

Periodico quadrimestrale  
Reg. Trib. N. 740  
del 15.05.2008  
ISSN 1974-4633



**Editore**  
Elsevier Srl  
Via Paleocapa, 7  
20121 Milano (MI)

**Direttore responsabile**  
Wubbo Tempel

**Coordinamento editoriale**  
Gloriana Granata

**Redazione**  
Daniela Maccione, Context snc

**Grafica e impaginazione**  
Context snc, Milano

**Stampa**  
Arti Grafiche Nidasio, Assago (MI)  
Settembre 2008

Edizione riservata per i Sigg. Medici  
Fuori commercio

© 2008, Elsevier Srl  
Tutti i diritti riservati.  
È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza autorizzazione scritta dell'Editore. L'Editore non si assume alcuna responsabilità per qualsiasi lesione e/o danno a persona o bene in quanto responsabilità di prodotto, negligenza o altrimenti, oppure a operazioni di qualsiasi metodo, prodotto, istruzione o idea contenuti nel materiale di cui trattasi. A causa del rapido progresso nella scienza medica, l'Editore raccomanda la verifica indipendente delle diagnosi e del dosaggio dei medicinali.

# Giornale Italiano di Farmacoeconomia e Farmacoutilizzazione

Rivista quadrimestrale del Centro Interuniversitario  
di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva

Volume 1 • Numero 2 • Settembre 2008

## Sommario

► EDITORIALE Alberico L. Catapano	3
► RASSEGNE <b>Aderenza e persistenza in terapia</b> Claudio Borghi, Arrigo F.G. Cicero	5
<b>Nutraceutica</b> Franca Marangoni, Andrea Poli	14
<b>Commento</b> Andrea Mezzetti	21
<b>Rilevanza delle variazioni demografiche di farmacoutilizzazione per il governo della spesa farmaceutica pubblica</b> Giampiero Favato	22
<b>Commento</b> Alberico L. Catapano	29
► SELEZIONE DALLA LETTERATURA	
► <b>Miglioramento della mortalità a lungo termine dopo infarto miocardico e aumento dell'uso di farmaci cardiovascolari dopo la dimissione</b>	
► <b>Costi economici del diabete di tipo 2 negli Stati Uniti nel 2007</b>	
► <b>Il pattern di utilizzo degli antinfiammatori non steroidei</b>	
► <b>Compliance e persistenza alla terapia per l'osteoporosi</b> Elena Tragni	30

*Editor in Chief*

**Alberico L. CATAPANO**

Dipartimento di Scienze Farmacologiche,  
Università degli Studi di Milano

*Board editoriale*

**Ettore AMBROSONI**

Dipartimento di Medicina Clinica e Biotecnologia Applicata,  
Università degli Studi di Bologna

**Claudio BORGHI**

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento  
e Malattie Nefrologiche, Bologna

**Achille CAPUTI**

Dipartimento Clinico Sperimentale di Medicina e Farmacologia,  
Università degli Studi di Messina

**Michele CARRUBA**

Direttore Dipartimento di Farmacologia, Chemioterapia  
e Tossicologia Medica, Facoltà di Medicina e Chirurgia,  
Università degli Studi di Milano

**Renato FELLIN**

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,  
Università degli Studi di Ferrara

**Andrea MEZZETTI**

Dipartimento di Medicina e Scienze dell'Invecchiamento,  
Università degli Studi "G. D'Annunzio" di Chieti-Pescara

**Francesco ROSSI**

Facoltà di Medicina e Chirurgia, Sezione Farmacologia  
"L. Donatelli", Seconda Università degli Studi di Napoli

**Mauro VENEGONI**

AIFA - Agenzia Italiana del Farmaco, Roma



# Cari colleghi,

*questo secondo numero della rivista GIFF propone tre articoli che spero susciteranno il vostro interesse di lettori non solo per la rilevanza degli argomenti discussi, ma anche per la qualità degli autori che hanno gentilmente accettato l'invito da parte del board editoriale.*

*Si tratta senza dubbio di temi di rilevante impatto nella realtà quotidiana. Negli ultimi anni, per esempio, il concetto di "adesione alla terapia" continua a emergere come una delle limitazioni più cruciali all'efficacia del trattamento nelle malattie croniche. Questo complesso problema deve essere affrontato in maniera multidisciplinare, come illustrano con chiarezza il professor Borghi e il dottor Cicero nella loro trattazione.*

*La "nutraceutica" introduce aspetti a oggi poco noti, ma che giustamente esplorano i confini tra alimentazione e terapia, con risultati spesso sorprendenti o quantomeno interessanti. La dottoressa Marangoni e il dottor Poli affrontano questo argomento con competenza e chiarezza.*

*Infine, il dottor Favato ci conduce nel campo dell'utilizzazione delle informazioni che derivano dai database di tipo amministrativo. Si tratta di una preziosa risorsa che, come nel caso illustrato, può essere impiegata per una più equa allocazione delle risorse, ma anche per valutare l'efficacia e l'appropriatezza degli interventi nella cosiddetta real life. Una risorsa che dovremo comprendere sempre meglio, se vogliamo che la classe medica non sia travolta da informazioni senza conoscerne i pregi e i difetti.*

*Come vedete, abbastanza per un'interessante lettura, senza dimenticare la selezione della letteratura, che propone argomenti di forte interesse pratico.*

*Grazie per l'attenzione che ci vorrete accordare.*

*Alberico L. Catapano*



## Aderenza e persistenza in terapia

Claudio Borghi, Arrigo F.G. Cicero \*

Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e delle Malattie Nefrologiche,  
Alma Mater Studiorum Università di Bologna

### PAROLE CHIAVE

Aderenza  
Persistenza  
Conseguenze cliniche  
Gestione  
Costi

### Sommario

Quando i farmaci vengono assunti con diverso grado di deviazione rispetto al regime prescritto, si possono creare alterazioni situazione-specifiche nel rapporto rischio/beneficio, sia per ridotto beneficio sia per aumentato rischio sia per entrambe le condizioni. Numerosi studi hanno dimostrato che inadeguate aderenza al trattamento (definita come misura di quanto il paziente agisce in accordo con il regime di dosi e intervalli di somministrazione prescritti) e persistenza in trattamento (definita come la durata del tempo intercorso fra l'inizio e la discontinuazione della terapia) risultano in un aumento di morbilità e mortalità per una grande varietà di malattie e, in contemporanea, in un aumento significativo dei costi correlati alla gestione della salute. Al di là delle diffidenze nelle definizioni esistenti in letteratura, i maggiori determinanti di adesione e persistenza sono la tollerabilità del farmaco, la percezione di necessità/utilità da parte del paziente rispetto al singolo trattamento, l'abitudine ad assumere farmaci, l'età e il sesso. Alcuni interventi tecnici, comportamentali, educativi, di supporto sociale e strutturali sembrano migliorare l'aderenza e la persistenza in terapia dei pazienti.

## Aderenza e persistenza in terapia: problemi clinici e semantici

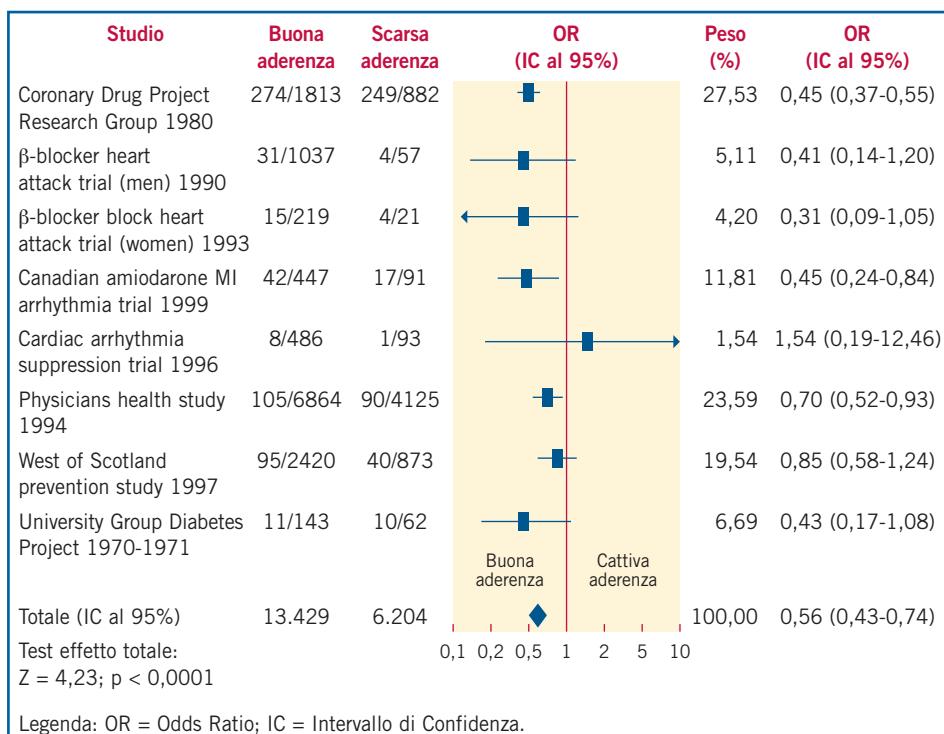
Il problema dell'inadeguata aderenza e persistenza in trattamento farmacologico è ansoso e quanto mai lontano da una piena comprensione delle cause e delle eventuali soluzioni. Quando i farmaci vengono assunti con diverso grado di deviazione rispetto al regime prescritto, si possono creare alterazioni situazione-specifiche nel rapporto rischio/beneficio, sia per ridotto beneficio sia per aumentato rischio sia per entrambe le condizioni.

Numerosi studi hanno dimostrato che inadeguate aderenza e persistenza in trattamento risultano in un aumento di morbilità e mortalità per una grande varietà di malattie e, in contemporanea, in un incremento significativo dei costi correlati alla gestione della salute [1]. In particolare, un'interessante metanalisi comparsa alcuni anni or sono sul *British Medical Journal* ha dimostrato come la mancata aderenza alla terapia sia un importantissimo fattore di rischio per mortalità indipendentemente dall'indicazione del farmaco testato (**Fig. 1**) [2]: la scarsa aderenza sembrerebbe, infatti, associata ad almeno un 50% di mortalità aggiunta per qualunque causa. Considerare l'aderenza e la persistenza reale in trattamento è, quindi, essenziale per un'accurata valutazione dell'efficacia e del rapporto costo/efficacia di una terapia. Tuttavia, la mancanza di definizioni rigorose di aderenza e persistenza ha spesso determinato una relativa debolezza negli studi di outcome e di analisi di costo/efficacia, specialmente per la difficoltà di accorpamento di dati derivanti da esperienze diverse, proprio a causa della diffidenza o non standardizzazione delle definizioni e delle misure usate per descrivere questi pa-

\* Corrispondenza:

Arrigo Cicero, Dipartimento di Medicina Interna, dell'Invecchiamento e delle Malattie Nefrologiche, Policlinico Sant'Orsola-Malpighi, via Massarenti 9, 40138 Bologna,  
e-mail: afgcicero@cardionet.it

**Figura 1**  
Mancata aderenza  
alla terapia e mortalità:  
risultato di una metanalisi



rametri [3]. Un esempio di quanto la variabilità di definizione dell'aderenza sia ampia è fornito dalla metanalisi sopra citata (**Tab. 1**) [2]; unica constatazione "positiva": indipendentemente dal metodo di definizione, gli odds ratio di mortalità sono tutti a sfavore della peggiore aderenza.

Al fine di fornire una standardizzazione delle definizioni da utilizzare in letteratura, ma anche nella pratica, nelle ricerche su outcome di salute, l'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Medication ha recentemente creato un gruppo di lavoro che ha analizzato nel dettaglio l'impiego dei termini "aderenza" e "persistenza" in terapia e le modalità di misurazione delle stesse in diversi setting. Il principale fattore confondente è costituito dal fatto che moltissimi autori si sono impegnati in analisi di aderenza e persistenza spesso scambiando i termini, non separandoli oppure ricorrendo a mezzi di valutazione dell'uno per conteggiare l'altro e viceversa [4]. Un altro limite è rappresentato dall'impiego di sistemi di calcolo di difficile oggettivazione. Per esempio, l'uso di categorie arbitrarie per valutare un'aderenza "buona" (spesso definita come > 80%) o "scarsa" non è di norma supportato da una ricerca che documenti l'appropriatezza del cut-off prescelto per una specifica classe di farmaci o una specifica malattia. Il risultato finale è la stesura di una serie di review generiche negli ultimi trent'anni, che non dimostrano granché in merito al complesso concetto di aderenza se non il fatto che i pazienti tendono ad assumere meno farmaci di quanti ne vengano loro prescritti [5].

*L'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Medication ha recentemente creato un gruppo di lavoro che ha analizzato nel dettaglio l'impiego dei termini "aderenza" e "persistenza" in terapia e le modalità di misurazione delle stesse in diversi setting.*

**Tabella 1**  
Differenti definizioni  
di aderenza e rischio  
di mortalità

Metodi di valutazione	OR di mortalità (IC al 95%)
• Obiettivi (conto delle pillole, registro di somministrazione, livelli ematici)	0,53 (0,46-0,60)
• Soggettivi (dato fornito dal paziente, impressione del medico)	0,55 (0,37-0,83)
Soglie per definire una buona compliance	
• ≥ 75%	0,54 (0,48-0,61)
• ≥ 80%	0,58 (0,50-0,68)
• ≥ 90%	0,58 (0,50-0,68)

Legenda: OR = Odds Ratio; IC = Intervallo di Confidenza.

Lo sviluppo di sistemi di monitoraggio elettronico per misurare l'aderenza nei trial clinici ha migliorato l'affidabilità dei dati, ma non ha contribuito a ridurre la confusione riguardo alla differmità delle definizioni operative. In modo simile, una rassegna della letteratura sulla persistenza ha dimostrato che, sebbene diversi aspetti o costrutti siano stati generalmente misurati sotto il nome di "persistenza", non è stato infrequente l'impiego di svariati "sinonimi" (per esempio: persistenza, aderenza continuativa, frequenza di discontinuazione). Il termine "persistenza" è di solito impiegato per valutare le terapie croniche in prevenzione e si riferisce al tempo di terapia continua, demarcato dal tempo intercorso dall'inizio della terapia alla sua cessazione. La persistenza è stata però operativamente definita, alternativamente, come il numero delle risomministrazioni del farmaco in un dato periodo di tempo, come il numero di rinnovi delle prescrizioni in un certo periodo di tempo (entrambi con un margine prefissato di variabilità), come la percentuale di pazienti che assumono il farmaco per un dato numero di giorni, oppure come la percentuale di pazienti che continua a rinnovare le prescrizioni in uno specifico intervallo di tempo [6]. Quali definizioni di persistenza sono anche state impiegate alcune misure arbitrarie, come una maggiore durata della terapia o un maggior numero di pazienti che completano la terapia, oppure la proporzione di soggetti che ricevono alcune terapie dopo avere iniziato il trattamento in studio.

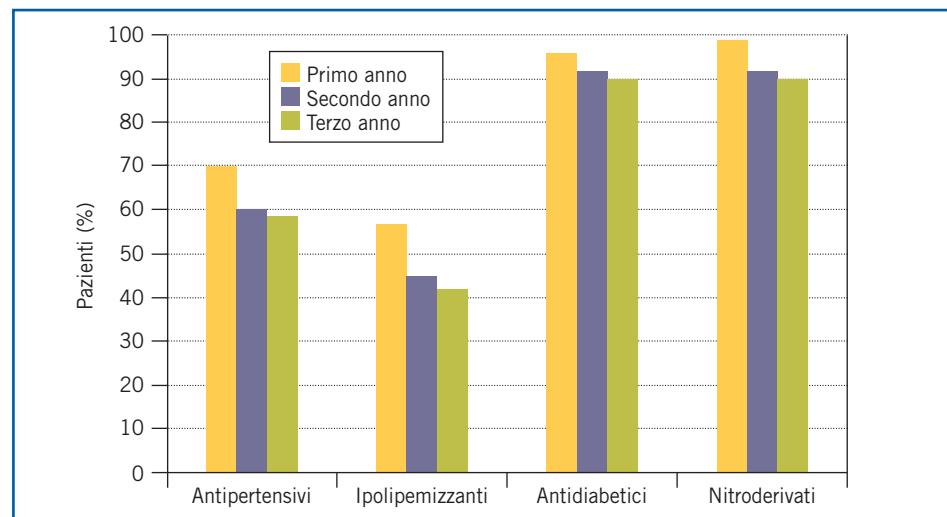
Concettualmente, aderenza e persistenza rappresentano due costrutti che sono basati sulla percezione da parte del paziente dell'efficacia della terapia, della severità della propria malattia e sulla possibilità che questa sia controllabile con il farmaco.

Le definizioni più rigorose proposte sono quindi le seguenti.

- **Aderenza al trattamento.** L'aderenza al trattamento coincide con quanto spesso definito mediante il termine anglosassone "compliance" e si riferisce all'atto di conformarsi alle raccomandazioni fornite dal prescrittore rispetto alle modalità di assunzione del farmaco in termini di frequenza, dose e orario di somministrazione. L'aderenza può quindi essere definita come "la misura di quanto il paziente agisce in accordo con il regime di dosi e intervalli di somministrazione prescritti". L'aderenza si misura su un periodo di tempo e si calcola in percentuale. Nelle valutazioni prospettiche si traduce nella dose assunta in relazione a ciò che era stato prescritto alla baseline, in quelle retrospettive nel numero di dosi ridispensate in relazione al tempo di dispensazione. L'aderenza alla prescrizione è assunta quando il farmaco viene dispensato. Gli studi retrospettivi non forniscono il dettaglio del dosaggio somministrato quotidianamente, che viene invece valutato negli studi prospettici [7].
- **Persistenza in trattamento.** Mentre l'aderenza si riferisce all'atto di conformarsi alla raccomandazione di continuare il trattamento per il tempo prescritto, la persistenza può essere definita come "il tempo intercorso fra l'inizio e la discontinuazione della terapia". L'assunzione continua di una qualsiasi quantità di farmaco è consistente con la definizione di persistenza. Tale definizione può essere applicata in valutazioni sia prospettiche che retrospettive, stabilendo l'inizio del trattamento, o un punto temporale durante il trattamento cronico, e un punto temporale che delimiti la fine del periodo di osservazione. Le analisi di persistenza devono includere un limite prespecificato di giorni compatibili con il rifornimento del farmaco, considerato come "intervallo accettabile". I metodi per la determinazione dell'intervallo accettabile dovrebbero essere fondati sulle proprietà farmacologiche della molecola e sulla situazione da trattare (per esempio, si può scegliere l'intervallo massimo accordabile ai pazienti nel restare privi di terapia senza che ciò comporti un esito negativo in termini di mancato effetto o riduzione dell'effetto su outcome predefiniti) [8]. Per definizione, la persistenza viene riportata come variabile continua in termini di numero di giorni per i quali la terapia è stata disponibile per l'assunzione. La persistenza può però essere riportata anche come variabile dicotomica misurata alla fine di un predefinito periodo di tempo, classificando quindi i pazienti in "persistenti" e "non persistenti". Come sopra anticipato, sia l'aderenza alla terapia che la persistenza nella stessa sono parametri fondamentali per tutti i trattamenti farmacologici, tuttavia la loro rilevanza in termini farmacoeconomici e di salute pubblica è tanto maggiore quanto più lunga è la terapia proposta e quanto minore è la sintomatologicità del disturbo da trattare. Infatti, la profilassi dell'ulcera gastrica nel paziente gastritico ha usualmente aderenza e persistenza discrete, perché alla sospensione (specie se estemporanea) del trattamen-

**Figura 2**

L'aderenza in terapia di un campione rappresentativo di pazienti italiani trattati con farmaci antipertensivi, ipolipemizzanti, antidiabetici e nitroderivati



*L'aderenza, in un campione rappresentativo di pazienti del nostro Paese, risultava pressoché accettabile per gli antidiabetici (75% circa) e progressivamente minore per i nitroderivati (50% circa), gli antipertensivi (25% circa) e gli ipolipemizzanti (15% circa)*

to il paziente riperccepisce rapidamente una pirosi gastrica che lo induce prontamente a riassumere il farmaco con costanza. L'esempio diametralmente opposto concerne l'impiego dei farmaci ipolipemizzanti per la prevenzione delle malattie cardiovascolari, situazione nella quale l'innalzamento della colesterolemia non determina alcuna percezione di fastidio nel paziente. Tuttavia, è proprio in questo setting che si sono sviluppate le ricerche più approfondite in tema di aderenza e persistenza e qui di seguito si espongono gli esempi più interessanti.

La stessa Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) si è occupata con attenzione del problema. Infatti alcuni anni fa, sul *Bollettino d'Informazione sui Farmaci* dell'AIFA, sono stati divulgati i dati di aderenza e persistenza in terapia relativamente agli agenti antipertensivi, ipolipemizzanti, antidiabetici e ai nitroderivati (poi pubblicati anche dalla stampa scientifica internazionale) [9]. L'aderenza, in un campione rappresentativo di pazienti del nostro Paese, risultava pressoché accettabile per gli antidiabetici (75% circa) e progressivamente minore per i nitroderivati (50% circa), gli antipertensivi (25% circa) e gli ipolipemizzanti (15% circa) (**Fig. 2**).

