rispetto ai soggetti in prevenzione primaria (n = 19 948). La probabilità di abbandono del 50% dei soggetti si osserva a 210 giorni per soggetti in prevenzione secondaria ed a 120 giorni per quelli in prevenzione primaria.

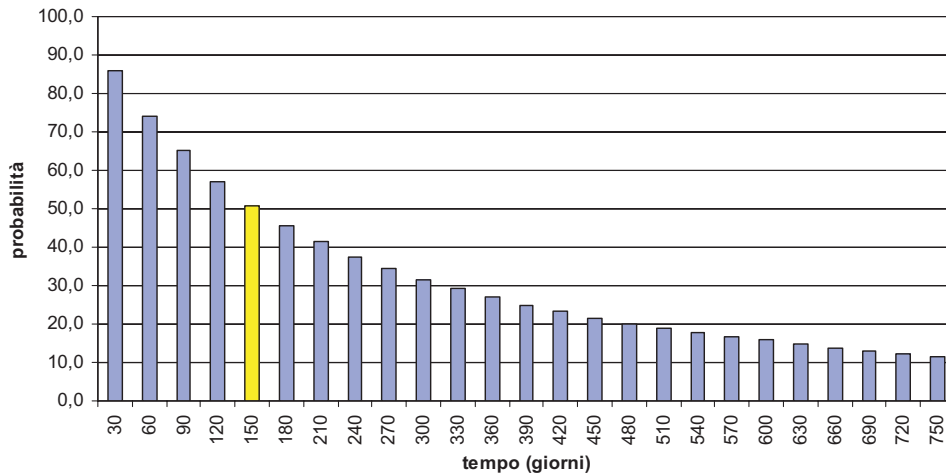


Figura 5. Valutazione della probabilità di persistenza negli utilizzatori non occasionali.

Stratificando per sesso, le probabilità di persistenza sono sistematicamente superiori, anche se con differenze meno marcate, negli uomini (53%) rispetto alle donne (49%), a parità di intervallo di osservazione (150 giorni).

L'analisi è stata poi rivolta agli esiti clinici, ed in particolare ad identificare una possibile relazione tra l'aderenza al trattamento con statine e i ricoveri per ECV nelle popolazioni in prevenzione primaria e secondaria, al fine di verificare se i benefici terapeutici evidenziati nei grandi studi clinici randomizzati siano trasferibili nella reale pratica clinica.

L'effetto dell'aderenza al trattamento con statine sull'incidenza degli ECV è stato misurato attraverso una regressione di Cox in un campione di circa 19 000 soggetti in prevenzione primaria che hanno assunto una statina, aggiustata per le seguenti variabili: età, sesso, altre condizioni di rischio (identificate tramite il co-trattamento di farmaci antipertensivi, antiaggreganti, antidiabetici orali) e classi di MPR (<25%; ≥25-<50%; ≥50-<80%; ≥80%). Un'ul-

teriore analisi di regressione di Cox è stata effettuata, con le stesse modalità della precedente, su un campione di circa 23 000 soggetti in prevenzione primaria, per valutare l'effetto dell'aderenza alle statine sulla mortalità per tutte le cause.

L'analisi (Tabella 2) mette in luce le seguenti evidenze: 1) la minor probabilità di ECV e di mortalità nella donna rispetto all'uomo (-46% e -55% rispettivamente); 2) una probabilità crescente di ECV all'aumentare dell'età (si passa dal 7% nella classe di età 18-34 al 41% per le classi 55-74); 3) un effetto protettivo dell'aderenza: i soggetti con aderenza ottimale (MPR ≥80%) presentano un minor rischio di ECV e un minor rischio sulla mortalità per tutte le cause. La riduzione del rischio relativo è del 39% per gli ECV e del 42% per la mortalità per tutte le cause rispetto ai soggetti non aderenti (MPR <25%); 4) la presenza di altri trattamenti sembra impattare negativamente sulla probabilità di esito clinico (interpretabile in termini di severità/complessità del soggetto); in realtà il risultato è statisti-

Tabella 2. Predittori ricovero per eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause in soggetti in prevenzione primaria.

