

# Farmacoepidemiologia e farmacoconomia della terapia anti-ipertensiva: uno studio osservazionale della popolazione della Asl di Ravenna



Luca Degli Esposti \*, Alessandro Capone \*, Mirko Di Martino \*, Stefania Saragoni \*,  
Samuele Berlini \*, Pierluigi Russo #, Ezio Degli Esposti °

## ABSTRACT

The aim of the paper was to perform a pharmacoepidemiological and pharmaco-economic analysis of antihypertensive drug treatment.

An administrative database kept by the Local Health Unit of Ravenna listing patient baseline characteristics, drug prescriptions and hospital admissions was used to perform a population-based cohort study.

The study included all new users of antihypertensive drugs, 20 years of age or over receiving a first prescription for diuretics, beta-blockers, calcium channel-blockers, ACE inhibitors or angiotensin II antagonists (AIAs) between January 1<sup>st</sup>, 2000 and December 31<sup>st</sup>, 2000. All prescriptions for anti-hypertensive drugs filled during the 12-months follow-up period were considered. Patients were classified as continuers, switchers and discontinuers on the basis of their prescription dynamics.

A total of 14.062 patients were included in the study of whom only 39,7% resulted persistent at 12 months. Patients initially prescribed for AIAs were more likely to continue antihypertensive treatment than those started on other drug classes as well as those with older age, concurrent drug therapies and previous hospitalisation for cardiovascular diseases.

The overall cost of the study cohort for antihypertensive drugs amounted to 1.238.752,37 euros of which 80,6% was used for persistent patients. The annual average cost for antihypertensive drugs was 171,73 euro for continuers, 205,10 euros for switchers and 28,29 euros for discontinuers.

Factors associated to drug cost were age, pattern of persistence, number of prescribed drug classes, and class prescribed at enrolment.

Nonpersistence with antihypertensive pharmacotherapy induced a high cost for the consumption of antihypertensive drug since discontinuers are responsible for a significant percentage of drug resources allocated on subjects exposed to therapy. A correlation between drug therapy cost and persistence with treatment is needed to evaluate the appropriateness of drug utilization and to perform cost-effectiveness analyses between alternative pharmacological agents.

*Farmeconomia e percorsi terapeutici 2003; 4 (Suppl 1): 25-34*

## INTRODUZIONE

Nonostante la durata e la continuità siano fortemente condizionanti dell'efficacia della terapia farmacologica anti-ipertensiva nel ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare [1-6], in pratica clinica l'interruzione del trattamento rappresenta un problema estremamente comune [7,8]. In termini di efficacia terapeutica, l'interruzione precoce del trattamento anti-ipertensivo è generalmente paragonabile ad una situazione di mancato inizio del trattamento poiché non condiziona la naturale evoluzione dell'ipertensione arteriosa e non consente

il raggiungimento dei risultati ottenibili con un utilizzo appropriato della terapia anti-ipertensiva [8-10]. L'interruzione del trattamento anti-ipertensivo ha, inoltre, importanti implicazioni economiche [9-12]. Nel breve periodo, le risorse farmacologiche assorbite dai pazienti che interrompono il trattamento inducono un costo pur non contribuendo ad alcun beneficio terapeutico poiché sono utilizzate in modo non appropriato. Nel lungo periodo, gli eventi cardiovascolari non evitati determinano alti costi per l'assistenza ospedaliera che, secondo numerosi studi farmaco-economici [13-16], risultano superiori ai costi che sarebbero

\* *CliCon Srl - Health, Economics and Outcomes Research, Ravenna;*

# *Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università La Sapienza, Roma;*

° *Unità di Valutazione dell'Efficacia Clinica, Azienda Sanitaria Locale di Ravenna, Ravenna.*

stati necessari per un'appropriate prevenzione farmacologica anti-ipertensiva.

L'obiettivo di questo studio è l'analisi dell'utilizzo della terapia farmacologica anti-ipertensiva in condizioni di pratica clinica. In particolare, la prima parte è dedicata alla misurazione della percentuale di pazienti che continuano/interrompono il trattamento farmacologico e alla valutazione delle caratteristiche paziente associate ai diversi profili di trattamento.

La seconda parte è, invece, orientata alla misurazione del costo farmacologico e alla ripartizione di questo importo sui diversi profili di trattamento, al calcolo del costo farmacologico medio in funzione del profilo di trattamento e alla valutazione dei fattori che ne determinano la variabilità.