Questo dato è particolarmente sconfortante e preoccupante specie se si accorda fiducia a tutte le evidenze che attribuiscono alla buona aderenza un effetto protettivo rispetto agli outcome, anziché considerare il fenomeno dal lato negativo dell'effetto della mancata aderenza e/o persistenza sull'aumentata incidenza di eventi. Per esempio, in un recente studio condotto su un'ampia coorte di pazienti olandesi (59.054) trattati per la prima volta con statina [10], la semplice persistenza era associata a una riduzione del 30% del rischio di ospedalizzazione per infarto miocardico, mentre la combinazione di un'adeguata persistenza e dell'impiego di un dosaggio congruo rispetto al target da raggiungere era associata a una diminuzione dello stesso rischio del 40%. Inoltre, l'assunzione non corretta (dal punto di vista sia posologico sia della durata di trattamento) per quanto riguarda le principali classi di farmaci impiegati nella prevenzione delle malattie cardiovascolari è correlata con un aumento impressionante dei costi di gestione di questi pazienti. Da una recente valutazione farmacoeconomica del fenomeno effettuata da Muszbek *et al.* [11] risulta che la non aderenza/persistenza alla terapia è associata a un elevatissimo incremento dei costi non farmaco-correlati, che sono ovviamente maggiori per i pazienti diabetici (per i quali il rischio di scompenso acuto e ospedalizzazione è a priori superiore) ma estremamente importanti anche per ipertesi e dislipidemici (**Fig. 3**).

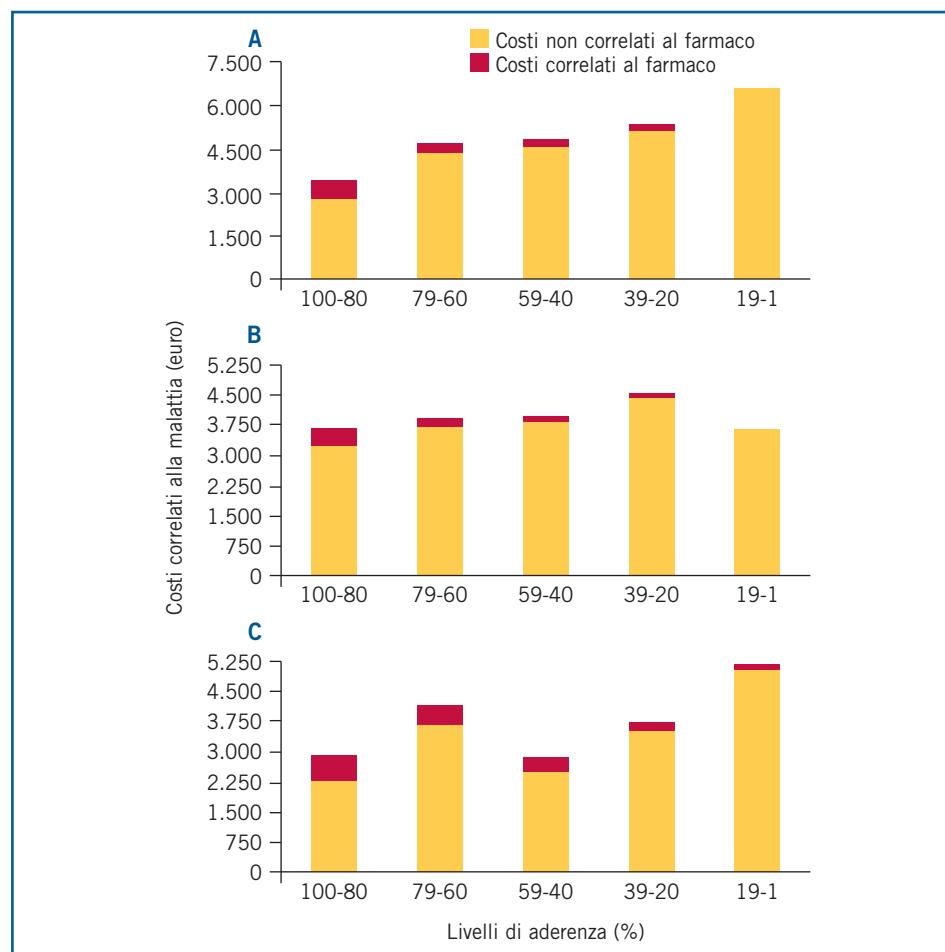
## I determinanti di aderenza e persistenza

Da quanto sopra detto si evince che è essenziale studiare quali siano i determinanti dell'aderenza e della persistenza in terapia, al fine di migliorare il pattern di utilizzo dei farmaci e sfruttarne il massimo potere terapeutico e preventivo.

Per alcune classi di farmaci, il principale determinante della mancata aderenza e persistenza è facilmente identificabile e correlato con la comparsa di eventi avversi parti-

**Figura 3**

Costi correlati e non correlati al farmaco secondo il livello di aderenza al trattamento antidiabetico (A), antipertensiva (B) e ipolipemizzante (C)



colarmente intollerabili per il paziente. Ciò è evidente, per esempio, per tutti i composti che hanno effetti anticolinergici (come gli antidepressivi maggiori e gli antipsicotici). Anche nel campo dell'ipertensione arteriosa, in cui gli agenti impiegati sono usualmente ben tollerati, esiste un chiaro gradiente di persistenza in terapia fortemente correlato con la tollerabilità dei farmaci assunti, per cui a parità di efficacia antipertensiva i pazienti permangono in terapia più facilmente con gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina-II, seguiti dagli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), dagli antagonisti dei canali del calcio, dai blocanti dei recettori beta-adrenergici e quindi dai diuretici. Questo tipo di trend lo si osserva anche all'interno di ogni classe considerata: per esempio, fra i calcio-antagonisti, quelli usualmente dotati di minor potere edemigeno sono associati a una maggiore persistenza in trattamento [12].

Invece, per quanto riguarda farmaci quali le statine, caratterizzate in generale da un profilo di sicurezza molto simile fra di loro e gravate da fenomeni di mialgia assai rari in popolazione, i determinanti dell'aderenza e della persistenza sono necessariamente diversi. Recentemente Pedan *et al.* [13] hanno analizzato, in una coorte di 112.712 soggetti, quali fattori fossero associati a una maggiore o minore aderenza alla terapia statinica in un follow-up di un anno. Una migliore aderenza è stata riscontrata in pazienti che avevano un'anamnesi personale positiva per assunzione di altri farmaci attivi sull'apparato cardiovascolare, che assumevano diversi farmaci per altre comorbilità e il cui medico era abituato alla prescrizione di statine. Fattori detrimenti per una buona aderenza sono invece risultati la giovane età dei pazienti, il sesso femminile, l'impiego di alte dosi di farmaci e la condizione di dover pagare il farmaco.

Questi dati sono particolarmente interessanti perché contrastano con l'abitudine a pensare che la polifarmacoterapia sia di per sé associata a una minore aderenza al trattamento (probabilmente il paziente più trattato è anche maggiormente consapevole della propria situazione di rischio) e che anziani e uomini siano meno aderenti alle terapie (ancora una volta, la spiegazione del dato osservato è correlabile con una maggiore per-

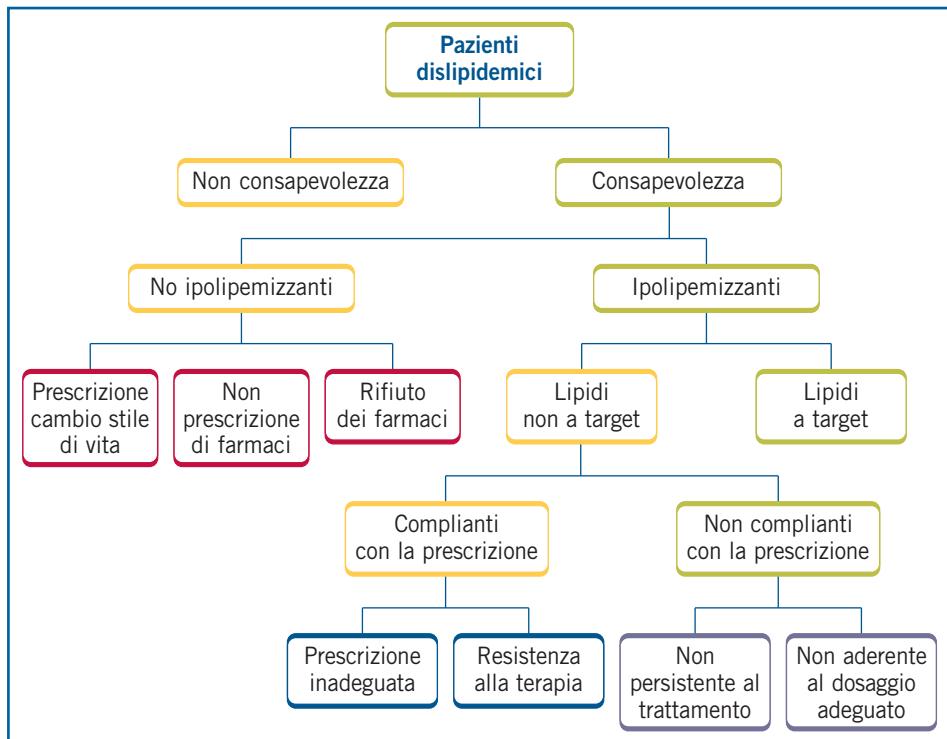
---

**Questi dati sono particolarmente interessanti perché contrastano con l'abitudine a pensare che la polifarmacoterapia sia di per sé associata a una minore aderenza al trattamento e che anziani e uomini siano meno aderenti alle terapie.**

---

**Figura 4**

Algoritmo che porta a una selezione di soggetti per i quali aderenza e persistenza al trattamento ipolipemizzante sono particolarmente rilevanti



*Nel setting della terapia ipolipemizzante, la non aderenza di per sé (intesa come aderenza < 80%) predice una minore riduzione della colesterolemia sotto trattamento ipolipemizzante più di quanto non faccia il mancato rimborso delle statine.*

cezione del rischio di andare incontro a una complicanza cardiovascolare da parte di questi pazienti rispetto ai giovani e alle donne) [13]. Invece, la nozione che il costo del farmaco (o la percentuale di costo coperta direttamente dal paziente) sia un marcatore di scarsa persistenza in terapia è nota in diversi setting, ma soprattutto in quello della terapia ipolipemizzante, con conseguente aumento degli accessi alle strutture ospedaliere per eventi o recidive di eventi maggiori. Occorre peraltro ricordare come la non aderenza di per sé (intesa come aderenza < 80%) predica una minore riduzione della colesterolemia sotto trattamento ipolipemizzante più di quanto non faccia il mancato rimborso delle statine, mentre un fattore di maggior successo è la fornitura bimestrale del farmaco rispetto a una mensile.

A tutto ciò va aggiunto che la questione essenziale dell'aderenza e persistenza in trattamento si associa spesso a un iter complesso, a causa del quale già numerosi pazienti che necessiterebbero di terapia non arrivano neppure all'assunzione della prima compressa per una serie di motivazioni che vanno dalla non consapevolezza del problema alla malgestione dello stesso (**Fig. 4**). Tale constatazione, se da un lato non deve portare a ridurre l'attenzione posta all'aderenza/persistenza, dall'altro aiuta a comprendere come questa stessa attenzione debba essere dedicata a una quota relativamente ridotta di pazienti e sia, perciò, un obiettivo a priori realizzabile.

## Migliorare aderenza e persistenza: i dati di letteratura

Una volta considerate le cause di una scarsa aderenza/persistenza al trattamento, e una volta note le conseguenze cliniche ed economiche del fenomeno, è necessario valutare quali modelli siano stati proposti in letteratura per contrastarlo. Questi si possono classificare fondamentalmente in interventi: tecnici, comportamentali, educativi, affettivi e combinati [14].

Premesso che per tutti questi approcci esistono diversi livelli scientifici di valutazione (in termini di qualità della metodologia applicata) e che nella maggior parte dei casi vi è ampia eterogeneità di efficacia riportata, consideriamo brevemente gli interventi che hanno ottenuto i migliori risultati in modo che il lettore possa pensare di adattare la soluzione migliore per il proprio campo di applicazione.

- *Interventi tecnici.* Gli interventi tecnici sull'aderenza, per esempio sul piano del dosaggio o del confezionamento, sono usualmente mirati a semplificare il regime di

somministrazione. La maggior parte di essi è finalizzata a ridurre il numero delle dosi quotidiane, per esempio tramite la messa a punto di formulazioni a lento rilascio, o il numero di farmaci distinti, per esempio mediante l'utilizzo di combinazioni a dose prefissata (tipicamente, nel campo della prevenzione cardiovascolare, le associazioni intraclasse ACE-inibitore + diuretico tiazidico, sartano + diuretico tiazidico, metformina + sulfanilurea, metformina + tiazolidinedione; o più recentemente extraclasse come amlodipina + atorvastatina). Tale approccio comporta in genere un miglioramento dell'aderenza in diversi setting, quale il trattamento dell'ulcera peptica *Helicobacter pylori*-correlata e la gestione di diabete di tipo 2 e ipertensione arteriosa. In quest'ultimo caso la monosomministrazione garantisce un'aderenza del 90% contro una dell'80% per la plurisomministrazione: l'effetto è statisticamente significativo, ma non così clinicamente importante come si potrebbe sperare. Questo approccio, inoltre, non è necessariamente utile per migliorare la persistenza, perché l'efficacia sembra svanire col tempo.

Altri approcci tecnici che migliorano l'aderenza sono costituiti dall'impiego di blister con i giorni della settimana contrassegnati (per i farmaci assumibili una volta al giorno), di portapillole divisi per giorni della settimana e fascia oraria di somministrazione (per regimi che prevedono l'assunzione dei farmaci concentrata in 2-3 momenti della giornata) e più complessi sistemi di confezione muniti di temporizzatore e allarme sonoro.

Tutti i presidi sopra elencati, comunque, condividono l'inconveniente di perdere efficacia nel tempo. Sulla base di tali esperienze si evince che gli interventi tecnici sono tanto più efficaci quanto più consentono una razionalizzazione e semplificazione del numero di farmaci assunti e del numero di somministrazioni quotidiane (intese anche come numero di momenti della giornata impegnati nell'assunzione).

---

*La maggior parte degli interventi comportamentali comporta il fatto di fornire ai pazienti dei promemoria attraverso la posta, il telefono, il computer o visite domiciliari.*

---

- *Interventi comportamentali.* La maggior parte degli interventi comportamentali comporta il fatto di fornire ai pazienti dei promemoria attraverso la posta, il telefono, il computer o visite domiciliari. Altre classi di interventi consistono nel monitorare l'assunzione dei farmaci tramite calendari o diari fornendo al paziente un feed-back associato a un rinforzo positivo (in caso sia aderente) o una rispiegazione attiva del regime di somministrazione (in caso di esito negativo). Negli Stati Uniti è stato dimostrato che pagando (con premi o denaro) l'aderenza dei pazienti alla terapia si ottiene un risultato positivo che in alcuni casi può anche avere un valido rapporto costo-efficacia, se si perseguitano outcome importanti non solo per il paziente ma anche per la società in senso lato (per esempio, se questo consente di prevenire la necessità di ritrapiantare un paziente trapiantato che non aderisce alla terapia immunosoppressiva). Indubbiamente questo tipo di approccio aumenta l'aderenza e in parte anche la persistenza, ma richiede un impegno costante da parte di personale sanitario dedicato e non è applicabile a tutti i setting terapeutici.
- *Interventi educativi.* L'educazione è un approccio cognitivo didattico che include l' insegnamento e il passaggio di conoscenze. Vi sono diverse vie per educare i pazienti: educazione individuale e di gruppo, didattica frontale (*de visu*), tramite mezzi audiovisivi, lettere/brochure, telefono, posta elettronica o visite domiciliari. La consapevolezza o conoscenza del proprio problema e delle sue modalità di gestione aumenta significativamente l'aderenza del paziente alla terapia, ma, se non ciclicamente rinforzata, tende anch'essa a perdere efficacia nel breve termine, pertanto gli effetti sugli outcome restano deboli. Tuttavia questo approccio presenta il vantaggio di non dover essere necessariamente complesso e di poter essere diluito e ripetuto nel tempo, mantenendo quindi un buon rapporto costo/efficacia, anche se l'efficacia non è macroscopicamente evidente.
- L'efficacia degli interventi educativi si rivela maggiore in setting nei quali è possibile creare una cura collaborativa del paziente con altre figure professionali quali psicologi, infermieri e altri operatori sanitari, probabilmente perché l'efficacia è proporzionale al numero di contatti che il paziente ha con il personale sanitario di sua fiducia.
- *Interventi di supporto sociale.* Confrontando supporti sociali di tipo pratico, emotivo o indifferenziato, si è osservato che il supporto pratico è associato a un'efficacia più di tre volte maggiore rispetto agli altri. Questo genere di approccio, tuttavia, è poco codificato e dovrebbe essere studiato con attenzione nelle diverse realtà geografiche

**Un esempio di intervento strutturale o organizzativo è costituito dai programmi di screening e/o monitoraggio della salute nei luoghi di lavoro per gestire l'ipertensione arteriosa o il rischio cardiovascolare in generale.**

ed economiche e in funzione della singola patologia di base, perché l'investimento è importante e può facilmente fallire.

- *Interventi strutturali.* Un esempio di intervento strutturale o organizzativo è costituito dai programmi di screening e/o monitoraggio della salute nei luoghi di lavoro per gestire l'ipertensione arteriosa o il rischio cardiovascolare in generale. Questi interventi soffrono ovviamente di un effetto diluizione, ma di solito consentono di scoprire nuovi casi o pazienti già trattati che credono di essere controllati. Il beneficio è limitato, ma potenzialmente importante per i singoli soggetti, e comunque l'efficacia è apparentemente superiore rispetto ai programmi finalizzati esclusivamente ai non aderenti (per questi pazienti l'intervento strutturale funziona solo se sono molto gravi e quindi ricoverati o gestiti in strutture di lungodegenza).
- *Interventi complessi o multifattoriali.* Contrariamente a quanto ci si potrebbe aspettare, aumentando la complessità dell'intervento, il miglioramento dell'aderenza non aumenta in modo proporzionale: infatti, con interventi multifattoriali l'aderenza viene comunque migliorata in meno del 50% dei casi. Risultati simili si possono ottenere più agevolmente combinando due degli approcci sopra elencati, con un netto vantaggio in termini di complessità organizzativa e maggiore probabilità di portare avanti il progetto nel tempo: infatti, negli interventi combinati il principale determinante di successo è la durata degli interventi stessi.

Purtroppo non esistono studi importanti di confronto diretto fra i diversi approcci ed è difficile, quindi, stabilire quale tipo di intervento sia quello potenzialmente più efficace in assoluto, anche perché ogni setting terapeutico ha proprie peculiarità, e anche all'interno dello stesso setting si possono distinguere pazienti con caratteristiche completamente diverse fra loro (per esempio, i pazienti ipertesi o dislipidemici in prevenzione primaria o secondaria per malattie cardiovascolari) [14].

## Conclusioni: priorità e prospettive

In tempi estremamente recenti, un forum internazionale di esperti ha individuato le priorità d'azione riguardo al problema della mancata aderenza, sintetizzate come segue in ordine di concordanza fra gli esperti [15]:

- l'attenzione deve essere rivolta a interventi semplici e attuabili nel setting di una pratica clinica spesso convulsa;
- progressi nella conoscenza dei meccanismi che sono alla base della maggiore aderenza e persistenza sono attesi da uno sforzo congiunto di scienziati di area medica, farmaceutica, sociale e tecnica;
- gruppi di pazienti potrebbero contribuire a sviluppare interventi finalizzati a migliorare aderenza e persistenza.

L'analisi attenta dei dati di letteratura raccolti negli ultimi vent'anni sul tema dell'aderenza e della persistenza in trattamento e sugli approcci atti a migliorare tale aspetto della terapia medica ha portato ad alcune conclusioni apparentemente banali, ma fondamentali. La principale, da sempre insegnata a livello teorico nelle facoltà di medicina e di farmacia, è che il miglior approccio consiste di tre cardini fondamentali:

- scelta dei farmaci con il miglior profilo di durata d'azione (minor numero di somministrazioni quotidiane), con i minori rischi di interazione farmacologica e la maggiore tollerabilità;
- definizione di un piano razionale di terapia con il maggior raggruppamento possibile di farmaci nell'arco della giornata;
- coinvolgimento attivo del paziente nella sua terapia rendendolo consapevole di vantaggi e rischi di un'assunzione adeguata.

## Bibliografia

- [1] DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002;40(9):794-811.
- [2] Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006;333(7557):15.
- [3] Urquhart J. Defining the margins for errors in patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000;9(7):565-8.

- [4] Sikka R, Xia F, Aubert RE. Estimating medication persistency using administrative claims data. *Am J Manag Care* 2005;11(7):449-57.
- [5] Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. [http://www.who.int/chronic\\_conditions/en/adherence\\_report.pdf](http://www.who.int/chronic_conditions/en/adherence_report.pdf) [accessed May 20, 2008].
- [6] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11(1):44-7.
- [7] Peterson AM, Nau DP, Cramer JA, Benner J, Gwadry-Sridhar F, Nichol M. A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007;10(1):3-12.
- [8] Burrell A, Wong P, Ollendorf D, et al. Defining compliance/adherence and persistence: ISPOR Special Interest Working Group. *Value Health* 2005; 8:A194-5.
- [9] Poluzzi E, Strahinja P, Vaccheri A, et al. Adherence to chronic cardiovascular therapies: persistence over the years and dose coverage. *Br J Clin Pharmacol* 2007;63(3):346-55.
- [10] Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28(2):154-9.
- [11] Muszbek N, Brixner D, Benedict A, Keskinaslan A, Khan ZM. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract* 2008;62(2):338-51.
- [12] Prandin MG, Cicero AF, Veronesi M, et al. Persistence on treatment and blood pressure control with different first-line antihypertensive treatments: a prospective evaluation. *Clin Exp Hypertens* 2007;29(8):553-62.
- [13] Pedan A, Varasteh L, Schneeweiss S. Analysis of factors associated with statin adherence in a hierarchical model considering physician, pharmacy, patient, and prescription characteristics. *J Manag Care Pharm* 2007;13(6):487-96.
- [14] van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J. Patient adherence to medical treatment: a review of reviews. *BMC Health Serv Res* 2007;7:55.
- [15] van Dulmen S, Sluijs E, van Dijk L, de Ridder D, Heerdink R, Bensing J; International Expert Forum on Patient Adherence. Furthering patient adherence: a position paper of the international expert forum on patient adherence based on an internet forum discussion. *BMC Health Serv Res* 2008;8:47.