	ECV in prevenzione primaria			Mortalità per tutte le cause		
	HR	(IC 95%)	p	HR	(IC 95%)	p
MPR <25%	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
≥25-<50%	0.833	(0.708-0.980)	0.028	0.753	(0.447-1.268)	0.286
≥50-<80%	0.830	(0.703-0.979)	0.027	0.650	(0.382-1.104)	0.111
≥80%	0.613	(0.507-0.740)	0.000	0.583	(0.340-0.997)	0.049
Maschi	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
Femmine	0.540	(0.477-0.612)	0.000	0.451	(0.309-0.660)	0.000
Età ≥75	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
18-34	0.070	(0.029-0.171)	0.051	0.067	(0.009-0.492)	0.008
35-54	0.173	(0.136-0.222)	0.000	0.048	(0.017-0.134)	0.000
55-74	0.414	(0.360-0.476)	0.000	0.242	(0.164-0.358)	0.000
No monoterapia statine	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
Sì monoterapia statine	0.557	(0.492-0.632)	0.000	1.185	(0.801-1.752)	0.397
No terapia concomitante	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
Ipoglicemizzanti ≥0.5	1.289	(0.920-1.806)	0.141	0.810	(0.212-3.100)	0.759
Antiaggreganti ≥0.5	4.647	(4.053-5.328)	0.000	1.844	(1.130-3.008)	0.014
Antipertensivi ≥0.5	1.312	(0.827-2.081)	0.248	0.632	(0.064-6.286)	0.696

ECV = eventi cardiovascolari; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza.

camente significativo solo nei soggetti che utilizzano anche gli antiaggreganti e solo per la probabilità di accadimento dell'ECV. Il trend è comunque simile anche per gli altri co-trattamenti.

L'analisi *time-to-event* sulla popolazione in prevenzione secondaria ( $n = 10\ 188$ ) è stata condotta attraverso un modello di regressione logistica multipla in quanto gli assunti per l'utilizzo del modello di regressione Cox sono stati violati. Le variabili MPR, sesso e classe di età non rispettavano l'ipotesi di proporzionalità dei rischi, ipotesi fondamentale per poter applicare il modello di Cox. La mancanza di proporzionalità dei rischi è stata verificata con il metodo dei residui di Schoenfeld.

In ogni caso tale modello risulta robusto e particolarmente esplicativo con un  $r^2$  di circa 0.4.

In Tabella 3 la regressione logistica multipla evidenzia: 1) un effetto protettivo dell'aderenza anche sulla popolazione in prevenzione secondaria, effetto che aumenta all'aumentare dell'MPR (riduzione del 90% della probabilità di ECV e riduzione del 71% della mortalità per tutte le cause rispetto ai non aderenti); 2) in prevenzione secondaria, un'età avanzata ed essere uomo costituisce un fattore di rischio (il rischio di ECV nei soggetti di età 55-74 anni è di circa il 20% in più rispetto ai soggetti in fascia di età 35-54, il rischio di mortalità per tutte le cause nei soggetti di età 55-74 anni è di circa il 18% in più rispetto ai soggetti in fascia di età 35-54 e le donne presentano una riduzione del rischio di ECV del 20% rispetto agli uomini); 3) l'effetto della terapia concomitante non risulta impattare, in modo statisticamente significativo, né sulla riduzione del rischio di ECV né sulla mortalità per tutte le cause.

## Discussione

Una bassa aderenza ai regimi terapeutici è una condizione ricorrente nella pratica clinica e contribuisce sostanzialmente al peggioramento della malattia, all'incremento della mortalità e all'aumento dei costi sanitari.