## MATERIALE E METODI

### Fonte dei Dati

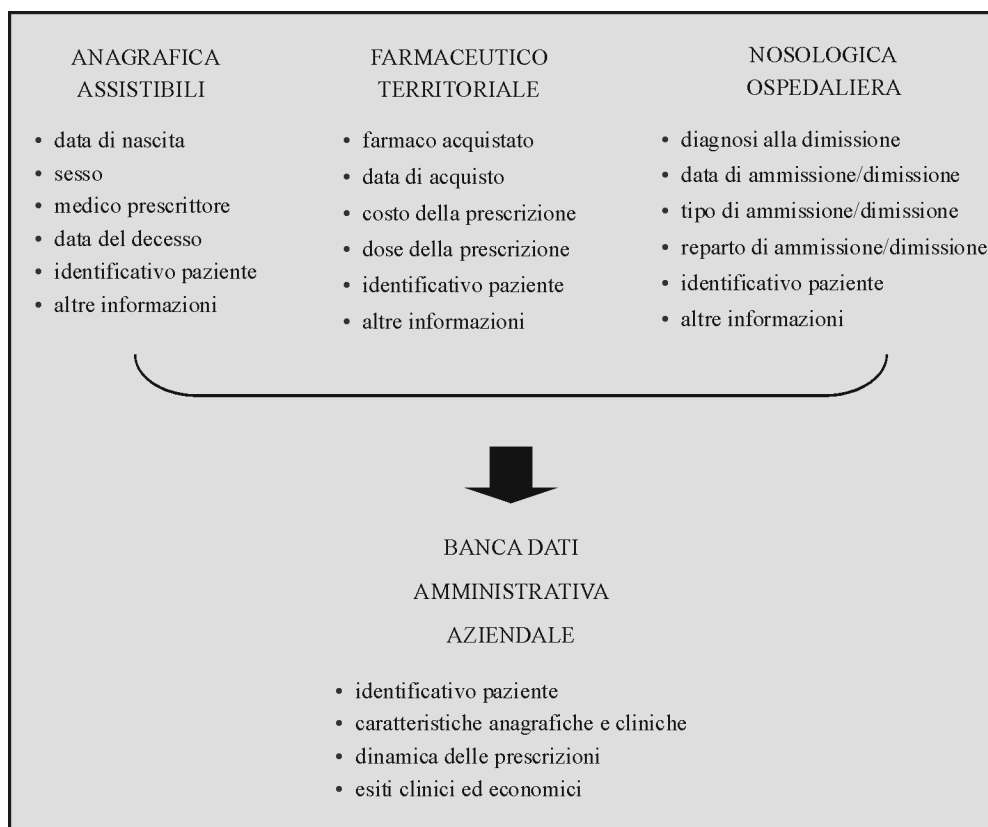
I dati analizzati provengono da un sistema informativo realizzato presso l'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Ravenna attraverso l'integrazione di alcuni archivi dipartimentali e denominata "banca dati amministrativa aziendale" (Figura 1). È attiva dal 1° Gennaio 1996 e relativa alla popolazione assistibile, cioè di tutti coloro la cui assistenza distrettuale è garantita dalla ASL di Ravenna (approssimati-

vamente, 359.000 soggetti). Questo strumento si configura come una banca dati di popolazione idonea allo sviluppo di analisi epidemiologiche ed economiche [17].

L'architettura del sistema è stata finalizzata alla ricostruzione di un profilo assistenziale individuale, cronologico e dettagliato, attraverso l'attribuzione all'individuo-assistibile delle informazioni ad esso relative e presenti presso gli archivi aziendali "anagrafica assistibili", "farmaceutico territoriale" e "nosologica ospedaliera". I principali dati disponibili sono la data di nascita e il sesso (relativamente all'anagrafica assistibili); i farmaci rimborsabili acquistati distinti per codice ATC del farmaco (*Anatomical-Therapeutic-Chemical*), data di acquisto, numero di confezioni, dosi unitarie e prezzo per confezione (relativamente al farmaceutico territoriale); i ricoveri effettuati distinti per diagnosi principale e secondarie, regime del ricovero, data di ammissione e dimissione, reparto di ammissione e dimissione, stato alla dimissione, tariffa DRG (*Diagnosis Related Group*).

### Coorte in Studio

I pazienti sono stati arruolati in funzione di: almeno una prescrizione per farmaci anti-ipertensivi diuretici (codice ATC C03), beta-bloccanti (codice ATC C07A), calcio-antagonisti (codice ATC C08), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina I (ACE-inibitori) (codice ATC C09A) o antagonisti dell'angio-



**Figura 1**  
Banca dati amministrativa aziendale

tensina II (antagonisti AII) (codice ATC C09C) nel periodo 1° gennaio 2000 – 31 dicembre 2000 (periodo di arruolamento); un'età alla data della prima prescrizione nel periodo di arruolamento (data di arruolamento) superiore o uguale a 20 anni; l'assenza di prescrizione per un qualsiasi farmaco anti-ipertensivo nei 12 mesi precedenti alla data di arruolamento (nuovi trattati). Di questi, sono stati esclusi coloro che sono morti oppure hanno cambiato assistibilità nei 12 mesi successivi alla data di arruolamento e anche coloro che hanno presentato almeno 2 classi anti-ipertensive nella prescrizione all'arruolamento. La presenza di almeno 3 prescrizioni per farmaci cardiovascolari (codice ATC C01), antidiabetici (codice ATC A10) e antiasmatici (codice ATC R03) è stata utilizzata per classificare i pazienti inclusi, rispettivamente, come cardiopatici, diabetici e asmatici. Inoltre, la presenza di uno o più ricoveri per ipertensione arteriosa (codice ICD9-CM 401-405), infarto acuto del miocardio (codice ICD9-CM 410), coronaropatie (codice ICD9-CM 411-414), insufficienza cardiaca (codice ICD9-CM 428), vasculopatie cerebrali (codice ICD9-CM 430-438), lesioni aterosclerotiche dei grossi vasi e lesioni aneurismatiche (codice ICD9-CM 440-442) e insufficienza renale cronica (codice ICD9-CM 585) è stata rilevata come precedente evento cardiovascolare.