# Nutraceutica

Franca Marangoni, Andrea Poli \*

Centro Studi dell'Alimentazione "Nutrition Foundation of Italy", Milano

## PAROLE CHIAVE

Nutraceutici  
Fattori di rischio cardiovascolare  
Acidi grassi insaturi  
Omega-3  
Fibra  
Probiotici  
Fitosteroli  
Fitoestrogeni  
Soia  
Antiossidanti

## Sommario

Il termine "nutraceutica" definisce lo studio delle proprietà benefiche per la salute degli alimenti o dei loro costituenti, scoperte nel corso di ricerche epidemiologiche e confermate da studi di intervento. I fattori di rischio associati alle malattie cardiovascolari, che dipendono strettamente dalla dieta, possono essere maggiormente influenzati da interventi di tipo nutraceutico. Evidenze consolidate riguardano gli acidi grassi insaturi in generale e in particolare gli omega-3, la fibra alimentare, i probiotici, i fitosteroli, i fitoestrogeni, le proteine della soia e i composti di origine vegetale ad attività antiossidante.

## Introduzione

Il termine "nutraceutica" è nato alla fine degli anni Settanta dalla fusione dei vocaboli "nutrizione" e "farmaceutica", per definire lo studio delle proprietà benefiche per la salute degli alimenti o dei loro costituenti. Per "nutraceutico" s'intende quindi un particolare cibo, o un suo componente, che, oltre ad apportare calorie e nutrienti, determina benefici salutistici apprezzabili in termini di prevenzione o terapia.

I nutraceutici possono essere efficaci nel promuovere e mantenere una condizione di benessere, nel modulare l'attività del sistema immunitario e nel prevenire o curare malattie specifiche. L'aumento dell'aspettativa di vita e dell'età media della popolazione, la crescente attenzione posta alla prevenzione e quindi al benessere derivante da stili di vita e alimentari corretti, unitamente allo sviluppo delle moderne tecnologie alimentari, hanno promosso l'interesse per i nutraceutici e stimolato la ricerca in quest'area verso nuovi campi di applicazione.

Le caratteristiche funzionali degli alimenti sono state scoperte inizialmente nel corso di ricerche epidemiologiche, in seguito all'analisi delle associazioni tra le diverse abitudini alimentari, e/o la presenza di cibi tradizionali nelle differenti diete, e l'incidenza di patologie croniche o i livelli dei fattori di rischio a esse correlati. Tra i fattori di rischio, sono quelli associati alle malattie cardiovascolari, strettamente dipendenti dalla dieta, a essere maggiormente influenzati dagli interventi di tipo nutraceutico; questi ultimi rappresentano, quindi, una grande opportunità per il controllo di patologie molto frequenti nel mondo occidentale.

La correlazione tra componenti della dieta e prevenzione cardiovascolare è stata prima suggerita e poi confermata da studi epidemiologici e di intervento nutrizionale, che hanno evidenziato come alcune abitudini alimentari associate ad alti livelli di assunzione di particolari alimenti comportino la riduzione del rischio di sviluppare malattia coronarica o, più in generale, eventi vascolari ischemici.

I grassi insaturi apportati dalla dieta mediterranea, gli omega-3 contenuti soprattutto nei pesci dei mari freddi, i fitosteroli, vari costituenti di alimenti di origine vegetale, co-

\* Corrispondenza:

Franca Marangoni, Nutrition Foundation of Italy, viale Tunisia 38, 20124 Milano,  
e-mail: marangoni@nutrition-foundation

me i fitoestrogeni, la fibra, alcune proteine e composti ad attività antiossidante, i probiotici: tutti questi sono nutraceutici, la cui efficacia in termini preventivi è supportata da numerose evidenze scientifiche.

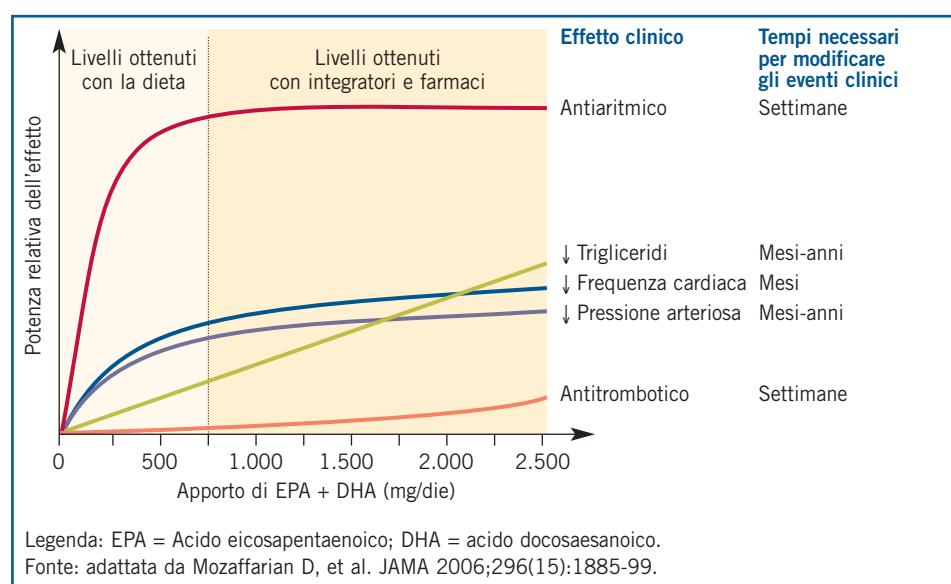
## Grassi insaturi e omega-3

Fin dalle prime osservazioni epidemiologiche è risultato evidente come i grassi contenuti nella dieta abbiano un impatto diretto sul metabolismo lipidico e lipoproteico, e siano quindi determinanti di condizioni fisiologiche o patologiche a esso associate. Infatti, fino dalla metà del secolo scorso l'incidenza ridotta di coronaropatie nelle popolazioni mediterranee che seguivano una dieta tradizionale ricca di grassi insaturi, pesce e vegetali è stata correlata con la quantità e la qualità dei grassi assunti con gli alimenti. In particolare, le prime osservazioni hanno focalizzato l'attenzione del mondo clinico sulla colesterolemia come fattore di rischio e sulla diversa azione dei vari acidi grassi su questo parametro. Per esempio, i grassi saturi (prevalentemente di origine animale) e gli insaturi a conformazione trans (contenuti nei grassi idrogenati di origine industriale) ne causano l'aumento, mentre la risposta ai grassi insaturi sembra dipendere dal numero di doppi legami presenti nella molecola e dalla loro posizione. Alti livelli di assunzione di acido oleico, il principale costituente dell'olio d'oliva e il più importante grasso insaturo presente nella dieta mediterranea, riducono minimamente il colesterolo LDL, ma aumentano la frazione HDL, migliorando quindi il rapporto tra le due classi lipoproteiche, che è associato in modo positivo alla riduzione del rischio cardiovascolare. Decisamente ipocolesterolemizzante è invece l'effetto dell'acido linoleico della serie omega-6, contenuto ad alte concentrazioni nei vegetali e soprattutto negli oli di mais, di girasole e di soia. I risultati del *Nurses' Health Study*, uno dei principali studi epidemiologici, condotto su più di 80.000 infermiere americane, hanno confermato che tale beneficio si riflette nella riduzione del 30% del rischio cardiovascolare nel quintile con i livelli di assunzione di linoleico più elevati.

La ridotta mortalità per malattie coronariche rilevata tra gli eschimesi della Groenlandia, che seguivano una dieta a base di pesce ricco di acidi grassi omega-3, ha rappresentato il punto di partenza per una lunga serie di studi osservazionali e clinici che hanno confermato un'efficacia di questi acidi grassi a lunga catena e ad alto grado di insaturazione (l'acido eicosapentaenoico, EPA, e l'acido docosaeisoenoico, DHA) nella riduzione del rischio cardiovascolare, analoga a quella di farmaci ipolipemizzanti. I molteplici benefici degli omega-3 (Fig. 1), sia naturalmente contenuti negli alimenti di origine marina sia sotto forma di preparazioni farmaceutiche arricchite, sono strettamente legati alla concentrazione della dose giornaliera assunta e alla durata dell'assunzione, e si manifestano pertanto con tempi e modalità differenti. L'assunzione di 500-

**La ridotta mortalità per malattie coronariche rilevata tra gli eschimesi della Groenlandia, che seguivano una dieta a base di pesce ricco di acidi grassi omega-3, ha rappresentato il punto di partenza per una lunga serie di studi osservazionali e clinici che hanno confermato un'efficacia di questi acidi grassi a lunga catena e ad alto grado di insaturazione nella riduzione del rischio cardiovascolare, analoga a quella di farmaci ipolipemizzanti.**

**Figura 1**  
Livelli e tempi di assunzione degli omega-3 ed effetti cardiovascolari



**Altri effetti attribuiti agli omega-3 comprendono il miglioramento della funzionalità endoteliale, la riduzione dei livelli circolanti di citochine proinfiammatorie e una maggiore stabilità della placca aterosclerotica.**

1.000 mg/die di omega-3 è sufficiente per produrre in poche settimane un effetto antiaritmico o per ottenere la riduzione della pressione arteriosa nell'arco di mesi o anni; sono invece necessarie concentrazioni > 2 g/die per settimane e mesi di assunzione perché si manifestino, rispettivamente, l'effetto antitrombotico e la riduzione dei trigliceridi. Altri effetti attribuiti agli omega-3 comprendono il miglioramento della funzionalità endoteliale, la riduzione dei livelli circolanti di citochine proinfiammatorie (interleuchina-6, *tumor necrosis factor-α*, proteina-C reattiva o PCR) e una maggiore stabilità della placca aterosclerotica. Anche alti livelli di assunzione dell'omega-3 di origine vegetale, acido α-linolenico (ALA), sono stati correlati con una bassa incidenza di coronaropatie già nello storico *Seven Countries Study*. Tale osservazione ha poi trovato conferma negli studi di intervento nutrizionale successivi, come il francese *Lyon's Heart Study*. In quest'ultimo, 1-2 g/die di ALA, ottenibili con una manciata di noci, che ne sono particolarmente ricche, o con un cucchiaino di olio vegetale ad alto tenore di questo acido grasso, come l'olio canola o l'olio di soia, associati a una dieta di tipo mediterraneo ricca di vegetali e fibra, hanno ridotto del 50% circa il numero di morti e di eventi coronarici. L'azione cardioprotettiva dell'ALA sembra essere la risultante di effetti diversi, tra i quali il miglioramento della compliance arteriosa, la modulazione dell'inflammazione e della produzione di ossido nitrico, in parte a opera dello stesso ALA e in parte dell'EPA, nel quale l'ALA di origine dietetica viene convertito a livello endogeno. Effetti benefici degli omega-3 sono stati descritti anche in relazione ad altre patologie: infatti, inducendo l'organismo a produrre meno sostanze proinfiammatorie e ad aumentare la risposta immunitaria, possono migliorare le condizioni di pazienti affetti da asma, artrite reumatoide, psoriasi, morbo di Crohn, patologie dell'occhio e ridurre i sintomi di alcune malattie del sistema nervoso, come la depressione e la schizofrenia. Inoltre il consumo di pesce, e quindi di omega-3, è inversamente correlato all'incidenza di malattie neurodegenerative, come il morbo di Parkinson e l'Alzheimer.

## Fibra alimentare

**Per quanto riguarda l'azione cardioprotettiva della fibra, sembra ormai certo che essa comprenda la modulazione dei processi infiammatori, confermata dalla riduzione di indicatori, come la PCR, associata ad alti livelli di assunzione di fibra.**

La fibra alimentare esercita effetti protettivi diretti a livello del tratto gastrointestinale, rallentando lo svuotamento gastrico, aumentando il volume delle feci e migliorandone il transito. Inoltre, non essendo digerita né assorbita, subisce un processo di fermentazione da parte della microflora intestinale, da cui derivano acidi grassi a corta catena che, utilizzati come fonte energetica dalle cellule della mucosa del colon, ne migliorano la funzionalità. Questi meccanismi spiegano almeno in parte la riduzione del rischio di tumori del colon retto associata al consumo di una dieta ricca di fibra.

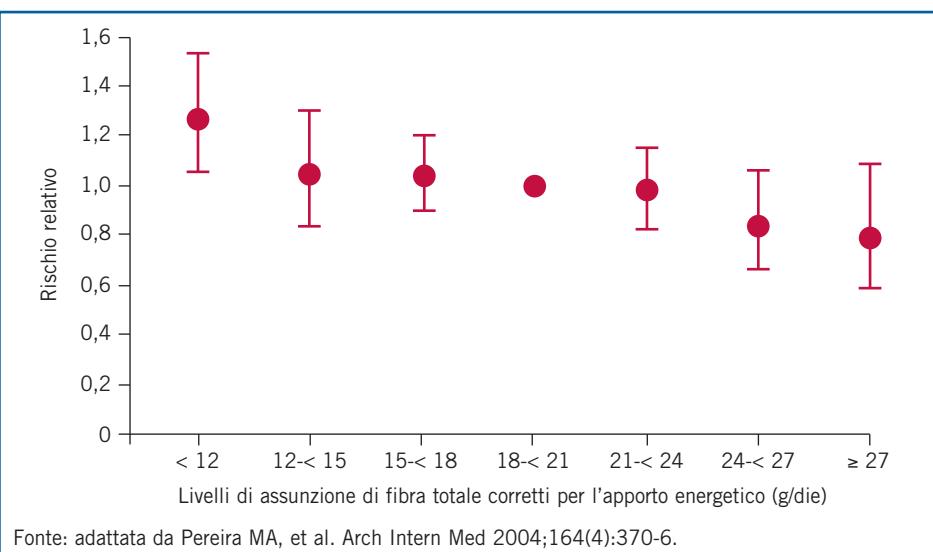
Per quanto riguarda, invece, l'azione cardioprotettiva della fibra, sembra ormai certo che essa comprenda la modulazione dei processi infiammatori, confermata dalla riduzione di indicatori, come la PCR, associata ad alti livelli di assunzione di fibra. Dall'elaborazione dei dati raccolti nell'ambito del *Nurses' Health Study*, è emerso che nel quintile di donne che assumevano la quantità più elevata di fibra con gli alimenti (23 g/die) il rischio di eventi coronarici maggiori diminuiva del 47% rispetto al quintile con il minore livello di assunzione di fibra (11 g/die) (**Fig. 2**).

Studi successivi, che hanno analizzato l'associazione tra la fonte alimentare o il tipo di fibra e i fattori di rischio cardiovascolare, hanno rilevato come un apporto elevato di fibra, sia *in toto* che insolubile, comporti una riduzione significativa del rischio di sovrappeso, dei valori della pressione arteriosa e dei livelli plasmatici di colesterolo, trigliceridi e omocisteina. D'altra parte il consumo di alimenti ricchi di fibra solubile, come i β-glucani dell'orzo e dell'avena e la pectina, riduce la colesterolemia totale e LDL e migliora la resistenza insulinica. Per tale ragione, tra le raccomandazioni pratiche per la prevenzione cardiovascolare, le linee guida nazionali e internazionali includono l'aumento dell'assunzione di alimenti a base di cereali integrali e fibra.

## Probiotici

Le proprietà benefiche dei microrganismi contenuti negli alimenti fermentati, soprattutto derivati del latte, appartengono alla conoscenza popolare da secoli, ma la prima osservazione scientifica in proposito si deve al premio Nobel Elie Mechnikoff, che nel

**Figura 2**  
Rischio relativo di mortalità per malattie cardiovascolari in base ai livelli di assunzione di fibra alimentare totale



**Il termine "probiotico"** (dal greco: per la vita) è stato coniato negli anni Sessanta per definire quei batteri vivi, benefici per l'ospite, per definire i quali nel 2001 la World Health Organization (WHO) e la Food and Agriculture Organization (FAO) delle Nazioni Unite hanno stabilito linee guida ben precise.

1907 intuì che l'assunzione di batteri non patogeni con lo yogurt aveva un effetto positivo sulla flora batterica endogena e sulla funzionalità dell'apparato gastrointestinale. Tuttavia, solo in anni molto più recenti, grazie a ricerche microbiologiche, epidemiologiche e cliniche, è stato stabilito che non tutti i microrganismi presenti negli alimenti fermentati sono realmente efficaci, ed è stata fatta luce sulla sostanziale differenza tra i ceppi biologicamente attivi e quelli inefficaci perché distrutti nello stomaco, indipendentemente dal genere e dalla specie. Infatti il termine "probiotico" (dal greco: per la vita) è stato coniato negli anni Sessanta per definire quei batteri vivi, benefici per l'ospite, per definire i quali nel 2001 la World Health Organization (WHO) e la Food and Agriculture Organization (FAO) delle Nazioni Unite hanno stabilito linee guida ben precise. Per essere considerato probiotico, un microrganismo deve essere resistente all'aggressione dei succhi gastrici e della bile, e quindi in grado di sopravvivere anche nell'ambiente acido dello stomaco, aderire fermamente alla mucosa, colonizzarla e restare vitale a livello intestinale, essere identificato per quanto riguarda il ceppo e la concentrazione di batteri vivi, essere ben definito in relazione alla dose efficace e alle indicazioni terapeutiche, che devono essere supportate da evidenze scientifiche. Inoltre deve essere riconosciuto dall'organismo ospite, deve cioè essere normale costituente della flora dell'intestino sano, ed essere privo di effetti collaterali anche in pazienti immunodepressi. Sulla base di queste caratteristiche e in seguito a ricerche approfondite sono stati selezionati ceppi di microrganismi molto diversi tra di loro per quanto attiene agli effetti probiotici, che vanno dal riequilibrio della flora batterica intestinale al controllo della diarrea o della gastrite da *Helicobacter pylori*, dal potenziamento del sistema immunitario alla cura delle infiammazioni del tratto gastrointestinale e dell'intolleranza al lattosio. A molteplici effetti corrispondono, ovviamente, altrettanti meccanismi d'azione, spesso complessi e difficili da chiarire. In linea di massima, però, si può semplificare affermando che i probiotici possono agire a livello dell'organismo ospite in modo diretto o indiretto, modulando l'ecosistema endogeno o la risposta immunitaria.

Innanzitutto, per potere espletare la propria azione a livello intestinale, i probiotici devono aderire perfettamente alle mucose, nei confronti delle quali possono intervenire con modalità diverse. Alcuni probiotici, per esempio, sono efficaci grazie alla produzione di sostanze ad attività antimicrobica, come le batteriocine o il perossido d'idrogeno e l'acido lattico (batteri lattici), che sono responsabili del blocco della crescita dei microrganismi patogeni. Taluni probiotici, invece, possono agire rinforzando la barriera intestinale in modo diretto, prevenendo la permeabilità e la conseguente perdita di macromolecole che si osservano nelle infezioni intestinali e nelle intolleranze alimentari, oppure esercitando un'azione trofica sulla mucosa del colon o proteggendo il muco che riveste la parete intestinale.

E ancora, altri probiotici intervengono sulla barriera intestinale in maniera indiretta, stimolando il sistema immunitario intestinale (o *Gut Associated Lymphoid Tissue*,

GALT), che costituisce una barriera di difesa immunitaria per l'organismo. In particolare, i probiotici coadiuvano la flora batterica endogena garantendo lo sviluppo delle cellule che producono immunoglobuline-A e dei linfociti epiteliali intestinali, nonché modulando la produzione di immunoglobuline-E e interleuchine. Ricerche di base hanno inoltre dimostrato che alcuni ceppi agiscono inibendo la sintesi di alcuni mediatori dell'infiammazione.

Gli effetti benefici per l'organismo dei probiotici richiedono un'assunzione costante e prolungata nel tempo, necessaria affinché la flora batterica fisiologica possa prevalere su quella patogena e garantire, di conseguenza, la funzionalità regolare dell'apparato gastrointestinale.