Questo studio retrospettivo, condotto su un largo campione di popolazione residente in tutto il territorio della Regione Friuli Venezia Giulia, ha dimostrato che livelli ottimali di aderenza alla terapia con statine, definiti da un valore di MPR  $\geq 80\%$  (che rappresenta il valore riscontrabile negli studi clinici randomizzati), sono presenti solo nel 30% circa degli utilizzatori in un periodo di 5 anni di osservazione. Ne conseguono una mancata massimizzazione del beneficio terapeutico e un basso ritorno dell'investimento farmaceutico.

La continuità terapeutica riscontrata nella popolazione in studio, misurata in termini di persistenza al trattamento con statine, diminuisce drasticamente dopo 2 anni nella reale pratica clinica. Questi risultati sono in linea con precedenti studi internazionali<sup>10</sup> ed italiani<sup>11,12</sup> che mostrano una frequenza di interruzioni del 60-70%, con comuni determinanti che influenzano la persistenza stessa.

Un ulteriore fattore comune tra gli utilizzatori di statine della Regione Friuli Venezia Giulia e di altre coorti italiane o internazionali è che i soggetti in prevenzione secondaria presentano migliori livelli di aderenza e una maggiore persistenza al trattamento, denotando una migliore consapevolezza sul loro stato di salute rispetto ai soggetti in prevenzione primaria. Infatti, un soggetto che non ha mai avuto un evento cardiaco o cerebrovascolare è senz'altro meno consapevole dei rischi associati alla patologia, e probabilmente non percepisce immediatamente il beneficio di mantenere la terapia nel tempo anche quando i livelli di colesterolo sono rientrati nella soglia di accettabilità.

Questa modalità di utilizzo delle statine nella pratica clinica, così come per le altre terapie croniche, evidenzia un chiaro punto di attenzione per tutti gli operatori sanitari. In particolare, per la classe medica, le informazioni derivanti da questa tipologia di studi sono particolarmente utili per attivare un processo di monitoraggio e di rendicontazione della propria attività, fondamentale per definire percorsi diagnostico-terapeutici fondati sulle esigenze delle persone. Per le strutture sanitarie vi è l'opportunità

**Tabella 3.** Predittori ricovero per eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause in soggetti in prevenzione secondaria.

	ECV in prevenzione secondaria			Mortalità per tutte le cause		
	HR	(IC 95%)	p	HR	(IC 95%)	p
MPR <25%	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
$\geq 25$ -<50%	0.241	(0.191-0.304)	0.000	0.655	(0.427-1.006)	0.053
$\geq 50$ -<80%	0.161	(0.129-0.202)	0.000	0.408	(0.257-0.647)	0.000
$\geq 80\%$	0.108	(0.088-0.131)	0.000	0.291	(0.188-0.449)	0.000
Maschi	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
Femmine	0.799	(0.683-0.935)	0.005	1.000	(0.732-1.368)	0.998
Età $\geq 75$	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
18-34	0.519	(0.125-2.158)	0.367	Non stimato		
35-54	0.379	(0.293-0.490)	0.000	0.069	(0.025-0.190)	0.000
55-74	0.605	(0.511-0.717)	0.000	0.246	(0.176-0.343)	0.000
No monoterapia statine	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
Sì monoterapia statine	0.485	(0.415-0.567)	0.000	1.205	(0.840-1.729)	0.310
No terapia concomitante	1 (riferimento)			1 (riferimento)		
Ipoglicemizzanti $\geq 0.5$	1.302	(0.918-1.846)	0.139	1.427	(0.719-2.834)	0.309
Antiaggreganti $\geq 0.5$	1.016	(0.870-1.186)	0.845	0.955	(0.689-1.323)	0.782
Antipertensivi $\geq 0.5$	0.942	(0.645-1.377)	0.759	1.286	(0.623-2.655)	0.497

ECV = eventi cardiovascolari; HR = hazard ratio; IC = intervallo di confidenza.

di promuovere una maggior consapevolezza dei cittadini nei confronti della prevenzione cardiovascolare.

Un'ottimale aderenza e persistenza alla terapia con statine, quale quella riscontrabile in una sottopopolazione in studio, è associata ad una riduzione del 39% e del 90% del rischio di ECV nella popolazione in prevenzione primaria e secondaria, rispettivamente, analogamente a quanto evidenziato negli studi clinici internazionali<sup>13-15</sup>.