### Analisi della Persistenza

L'analisi della persistenza è stata effettuata considerando tutte le prescrizioni per i farmaci anti-ipertensivi (appartenenti e non alle cinque classi farmacologiche in studio) nei 12 mesi successivi alla data di arruolamento (periodo di osservazione). Le formule utilizzate per il calcolo della persistenza sono state:

(1) il periodo di copertura terapeutica (PCT):

$$n.\text{giorni}(Px_1, Px_n) + \left( \frac{Dose_n}{DMG} \right)$$

dove  $n.\text{giorni}(Px_1, Px_n)$  rappresenta il numero di giorni intercorsi tra la prima e l'ultima prescrizione,  $Dose_n$  il dosaggio totale dell'ultima prescrizione e  $DMG$  indica la dose media giornaliera;

(2) la dose media giornaliera (DMG):

$$\frac{\sum_{i=Px_1}^{Px_{n-1}} CPR_i}{n.\text{giorni}(Px_1, Px_n)}$$

dove  $CPR_i$  rappresenta il numero di compresse (unità standard) ricevute nella  $i$ -esima prescrizione.

La persistenza in trattamento è stata arbitrariamente definita come un  $PCT > 273$  giorni [18,19]. In relazione alla modalità di comportamento prescrittivo, i pazienti sono stati classificati come "continui" (coloro che hanno persistito mantenendo la stessa classe farmacologica prescritta all'arruolamento [monoterapia] o associandola [associazioni]), "cambi" (coloro che hanno persistito cambiando la classe farmacologica prescritta all'arruolamento) e "discontinui" (coloro che non hanno persistito).

### Analisi dei Costi

L'analisi dei costi ha considerato i costi diretti delle prescrizioni per farmaci anti-ipertensivi. Il costo della prescrizione è stato valorizzato in funzione del prezzo di vendita effettuato alla ASL. I costi sono stati espressi come valori totali e medi (intervallo di confidenza, 95%). Il prezzo medio per prescrizione ponderato per il numero di scatole acquistate per ogni classe farmacologica è risultato pari a 3,83 euro per i diuretici, 10,91 euro per i beta-bloccanti, 14,64 euro per i calcio-antagonisti, 11,54 euro per gli ACE-inibitori e 29,50 euro per gli antagonisti AII.

Dopo aver verificato l'assunto di normalità distributiva per mezzo di test che valutano il livello di curtosi e di asimmetria, è stato utilizzato un modello di regressione lineare multiplo nei soli pazienti persistenti che assumevano dosi medie giornaliere adeguate (sono state definite adeguate le dosi giornaliere che approssimano la dose raccomandata con una tolleranza, sia in eccesso che in difetto, del 25%) al fine di analizzare la relazione tra la spesa totale per farmaci anti-ipertensivi e le seguenti variabili indipendenti: età, sesso, presenza/assenza di cardiopatia, presenza/assenza di diabete, presenza/assenza di asma/BPCO, presenza/assenza di precedenti ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari (ECV), presenza/assenza di due o più delle comorbilità considerate, modalità di persistenza (stessa terapia/associazione/cambio rispetto alla classe prescritta all'arruolamento), numero di differenti classi di farmaco prescritte nel periodo in studio e classe di farmaco prescritta all'arruolamento [20].

### Analisi Statistica

I risultati relativi alle variabili continue sono stati espressi come valori medi  $\pm$  deviazioni standard. Le medie sono state confrontate mediante l'analisi della varianza (ANOVA) a un criterio di classificazione. Le percentuali

		Diuretici	β-bloccanti	Calcio antagonisti	ACE inibitori	Antagonisti AII
Pazienti	n (%)	3.344 (23,8)	2.471 (17,6)	3.341 (23,8)	3.938 (28,0)	968 (6,9)
Età media §	anni (ds)	61,00 (19,05)	52,12 (15,20)	56,08 (18,21)	56,78 (17,17)	57,70 (15,87)
Sesso §	% maschi	34,7	40,4	47,4	48,4	46,9
Cardiopatici †	%	1,5	0,8	0,9	1,3	0,8
Diabetici §	%	1,6	1,0	1,3	3,8	2,5
Asmatici §	%	3,6	1,4	1,6	1,9	2,5
Precedente ricovero per ECV §	%	8,3	6,8	10,6	8,4	8,6
>2 comorbidità §	%	3,3	1,0	2,3	2,3	2,4