## Fitosteroli

**L'aggiunta di steroli e/o stanoli vegetali alla dieta mediante l'incorporazione in alimenti a elevato tenore lipidico, come le margarine, le bevande a base di latte e lo yogurt, induce una riduzione della colesterolemia totale e LDL in soggetti normocolesterolemici e in pazienti ipercolesterolemici anche affetti da diabete di tipo 2.**

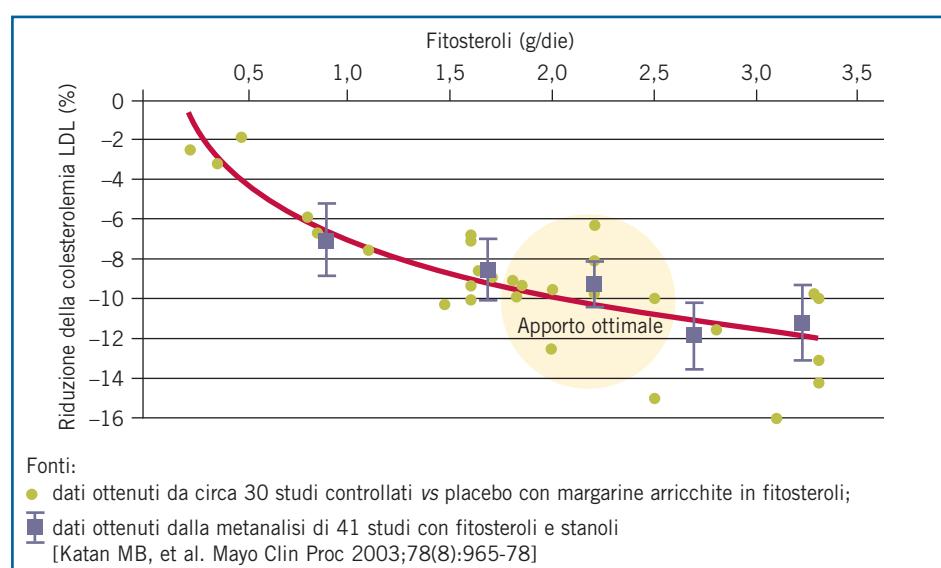
I fitosteroli (o steroli vegetali) sono costituenti naturali dei vegetali, che li contengono in concentrazioni variabili: i livelli più elevati sono presenti negli oli di mais, di colza e di soia; tuttavia anche la frutta secca, i semi e i cereali integrali sono ricche fonti naturali di tali composti. Il più abbondante in natura è il  $\beta$ -sitosterolo, ma sono state identificate oltre 40 diverse molecole, che vengono distinte sostanzialmente in steroli e stanoli, in base alla presenza o meno del doppio legame nell'anello steroideo.

Il consumo di fitosteroli con la dieta, particolarmente elevato fino all'avvento della rivoluzione industriale, si è sensibilmente ridotto negli ultimi secoli e oggi, nel mondo occidentale, non supera i 300-400 mg giornalieri. L'aggiunta di steroli e/o stanoli vegetali alla dieta mediante l'incorporazione in alimenti a elevato tenore lipidico, come le margarine, le bevande a base di latte e lo yogurt, induce una riduzione della colesterolemia totale e LDL in soggetti normocolesterolemici e in pazienti ipercolesterolemici anche affetti da diabete di tipo 2. Una metanalisi di 41 studi clinici ha permesso di evidenziare che l'assunzione di 2 g/die di stanoli o steroli addizionati alle margarine, alla maionese, all'olio d'oliva o al burro riduce del 10-15% il colesterolo LDL (**Fig. 3**). Tale effetto, che si ottiene indifferentemente utilizzando i fitosteroli in mono o polisomministrazione, è simile a quello prodotto da dosaggi più elevati; aumenta, però, in associazione con una dieta ipolipidica (in questo caso la colesterolemia LDL può ridursi anche del 20%) o sommando gli effetti degli steroli a quelli di farmaci ipolipemizzanti come le statine (con una riduzione aggiuntiva dell'8-10%). Studi recenti hanno dimostrato che la matrice nella quale sono integrati influenza solo parzialmente l'efficacia ipolipemizzante dei fitosteroli, che grazie ai progressi delle tecnologie alimentari sono attualmente incorporati anche in alimenti a moderato tenore lipidico.

L'azione ipocolesterolemizzante dei fitosteroli è massima se sono assunti a stomaco pieno (minima a digiuno) e richiede l'assunzione quotidiana costante della dose racco-

**Figura 3**

Effetto ipocolesterolemizzante degli steroli vegetali in relazione alla dose giornaliera assunta



mandata: in caso di sospensione, i livelli di colesterolo LDL tornano in tempi brevi ai valori pretrattamento.

A fronte della loro dimostrata efficacia, e a differenza del colesterolo alimentare di origine animale, i fitosteroli vengono assorbiti in minima parte dall'organismo umano, e in condizioni fisiologiche sono minimamente rilevabili nel circolo di pazienti che li assumono regolarmente. La riduzione dei livelli circolanti di carotenoidi associata al consumo di alimenti arricchiti in fitosteroli è completamente reversibile e facilmente neutralizzata da una dieta variata e ricca di frutta e verdura, che viene raccomandata a coloro che decidono di utilizzare questi composti vegetali per il controllo della colesterolemia.

## Fitoestrogeni

*Studi epidemiologici hanno evidenziato la riduzione dell'incidenza di sintomi e disturbi associati alla menopausa tra le donne orientali, soprattutto cinesi e giapponesi, che hanno una dieta particolarmente ricca in vegetali a elevato tenore di fitoestrogeni.*

I fitoestrogeni sono ormoni vegetali che si distinguono in isoflavoni, contenuti nella soia e nel trifoglio rosso, lignani, presenti nei semi di lino e nei cereali, e cumestrani, nei germogli di soia. Strutturalmente simili agli estrogeni, essi si comportano a livello endogeno sia come agonisti sia come antagonisti parziali.

Studi epidemiologici hanno evidenziato la riduzione dell'incidenza di sintomi e disturbi associati alla menopausa tra le donne orientali, soprattutto cinesi e giapponesi, che hanno una dieta particolarmente ricca in vegetali a elevato tenore di fitoestrogeni. Vampate di calore, osteoporosi, malattie cardiovascolari, infatti, sono meno frequenti tra le consumatrici di soia, fonte di isoflavoni. Gli isoflavoni sono efficaci anche nel modulare i livelli di lipidi circolanti, come dimostrato da studi clinici che hanno rilevato una riduzione rispettivamente del 9%, del 13% e dell'11% per la colesterolemia totale e LDL e per i trigliceridi con l'assunzione di 47 g/die di proteine della soia, ricche di genisteina e daidzeina. Inoltre, dati sperimentali suggeriscono che i fitoestrogeni della soia riducono la formazione della placca aterosclerotica, mentre secondo studi di intervento diminuirebbero la suscettibilità delle LDL all'ossidazione, la formazione di trombina e, in misura minore, i valori pressori. I lignani, oltre a esercitare una blanda azione estrogenica, possiedono un'attività antiossidante.

Osservazioni epidemiologiche suggeriscono inoltre che alte concentrazioni di fitoestrogeni svolgano un ruolo importante nella protezione da alcuni tipi di tumore, per esempio della mammella, della prostata e del colon.

## Proteine della soia

*Le proteine della soia riducono in modo significativo i livelli di colesterolo totale (-4%), LDL (-5%) e dei trigliceridi (-7%), e aumentano in misura minore, seppure significativa, la colesterolemia HDL (+3%).*

Anche il consumo di proteine vegetali, e in particolare della soia, viene raccomandato da clinici e nutrizionisti per prevenire le malattie cardiovascolari: 25-30 g/die di frazione proteica di soia, oltre a ridurre la colesterolemia LDL del 6-7%, migliorano la funzionalità endoteliale e riducono la pressione arteriosa. Studi osservazionali hanno infatti dimostrato che tra le popolazioni asiatiche, che hanno sempre consumato elevate quantità di soia, vi è una minore frequenza di malattie coronariche.

Nonostante la frazione proteica della soia contenga numerosi componenti biologicamente attivi, compresi alcuni aminoacidi, la fibra, le saponine e le globuline, una recente metanalisi ha evidenziato il ruolo dei fitoestrogeni, e in particolare degli isoflavoni, nel determinare la maggior parte dei benefici suggeriti dagli studi nutrizionali.

Le proteine della soia infatti riducono in modo significativo i livelli di colesterolo totale (-4%), LDL (-5%) e dei trigliceridi (-7%), e aumentano in misura minore, seppure significativa, la colesterolemia HDL (+3%). L'effetto sembra crescente al crescere dei valori basali della colesterolemia, e inferiore o trascurabile nei soggetti con valori di partenza della colesterolemia stessa < 200 mg/dL. Gli effetti, che sono già evidenti con una dose corrispondente a 40 mg/die di isoflavoni ma possono essere maggiori con dosaggi > 80 mg/die, sembrano più marcati negli uomini rispetto alle donne, nelle donne in premenopausa rispetto alle più anziane, nei pazienti con colesterolemia basale più elevata, e più significativi a breve termine piuttosto che dopo somministrazione prolungata. È tuttavia costante e protratto nel tempo l'aumento della colesterolemia HDL.

Dati incoraggianti provengono anche da studi preclinici che hanno valutato l'efficacia della frazione proteica del lupino (*Lupinus albus*), in alternativa a quella della soia, nel controllo dei livelli di colesterolo.

## Antiossidanti

*Gli antiossidanti sono in grado di legare i radicali liberi, regolare i processi ossidativi coinvolti nella trasduzione del segnale, modulare l'espressione genica e le vie della proliferazione, della differenziazione e della morte cellulare.*

I composti ad attività antiossidante si sono dimostrati efficaci nel ridurre lo stress ossidativo conseguente all'attacco dei radicali liberi in modelli sperimentali cellulari. Inoltre, diete ricche di antiossidanti naturali sono associate a una minore incidenza di tumori, patologie neurodegenerative e aterosclerosi. I principali componenti bioattivi ad azione antiossidante degli alimenti di origine vegetale sono le vitamine del gruppo E e C, i polifenoli, i carotenoidi, come il licopene e il β-carotene, e il coenzima Q10. In particolare, per quanto riguarda l'aterosclerosi, si ipotizza che la terapia antiossidante sia efficace nelle prime fasi dell'insorgenza della malattia, prevenendo l'ossidazione delle LDL e le lesioni ossidative dell'endotelio.

Studi recenti hanno focalizzato l'attenzione anche sui flavonoidi (composti a struttura fenolica), derivati dalla frutta, dalla verdura e dai cereali, che, grazie al loro potere antiossidante, proteggono le cellule dalle specie reattive dell'ossigeno e mantengono l'equilibrio fisiologico dello stato redox. Gli antiossidanti, infatti, sono in grado di legare i radicali liberi, regolare i processi ossidativi coinvolti nella trasduzione del segnale, modulare l'espressione genica e le vie della proliferazione, della differenziazione e della morte cellulare. Anche l'acido ascorbico o vitamina C, l'α-tocoferolo o vitamina E e i carotenoidi interagiscono con i meccanismi alla base dello stato ossidriduttivo. Ricerche di base hanno evidenziato la capacità di tannini e antocianine di ridurre l'ossidazione delle LDL e, in modelli sperimentali animali, di ridurre lo stress ossidativo e la dimensione delle lesioni aterosclerotiche. Il succo di melograna, particolarmente ricco di questi composti, assunto per 2 settimane da soggetti sani, ha aumentato significativamente la resistenza delle lipoproteine isolate all'ossidazione, mentre consumato regolarmente per 1 anno ha ridotto del 30% lo spessore dell'intima-media arteriosa in pazienti con stenosi carotide.

Sebbene le evidenze epidemiologiche e sperimentali supportino l'impiego degli antiossidanti a scopo preventivo, non esistono indicazioni precise sui dosaggi utili e sui tempi di somministrazione, poiché i trial clinici controllati non hanno prodotto i risultati attesi sull'aumento delle difese antiossidanti dell'organismo. In questo senso, sempre più informazioni sono oggi a favore della maggiore biodisponibilità dei micronutrienti assunti con gli alimenti, nei quali sono naturalmente contenuti, piuttosto che sotto forma di estratti. D'altra parte, ricerche nel campo sempre più attuale della nutrigenomica, che studia le interazioni tra la dieta e il genoma umano, suggeriscono che l'efficacia *in vivo* degli antiossidanti sia limitata ai pazienti con rischio più elevato e particolarmente esposti allo stress ossidativo.

## Bibliografia di riferimento

- Alessandri JM, Guesnet P, Vancassel S, et al. Polyunsaturated fatty acids in the central nervous system: evolution of concepts and nutritional implications throughout life. *Reprod Nutr Dev* 2004;44(6):509-38.
- Calder PC. n-3 polyunsaturated fatty acids, inflammation, and inflammatory diseases. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6 Suppl):1505-19S.
- Gill H, Prasad J. Probiotics, immunomodulation, and health benefits. *Adv Exp Med Biol* 2008;606:423-54.
- Harris WS. Alpha-linolenic acid: a gift from the land? *Circulation* 2005;111(22):2872-4.
- Oh K, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC. Dietary fat intake and risk of coronary heart disease in women: 20 years of follow-up of the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2005;161(7):672-9.
- Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H. Dietary antioxidants in preventing atherogenesis. *Atherosclerosis* 2006;187(1):1-17.
- Katan MB, Grundy SM, Jones P, Law M, Miettinen T, Paoletti R; Stresa Workshop Participants. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78(8):965-78.
- Kerckhoffs DA, Brouns F, Hornstra G, Mensink RP. Effects on the human serum lipoprotein profile of beta-glucan, soy protein and isoflavones, plant sterols and stanols, garlic and tocotrienols. *J Nutr* 2002;132(9):2494-505.
- King DE. Dietary fiber, inflammation, and cardiovascular disease. *Mol Nutr Food Res* 2005;49(6):594-600.
- Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002;113(Suppl 9B):71-88S.
- Mozaffarian D, Rimm EB. Fish intake, contaminants, and human health: evaluating the risks and the benefits. *JAMA* 2006;296(15):1885-99.
- Pereira MA, O'Reilly E, Augustsson K, et al. Dietary fiber and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2004;164(4):370-6.
- Zuccotti GV, Meneghin F, Raimondi C, et al. Probiotics in clinical practice: an overview. *J Int Med Res* 2008;36(Suppl 1):1-53A.

## Commento di Andrea Mezzetti

L'articolo di Franca Marangoni e Andrea Poli riassume le caratteristiche dei principali nutraceutici e le evidenze scientifiche che supportano il loro ruolo soprattutto nel campo della prevenzione cardiovascolare.

La riduzione del rischio di eventi cardiovascolari (–30% nel *Nurses' Health Study*, –50% nel *Lyon's Heart Study*) che si è osservata grazie all'uso di acido linoleico (omega-6) o di acido linolenico (omega-3) è un risultato simile a quello ottenuto con interventi farmacologici a base di statine. Anche l'assunzione di fibre, di proteine vegetali (in particolare della soia) e di antiossidanti (vitamine, polifenoli, flavonoidi ecc.) esplica documentati effetti cardioprotettivi, tanto da essere raccomandata dai nutrizionisti e dalle più recenti linee guida nazionali e internazionali.

Di recente, grazie anche a un'intensa campagna pubblicitaria, si è osservato un significativo aumento nell'utilizzo di fitosteroli che, da soli oppure associati a dieta ipolipidica o alle statine (nelle ipercolesterolemie più marcate), sono in grado di ridurre il colesterolo LDL e possono contribuire a raggiungere i target raccomandati dalle attuali linee guida. A questo proposito, potremmo aggiungere la raccomandazione che, per esplicare i loro effetti, essi vanno assunti secondo corrette modalità (per esempio, pochi sanno che i fitosteroli andrebbero assunti *dopo* e non *al posto di* un pasto) e costantemente, anche per lunghi periodi, in ciò assimilabili, pur essendo alimenti, per l'appunto, a una terapia farmacologica.

In conclusione: va sottolineato che i nutraceutici possono costituire una valida *alternativa ai farmaci* nei pazienti a rischio cardiovascolare basso o moderato, che con la sola terapia non farmacologica non riescono a raggiungere gli obiettivi terapeutici e che al momento non possono godere della rimborsabilità dei farmaci. Nei pazienti a più alto rischio, tuttavia, i nutraceutici possono rappresentare soltanto un ulteriore *supporto* alla terapia farmacologica, ma *non un sostitutivo*, vista la mole di evidenze scientifiche sulle statine nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, che al momento i nutraceutici non hanno.

# Rilevanza delle variazioni demografiche di farmacoutilizzazione per il governo della spesa farmaceutica pubblica

Giampiero Favato \*

\* School of Projects, Processes and Systems, Henley Management College, UK

PAROLE CHIAVE  
MANCANO

## Sommario

Invecchiamento della popolazione e innovazione farmaceutica giocano un ruolo determinante nel governo della spesa farmaceutica pubblica, in un contesto di assistiti che vive più a lungo e reclama il diritto di accesso a nuove terapie sempre più costose. L'equità di accesso alla terapia farmacologica sulla base esclusiva del bisogno clinico rimane il principio ispiratore dei sistemi sanitari pubblici, sollevando il problema di un'appropriata distribuzione delle risorse in relazione ai bisogni della popolazione assistita.

Questa review prende in esame i contributi della letteratura essenziali all'identificazione dei fattori determinanti la domanda farmaceutica, con particolare riguardo ai modelli di farmacoutilizzazione sviluppati in Italia. Il modello ASSET ha incluso per la prima volta le principali determinanti demografiche degli assistiti (sesso ed età) nella valutazione dei costi relativi alla farmacoutilizzazione, dimostrandosi in grado di migliorare la qualità del processo di distribuzione delle risorse economiche alle Regioni e, in ultima analisi, l'equità di accesso degli assistiti alla terapia farmacologica sulla base esclusiva del bisogno clinico.

## Introduzione

Significative variazioni individuali nei livelli di utilizzazione della sanità pubblica sono state ampiamente documentate da studi di economia sanitaria [1,2]. L'obiettivo comune delle politiche sanitarie nei Paesi che finanziano un sistema pubblico di assistenza è stato quello di ridurre queste variazioni mediante l'introduzione di standard di appropriatezza e qualità nell'erogazione delle prestazioni. Tuttavia, «l'omogeneità di per sé è inutile» [1] se la direzione dei cambiamenti nei livelli assistenziali viene determinata esclusivamente sulla base delle variazioni quantitative nei consumi individuali. Lo studio dei fattori che determinano tali variazioni assume una rilevanza critica nel processo decisionale di allocazione delle risorse della sanità pubblica, al fine di garantire equità di accesso al sistema sanitario in relazione ai bisogni clinici individuali.

Il governo della spesa farmaceutica pubblica risente in modo particolare delle variazioni individuali nel costo delle prescrizioni [3]. Queste differenze sono state parzialmente spiegate da fattori quali l'età media della popolazione assistita, il suo profilo socioeconomico, l'influenza dell'ambiente e la distribuzione dell'incidenza delle principali patologie croniche [4]. La variazione residua, non determinata da specifici fattori di rischio, è stata attribuita all'incertezza dell'esito clinico derivante dal trattamento prescritto [5]. Tale incertezza può essere associata alla mancanza di dati di esito, come all'inadeguatezza dei metodi di ricerca impiegati (prevalentemente *consensus* o metanalisi) nel fornire risposte definitive. La scelta metodologica, negli studi di farmacoutiliz-

\* Corrispondenza:  
Giampiero Favato, [indirizzo competo](#),  
e-mail: giampiero.favato@henleymc.ac.uk

---

**Nell'ambito della Medicina Generale, spesso il paziente soffre di patologie concomitanti e viene trattato per lunghi periodi di tempo senza una sostanziale verifica della sua compliance alla terapia prescritta.**

---

zazione, può rappresentare un'importante limitazione nell'analisi della distribuzione dei costi individuali di prescrizione nella popolazione assistita.

Gli studi clinici controllati, requisiti essenziali per la registrazione dei farmaci, paradossalmente nascondono nel loro rigore metodologico essenziali limitazioni per l'utilizzo dei dati in farmacoconomia, quali la selezione dei pazienti, il limitato tempo di osservazione e il controllo dell'aderenza alla terapia valutata [6]. Gli studi clinici controllati vengono svolti in ambiente ospedaliero o specialistico e i loro esiti sono difficilmente generalizzabili a un contesto di Medicina Generale [7].

I requisiti metodologici richiesti dalle *good clinical practices* allontanano gli esiti derivanti da studi clinici controllati dalla realtà della Medicina Generale, ambito nel quale spesso il paziente soffre di patologie concomitanti e viene trattato per lunghi periodi di tempo senza una sostanziale verifica della sua compliance alla terapia prescritta.

Al fine di superare queste limitazioni metodologiche e rendere i dati di farmacoutilizzazione rilevanti per la comprensione delle variazioni individuali osservate in Medicina Generale, l'analisi della struttura dei costi di prescrizione si è servita sempre più frequentemente di dati acquisiti direttamente dalle banche dati del Servizio Sanitario Nazionale. Le informazioni sull'uso individuale di farmaci si riferiscono a un campione di assistiti statisticamente significativo, osservato per un periodo di tempo sufficientemente lungo per poter inferire i risultati dell'analisi di costo alla popolazione generale. Pionieri in questo campo di ricerca sono stati gli economisti statunitensi, che per primi hanno avuto a disposizione banche dati sui consumi individuali di farmaci provenienti dalla sanità pubblica (Medicare e Medicaid) e privata (Managed Care). Allo scopo di ridurre la dispensazione inappropriata di farmaci, già nel 1990 il *Medicare Catastrophic Coverage Act* richiedeva la realizzazione di sistematici controlli di farmacoutilizzazione, sia retrospettivi che prospettici [8].

L'adozione di un budget per la spesa farmaceutica allocato secondo una formula capitaria pesata sulla distribuzione per età e sesso della popolazione assistita è stata la scelta operata dal National Health System (NHS) britannico per risolvere il doppio problema delle variazioni individuali nel costo delle prescrizioni e del continuo incremento del fabbisogno farmaceutico in Medicina Generale [9]. Tuttavia, l'introduzione dei costi medi di prescrizione per età e sesso come unico criterio di allocazione dei budget di prescrizione farmaceutica alle Unità Sanitarie Locali (*trusts*) è stata ampiamente criticata [10-12]. In particolare, è stato osservato come la formula capitaria pesata per età e sesso della popolazione assistita non rifletta le variazioni individuali di costo in funzione dei cambiamenti casuali dei bisogni clinici [4]. Uno studio commissionato dal NHS ha in seguito dimostrato che il modello dei costi individuali pesati per età e sesso della popolazione britannica aggiornato al 1997 (ASTRO-PUs) [9] era in effetti statisticamente solido, essendo in grado di spiegare il 62% delle variazioni individuali nel costo di prescrizione.