Nelle stesse condizioni si è osservata anche una riduzione del 42% e del 71% della mortalità per tutte le cause rispetto ai soggetti con bassa aderenza (MPR <25%) nella popolazione in prevenzione primaria e secondaria, rispettivamente. Anche questo dato in prevenzione primaria è confermato da altri studi osservazionali internazionali<sup>16,17</sup> che mostrano una riduzione della mortalità tra il 40% e il 50%.

Come per tutti gli studi osservazionali sussistono dei vantaggi e limitazioni rispetto agli studi clinici.

I principali vantaggi di un'analisi retrospettiva dei dati amministrativi sono l'elevata numerosità dei campioni e la rapidità di ottenimento dei risultati con basso investimento di risorse. I principali limiti consistono nella qualità non sempre ottimale dei dati (dati *missing*, dati inesatti, record non linkabile, ecc.), nell'impossibilità di randomizzare le coorti, nella mancanza di ulteriori dati clinici e nell'impossibilità di stimare l'effettiva assunzione del farmaco dispensato.

Questo implica che le analisi retrospettive dei database amministrativi se, da una parte, assicurano una buona valutazione della modalità prescrittive e di appropriatezza di utilizzo<sup>18</sup>, dall'altra possono costituire un fattore limitante nelle valutazioni di esito, a causa della difficoltà di identificare ed annullare fattori confondenti, che non permettono di evidenziare una chiara relazione tra il corretto utilizzo del farmaco ed il relativo esito clinico.

In conclusione, lo studio mostra che anche nella pratica clinica la continuità terapeutica con le statine si associa ad un effetto protettivo, riducendo l'occorrenza di ECV fatali e non fatali e la mortalità totale. Pertanto, il miglioramento dell'aderenza e della persistenza, negli utilizzatori con compliance inadeguate, oltre alla verifica dell'appropriatezza, rappresenta un obiettivo fondamentale nei processi di programmazione sanitaria e di educazione continua in medicina.

## Bibliografia

1. Malhotra HS, Goa KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. *Drugs* 2001; 61: 1835-81.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Atherosclerosis* 1998; 140: 199-270.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (Suppl 1): S4-S36.
4. Smith SC Jr, Allen J, Blair SN, et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *Circulation* 2006; 113: 2363-72.
5. Zhou Z, Rahme E, Pilote L. Are statins created equal? Evidence from randomized trials of pravastatin, simvastatin and atorvastatin for cardiovascular disease prevention. *Am Heart J* 2006; 151: 273-81.
6. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
7. Chen Z, Peto R, Collins R, MacMahon S, Lu J, Li W. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303: 276-82.
8. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al, for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005, 366: 1267-78.
9. Kastelein JJ. The future of best practice. *Atherosclerosis* 1999; 143 (Suppl 1): S17-S21.
10. Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, de Boer A, Herings RM. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. *Heart* 2004; 90: 1065-6.
11. Aderenza ai trattamenti cardiovascolari cronici. *Bollettino di Informazione sui Farmaci* 2005; n 1: 36-9.
12. Abraha I, Montedori A, Stracci F, Rossi M, Romagnoli C. Statin compliance in the Umbrian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 659-61.
13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
14. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
15. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
16. Hipsley-Cox J, Coupland C. Effect of statins on the mortality of patients with ischaemic heart disease: population based cohort study with nested case-control analysis. *Heart* 2006; 92: 752-8.
17. Anker SD, Clark AL, Winkler R, et al. Statin use and survival in patients with chronic heart failure - results from two observational studies with 5200 patients. *Int J Cardiol* 2006; 112: 234-42.
18. Monte S, Fanizza C, Romero M, Rossi E, De Rosa M, Tognoni G. Database amministrativi come risorsa accessibile e strumento efficiente per l'epidemiologia cardiovascolare. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 206-16.