§  $p < 0,001$  †  $p < 0,05$

**Tabella 1**

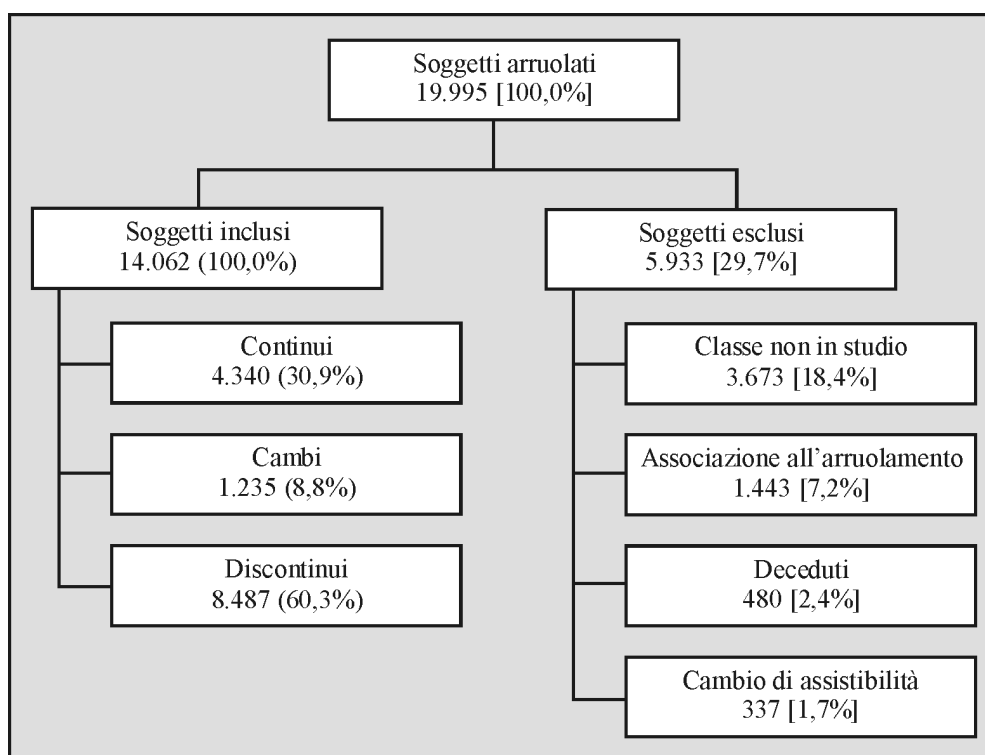
Caratteristiche anagrafiche e cliniche dei pazienti per classe farmacologica all'arruolamento

sono state confrontate mediante il test Chi-quadro a due code [20]. I confronti multipli sono stati realizzati correggendo i livelli di probabilità osservati (p-value) con la metodologia di Bonferroni.

La persistenza in trattamento è stata valutata per mezzo di tecniche di analisi della sopravvivenza [21]. Dopo aver verificato l'assunto di proporzionalità dei rischi è stato utilizzato il modello di regressione di Cox per quantificare l'effetto di numerosi fattori di rischio controllando per tutti i potenziali confondenti. I pazienti che risultavano ancora in trattamento

dopo il 273° giorno sono stati considerati come casi censurati.

Sono state inserite nel modello le seguenti variabili indipendenti: età, sesso, presenza/assenza di cardiopatia, presenza/assenza di diabete, presenza/assenza di asma/BPCO, presenza/assenza di precedenti ospedalizzazioni per ECV, presenza/assenza di due o più delle comorbidità considerate e classe di farmaco prescritta all'arruolamento. Sono stati considerati significativi i valori di p minori di 0,05. Tutte le analisi sono state realizzate con SPSS 10,0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, Illinois).



**Figura 2**

Coorte in studio

		Continui	Cambi	Discontinui
Pazienti	n (%)	4.340 (30,9)	1.235 (8,8)	8.487 (60,3)
Età media §	anni (ds)	63,80 (14,53)	63,24 (14,41)	52,39 (18,19)
Sesso †	% maschi	43,2	42,3	43,6
Cardiopatici §	%	1,9	1,7	0,6
Diabetici §	%	3,1	2,3	1,6
Asmatici †	%	2,3	2,3	2,1
Precedente ricovero per ECV §	%	13,2	12,0	5,7
> 2 comorbidity §	%	4,2	2,7	1,3

§ p < 0,001 † p = ns

**Tabella 2**

*Caratteristiche anagrafiche e cliniche dei pazienti per comportamento prescrittivo*

## RISULTATI

I soggetti arruolati nello studio sono stati 19.995 (Figura 2). Fra questi, i soggetti inclusi sono risultati 14.062, di cui 6.098 maschi (43,4%) e 7.964 femmine (56,6%) con un'età media pari a 56,9±17,7 anni (intervallo 20-105 anni). Le caratteristiche dei soggetti per classe farmacologica all'arruolamento sono presentate in Tabella 1.

### Analisi della Persistenza

I pazienti continui sono stati pari al 30,9%, i cambi pari al 8,8% e i discontinui pari al 60,3% (Tabella 2). Fra i continui, una percentuale pari al 81,1% ha avuto una monoterapia mentre il restante 18,9% una associazione. Fra i pazienti discontinui, una percentuale pari al 83,3% ha interrotto la terapia anti-ipertensiva successivamente alla prima prescrizione. Le caratteristiche dei soggetti per comportamento prescrittivo sono presentate in Tabella 2.

Il comportamento prescrittivo per classe farmacologica all'arruolamento è presentato in Tabella 3.

Il modello regressivo ha indicato che le variabili associate alla persistenza in trattamento sono l'età (il rischio di interrompere la terapia anti-ipertensiva diminuisce mediamente del 2,2% per ogni incremento di un anno di età), la cardiopatia (il rischio di interrompere la terapia anti-ipertensiva nei pazienti non cardiopatici è superiore del 66,6% rispetto ai pazienti cardiopatici), il diabete, i precedenti ricoveri ospedalieri per patologie cardiovascolari e la classe farmacologica all'arruolamento (Tabella 4). Rispetto ai soggetti che hanno iniziato il trattamento con gli antagonisti AII, il rischio di interrompere la terapia anti-ipertensiva è risultato superiore del 38,6% in coloro che hanno iniziato con gli ACE-inibitori, del 66,3% in coloro che hanno iniziato con i calcio-antagonisti e del 85,3% in coloro che hanno iniziato con i diuretici.