La definizione dei determinanti della domanda farmaceutica si conferma quale elemento essenziale per la valutazione dei fattori che contribuiscono a incrementare i costi di prescrizione in Medicina Generale. Invecchiamento e innovazione terapeutica giocano un ruolo cruciale in questo contesto, con una popolazione che vive più a lungo e consuma una crescente quantità di nuovi trattamenti sempre più costosi, in precedenza non disponibili. Sofisticati modelli econometrici hanno dimostrato la rilevanza di fattori clinici nella determinazione della domanda farmaceutica, quali mortalità, morbilità, incidenza di patologie croniche e comportamento prescrittivo del medico. Altri fattori socioeconomici, quali il reddito disponibile, il grado di istruzione e la possibilità di accesso alle strutture sanitarie, possono influenzare i livelli di farmacoutilizzazione individuali [13].

Il primo passo per la comprensione delle variazioni individuali di farmacoutilizzazione rimane quello di derivare da un campione di costi diretti sufficientemente ampio un modello che tenga conto delle differenze demografiche.

## Dati di farmacoutilizzazione in Italia

In modo del tutto simile al NHS britannico, il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano determina i livelli di assistenza farmaceutica erogabili alla popolazione dal *welfare*

*In Italia, il finanziamento pubblico della spesa farmaceutica sta rapidamente evolvendo da un sistema statocentrico a uno fondato sull'equilibrio fra il governo centrale della domanda e il finanziamento regionale dei costi di prescrizione.*

state. Il finanziamento pubblico della spesa farmaceutica sta rapidamente evolvendo da un sistema statocentrico a uno fondato sull'equilibrio fra il governo centrale della domanda e il finanziamento regionale dei costi di prescrizione. Lo Stato ha il potere esclusivo di stabilire i livelli minimi di assistenza farmaceutica, mentre ciascuna Regione è responsabile del budget di spesa. L'equità di accesso alla terapia basata unicamente sul bisogno clinico rimane il principio centrale del sistema sanitario pubblico, sollevando il problema di un'equa distribuzione delle risorse in rapporto ai bisogni clinici della popolazione assistita.

In Italia, lo sviluppo di modelli di costo relativi alla farmacoutilizzazione territoriale è stato rallentato dalla limitata disponibilità di dati affidabili sui consumi individuali di farmaci. Al fine di ottenere informazioni utili all'analisi del trend della spesa farmaceutica a livello locale e delle sue determinanti demografiche, sta diventando sempre più frequente l'impiego di reti informatizzate che integrano dati anagrafici e di utilizzazione disponibili nelle varie banche dati delle strutture sanitarie locali (ASL) e regionali (ASSR).

La maggior parte dei dati socioeconomici è ancora accessibile solo in forma aggregata, rendendo ancora più importante un'accurata standardizzazione dei costi di prescrizione sulla base dei determinanti conosciuti e analizzabili, quali l'età e il sesso della popolazione assistita.

I rapporti nazionali dell'OsMed [14] forniscono ogni anno una fotografia dettagliata sull'uso che viene fatto in Italia dei farmaci nella popolazione generale, in termini di spesa, volumi e tipologia. Le analisi dei dati ivi contenute offrono spunti importanti per correlare la prevalenza delle patologie nel territorio con il corrispondente utilizzo dei farmaci, e propongono un'interpretazione dei principali fattori che influenzano la variabilità nella prescrizione. Il limite dei dati OsMed per la costruzione di modelli di costo della prescrizione in Medicina Generale è rappresentato dall'assenza di analisi statistiche che consentano di valutarne la validità interna dei costi medi riportati. L'aggregazione dei dati pubblicati, inoltre, non permette successive analisi di farmacoutilizzazione.

Per ovviare a queste limitazioni, il Servizio di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva (SEFAP) ha sviluppato il modello *Age/Sex Standardised Estimates of Treatment (ASSET)*, in collaborazione con la Facoltà di Statistica dell'Università degli Studi di Milano-Bicocca e lo Henley Management College (Gran Bretagna).

## Il modello ASSET

*Lo studio ASSET rappresenta il primo modello di farmacoutilizzazione interamente derivato dall'analisi dei costi individuali diretti di prescrizione, capace dunque di riflettere le differenze demografiche riscontrate nella popolazione italiana.*

Lo studio ASSET rappresenta il primo modello di farmacoutilizzazione interamente derivato dall'analisi dei costi individuali diretti di prescrizione, capace dunque di riflettere le differenze demografiche riscontrate nella popolazione italiana [15].

Dati anagrafici e di costo inerenti le prescrizioni attribuite a 3.175.691 assistiti per un periodo di due anni (da gennaio 2004 a dicembre 2005) sono stati raccolti direttamente dalle ASL e ASSR partecipanti (ASL di Monza, ASSR delle Marche e della Basilicata). In particolare, la banca dati demografica ha fornito informazioni identificative degli assistiti (nome, data di nascita e codice fiscale), mentre le informazioni inerenti le prescrizioni (nome del paziente, data di prescrizione, nome del medico curante, farmaco/i prescritto/i, classificazione Anatomo-Terapeutico-Chimica o ATC, costo della prescrizione e importo del ticket) sono state estratte dalla banca dati del Servizio Farmaceutico Territoriale. L'integrazione di questi due database ha consentito di stabilire una correlazione biunivoca fra prescrizioni e singolo individuo appartenente al campione di assistiti. Tutti i dati personali sono stati sostituiti alla fonte da un codice numerico univoco, rendendo il database anonimo in ottemperanza alla legge sulla privacy (Decreto 196 del 30 giugno 2003).

I costi medi di prescrizione per classe d'età sono stati calcolati semplicemente dividendo la spesa farmaceutica totale per fascia d'età per il numero di assistiti inclusi nella stessa classe. I valori standardizzati sono stati ottenuti dividendo ciascun costo medio di prescrizione per il costo medio totale di prescrizione (195,6 euro). I costi medi e standardizzati per fascia d'età sono riassunti in **Tab. 1**.

Il consumo medio annuale è risultato simile per i due sessi: 196,13 euro per i maschi e 195,12 euro per le femmine. La distribuzione per fasce d'età, al contrario, ha eviden-

**Tabella 1**  
Costi medi e standardizzati  
di prescrizione per sesso  
e fasce d'età derivati  
dal modello ASSET

Fasce d'età (anni)	Costi medi (euro)		Costi standardizzati (euro 195,6 = 1)	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
≤ 14	41,37	35,72	0,21	0,18
15-24	44,93	40,94	0,23	0,21
25-34	52,75	62,75	0,27	0,32
35-44	80,89	90,52	0,41	0,46
45-54	146,20	149,62	0,75	0,76
55-64	300,88	277,40	1,54	1,42
65-74	505,77	431,13	2,59	2,20
≥ 75	652,75	481,20	3,34	2,46
Totali	196,13	195,12	1,00	1,00

**Nella popolazione giovane (fino a 24 anni), l'uso di farmaci nelle donne è inferiore a quello degli uomini. Nella popolazione adulta (fino a 54 anni), questo rapporto è invertito: le donne sembrano consumare più farmaci degli uomini coetanei.**

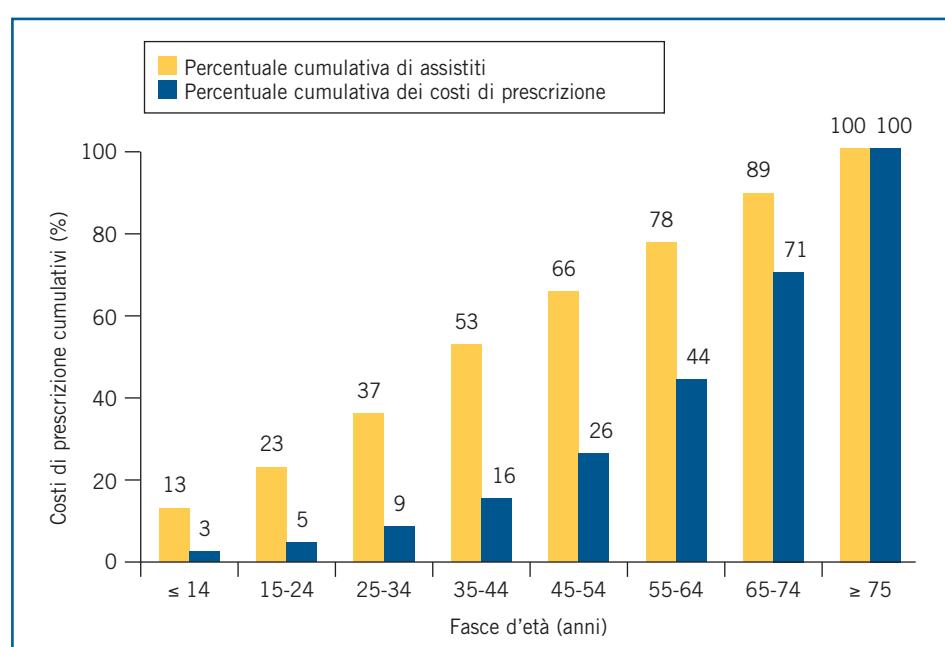
\*da verificare: I dati riportati non si evincono dal grafico\*

ziato significative differenze. Diversamente da quanto osservato in Gran Bretagna (unico Paese dove una simile analisi è stata condotta in precedenza), il consumo di farmaci nei bambini d'età compresa fra 0 e 4 anni è risultato minore di quello relativo a bambini più grandi, d'età compresa fra 5 e 14 anni. Probabilmente tale differenza è dovuta al fatto che, in Italia, costosi trattamenti farmaceutici perinatali e pediatrici sono dispensati direttamente da ospedali e ASL: dati sulla distribuzione diretta non erano compresi nei costi attribuiti da ASSET alla popolazione campione.

Nella popolazione giovane (fino a 24 anni), l'uso di farmaci nelle donne è inferiore a quello degli uomini. Nella popolazione adulta (fino a 54 anni), questo rapporto è invertito: le donne sembrano consumare più farmaci degli uomini coetanei. All'approssimarsi della terza età, invece, il consumo di farmaci aumenta per le donne in misura ridotta in confronto agli uomini.

Tale dinamica legata al sesso meriterebbe un approfondimento, soprattutto considerando il fatto che i farmaci anticoncezionali non sono rimborsati dal SSN e i costosi trattamenti per l'infertilità sono dispensati direttamente da ospedali e ASL. Dopo i 65 anni d'età, il consumo medio di farmaci nell'uomo è significativamente superiore a quello della donna. In media, un uomo di 75 anni consuma circa 12 volte il quantitativo di farmaci sufficiente a un venticinquenne, mentre una donna della stessa età consuma in media 8 volte il fabbisogno di una giovane donna. La Fig. 1 mostra che gli assistiti di [età > 65 anni \(il 22% della popolazione osservata\) rappresentano ben il 56%](#) del consumo totale di farmaci.

**Figura 1**  
Distribuzione cumulativa  
per fasce d'età degli assistiti  
e della spesa farmaceutica  
nel campione ASSET



## Rilevanza della distribuzione per età e sesso dei dati individuali di farmacoutilizzazione

La distribuzione dei costi individuali del campione ASSET è risultata non normale, con moda uguale a 0 e una spessa coda destra. La Tab. 2 riporta il numero di assistiti senza prescrizioni nel periodo di osservazione, raggruppati per sesso e fasce d'età, che hanno rappresentato il 25,5% del totale assistiti.

A causa del numero di assistiti senza prescrizioni nel campione ASSET, si può ipotizzare che la distribuzione condizionale dei costi di prescrizione sia la risultante di due distribuzioni distinte: una distribuzione che concentra tutta la probabilità nel punto 0 e una distribuzione normologaritmica. Di conseguenza, la massimizzazione della probabilità negli studi di farmacoutilizzazione dovrebbe essere suddivisa in due momenti diversi: un modello primario per stimare la probabilità che un assistito riceva una prescrizione nel periodo di osservazione ( $Y > 0$ ) e, di seguito, un modello di regressione normologaritmica per stimare i valori positivi di  $Y$ . La funzione di probabilità del modello ASSET diventa:

$$\ell(Y|X) = f(Y|X, Y>0) \Pr(Y>0|X) + \Pr(Y=0|X) \quad (1)$$

L'elevato numero di assistiti senza prescrizioni nelle fasce adulte e anziane della popolazione pone il problema della sottoutilizzazione dei farmaci. Studi condotti prevalentemente in strutture pubbliche Medicaid statunitensi suggeriscono che le crescenti pressioni finalizzate al contenimento della spesa farmaceutica possono risultare nella sottoutilizzazione di terapie efficaci, esiti clinici avversi e in un incremento della spesa totale di assistenza [16,17].

I dati raccolti possono essere di grande utilità per allocare sufficienti fondi alla spesa farmaceutica pubblica e far fronte al fabbisogno della popolazione anziana, che appare essere più vulnerabile al rischio di un mancato adeguamento della spesa farmaceutica in rapporto al fabbisogno clinico. Il modello ASSET conferma la significativa, quasi esponenziale, correlazione fra età/sesso e fabbisogno farmaceutico, consentendo agli amministratori della salute pubblica di quantificare le risorse economiche incrementali da destinare alla spesa farmaceutica, in modo da soddisfare i futuri bisogni terapeutici di una popolazione in progressivo invecchiamento. Per esempio, lo scenario intermedio delle proiezioni demografiche della regione Lombardia [18] prevede per il 2051 un significativo decremento nel numero totale dei residenti (8,6 milioni), ridotti del 6,7% in confronto agli attuali 9,2 milioni.

Mantenendo inalterati gli altri determinanti della spesa farmaceutica (prezzi, nuovi farmaci e livelli di copertura assistenziale), si potrebbe presupporre che i costi di prescrizione dovranno progressivamente declinare nel corso dei prossimi 45 anni. Il modello ASSET aiuta responsabili della pianificazione della spesa farmaceutica e statistici demografici a dimostrare il contrario. Moltiplicando i costi standardizzati ricavati dal modello ASSET per il numero atteso di assistiti, si ottiene una stima della popolazione pesata per sesso ed età che riflette il livello relativo di farmacoutilizzazione. Un maschio d'età compresa fra 0 e 14 anni pesa approssimativamente un quinto del costo medio totale di prescrizione, mentre un uomo di 75 anni usa 3,3 volte il quantitativo

**Tabella 2**

Distribuzione per fasce d'età e sesso degli assistiti senza prescrizioni inclusi nel campione ASSET

Fasce d'età (anni)	N. assistiti senza prescrizioni		Assistiti (%)	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
≤ 14	113.699	109.677	53,6	55,4
15-24	83.445	69.907	52,8	46,3
25-34	119.611	88.773	53,9	40,7
35-44	125.428	91.147	48,0	35,8
45-54	80.323	60.562	37,8	28,0
55-64	43.985	34.634	23,8	17,8
65-74	21.443	21.399	12,8	11,2
≥ 75	13.679	25.287	10,8	12,3
Totale	488.120	320.344	31,6	19,6

medio di farmaci (espresso in termini di costi). I dati di popolazione pesati con i costi standard derivati da ASSET rappresentano un indicatore affidabile dei costi attesi di prescrizione.

Nella **Tab. 3** è stata derivata la popolazione attesa della Lombardia nel 2051, stimata utilizzando i pesi ASSET. La popolazione pesata per sesso ed età dovrebbe crescere da 8,8 milioni nel 2005 a 11,5 milioni nel 2051: il progressivo invecchiamento degli assistiti della regione Lombardia implica che la spesa farmaceutica nel 2051 potrebbe risultare superiore del 31,3% a quella del 2005, tenendo esclusivamente conto delle determinanti demografiche.

Il tasso di invecchiamento della popolazione italiana mostra, tuttavia, ampie variazioni regionali. Regioni con la più alta incidenza di assistiti d'età > 65 anni si trovano nel Nord e nel Centro. Le regioni meridionali mostrano una minore percentuale di anziani sul totale dei residenti. Liguria (26,2%), Umbria (23,1%), Toscana (22,9%), Friuli e Piemonte (21,8%). Le regioni meridionali mostrano una minore percentuale di anziani sul totale dei residenti: Campania (14,7%), Puglia (16,5%) e Sardegna (16,6%). Gli amministratori della sanità pubblica devono allocare risorse economiche adeguate alle Regioni per finanziare i costi di prescrizione sulla base dei bisogni terapeutici degli assistiti, piuttosto che della densità della popolazione residente. L'allocazione capitaria dei budget di spesa farmaceutica non tiene nella dovuta considerazione le differenze di distribuzione demografica fra le regioni, con la conseguenza inevitabile di sottostimare i consumi prescrittivi di quelle regioni con la più elevata incidenza di popolazione anziana.

Consideriamo l'esempio di due regioni con una densità di popolazione simile: Emilia-Romagna (4,15 milioni di assistiti) e Puglia (4,07 milioni di assistiti). La differenza fra queste due regioni nell'incidenza di popolazione residente d'età > 65 anni risulta significativa: 22,6% per l'Emilia-Romagna e 16,9% per la Puglia. Un semplice modello di allocazione capitaria destinerebbe alla Puglia un budget di prescrizione farmaceutica simile a quello dell'Emilia-Romagna. La comparazione delle popolazioni residenti nelle due regioni pesate per sesso ed età (rispettivamente 3,52 milioni di assistiti in Puglia e 4,26 milioni in Emilia-Romagna) consente di osservare come l'Emilia-Romagna necessiti del 20,9% di budget in più della Puglia per soddisfare i bisogni terapeutici attesi degli assistiti residenti (**Tab. 4**).

**Il tasso di invecchiamento della popolazione italiana mostra ampie variazioni regionali. Regioni con la più alta incidenza di assistiti d'età > 65 anni si trovano nel Nord e nel Centro. Le regioni meridionali mostrano una minore percentuale di anziani sul totale dei residenti.**

## Conclusioni

Il modello ASSET consente di supportare il governo della spesa farmaceutica pubblica nel processo di equa allocazione delle risorse economiche destinate alle Regioni. Il principale limite dei modelli di costo basati sulle determinanti demografiche della domanda farmaceutica è rappresentato dalla loro tendenza a perdere validità interna e significatività statistica al ridursi del campione di popolazione in esame. La validità statistica del modello ASSET nel ridurre la variabilità dei costi individuali di farmacoutilizzazione è stata testata con il metodo della regressione lineare. I costi farmaceutici individuali di un campione di 50.000 assistiti, estratti in modo casuale dal campione

**Tabella 3**  
Popolazione residente nel 2051 nella regione Lombardia pesata per sesso ed età con i costi standardizzati ASSET

Fasce d'età (anni)	Stima dei residenti in Lombardia nel 2051		Costi standardizzati ASSET		Popolazione stimata nel 2051 pesata per sesso ed età	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
≤ 14	463.813	436.458	0,21	0,18	97.401	78.562
15-24	358.822	338.596	0,23	0,21	82.529	71.105
25-34	427.689	400.888	0,27	0,32	115.476	128.284
35-44	524.033	485.357	0,41	0,46	214.854	223.264
45-54	574.739	534.039	0,75	0,76	431.054	405.870
55-64	537.884	505.785	1,54	1,42	828.341	718.215
65-74	532.708	541.028	2,59	2,20	1.379.714	1.190.262
≥ 75	814.458	1.151.436	3,34	2,46	2.720.290	2.832.533
Totale	4.234.146	4.393.587			5.869.658	5.648.094

**Tabella 4**

Popolazione residente nel 2051 nelle regioni Emilia-Romagna e Puglia pesata per sesso ed età con i costi standardizzati ASSET

Fasce d'età (anni)	Popolazione pesata per sesso ed età in Emilia-Romagna		Popolazione pesata per sesso ed età in Puglia	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
≤ 14	55.095	44.481	70.133	56.782
15-24	39.987	34.360	61.211	53.357
25-34	83.214	94.382	83.868	99.166
35-44	144.056	153.255	123.790	144.371
45-54	206.456	210.947	187.635	202.379
55-64	392.096	382.625	339.257	336.073
65-74	571.823	564.256	446.563	454.681
≥ 75	571.401	717.142	401.171	466.423
Totali	2.064.128	2.201.447	1.713.627	1.813.231

ASSET (esclusi i soggetti che non avevano ricevuto alcuna prescrizione nel periodo di osservazione), hanno costituito la variabile dipendente dell'equazione lineare di regressione, mentre i costi standardizzati per fasce d'età derivati dal modello ASSET rappresentavano la variabile indipendente. I costi standardizzati del modello ASSET sono stati in grado di spiegare il 25% circa delle variazioni nei costi individuali di farmacoutilizzazione. L'ampiezza di tali variazioni individuali è risultata significativa, in quanto i livelli di farmacoutilizzazione nel sottocampione di assistiti variava da pochi centesimi a oltre 40.000 euro di spesa farmaceutica pro capite.

L'individuazione di un modello econometrico sufficientemente solido da identificare i determinanti delle variazioni individuali di farmacoutilizzazione dovrebbe essere l'obiettivo di ulteriori ricerche. È possibile che le variazioni individuali nei costi di prescrizione siano dovute a differenze epidemiologiche e cliniche nella popolazione assistita, oppure a diversi livelli di controllo di qualità della prescrizione e di appropriatezza prescrittiva. In questo caso, il semplice criterio capitario di allocazione di budget prescrittivi condurrebbe a una distribuzione non equa delle risorse economiche necessarie a soddisfare i bisogni clinici della popolazione assistita. Il modello ASSET include determinanti demografiche nella valutazione dei costi relativi alla farmacoutilizzazione e potrebbe migliorare la qualità del processo di distribuzione delle risorse economiche alle Regioni e, in ultima analisi, l'equità di accesso degli assistiti alla terapia farmacologica sulla base esclusiva del bisogno clinico.