### Analisi dei Costi

Il costo totale per le prescrizioni di farmaci anti-ipertensivi è stato di 1.238.752,37 euro. La suddivisione del costo totale per classe farmacologica all'arruolamento e comportamen-

	Continui	Cambi	Discontinui
	%	%	%
Diuretici	25,9	7,3	66,8
Beta-bloccanti	36,9	6,5	56,6
Calcio-antagonisti	26,7	8,6	64,7
ACE-inibitori	32,2	10,6	57,2
Antagonisti AII	41,7	13,2	45,1
TOTALE	30,9	8,8	60,3

**Tabella 3**

*Comportamento prescrittivo per classe farmacologica all'arruolamento*

Fattori		Coefficiente di regressione	Valore di p	Hazard Ratio # (IC 95%)
Età		-0,227 *	< 0,0001	0,978 (0,976; 0,979)
Cardiopatici	(Presenza)	0,511	0,0002	1,666 (1,270; 2,185)
Diabetici	(Presenza)	0,332	0,0002	1,394 (1,171; 1,658)
Precedente ricovero per ECV	(Presenza)	0,410	< 0,0001	1,507 (1,369; 1,658)
> 2 comorbidità	(Presenza)	0,489	< 0,0001	1,630 (1,341; 1,981)
Classe all'arruolamento	(Antagonisti AII)	-	<0,0001	-
ACE-inibitori		0,327	< 0,0001	1,386 (1,250; 1,538)
Calcio-antagonisti		0,509	< 0,0001	1,663 (1,499; 1,846)
Diuretici		0,617	< 0,0001	1,853 (1,670; 2,056)

**Tabella 4**  
Regressione di Cox sulla persistenza in trattamento

I valori tra parentesi indicano la categoria di riferimento (Hazard Ratio = 1)

\* In relazione all'incremento di un anno di età

# Corretto per le altre variabili

Chi<sup>2</sup> globale = 1841,451, p < 0,0001

to prescrittivo è presentata nella Tabella 5. La percentuale di costo totale sostenuta per la classe all'arruolamento è risultata pari al 84,9% nei continui, al 28,8% nei cambi e al 91,3% nei discontinui. Il costo medio annuale per le prescrizioni di farmaci anti-ipertensivi per classe farmacologica all'arruolamento e comportamento prescrittivo è presentato nella Figura 3.

Il modello regressivo ha indicato che le variabili associate al costo annuale della terapia anti-ipertensiva sono l'età (il costo del trattamento decrementa di 0,43 euro per ogni incremento di un anno di età), la modalità di persistenza (rispetto ai pazienti persistenti in monoterapia, il costo del trattamento è superiore di 26,35 euro nelle associazioni e di 33,17 euro nei cambi), il numero di classi (il costo del trattamento incrementa di 10,94 euro per ogni classe successiva durante il periodo di osservazione) e la classe farmacologica all'arruola-

mento (Tabella 6). Rispetto ai soggetti che hanno iniziato il trattamento con i diuretici, il costo del trattamento è risultato superiore di 67,45 euro in coloro che hanno iniziato con i beta-bloccanti, di 168,20 euro in coloro che hanno iniziato con gli ACE-inibitori, di 188,84 euro in coloro che hanno iniziato con i calcio-antagonisti e di 278,19 euro in coloro che hanno iniziato con gli antagonisti AII.

## DISCUSSIONE

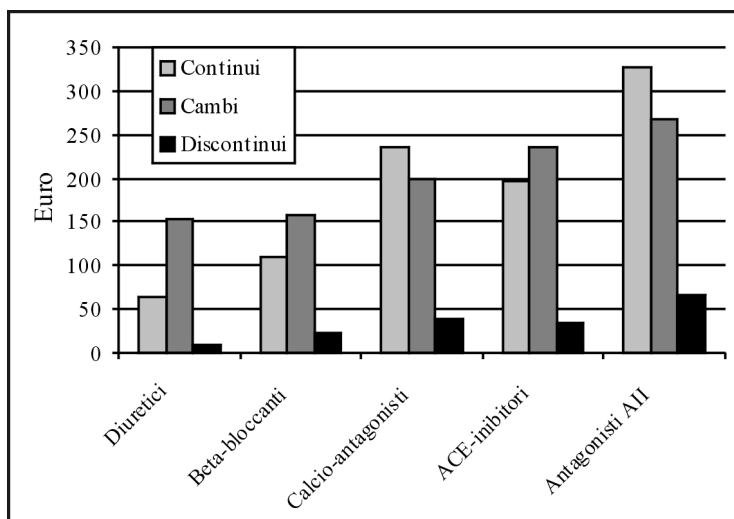
Analogamente a quanto indicato da precedenti studi [18,19,22-24], l'analisi dell'utilizzo dei farmaci anti-ipertensivi ha dimostrato che una percentuale molto elevata di soggetti esposti al trattamento interrompe la terapia farmacologica. L'interruzione del trattamento anti-ipertensivo rappresenta una situazione di

	Costo totale dei continui		Costo totale dei cambi		Costo totale dei discontinui		Costo totale	
	Euro	%	Euro	%	Euro	%	Euro	%
Diuretici	56.370,60	50,4	37.204,47	33,3	18.269,17	16,3	111.844,24	100,0
Beta-bloccanti	99.780,98	63,7	25.396,01	16,2	31.477,19	20,1	156.654,18	100,0
Calcio-antagonisti	209.051,78	59,9	57.090,22	16,4	82.750,30	23,7	348.892,30	100,0
ACE-inibitori	248.682,44	58,3	99.289,25	23,3	78.312,31	18,4	426.284,00	100,0
Antagonisti AII	131.442,51	67,4	34.313,13	17,6	29.322,01	15,0	195.077,65	100,0
TOTALE	745.328,31	60,2	253.293,08	20,4	240.130,98	19,4	1.238.752,37	100,0

**Tabella 5**  
Costo totale suddiviso per classe farmacologica all'arruolamento e comportamento prescrittivo

inappropriatezza in quanto non massimizza l'efficacia terapeutica e non minimizza i costi assistenziali del trattamento dell'ipertensione arteriosa. Pur manifestando le sue principali implicazioni nel lungo periodo (eventi cardiovascolari attribuibili ad un mancato controllo dell'ipertensione arteriosa), l'appropriatezza del trattamento anti-ipertensivo rappresenta un fattore strategico già nel breve periodo poiché la terapia farmacologica richiede un regime di continuità (dalla rilevazione dello stato di ipertensione arteriosa in poi) ed assorbe risorse per l'intera durata del ciclo di trattamento.

Gli studi di breve periodo sull'utilizzo dei farmaci anti-ipertensivi dovrebbero essere interpretati secondo queste due principali prospettive. In relazione alla continuità del trattamento, dovrebbero servire come strumenti per verificare la conformità tra la pratica clinica e gli standard di efficacia terapeutica (valutazioni di appropriatezza) e per identificare le variabili associate all'interruzione per lo sviluppo di politiche di correzione mirate (i pazienti più giovani soffrono maggiormente il peso del trattamento e sono, quindi, da incentivare in misura superiore agli anziani). In relazione all'assorbimento di risorse, l'interruzione del trattamento non è una soluzione terapeutica esente da costi farmacologici. Al contrario, come dimostrato da questo studio in cui il costo farmacologico dei pazienti non persistenti approssima il 20% del costo totale, l'interruzione assorbe un'elevata percentuale dei farmaci destinati al trattamento anti-ipertensivo evidenziando, analogamente ai ricoveri per eventi cardiovascolari non evitati, l'impatto economico di una non appropriata gestione dell'ipertensione arteriosa.



**Figura 3**

Costo medio annuale per comportamento prescrittivo (Euro)

La persistenza in trattamento è risultata associata ad alcuni fattori paziente – età, trattamenti farmacologici cronici concomitanti, precedenti eventi cardiovascolari – e alla classe farmacologica prescritta come terapia iniziale. La caratterizzazione dei pazienti persistenti/non persistenti ha permesso di identificare i soggetti a maggior rischio di interruzione (soggetti più giovani, senza trattamenti farmacologici cronici concomitanti, senza precedenti eventi cardiovascolari). Lo studio della “familiarità” tra fattori di rischio e rischio di interruzione rappresenta un alleato nelle politiche di identificazione delle popolazioni a rischio e di prevenzione della morbilità e mortalità cardiovascolare.

Le ragioni dell'interruzione del trattamento non sono disponibili nella banca dati utilizzata. Tuttavia, è stato ampiamente dimostrato

**Tabella 6**

Regressione lineare multipla sui costi del trattamento farmacologico

Fattori	Categoria di riferimento	Coefficiente di regressione (b)	95% IC	Valore di p	Coefficiente standardizzato (β)
Età*		- 0,43	(- 0,81 ; - 0,05)	0,027	- 0,05
Modalità di persistenza	(Monoterapia)				
• Associazione		26,35	(11,37 ; 41,34)	0,001	0,09
• Cambio		33,17	(18,65 ; 47,70)	< 0,001	0,11
Numero di differenti classi #		10,94	(2,62 ; 19,27)	0,010	0,07
Classe all'arruolamento	(Diuretici)				
• Beta-bloccanti		67,45	(49,71 ; 85,20)	< 0,001	0,20
• Calcio-antagonisti		188,84	(172,81 ; 204,87)	< 0,001	0,63
• ACE-inibitori		168,20	(153,05 ; 183,35)	< 0,001	0,64
• Antagonisti AII		278,19	(258,84 ; 297,54)	< 0,001	0,69

\* In relazione all'incremento di un anno di età

# In relazione all'incremento di un'unità



come gli agenti anti-ipertensivi possano influenzare la qualità di vita dei pazienti a causa dell'insorgenza di alcuni effetti collaterali [25] e come questo possa indurre ad un'interruzione della terapia farmacologica [26,27]. Precedenti studi randomizzati e controllati hanno evidenziato diversi profili di tollerabilità relativamente alle diverse classi in studio [28-30]. Queste diversità potrebbero rappresentare una possibile spiegazione delle differenze significative riscontrate in relazione all'interruzione del trattamento tra le classi farmacologiche analizzate. In ragione dell'entità e della pericolosità dell'interruzione del trattamento anti-ipertensivo, la valutazione dei diversi agenti farmacologici in relazione alla capacità di mantenere i pazienti in trattamento appare una variabile di notevole importanza nella selezione delle terapie di "prima scelta" e nella comparazione dei profili di costo efficienza.