**Il modello ASSET potrebbe migliorare la qualità del processo di distribuzione delle risorse economiche alle Regioni e, in ultima analisi, l'equità di accesso degli assistiti alla terapia farmacologica sulla base esclusiva del bisogno clinico.**

## Bibliografia

- [1] McPherson K. How should health policy be modified by the evidence of medical practice variations? In: Marinker M (ed). Controversies in health care policies. Challenges to practice. London: BMJ Publishing Group, 1994:55-74.
- [2] Buetow SA, Sibbald B, Cantrill JA, Halliwell S. Appropriateness in health care: application to prescribing. Soc Sci Med 1997; 45(2):261-71.
- [3] Audit Commission. A prescription for improvement. Toward more rational prescribing in general practice. London: HMSO, 1994.
- [4] Smith P, Sheldon TA, Carr-Hill RA, Martin S, Peacock S, Hardman G. Allocating resources to health authorities: results and policy implications of small area analysis of use of inpatient services. BMJ 1994;309(6961):1050-4.
- [5] Wennenberg JE. What is outcomes research? In: Gelijns AC (ed). Medical innovations at the crossroads. Modern methods of clinical investigation. Washington, DC: National Academy Press, 1990:33-46.
- [6] Hansen EH, Launsø L. Is the controlled clinical trial sufficient as a drug technology assessment? J Soc Admin Pharm 1989;53 (6):117-26.
- [7] Dukes G, Lunde PK, Melander A, et al. Clinical pharmacology and primary health care in Europe – A gap to bridge. The WHO Working Group on Clinical Pharmacology in Europe. Eur J Clin Pharmacol 1990;38(4):315-8.
- [8] Soumerai SB, Lipton HL. Computer-based drug-utilization review – Risk, benefit, or boondoggle? N Engl J Med 1995;332(24): 1641-5.
- [9] Roberts SJ, Harris CM. Age, sex, and temporary resident originated prescribing units (ASTRO-PUs): new weightings for analysing prescribing of general practices in England. BMJ 1993;307(6902):485-8.
- [10] Coulter A. Capitation funding may overfund practices in better off areas. BMJ 1994;308(6922):207-8.
- [11] Baker Y. Use of capitation formulas for primary care groups could result in chaos. BMJ 1998;317(7152):210-1.
- [12] Carr-Hill R, Roberts D. Population figures for capitation formulas need to be designed differently. BMJ 1999;318(7191): 1145.

- [13] Majeed A, Malcolm L. Unified budgets for primary care groups. *BMJ* 1999;318(7186):772-6.
- [14] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). L'uso dei farmaci in Italia. Rapporti OSMED 2000-2007. [http://www.agenziafarmaco.it/ATTIVITA\\_EDITORIALE/gotopage\\_section318e.html?target=&area\\_tematica=ATTIVITA\\_EDITORIALE%7ion\\_code=AIFA\\_PUB\\_RAP\\_OSMED&cache\\_session=true](http://www.agenziafarmaco.it/ATTIVITA_EDITORIALE/gotopage_section318e.html?target=&area_tematica=ATTIVITA_EDITORIALE%7ion_code=AIFA_PUB_RAP_OSMED&cache_session=true)
- [15] Favato G, Mariani P, Mills RW, et al. ASSET (Age/Sex Standardised Estimates of Treatment): a research model to improve the governance of prescribing funds in Italy. *PLoS ONE* 2007;2(7):e592.
- [16] LeGrady D. The Nebraska Medicaid Drug Utilization Review Program. *Nebr Med J* 1992;77(1):3-6.
- [17] Soumerai SB, McLaughlin TJ, Ross-Degnan D, Casteris CS, Bollini P. Effects of a limit on Medicaid drug-reimbursement benefits on the use of psychotropic agents and acute mental health services by patients with schizophrenia. *N Engl J Med* 1994; 331(10):650-5.
- [18] Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT). Proiezioni demografiche della popolazione italiana per età, sesso e regione: 2001-2051. 2001. <http://demo.istat.it/prev/index.html>

---

## Commento di Alberico L. Catapano

In questo interessante articolo, il dottor Favato si cimenta in modelli econometrici derivati da database amministrativi sul consumo dei farmaci. Si tratta di approcci non del tutto nuovi, ma poco noti alla classe medica. Eppure, dovrebbero essere studiati e compresi soprattutto da medici e farmacologi. Essi, infatti, se da una parte si prestano ad analisi quali quelle riportate nell'articolo (che già di per sé potrebbero avere un impatto significativo sul budget assegnato al singolo medico in una specifica regione o area di competenza), dall'altra hanno anche una rilevanza pratica non indifferente per quanto riguarda la possibilità di individuare l'efficacia terapeutica nella pratica giornaliera. È infatti possibile verificare l'effetto di un intervento su mortalità e ricoveri attraverso il semplice *linkage* di dati amministrativi relativi al consumo di farmaci, alle ospedalizzazioni e alle cause di morte. E questi dati cominciano a comparire non solo nella letteratura internazionale, ma anche in quella italiana (e non dimentichiamo che i nostri database sono di buona qualità).

Un altro approccio a oggi poco diffuso, ma di grande rilevanza clinica, attiene alle prescrizioni concomitanti a rischio (per esempio, due farmaci che interagiscono tra di loro e possono comportare importanti eventi avversi). Anche in questo caso, in tali database sono disponibili informazioni essenziali, che possono indurre il medico a riflettere ed eventualmente la classe medica a modificare comportamenti che nel singolo caso possono sfuggire.

## SELEZIONE DALLA LETTERATURA

Elena Tragni \*

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

### Miglioramento della mortalità a lungo termine dopo infarto miocardico e aumento dell'uso di farmaci cardiovascolari dopo la dimissione

Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayr WC.

**Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis.**

J Am Coll Cardiol 2008;51(13):1247-54.

#### Contesto

La patologia coronarica è una delle principali cause di morte in età avanzata. Tuttavia, l'incidenza e la mortalità si sono ridotte negli ultimi tre decenni, presumibilmente come risultato del miglioramento nel controllo dei fattori di rischio coronarici e nell'approccio clinico. Esistono numerose evidenze a supporto dell'efficacia di statine, β-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori), bloccanti del recettore II dell'angiotensina (sartani) e antiplastrinici in pazienti con infarto miocardico (IM) e alcuni studi ne hanno mostrato il favorevole rapporto costo/efficacia.

In questo studio è stato valutato se la mortalità post-IM di pazienti anziani residenti in comunità migliori nel tempo e quanto sia influenzata dall'uso crescente di farmaci di prevenzione dopo la dimissione ospedaliera.

#### Metodi

I dati di farmacoutilizzazione del *New Jersey Pharmaceutical Assistance for the Aged and Disabled Program* (dal 1994 al 2004) e del *Pennsylvania Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly Program* (dal 1994 al 2004) sono stati accoppiati con le registrazioni complete Medicare.

Sono stati identificati i pazienti ospedalizzati (da un minimo di 3 a un massimo di 180 giorni) per IM tra l'1 gennaio 1995 e il 31 dicembre 2004 e sopravvissuti per almeno 30 giorni dalla dimissione. Essi sono stati quindi seguiti (follow-up) dal 31° giorno dopo la dimissione fino alla morte, alla perdita di eleggibilità o al termine dello studio (31 agosto 2005). Per ogni paziente, dalle cartelle cliniche sono stati ricavati età, sesso e razza. Le dia-

gnosi riportate nelle registrazioni ospedaliere ed extraospedaliere sono state impiegate per valutare la presenza di comorbilità, includendo altre indicazioni o controindicazioni per statine, β-bloccanti e ACE-inibitori/sartani nei 12 mesi precedenti la data di dimissione. Le comorbilità includevano IM pregresso, altre patologie coronariche, cerebrovascolari e vascolari periferiche, diabete, ipertensione, patologia polmonare cronica, patologia renale cronica, dialisi, tumori maligni, demenza, depressione, altri disturbi mentali, obesità e abuso di alcol.

Sono stati definiti le caratteristiche dell'IM di riferimento (durata del ricovero, eventuali interventi coronarici percutanei, di rivascolarizzazione chirurgica o infusione di agenti trombolitici) e gli indicatori per l'utilizzo di risorse sanitarie (numero di giorni di ricovero, visite mediche e rinnovo delle prescrizioni di altri farmaci). Infine, sono state raccolte le prescrizioni di statine, β-bloccanti e ACE-inibitori/sartani e antiplastrinici nei 30 giorni successivi alla dimissione ospedaliera.

Per valutare i trend di mortalità a lungo termine e il contributo dell'aumentato uso di farmaci post-IM, sono stati costruiti modelli di regressione multivariata di Cox a rischi proporzionali.

#### Risultati

Dei 21.484 pazienti identificati, 12.142 sono morti durante 74.982 anni/persona di follow-up. Le caratteristiche di questi pazienti sono riassunte in **Tab. 1**.

La mortalità a 1, 3 e 5 anni era del 20%, 41% e 57% rispettivamente. Dopo aggiustamento per variabili demografiche e comorbilità, si osservava un significativo decremento dal 1995 al 2004 (*hazard ratio*, HR, per il trend annuale: 0,97; intervallo di confidenza, IC, al 95%: 0,97-0,98), con riduzione del 3% ogni anno. L'aggiustamento per l'uso di statine, β-bloccanti e ACE-inibitori/sartani e antiplastrinici dopo la dimissione eliminava completamente l'associazione fra trend temporale e mortalità (HR: 1,00; 0,99-1,01).

I risultati suggeriscono che il miglioramento della mortalità osservato nel tempo può essere prevalentemente attribuito a un migliore utilizzo dei farmaci raccomandati dopo un IM (statine, β-bloccanti e ACE-inibitori/sartani e antiplastrinici), mentre meno pronunciato è l'impatto degli interventi coronarici percutanei (PCI).

Anche la mortalità in ospedale e quella a 30 giorni dal ricovero miglioravano nel tempo, ma questo trend si annullava dopo aggiustamento per intervento coronarico durante il ricovero, suggerendo che l'effetto del maggior ricorso a PCI si esplica prevalentemente sulla mortalità a breve termine.

\* Corrispondenza:

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

	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	p (trend)	Tutti gli anni
Popolazione totale (N)	2.697	3.123	2.518	2.278	2.158	1.953	1.773	1.809	1.715	1.460	—	21.484
Follow-up (anni)	4,6 (3,6)	4,6 (3,3)	4,4 (3,0)	4,1 (2,6)	3,7 (2,3)	3,3 (1,9)	2,9 (1,5)	2,3 (1,1)	1,7 (0,7)	1,0 (0,4)	< 0,0001	3,5 (2,7)
Età (anni)	78,7 (6,7)	79,2 (6,8)	79,3 (6,9)	79,9 (6,8)	79,8 (6,7)	80,5 (6,7)	80,2 (7,0)	80,2 (7,2)	80,3 (7,2)	80,5 (7,2)	< 0,0001	79,9 (6,9)
Uomini	28,0	28,4	27,2	27,5	27,1	25,6	26,3	27,6	27,9	28,0	0,4770	27,4
Razza (nera)	5,6	5,5	5,4	5,4	6,0	7,3	7,1	6,0	5,5	7,1	0,0122	6,0
<b>Utilizzo dei servizi sanitari</b>												
Precedente ospedalizzazione	40,5	34,5	34,6	34,9	35,0	34,6	34,0	35,7	34,3	33,8	0,0010	35,4
N. di visite mediche	10,1 (6,6)	9,6 (6,9)	9,7 (6,9)	10,2 (7,0)	9,9 (7,2)	10,2 (7,8)	9,8 (6,9)	10,5 (7,8)	10,5 (7,9)	10,5 (8,5)	< 0,0001	10,1 (7,3)
N. di farmaci	9,4 (5,5)	9,3 (5,4)	9,9 (5,8)	10,0 (5,6)	10,4 (5,9)	10,7 (6,1)	11,1 (6,3)	11,1 (6,0)	11,2 (5,9)	11,6 (6,2)	< 0,0001	10,3 (5,9)
Punteggio di comorbilità di Charlson	2,6 (2,2)	2,4 (2,0)	2,5 (2,1)	2,6 (2,1)	2,7 (2,1)	2,7 (2,2)	2,7 (2,1)	2,9 (2,2)	2,8 (2,1)	2,7 (2,1)	< 0,0001	—
<b>Procedure durante il ricovero per IM</b>												
Angiografia, incluso PCI	34,6	39,1	40,5	43,1	43,8	44,4	49,6	52,1	53,4	53,0	< 0,0001	44,1
Solo angiografia	21,3	23,2	24,8	23,2	24,0	23,6	24,4	25,8	24,6	22,5	0,0332	23,6
PTCA	13,2	15,8	15,6	19,6	19,5	20,5	24,7	25,8	28,3	30,3	< 0,0001	20,2
Stent	1,9	6,2	9,6	15,5	17,1	18,8	22,8	24,3	26,8	29,0	< 0,0001	15,4
Rivascolarizzazione chirurgica	7,2	8,4	8,8	7,8	7,9	7,6	7,1	7,8	7,1	6,4	0,0468	7,7
Terapia trombolitica	2,0	2,2	1,9	1,6	1,5	1,6	1,2	1,0	1,1	1,2	< 0,0001	1,6
Durata del ricovero	11,1 (7,4)	10,8 (7,4)	10,6 (7,9)	9,7 (6,2)	9,6 (6,6)	9,6 (7,2)	9,3 (7,1)	9,2 (6,6)	9,2 (6,8)	9,0 (7,2)	< 0,0001	10,0 (7,1)
<b>Diagnosi precedente</b>												
Malattia coronarica	65,7	63,0	61,7	62,6	64,5	62,5	59,8	61,5	60,5	57,1	< 0,0001	62,2
IM pregresso	9,4	6,4	5,9	5,6	6,8	7,4	7,8	6,3	8,1	9,4	0,1990	7,2
Fibrillazione atriale	29,6	30,4	32,0	31,9	33,3	33,8	34,6	34,1	35,3	33,4	< 0,0001	32,5
Aneurisma aortico	3,7	4,1	3,1	3,8	3,4	5,3	3,8	4,4	5,5	5,1	0,0003	4,1
Vasculopatia periferica	23,7	22,6	25,1	25,6	26,2	27,3	27,9	27,1	28,6	27,4	< 0,0001	25,8
Ipertensione	66,4	68,2	70,1	71,7	72,3	74,9	78,6	80,2	83,8	82,1	< 0,0001	73,6
Malattia cerebrovascolare	29,4	29,0	29,2	29,5	31,8	34,0	35,0	33,9	35,2	34,7	< 0,0001	31,7
Insufficienza cardiaca	65,3	64,5	65,4	66,3	66,6	66,4	64,6	66,7	66,2	63,4	0,8278	65,5
Diabete	46,2	42,9	45,1	45,3	46,6	45,1	47,1	47,9	50,1	49,3	< 0,0001	46,2
Patologia polmonare cronica	36,7	36,0	37,5	39,2	41,9	39,0	38,9	43,0	41,9	41,0	< 0,0001	39,1
Patologia renale cronica	14,5	13,5	15,3	15,9	16,0	18,1	17,5	19,6	22,6	22,9	< 0,0001	17,0
Dialisi	1,8	1,4	2,0	2,0	1,9	2,7	2,5	2,4	2,2	2,1	0,0066	2,0
Artrite reumatoide	3,2	3,4	3,8	5,1	4,6	3,8	4,1	4,4	4,4	3,6	0,0723	4,0
Osteoartrite	34,0	33,4	35,2	36,3	36,1	39,3	39,6	39,2	40,8	38,2	< 0,0001	36,7
Cancro	20,2	19,1	19,5	19,5	19,6	20,7	21,6	23,3	21,5	19,5	0,0141	20,3
Demenza	7,5	7,5	7,3	7,8	9,4	10,3	11,4	10,9	12,5	12,9	< 0,0001	9,3
Depressione	12,5	12,2	12,7	14,1	15,1	17,1	17,4	16,5	19,3	20,4	< 0,0001	15,2
<b>Uso di farmaci cardiovascolari post-IM</b>												
Statine	7,6	9,9	16,3	22,2	27,7	31,9	39,3	45,4	48,2	50,7	< 0,0001	26,7
β-bloccanti	41,5	45,7	50,5	56,8	59,7	62,7	66,9	67,8	71,3	71,6	< 0,0001	57,3
ACE-inibitori/sartani	39,2	41,0	42,0	45,3	44,4	43,1	45,4	47,2	49,7	50,0	< 0,0001	44,1
Antipiastinici	2,6	7,9	12,3	19,6	26,8	26,6	37,6	44,7	49,2	50,9	< 0,0001	24,4

I valori rappresentano percentuali per le variabili categoriali e medie (deviazione standard) per quelle continue.

Legenda: PCI = intervento coronarico percutaneo; PTCA = angioplastica coronaria transluminale percutanea.

**Tabella 1** Caratteristiche dei 21.484 pazienti con IM sopravvissuti per più di 30 giorni dopo la dimissione, per anno solare

## Commento

Negli ultimi 50 anni sono stati compiuti molti progressi nel trattamento delle patologie coronariche acute e croniche. Un'analisi dal *Framingham Heart Study* ha mostrato un decremento del 59% nei tassi di mortalità per cardiopatia coronarica (CHD) dal 1950 al 1999 e, solo negli ultimi 20 anni, i tassi di mortalità aggiustati per età negli Stati Uniti sono scesi del 43%. Questo calo è stato alimentato da una sostanziale riduzione nella prevalenza dei principali fattori di rischio cardiovascolare (fumo di sigaretta, ipercolesterolemia, ipertensione) e dalla notevole implementazione delle terapie basate sull'evidenza. Sebbene vi sia stata una considerevole evoluzione delle procedure di rivascolarizzazione miocardica (PCI), solo il 5% della riduzione della mortalità per CHD tra il 1980 e il 2000, nei pazienti con angina cronica, può essere attribuito a tali interventi.

Gli anziani sono un gruppo ad alto rischio, soggetto al "paradosso del trattamento-rischio": tendono a ricevere trattamenti preventivi meno aggressivi rispetto ai pazienti giovani, a rischio più basso. Le attuali linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) di pratica clinica per il trattamento della sindrome coronarica acuta (ACS) non hanno modificato le raccomandazioni terapeutiche basate sull'età,

tranne che per l'esortazione a un'appropriata stratificazione del rischio, attenzione alle comorbidità e accuratezza nel dosaggio farmacologico negli anziani. Tuttavia, Alexander *et al.* hanno dimostrato che l'uso di molte terapie raccomandate in età avanzata è significativamente più basso che nei giovani. Sebbene la mortalità intraospedaliera e i tassi di complicazioni aumentino con l'età, i pazienti di età > 65 anni che ricevevano le terapie raccomandate dalle linee guida ACC/AHA mostravano una mortalità significativamente più bassa. Dati simili, ricavati dal *Global Registry of Acute Coronary Events* (GRACE), hanno riportato un ridotto impiego delle terapie raccomandate nei pazienti anziani.

Setoguchi *et al.* hanno evidenziato come la riduzione della mortalità a lungo termine in seguito a IM sia per lo più conseguenza del migliore utilizzo delle terapie cardiovascolari raccomandate, mentre le procedure chirurgiche migliorerebbero soprattutto gli esiti a breve termine. Che cosa aggiungono questi dati a quanto già noto sull'importanza di una terapia ottimale per ridurre gli eventi in pazienti con CHD? Molti studi osservazionali hanno mostrato un'aumentata sopravvivenza post-IM negli ultimi 30 anni, e questo è certamente un effetto multifattoriale. Più recentemente, i dati di trial randomizzati che confrontavano la terapia medica ottimale (raccomandata)

con gli interventi di PCI in pazienti con ACS e angina stabile cronica hanno sottolineato le potenzialità della prevenzione secondaria nella riduzione degli eventi cardiovascolari. I risultati provocatori di Setoguchi *et al.* estendono l'osservazione di Ford *et al.* sul fatto che il contributo predominante alla riduzione della mortalità per CHD è fornito dall'attuazione della prevenzione secondaria basata sull'evidenza e supportano il valore della terapia farmacologica in un'ampia coorte di pazienti anziani.

In conclusione, i risultati dello studio presentato sono convincenti e coerenti con un consistente corpo di evidenze scientifiche che avvalorano l'importanza delle terapie raccomandate in prevenzione secondaria nella riduzione della mortalità a lungo termine e di eventi ricorrenti in pazienti con CHD. Questo dovrebbe motivare i medici a evitare il "paradosso trattamento-rischio" e ad applicare le strategie preventive basate sull'evidenza tanto nei pazienti con CHD anziani e ad alto rischio quanto su quelli giovani a basso rischio.

Boden WE, Maron DJ.

#### **Reducing post-myocardial infarction mortality in the elderly: the power and promise of secondary prevention.**

J Am Coll Cardiol 2008;51(13):1255-7.

## **Costi economici del diabete di tipo 2 negli Stati Uniti nel 2007**

American Diabetes Association.

#### **Economic costs of diabetes in the US in 2007.**

Diabetes Care 2008;31(3):596-615.

### **Contesto e obiettivi**

La prevalenza del diabete mellito di tipo 2 (DM) è in continua crescita, con una prevalenza di 17,5 milioni solo negli Stati Uniti. Ricerche precedenti, che hanno determinato il costo elevato del DM in termini di ricadute economiche e sociali, si sono rivelate importanti nei dibattiti di politica sanitaria su questa patologia e nella scelta di strategie cliniche e "regolamentative". La conoscenza dei costi derivanti dal DM migliora la comprensione dell'importanza di finalizzare le cure sanitarie verso strategie di prevenzione.

Questa pubblicazione dell'American Diabetes Association (ADA), aggiornata al 2008, discute vari argomenti: la continua crescita della prevalenza del DM; le modificazioni nella pratica clinica, nelle tecnologie e nei costi per trattare le persone diabetiche; il miglioramento delle fonti dei dati e dei metodi per stimare l'impatto economico e sociale della malattia.