Diversamente dalla maggioranza delle indagini analoghe condotte in precedenza, questo studio ha calcolato un profilo individuale e reale del costo per farmaci anti-ipertensivi assorbito da ogni singolo paziente esposto al trattamento. Le analisi condotte hanno dimostrato che il costo della terapia farmacologica anti-ipertensiva è condizionato dall'età del paziente, dalla modalità di persistenza, dal numero di classi prescritte e dalla classe all'arruolamento. L'avanzamento dell'età è risultato negativamente correlato al costo del trattamento: i pazienti anziani, risultando trattati preferibilmente con i diuretici il cui prezzo di acquisto è sensibilmente inferiore rispetto a quello delle altre classi farmacologiche, hanno manifestato un minor costo terapeutico. Fra le altre variabili, la classe all'arruolamento ha influenzato significativamente il costo del trattamento. La causa di questa correlazione è sicuramente attribuibile alla diversità del prezzo di acquisto dei farmaci appartenenti alle classi considerate. La definizione delle variabili che hanno influenzato il costo del trattamento farmacologico rappresenta una condizione necessaria per la suddivisione della coorte osservata in gruppi omogenei (in relazione al costo del trattamento) e per il calcolo di valori medi specifici che non risentano in modo significativo delle differenze tra i soggetti trattati. I risultati di questo studio hanno determinato un profilo medio di costo del trattamento in funzione della modalità di persistenza e della classe all'arruolamento, verificando la presenza di notevoli differenze in relazione a queste variabili. La comprensione di come si distribuisca il costo totale tra i soggetti che lo hanno indotto appare indispensabile per un adeguato processo di calcolo del budget necessario per la copertura di una popolazione le cui caratteristiche demografiche e farmacoepidemiologiche

mutano nel tempo in modo dinamico.

Negli ultimi anni, la crescente necessità degli amministratori sanitari di valutare l'appropriatezza dei processi assistenziali in condizioni di pratica clinica ha notevolmente aumentato la diffusione degli studi osservazionali. Questo particolare studio epidemiologico è appositamente disegnato per la misurazione e la valutazione dei processi di trattamento, degli esiti clinici e delle risorse allocate in popolazioni in condizioni di pratica clinica [31,32]. La fonte informativa più adeguata per lo sviluppo di uno studio osservazionale è sicuramente rappresentata dai database clinici ad alta qualità [33-35]. Tuttavia, la scarsità di questa risorsa ha spinto i ricercatori epidemiologici ad utilizzare fonti alternative come le banche dati amministrative/assicurative [36-38]. Nonostante la carenza di informazioni cliniche, queste fonti offrono notevoli vantaggi per le analisi farmacoepidemiologiche e farmacoeconomiche [39].

Primo, le banche dati amministrative consentono di tracciare adeguatamente il profilo clinico del paziente poiché integrano le prescrizioni farmacologiche, i ricoveri ospedalieri e l'utilizzo di altre risorse assistenziali. Questo permette una valutazione complessiva dell'insieme degli interventi e delle loro conseguenze. Secondo, queste banche dati sono spesso sufficientemente ampie, in termini di numero di soggetti osservati e di durata del periodo di osservazione, per poter garantire la rappresentatività e la significatività statistica dei risultati ottenuti. Terzo, poiché le banche dati amministrative sono generalmente utilizzate per scopi amministrativi e contabili, i dati sono accuratamente controllati ed il personale responsabile dell'inserimento dei dati è fortemente motivato. Infine, poiché le banche dati amministrative sono originariamente realizzate per altri scopi, lo sviluppo di uno studio epidemiologico con questa risorsa è meno oneroso in termini di tempo e denaro rispetto alle fonti tradizionali che devono essere implementate *ex novo*.

Alcune considerazioni finali sono necessarie per la disamina dei limiti di questo studio. Primo, le ragioni della prescrizione dei farmaci anti-ipertensivi non sono disponibili in questa banca dati. L'assenza di diagnosi di ipertensione arteriosa potrebbe aver provocato una non corretta selezione della coorte in studio (paziente non iperteso trattato con farmaci anti-ipertensivi). Tuttavia, questo *classification bias* appare riconducibile ai soli pazienti con un'unica prescrizione. È, infatti, improbabile che i medici abbiano continuato a prescrivere il farmaco anti-ipertensivo in pazienti non ipertesi. Inoltre, la bassa percentuale assoluta di pazienti cardiopatici e diabetici esclude l'uti-



lizzo dei farmaci anti-ipertensivi per un'indicazione diversa dall'ipertensione arteriosa. Secondo, i prossimi sviluppi di questo studio saranno dedicati alla rilevazione del complesso delle altre voci di trattamento (visite mediche, esami di laboratorio), per una più completa misurazione del costo di gestione dell'ipertensione arteriosa, e alla valutazione degli esiti clinici ed economici (eventi cardiovascolari), associati ad un utilizzo non appropriato della terapia farmacologica preventiva.

#### RINGRAZIAMENTI

*Questo studio è stato sviluppato grazie al contributo della Azienda Sanitaria Locale di Ravenna e della Merck, Sharp and Dohme Italia.*

*Gli autori desiderano, inoltre, ringraziare lo staff tecnico e scientifico della società CliCon Srl - Health, Economics and Outcome Research.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. MacMahon SW, Cutler JA, Furberg CD, et al. *The effect of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomized clinical trials*. Prog Cardiovasc Dis 1986; 29 (suppl 1): 99-118.
2. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. *Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)*. Lancet 1991; 338: 1281-1285.
3. SHEP Cooperative Research Group: *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. JAMA 1991; 265: 3255-3264.
4. Medical Research Council Working Party. *MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results*. BMJ 1985; 291: 97-104.
5. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS et al. *Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents: a systematic review and meta-analysis*. JAMA 1997; 277: 739-45.
6. Moser M, Hebert PR. *Prevention of disease progression, left ventricular hypertrophy and congestive heart failure in hypertension treatment trials*. J Am Coll Cardiol 1996; 27: 1214-8.
7. Payne KA, Esmonde-White S. *Observational studies of antihypertensive medication use and compliance: is drug choice a factor in treatment adherence?* Curr Hypertens Rep 2000; 2: 515-24.
8. Gerth WC. *Compliance and persistence with newer antihypertensive agents*. Curr Hypertens Rep 2002; 4: 424-33.
9. Hughes DA, Bagust A, Haycox A et al. *Accounting for noncompliance in pharmacoeconomic evaluations*. Pharmacoeconomics 2001; 19 (12): 1185-97.
10. Urquhart J. *Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact*. Eur Heart J 1996; 17 (suppl A): 8-15.
11. Skaer TL, Sclar DA, Robison LM. *Noncompliance with antihypertensive therapy. Economic consequences*. Pharmacoeconomics 1996; 9 (1): 1-4.
12. Urquhart J. *Some economic consequences of noncompliance*. Curr Hypertens Rep 2001; 3: 473-80.
13. Johannesson M. *The cost effectiveness of hypertension treatment in Sweden*. Pharmacoeconomics 1995; 7 (3): 242-50.
14. Fletcher A. *Cost effective analyses in the treatment of high blood pressure*. J Hum Hypertens 1992; 6: 437-45.
15. Kawachi I, Malcolm LA. *The cost-effectiveness of treating mild-to-moderate hypertension: a reappraisal*. J Hypertens 1991; 9: 199-208.
16. Jonsson BG. *Cost-benefit of treating hypertension*. J Hypertens 1994; 12 (suppl 10): S65-70.
17. Degli Esposti L, Valpiani G, Baio GL. *Valutare l'efficacia degli interventi in Sanità. Guida alla raccolta ed alla gestione dei dati clinici ed amministrativi*. Roma, Il Pensiero Scientifico Editore, 2002.

18. Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G et al. *A retrospective, population-based analysis on persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy*. Clin Ther. 2002; 24(8): 1347-57.
19. Degli Esposti E, Sturani A, Degli Esposti L et al. *Pharmacoutilization of antihypertensive drugs: a model of analysis*. Int J Clin Pharm Ther 2001; 39: 251-258.
20. Scardovi I, Monari P. *Metodologia statistica in biologia e medicina*. Torino, Unione Tipografico-Editrice Torinese (UTET); 1993.
21. Marubini E, Valsecchi MG, Emmerson M. *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*. New York, Wiley; 1995: 103-59.
22. Bloom BS. *Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy*. Clin Ther 1998; 20 (4): 671-681.
23. Caro JJ, Salas M, Speakman JL et al. *Persistence with treatment for hypertension in actual practice*. Can Med Assoc J 1999; 160: 31-37.
24. Jones JK, Gorkun L, Lian JR et al. *Discontinuation of and changes in the treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population*. BMJ 1995; 311: 293-295.
25. Curb JD, Borhani NO, Blaszkowski TP et al. *Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs*. JAMA 1985; 253: 3263-3268.
26. Haines RB. *A critical review of the "determinants" of patient compliance with therapeutic regimens*. In: Sackett DL, Haynes RB, eds. *Compliance with therapeutic regimens*. Baltimore, The Johns Hopkins University Press 1976: 26-39.
27. Rudd P. *Clinicians and patients with hypertension: unsettles issues about compliance*. Am Heart J 1995; 130: 572-579.
28. Oparil S, Barr E, Elkins M et al. *Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension*. Clin Ther 1996; 18: 608-625.
29. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS et al. *Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared to hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension*. Am J Cardiol 1995; 75: 793-795.
30. Dahlof B, Keller SE, Makris L et al. *Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension*. Am J Hypertens 1995; 8: 578-583.
31. Strom BL. *Pharmacoepidemiology*. 3<sup>rd</sup> Edition. Wiley Europe, 2000.
32. Black N. *Why do we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care?* BMJ 1996; 312: 1215-1218.
33. Black N. *Developing high quality clinical databases*. BMJ 1997; 315 (7119): 1323-4.
34. Black N. *Improving the use of clinical databases*. BMJ 2002; 234: 1194.
35. Black N. *High-quality clinical databases: breaking down barriers*. Lancet 1999; 353: 1205-6.
36. Quam L, Ellis LBM, Venus P et al. *Using claims data for epidemiologic research*. Medical Care 1993; 31 (6): 498-507.
37. Mitchell JB, Bubolz T, Paul JE et al. *Using Medicare claims for outcome research*. Medical Care 1994; 32 (7) (supplement): JS38-JS51.
38. Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE et al. *Using healthcare claims data for outcome research and pharmacoeconomic analyses*. Pharmacoeconomics 1999; 16: 1-8.
39. Motheral BR, Fairman KA. *The use of claims databases for outcome research: rational challenges and strategies*. Clin Ther 1997; 19 (2): 346-366.