### **Disegno dello studio e metodi**

Lo studio ha utilizzato un approccio basato sulla prevalenza che ha combinato in un modello di costi del DM i dati demografici della popolazione statunitense nel 2007 con i tassi di prevalenza del DM e altri dati epidemiologi-

ci, sanitari ed economici. L'uso di risorse sanitarie e i costi medici associati sono stati analizzati per età, sesso, tipo di condizione medica e categoria di risorsa sanitaria impiegata.

Le fonti dei dati comprendevano indagini nazionali e database di richieste di rimborso alle assicurazioni per prestazioni sanitarie, riferiti a 16,3 milioni di persone nel 2006.

### **Risultati**

Nel 2007 le spese totali stimate per il DM hanno raggiunto la cifra di 174 miliardi di dollari, comprendenti 116 miliardi di dollari per spese mediche in eccesso e 58 miliardi per ridotta produttività nazionale. I costi medici attribuiti al DM erano così ripartiti: 27 miliardi in cure per trattare direttamente la malattia, 58 miliardi per trattare la porzione di complicazioni croniche DM-correlate e 31 miliardi per costi medici generali in eccesso. Le componenti più rilevanti nell'ambito delle spese mediche attribuite al DM erano: cura del paziente ospedalizzato (50% del totale), forniture e medicazioni (12%), prescrizioni mirate per trattare le complicazioni (11%), visite dal medico di Medicina Generale (9%).

Le persone affette da DM sostengono una spesa media annua di 11.744 dollari, di cui 6.649 sono attribuibili alla malattia. Questi individui spendono mediamente 2,3 volte in più di quanto farebbero se non fossero diabetici. Per le categorie di costi analizzate, più di 1 dollaro su 5 spesi per la salute negli Stati Uniti viene impiegato per curare una persona a cui è stato diagnosticato il DM, mentre 1 dollaro su 10 è attribuito alla malattia.

I costi indiretti derivano, invece, da un aumentato assenteismo (2,6 miliardi di dollari) e una ridotta produttività (20,0 miliardi) nella popolazione che lavora, da una diminuita produttività tra coloro che non fanno parte della forza lavorativa (0,8 miliardi), dalla disoccupazione per disabilità correlata alla malattia (7,9 miliardi) e dalla capacità produttiva persa per mortalità precoce (26,9 miliardi).

### **Conclusioni**

Nel 2007, il DM è costato agli Stati Uniti, secondo una nuova stima, 174 miliardi di dollari. L'onere della malattia ricade su tutti i settori della società: premi assicurativi più alti pagati dai datori di lavoro e dai dipendenti, entrate ridotte a causa di una perdita di produttività, ridotta qualità di vita per le persone malate e i loro familiari e amici.

Poiché il rischio di sviluppare malattie croniche aumenta con l'età, ci si attende che l'invecchiamento della popolazione determinerà un sostanziale incremento del numero di persone con DM, anche se i fattori di rischio continuano a rimanere immodificati. Secondo stime dello US Census Bureau, gli ultrasessantacinquenni passeranno dal 12,4% del 2003 al 19,7% nel 2030. Uno studio recente ha previsto che la prevalenza di DM diagnosticato raddoppierà dal 2005 al 2050 (dal 5,6% al 12%).

Uno studio americano longitudinale, rappresentativo della popolazione, ha dimostrato che gli anziani con nuova diagnosi di DM sperimenteranno un tasso molto più alto di complicazioni negli anni successivi alla diagnosi rispetto

ai loro coetanei senza la malattia, con pesanti conseguenze sia a livello individuale sia sul sistema sanitario.

### Commento

Le stime dei costi riportate nel presente lavoro sono conservative per molteplici ragioni:

- nell'analisi non è stato considerato se il DM sia associato o no a un uso aumentato di farmaci da banco e a un tasso maggiore di visite oculistiche e dentistiche, a causa della scarsa disponibilità di dati relativi. Dalle stime dei costi sono state omesse anche le spese per programmi di prevenzione mirati alla gestione del DM, progetti di ricerca e attività amministrative. Se una quota di tali spese venisse attribuita al DM, il costo nazionale della malattia sarebbe miliardi di dollari più alto rispetto alle stime qui presentate;
- le analisi effettuate si basano sull'assunzione che le persone con DM non diagnosticato non debbano sostenere costi medici e costi indiretti in eccesso attribuiti al DM stesso. Il fatto che i pazienti diabetici presentino già complicazioni alla diagnosi suggerisce che i costi correlati al DM siano presenti anche prima di tale evento. Queste persone potrebbero essere meno inclini a ricercare attenzione medica, determinando un ritardo nel riconoscimento della malattia. Se, comunque, vi fossero costi medici DM-correlati anche in questi soggetti, pari al 10, 20 o 30% di quelli dei pazienti con DM diagnosticato, il costo totale nazionale diventerebbe più alto rispettivamente di 7, 13 o 20 miliardi di dollari rispetto a quanto suggeriscono le stime;
- le stime relative alla perdita di produttività escludono quella che si verifica nei membri della famiglia del paziente e sono comunque in difetto a causa di fattori associati alla disponibilità di informazioni complete riguardo ai pensionamenti anticipati, ai diminuiti ricavi per calo di produttività che non si traducono in mancato lavoro e all'accertamento delle disabilità conseguenti alla malattia, che si ripercuotono sull'attività lavorativa.

I risultati dello studio dimostrano che il peso del DM e delle sue complicazioni sull'individuo e sul sistema sanitario è significativo. Molti di questi costi sono evitabili mediante il miglioramento delle abitudini alimentari e dell'attività fisica, le iniziative di prevenzione volte a ridurre la prevalenza della malattia e le sue comorbilità e il progresso nella cura delle persone dietiche per ritardare l'insorgenza di complicazioni.

Una migliore comprensione dei costi economici del DM e dei principali determinanti di tali costi contribuisce a informare e motivare le decisioni di politica sanitaria e a ridurre le risorse che la nazione deve spendere per questa malattia.

I dati citati, pur non essendo direttamente trasferibili alla realtà italiana, suonano come un campanello d'allarme, soprattutto in previsione dell'aumento esponenziale dell'incidenza del DM che si verificherà nei prossimi decenni. L'Osservatorio ARNO Diabete [Analisi di dieci anni di prescrizioni. Rapporto 2007. Vol. XI. CINECA-SISS – Sistemi Informativi e Servizi per la Sanità] riporta che in Ita-

lia ogni persona con DM costa mediamente al Servizio Sanitario Nazionale (SSN) 2.589 euro l'anno per i soli costi diretti della patologia. Da tale importo sono escluse le spese associate dalla fornitura di materiale per l'autocontrollo e per la somministrazione dell'insulina. Questo valore corrisponde al 54% in più di quanto il SSN spende per ogni persona senza DM di pari sesso, età e seguita dallo stesso medico di Medicina Generale.

Il costo totale è così ripartito: 32% per l'assistenza farmaceutica, 49% per i *Diagnosis-Related Group* (DRG) derivanti dai ricoveri ospedalieri, 19% per l'assistenza ambulatoriale. Il solo costo dell'assistenza farmaceutica è dell'81% superiore nei soggetti con DM rispetto ai non diabetici, mentre quello dei ricoveri è del 43% superiore. La spesa per farmaci, al di fuori di quelli utilizzati per trattare l'iperglicemia, è superiore del 56% nei diabetici rispetto ai non diabetici (656 euro l'anno vs 454 euro), dal momento che le persone con DM risultano sia più frequentemente sia più intensamente trattate. I ricoveri ospedalieri costituiscono la prima fonte di spesa sanitaria nelle persone con DM e sono quasi tutti motivati dalla comparsa o dall'aggravamento di complicanze del DM.

### Il pattern di utilizzo degli antinfiammatori non steroidei

Fosbøl EL, Gislason GH, Jacobsen S, et al.

**The pattern of use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) from 1997 to 2005: a nationwide study on 4.6 million people.**

Pharmacoepidemiol Drug Saf 2008 Mar 28.  
[Epub ahead of print]

### Contesto

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono stati oggetto di discussione in seguito alla pubblicazione di numerosi trial randomizzati e studi osservazionali che suggerivano un'associazione tra questi farmaci e un aumento del rischio cardiovascolare. Tuttavia non sono mai state condotte caratterizzazioni, su scala nazionale, degli utilizzatori di FANS atte a favorire l'identificazione di sottogruppi in cui è presente un rischio associato all'esposizione ai farmaci non necessario. Ciò è particolarmente importante se si considera che i trial clinici randomizzati spesso escludono le persone con un profilo di rischio cardiovascolare aumentato, pertanto sono soggetti a bias di selezione e forniscono un quadro non corretto del rischio nella popolazione non selezionata. Uno studio di farmacoutilizzazione può anche verificare se vengono normalmente impiegate le dosi di FANS definite dalla *evidence based medicine* e se vengono prescritti uno o più principi attivi allo stesso tempo, aumentando il rischio di effetti indesiderati e di interazioni farmacologiche.

### Obiettivi

Obiettivo dello studio era la descrizione del profilo d'uso dei FANS nella popolazione danese.

## Metodi

Tutti i cittadini della Danimarca di età > 10 anni al gennaio 1997 sono stati inclusi nello studio. È stato utilizzato il registro delle prescrizioni nazionali, per identificare tutte le prescrizioni di FANS effettuate fino al 2005. Mediante *record-linkage* individuale a registri nazionali, sono state acquisite informazioni riguardanti ospedalizzazioni, comorbilità, farmacoterapie concomitanti e fattori socioeconomici.

## Risultati

La popolazione era costituita da 4.614.807 soggetti, di cui 2.663.706 (57,8%) avevano almeno una prescrizione di FANS dal 1997 al 2005 (**Fig. 1**). Ibuprofene e diclofenac erano i farmaci più frequentemente prescritti tra i FANS non selettivi, mentre rofecoxib e celecoxib erano i coxib (inibitori selettivi della ciclossigenasi-2) più usati. L'utilizzo era simile nelle diverse classi di età. Sesso femminile e invecchiamento erano associati a un uso aumentato di FANS.

I fattori che predicevano l'ampio uso di questi farmaci erano: la malattia reumatica (*odds ratio*, OR: 1,79; IC al 95%; 1,69-1,90); agenti antigottosi (allopurinolo) (OR 2,54; 2,44-2,64) e altri farmaci antidolorifici (OR 3,27; 3,23-3,31). I FANS erano più spesso prescritti per un preciso intervallo di trattamento e per brevi periodi (ran-

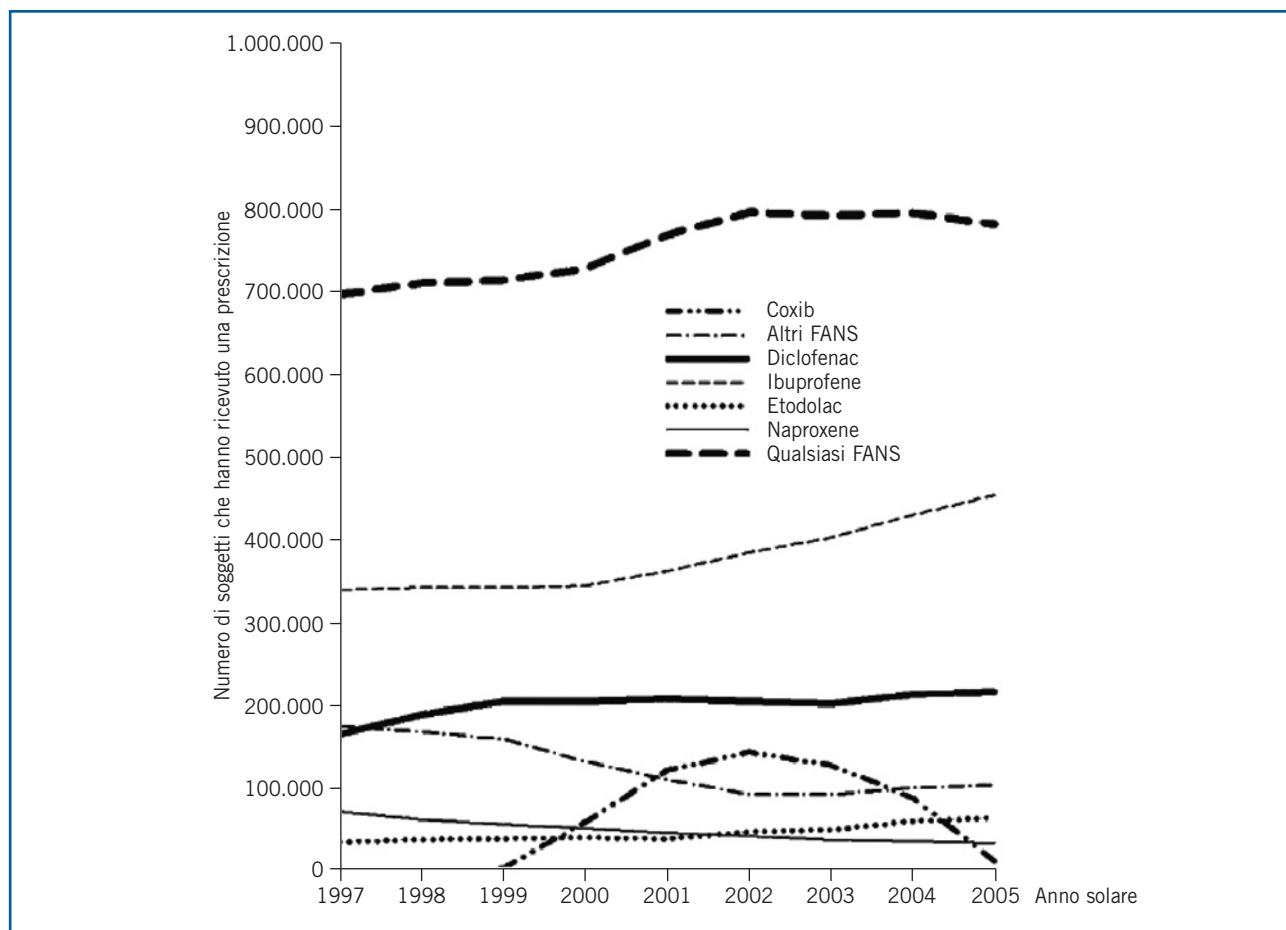
ge interquartile complessivo, IQR: 9-66 giorni). Alte dosi di FANS erano prescritte a una quota relativamente ampia della popolazione (dall'8,9% per etodolac al 19,5% per celecoxib) e 54.373 prescrizioni (2,0%) riguardavano la coprescrizione di almeno due FANS.

## Conclusioni

I risultati descrivono un ampio utilizzo di FANS in Danimarca in tutte le classi di età. A ricevere prescrizioni di questi farmaci sono per lo più donne e persone di età avanzata; una quota decisamente cospicua di soggetti assume dosi elevate; tutte le molecole della classe, ma in particolare i coxib, sono impiegati da persone a maggior rischio di effetti collaterali, rischio supportato da età, presenza di comorbilità e farmacoterapia concomitante. Gli autori sottolineano che sarà necessario condurre ulteriori ricerche finalizzate alla valutazione, su scala nazionale, del rischio globale associato, anche in considerazione dell'evidenza che l'assunzione di FANS aumenta il rischio cardiovascolare.

## Commento

Non è possibile estrapolare direttamente i risultati ottenuti in Danimarca alla realtà italiana, dove finora non sono stati condotti studi di farmacoutilizzazione su scala nazionale. Sono tuttavia descritte in letteratura situazio-



**Figura 1** Andamento temporale delle prescrizioni di farmaci antinfiammatori non steroidei

ni locali (si vedano gli articoli di Alacqua *et al.* e Motola *et al.* riportati di seguito) che evidenziano un pattern d'uso dei FANS non sempre appropriato e una conoscenza limitata delle caratteristiche farmacocinetiche, delle proprietà farmacologiche e del profilo di sicurezza di questi farmaci da parte della classe medica.

Molti FANS sono inoltre disponibili come farmaci da banco (*Over the Counter*, OTC) e il loro impiego sfugge completamente a questo tipo di indagini osservazionali. Una survey condotta negli Stati Uniti, dove tutte le prescrizioni sono registrate dai sistemi assicurativi, ha dimostrato che oltre l'80% degli adulti assume almeno un OTC la settimana e che il 25% ne assume almeno 5. Il ricorso di analgesici OTC in forma cronica è abbastanza diffuso negli anziani. Inoltre, circa il 50% degli americani adulti, classificati ad alto rischio cardiovascolare, assume acido acetilsalicilico (ASA) a basse dosi a scopo profilattico. Molti pazienti non sono consci del potenziale rischio (eventi avversi e interazioni) a cui vanno incontro in seguito a un uso inappropriate dei FANS. Dovrebbero quindi ricevere dal proprio medico o dal farmacista informazioni adeguate per un loro utilizzo sicuro e appropriato.

### La realtà italiana

Obiettivo di questo studio era confrontare il trend di utilizzo dei FANS e di altri analgesici per l'osteoartrite (OA) prima e dopo il ritiro di rofecoxib nella Medicina Generale italiana.

Sono stati reclutati 97 medici di Medicina Generale attraverso il database della ASL Caserta 1. Sono quindi state calcolate la prevalenza (Fig. 2) e l'incidenza d'uso di ciascun farmaco in studio nell'ambito di un anno prima (periodo I) e un anno dopo (periodo II) il ritiro del rofecoxib. La prevalenza a un anno dell'impiego di FANS non selettivi e preferenziali non si è modificata sensibilmente dopo il ritiro, mentre l'utilizzo dei coxib è crollato dal 4,4% (IC al 95%: 4,2-4,5%) nel periodo I all'1,6% nel periodo II. Gli oppioidi deboli venivano usati per lo 0,4% (0,3-

0,5%) nel periodo II, dopo l'introduzione del rimborso nel dicembre 2004.

Anche l'incidenza a un anno dei coxib è diminuita dal 31,3% (30,2-32,4%) nel periodo I all'8,7% (8,1-9,2%) nel periodo II. La scomparsa dal mercato dei rofecoxib era associata alla sostituzione di tale farmaco con molecole di nuova commercializzazione, quali dexibuprofene e aceclofenac, e al decremento della prescrizione di nimesulide. Questi risultati mettono in luce una carenza di conoscenze da parte dei medici prescrittori riguardo alla gestione del dolore correlato a OA e dovrebbero, quindi, stimolare le autorità sanitarie a pianificare strategie educative in tale ambito.

Alacqua M, Trifirò G, Cavagna L, et al.

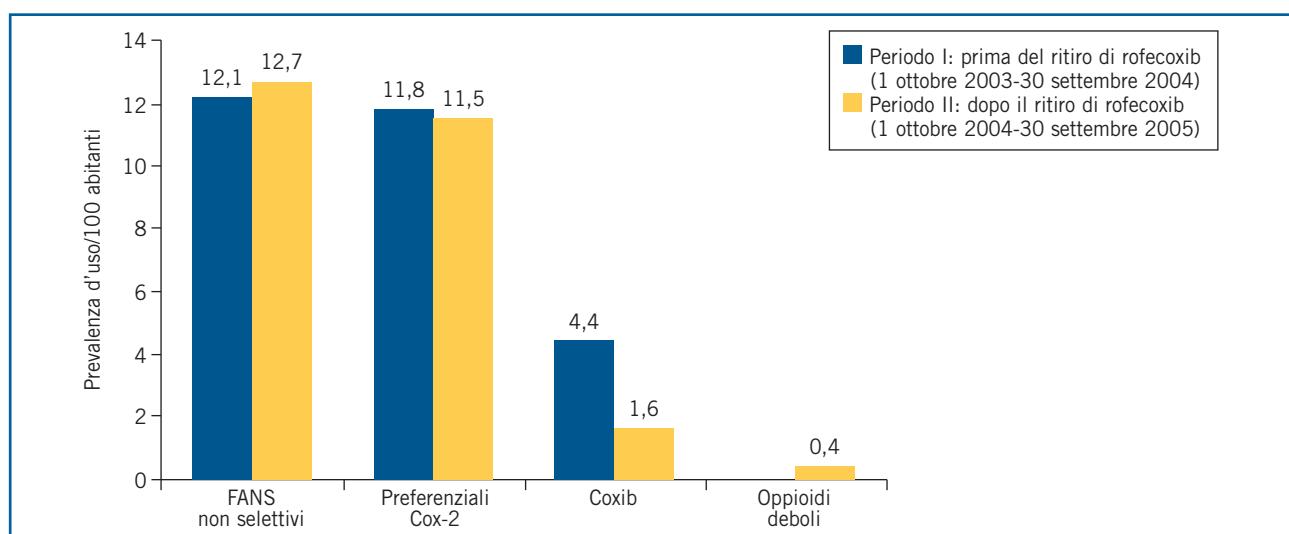
**Prescribing pattern of drugs in the treatment of osteoarthritis in Italian general practice: the effect of rofecoxib withdrawal.**

Arthritis Rheum 2008;59(4):568-74.

**Contesto** I FANS sono tra i farmaci più usati nei Paesi sviluppati. Le principali reazioni avverse a loro carico coinvolgono il tratto gastrointestinale superiore e possono essere pericolose per la vita. Una conoscenza dettagliata del profilo d'impiego dei FANS potrebbe aiutare i medici a consigliarne un uso appropriato e sicuro.

**Obiettivi** Valutare la prevalenza e il pattern d'impiego dei FANS nella popolazione generale e definire le principali caratteristiche degli utilizzatori di questi farmaci.

**Metodi** Tra marzo e settembre 2002 è stato somministrato un questionario a un campione randomizzato (N = 3.250), stratificato per sesso ed età e rappresentativo della popolazione italiana adulta. Il questionario era suddiviso in tre parti riguardanti: informazioni sociodemografiche, sintomi/malattie, farmaci assunti nel corso della settimana precedente e indicazioni corrispondenti. È stata effettuata un'analisi statistica di regressione logistica.



**Figura 2** Prevalenza d'uso per 100 abitanti di differenti tipi di farmaci esaminati, stratificati per il periodo di studio

**Risultati** Dei 2.738 soggetti che hanno compilato il questionario, il 65% aveva assunto almeno un farmaco nella settimana precedente e, tra questi, il 35% aveva usato un FANS (N = 633) (**Tab. 2**). Tra gli utilizzatori, il 20% aveva un'età pari a circa 65 anni e il 18% li assumeva cronicamente (assunzione giornaliera o frequente per più di 6 mesi). L'uso di FANS era significativamente superiore nelle donne, sia in cronico sia totale, e aumentava con l'età. Tra i FANS, nimesulide era il composto più impiegato (35%), seguito da ASA (14%) e ibuprofene (11%) (**Tab. 3**). Le principali motivazioni erano: mal di testa (25%), dolore osteoarticolare (19%), dolore non specificato (15%) e OA (9%). Più del 50% di tutti i FANS veniva prescritto dal medico (generalista, specialista, ospedaliero), mentre nel 44% circa dei casi era autoprescritto o acquistato su consiglio del farmacista, di parenti/amici ecc.

**Conclusioni** Questo studio conferma che i FANS sono ampiamente utilizzati in Italia e che, nella maggioranza dei casi, l'uso è in accordo con le indicazioni approvate. Tuttavia, il vasto, e spesso cronico, impiego da parte degli anziani, così come l'alta frequenza di autotrattamento, richiedono un livello più alto di attenzione da parte di tutti i medici.

Motola D, Vaccheri A, Silvani MC, et al.  
**Pattern of NSAID use in the Italian general population: a questionnaire-based survey.**  
 Eur J Clin Pharmacol 2004;60(10):731-8.

## Compliance e persistenza alla terapia per l'osteoporosi

Silverman SL, Gold DT.

**Compliance and persistence with osteoporosis therapies.**  
 Curr Rheumatol Rep 2008;10(2):118-22.

### Introduzione

Nelle malattie croniche, come l'osteoporosi, la scarsa compliance alla terapia è frequente. L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha recentemente sottolineato l'entità del problema: nei pazienti trattati si osserva mediamente il 50% di aderenza e persistenza [1]. Il fenomeno è condizionato dal fatto che la malattia, prima dell'occorrenza di una frattura, è asintomatica; come conseguenze, si osservano un maggiore utilizzo dei servizi sanitari, complicanze cliniche e innalzamento dei costi.

Età (anni)	Uomini			Donne			Uomini e donne		
	N.	Tutti gli utilizzatori (%)	Utilizzatori cronici (%)	N.	Tutti gli utilizzatori (%)	Utilizzatori cronici (%)	N.	Tutti gli utilizzatori (%)	Utilizzatori cronici (%)
18-34	409	19,1 (15,3-23,2)	1,5 (0,5-3,1)	351	28,8 (24,1-33,8)	2,8 (1,3-5,1)	760	23,6 (20,5-26,7)	2,1 (1,2-3,3)
35-49	366	21,3 (17,2-25,8)	4,6 (2,7-7,3)	384	29,7 (2,1-34,5)	5,5 (3,4-8,2)	750	25,6 (22,5-28,8)	5,1 (3,6-6,8)
50-64	273	20,5 (15,8-25,8)	4,8 (2,5-8,0)	333	24,6 (20,0-29,6)	4,2 (2,3-6,9)	606	22,8 (19,4-26,3)	4,5 (2,9-6,4)
≥ 65	263	15,2 (11,1-20,1)	3,0 (1,3-5,9)	359	23,4 (19,1-28,1)	7,0 (4,5-10,1)	622	19,9 (16,8-23,2)	5,3 (3,6-7,3)
Totali	1.311	19,2 (17,0-21,4)	3,4 (2,4-4,4)	1.427	26,7 (24,4-29,1)	4,9 (3,8-6,1)	2.738	23,1 (21,5-24,7)	4,2 (3,4-5,0)

**Tabella 2** Prevalenza dell'uso di FANS nella settimana precedente la somministrazione del questionario per sesso ed età (tra parentesi: intervallo di confidenza al 95%)

Codice ATC	Principio attivo	Uso complessivo			Uso cronico		
		Ordine	N.	(%)	Ordine	N.	(%)
M01AX17	Nimesulide	1	266	35,1	1	43	29,3
N02BA01	Acido acetilsalicilico	2	107	14,1	2	20	13,6
M01AE01	Ibuprofene	3	86	11,4	3	19	12,9
M01AB05	Diclofenac	4	47	6,2	5	10	6,8
M01AE03	Ketoprofene	5	45	5,9	8	6	4,1
N02BB02	Metamizolo	6	43	5,7	4	11	7,5
M01AE02	Naproxene	7	37	4,9	9	5	3,4
M01AC01	Piroxicam	8	23	3,0	6	8	5,4
M01AH01	Celecoxib	9	21	2,8	7	6	4,1
M01AH02	Rofecoxib	10	17	2,2	10	3	2,0
M01AB15	Ketorolac	11	10	1,3	16	1	0,7
M01AC06	Meloxicam	12	7	0,9	14	2	1,4
M01AE09	Flurbiprofene	13	6	0,8	15	1	0,7
M01AX22	Morniflumato	14	6	0,8	18	1	0,7
M01AB01	Indometacina	15	6	0,8	22	1	0,7
M01AE17	Dexketoprofene	16	4	0,5	17	1	0,7
M01AX05	Glucosamina	17	4	0,5	13	2	1,4
M01AB	Amtolmetina guacile	18	3	0,4	—	—	—
M01AE53	Ketoprofene + sucralfato	19	3	0,4	—	—	—
M01AB55	Diclofenac + misoprostolo	20	3	0,4	11	2	1,4
	Altri		13	1,7		5	3,4

**Tabella 3** Elenco dei FANS usati nello studio

## Definizioni

Questa review utilizza le definizioni dell'International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) per la persistenza e la compliance [2]. La persistenza è definita come "il tempo dall'inizio della terapia alla sua interruzione", cioè la durata del trattamento senza intervalli inaccettabili tra prescrizioni successive (gli studi non concordano sulla durata massima di un intervallo ammissibile). La compliance (termine preferito ad "aderenza"), definita come "la misura di quanto il paziente agisce rispettando l'intervallo tra le prescrizioni e la posologia", è ottenuta calcolando il "rapporto di possesso del medicinale" (*Medication Possession Ratio*, MPR), cioè il rapporto tra i giorni coperti dal farmaco acquistato e la durata del periodo di osservazione.

## Terapia settimanale e giornaliera con bifosfonati

Attualmente i bifosfonati costituiscono la classe d'elezione per il trattamento dell'osteoporosi in menopausa, con efficacia dimostrata nel prevenire le fratture vertebrali, non vertebrali e d'anca. La Food and Drug Administration ha approvato quattro bifosfonati: alendronato, ibandronato, risendronato e acido zoledronico.

I bifosfonati orali sono disponibili a dosaggi giornalieri (alendronato e risendronato), settimanali (alendronato e risendronato) o mensili (ibandronato 1 volta al mese o risendronato 2 giorni consecutivi al mese); inoltre esiste la possibilità della somministrazione endovenosa.

In un'analisi condotta su sei database retrospettivi [3-8], il MPR medio era notevolmente più alto per la terapia settimanale (0,58-0,76) vs quella giornaliera (0,46-0,64). Le pazienti che assumevano bifosfonati una volta alla settimana mostravano una migliore persistenza (durata della persistenza: 194-569 giorni; persistenti: 35,7-69,7%) rispetto all'assunzione quotidiana (durata della persistenza: 134-208 giorni; persistenti: 26,1-55,7%). Tutti gli studi che avevano esaminato il problema hanno portato alle stesse conclusioni.

## Persistenza alla terapia con bifosfonati: settimanale vs mensile

Silverman *et al.* [9] hanno valutato la persistenza in terapia in pazienti che ricevevano ibandronato 1 volta al mese o bifosfonati 1 volta la settimana, utilizzando i dati relativi a un periodo di 12 mesi di due ampi database amministrativi. Le donne alle quali veniva prescritta la terapia mensile con ibandronato erano più persistenti di quelle che assumevano settimanalmente i bifosfonati; a 12 mesi, la persistenza era del 36% per la terapia mensile in entrambi i database e del 25-27% per la terapia settimanale.

Lo studio PERSIST (*Persistence Study of Ibandronate versus Alendronate*) [10] ha confrontato la persistenza nel trattamento mensile con ibandronato e in quello, corredato da un programma di supporto, con alendronato ogni 7 giorni. I ricercatori hanno osservato una differenza del 47% nella proporzione di pazienti persistenti a ibandronato rispetto ad alendronato.

Studi recenti non hanno tuttavia evidenziato miglioramenti della persistenza nel caso di terapie mensili. Gold *et al.* [11] hanno osservato una persistenza significativamente più alta in uomini trattati con risendronato settimanalmente vs pazienti in terapia mensile con ibandronato (144 vs 100 giorni;  $p < 0,0001$ ) in 6 mesi. Weiss *et al.* [12] hanno analizzato retrospettivamente 12 mesi di prescrizioni a 165.000 donne di almeno 50 anni di età e nuove utilizzatrici della terapia: la persistenza era migliore con alendronato settimanale (116 giorni) e risendronato (113 giorni) che con ibandronato mensile (98 giorni) ( $p < 0,0001$ ).

## Limiti dei database

Le informazioni ricavate dai database dei pazienti presentano numerosi vantaggi, ma anche alcuni inevitabili limiti [13-15]. I dati sono ottenuti in un ambito clinico non controllato, rappresentativo del contesto reale, ma molto lontano da quello dei trial clinici. A seconda dell'atteggiamento del medico nei confronti dei diversi farmaci, i pazienti possono essere indirizzati verso certe terapie e ciò può tradursi in tassi di discontinuità notevolmente diversi [15]. Poiché i dati sono raccolti principalmente a scopo amministrativo, nella registrazione di alcune informazioni vi possono essere errori che portano a sovrastimare o a sottostimare persistenza e compliance. Inoltre, i dati non tengono conto dei campioni gratuiti di medicinali che vengono dispensati dal medico in ambulatorio e che possono influire sui tempi di rinnovo delle prescrizioni. I soggetti che cambiano medico, piano terapeutico o farmaco potrebbero risultare non persistenti. Inoltre, i pazienti colpiti da fratture possono ricevere i farmaci in ospedale o in strutture di riabilitazione [14]. Tuttavia, sono poche le alternative a questi database quando una ricerca richiede l'analisi di dati longitudinali di un ampio campione per uno specifico periodo di tempo.

## Conseguenze di compliance e persistenza inadeguate

La scarsa persistenza alla terapia con bifosfonati comporta una minore riduzione nel turnover osseo e un limitato miglioramento della densità minerale ossea [16,17]. Siris *et al.* [18] hanno osservato che donne compliant oltre il 50% mostravano solo una minima riduzione delle fratture, mentre quelle con compliance di almeno l'80% avevano una riduzione significativa. Caro *et al.* [19] hanno rilevato che donne complianti alla terapia antiosteoporosi mostravano una diminuzione significativa del tasso di fratture (16%) confrontate con soggetti non complianti. Weycker *et al.* [20] hanno associato una compliance di almeno il 90% a una riduzione significativa del tasso di fratture (OR: 0,70; IC al 95%: 0,52-0,93) rispetto a una compliance inferiore al 30%.

Nel lungo termine, la scarsa compliance si associa a un aumento dei costi sanitari, poiché gli eventi avversi come le fratture diventano più probabili [21,22]. McCombs *et al.* [23] hanno mostrato che la riduzione dei tassi di fratture comporta una minore necessità di servizi medici,

ospedalieri ed extraospedalieri, quindi una spesa sanitaria inferiore. Gold *et al.* [24] hanno osservato, inoltre, come la scarsa persistenza in terapia determini un aumento del 26% del rischio di fratture.

### Ragioni di compliance e persistenza inadeguate

La comprensione dei motivi che condizionano l'atteggiamento del paziente nei confronti della patologia è a oggi superficiale e incompleta. Alcuni fattori che riducono la compliance sono gli alti costi del medicinale, i regimi posologici complessi, il timore degli effetti collaterali, la preoccupazione per le interazioni tra farmaci, l'insufficiente conoscenza della patologia, l'utilizzo contemporaneo di numerosi farmaci e la scarsa comunicazione tra il paziente e il responsabile della dispensazione dei medicinali [25]. Inoltre, alcuni pazienti dimenticano frequentemente di assumere il farmaco.

Qualunque sia la ragione, compliance e persistenza molto basse sono motivo di preoccupazione. Parallelamente all'invecchiamento della popolazione, aumenta il numero dei soggetti con osteoporosi, rendendo sempre più importante la compliance alla terapia allo scopo di ridurre il rischio di fratture.

### Evidenze da altre patologie reumatiche

Compliance e persistenza scarse costituiscono un problema in tutte le malattie reumatiche [26,27]. Studi riguardanti l'osteoartrite hanno identificato radicali differenze nell'assunzione delle terapie analgesiche e antinfiammatorie [27]. Nived *et al.* [28] hanno evidenziato che il grado di istruzione è uno dei migliori predittori della compliance alla terapia. In uno studio su artrite reumatoide, polimialgia e gotta, De Klerk *et al.* [26] hanno osservato che classe terapeutica, frequenza di assunzione, sesso, sistema di rimborso e condizione di salute spiegavano il 67% della variazione nella compliance.

### Metodi per migliorare compliance e persistenza

I medici devono far comprendere al paziente l'importanza di compliance e persistenza. I programmi di educazione, associati a sistemi di promemoria (e-mail, telefonate ecc.), favoriti dalla collaborazione tra professionisti sanitari, possono produrre un impatto positivo sul comportamento del paziente. Per esempio, uno studio ha mostrato che il monitoraggio dei pazienti da parte di personale infermieristico aumentava la compliance al raloxifene del 57% [29]. In database amministrativi, alcune evidenze suggeriscono che prescrizioni con copertura più prolungata (per esempio 90 giorni vs 30 giorni) possono migliorare la persistenza.

Secondo quanto suggerito da Lewiecki [30], i medici devono intraprendere quattro azioni per incrementare compliance e persistenza:

- essere ascoltatori più attenti;
- comunicare in modo chiaro ed esauriente;
- prendere decisioni in accordo con il paziente;
- garantire un supporto seguendo la risposta alla terapia e affrontando con l'assistito il timore di effetti collaterali.

Alcuni pazienti possono non essere consapevoli della malattia: assumono calcio, praticano regolare esercizio fisico e non hanno sintomi. Inoltre, sono ignari dei rischi connessi con l'osteoporosi e della necessità di un trattamento. In alcuni casi, anche se convinti della diagnosi, non ritengono indispensabile la terapia farmacologica o temono eventuali effetti collaterali.

In aggiunta, possono presentarsi altre barriere rilevanti, come i costi o i cambiamenti nello stile di vita richiesti in concomitanza con la terapia.

È essenziale personalizzare lo schema posologico in base alle necessità del paziente. Chi preferisce una routine regolare può utilizzare farmaci con assunzione giornaliera o settimanale, mentre chi ha difficoltà nel ricordare di assumere il farmaco può essere agevolato dalle specialità a somministrazione mensile.

### Conclusioni

Indipendentemente dal tipo di terapia, compliance e persistenza al trattamento dell'osteoporosi sono scarse; migliorano, anche se a livelli non ancora ottimali, nei pazienti che assumono bifosfonati settimanalmente. Tuttavia, se si aspira a ottenere maggiori risultati nel trattamento della patologia, occorre mettere in atto strategie che riescano a incrementare ulteriormente compliance e persistenza.

### Nota

In Italia la terapia preventiva dell'osteoporosi è a carico del SSN per le condizioni di rischio previste dalla Nota 79 AIFA. I principi attivi in nota sono: tra i bifosfonati, l'acido alendronico, l'acido risedronico, l'acido ibandronico, l'acido alendronico + vitamina D3; tra gli altri principi attivi, il raloxifene, il ranelato di stronzo, il teriparatide, l'ormone paratiroideo.

### Bibliografia

- [1] World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. [http://www.emro.who.int/ncd/Publications/adherence\\_report.pdf](http://www.emro.who.int/ncd/Publications/adherence_report.pdf) (accessed February 8, 2008).
- [2] Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. Value Health 2008;11(1):44-7.
- [3] Recker RR, Gallagher R, MacCosbe PE. Effect of dosing frequency on bisphosphonate medication adherence in a large longitudinal cohort of women. Mayo Clin Proc 2005; 80(7):856-61.
- [4] Sunyecz J, Gallagher R, MacCosbe P. Persistence with medication in women taking daily versus weekly bisphosphonates for osteoporosis. Female Patient 2006;31:21-8.
- [5] Ettinger MP, Gallagher R, MacCosbe PE. Medication persistence with weekly versus daily doses of orally administered bisphosphonates. Endocr Pract 2006;12(5):522-8.
- [6] Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2005;21(9):1453-60.
- [7] Brankin E, Walker M, Lynch N, Aspray T, Lis Y, Cowell W. The impact of dosing frequency on compliance and persis-

- tence with bisphosphonates among postmenopausal women in the UK: evidence from three databases. *Curr Med Res Opin* 2006;22(7):1249-56.
- [8] Cramer JA, Lynch NO, Gaudin AF, Walker M, Cowell W. The effect of dosing frequency on compliance and persistence with bisphosphonate therapy in postmenopausal women: a comparison of studies in the United States, the United Kingdom, and France. *Clin Ther* 2006;28(10):1686-94.
- [9] Silverman SL, Cramer JA, Sunyecz JA, et al. Women are more persistent with monthly bisphosphonate therapy compared to weekly bisphosphonates: 12-month results from two retrospective databases (Abst W366). Presented at the 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Honolulu, HI; September 16-20, 2007.
- [10] Cooper A, Drake J, Brankin E; the PERSIST Investigators. Treatment persistence with once-monthly ibandronate and patient support vs. once-weekly alendronate: results from the PERSIST study. *Int J Clin Pract* 2006;60(8):896-905.
- [11] Gold DT, Safi W, Trinh H. Patient preference and adherence: comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr Med Res Opin* 2006;22(12):2383-91.
- [12] Weiss TW, Henderson SC, McHorney CA, Cramer JA. Persistence across weekly and monthly bisphosphonates: analysis of US retail pharmacy prescription refills. *Curr Med Res Opin* 2007;23(9):2193-203.
- [13] Cramer JA, Silverman SL, Gold DT. Methodological considerations in using claims databases to evaluate persistence with bisphosphonates for osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2007;23(10):2369-77.
- [14] Curtis JR, Westfall A, Cheng H, et al. Longitudinal patterns of adherence with bisphosphonates. Presented at the 29<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Honolulu, HI; September 16-20, 2007.
- [15] Curtis JR, Westfall AO, Allison JJ, Freeman A, Saag KG. Channeling and adherence with alendronate and risedronate among chronic glucocorticoid users. *Osteoporos Int* 2006;17(8):1268-74.
- [16] Yood RA, Emani S, Reed JI, Lewis BE, Charpentier M, Lydick E. Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(12):965-8.
- [17] Silverman SL, Gold DT, Cramer JA. Reduced fracture rates observed only in patients with proper persistence and compliance with bisphosphonate therapies. *South Med J* 2007;100(12):1214-8.
- [18] Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1013-22.
- [19] Caro JJ, Ishak KJ, Huybrechts KF, Raggio G, Naujoks C. The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 2004;15(12):1003-8.
- [20] Weycker D, Macarios D, Edelsberg J, Oster G. Compliance with osteoporosis drug therapy and risk of fracture. *Osteoporos Int* 2007;18(3):271-7.
- [21] Kamatari M, Koto S, Ozawa N, et al. Factors affecting long-term compliance of osteoporotic patients with bisphosphonate treatment and QOL assessment in actual practice: alendronate and risedronate. *J Bone Miner Metab* 2007;25(5):302-9.
- [22] Badamgarav E, Fitzpatrick LA. A new look at osteoporosis outcomes: the influence of treatment, compliance, persistence, and adherence. *Mayo Clin Proc* 2006;81(8):1009-12.
- [23] McCombs JS, Thiebaud P, McLaughlin-Miley C, Shi J. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 2004;48(3):271-87.
- [24] Gold DT, Martin BC, Frytak JR, Amonkar MM, Cosman F. A claims database analysis of persistence with alendronate therapy and fracture risk in post-menopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2007;23(3):585-94.
- [25] Cramer JA, Gold DT, Silverman SL, Lewiecki EM. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2007;18(8):1023-31.
- [26] de Klerk E, van der Heijde D, Landewé R, van der Tempel H, Urquhart J, van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol* 2003;30(1):44-54.
- [27] Dominick KL, Golightly YM, Bosworth HB. Racial differences in analgesic/anti-inflammatory medication adherence among patients with osteoarthritis. *Ethn Dis* 2005;15(1):116-22.
- [28] Nived O, Andersson M, Lindgren M, et al. Adherence with advice and prescriptions in SLE is mostly good, but better follow up is needed: a study with a questionnaire. *Lupus* 2007;16(9):701-6.
- [29] Eastell R. Management of bone health in postmenopausal women. *Horm Res* 2005;64(Suppl 2):76-80.
- [30] Lewiecki EM. Medications don't work if patients don't take them. *South Med J* 2007;100(12):1190-1.

