

Trend di prescrizione e persistenza nella terapia antipertensiva: risultati dello studio PAPEETE (*Population-based Analysis of Persistence with treatment and Economics of TElmisartan*)

Francesco Vittorio Costa⁽¹⁾



ABSTRACT

This paper summarizes the results of the PAPEETE study (Population-based Analysis of Persistence with treatment and Economics of TElmisartan) that assessed trends in prescriptions, determinants and timing of treatment discontinuation and/or changes in antihypertensive drug therapy in a cohort of hypertensive patients living in Pavia. In the study were included all new users 18 years old or over receiving a first prescription for diuretics, beta-blockers, calcium channel-blockers, ACE inhibitors (ACEi) or angiotensin receptor blockers (ARBs) between 1 January 2003 and 31 December 2006. The follow-up period for each patient was 12 months starting from enrolment date. Based in the presence of continuous therapy, patients were defined as persistent and non-persistent users. A total of 61,493 patients was included in the study of whom 11.2% were persistent. Persistence with the treatment seems to be associated with patient-related factors and with the class of antihypertensive drug initially prescribed with the lowest persistence to antihypertensive treatment with diuretics (3.0%) and the highest with ARBs (18.8%).

Keywords: antihypertensive drug therapy, persistence to treatment, drug utilization
Farmeconomia e percorsi terapeutici 2009; 10(4): 161-169

INTRODUZIONE

Nonostante numerosi studi clinici controllati abbiano dimostrato l'importanza della continuità del trattamento antipertensivo per controllare i valori pressori e conseguentemente ridurre gli eventi cardiovascolari (CV) [1-4], nella pratica clinica quotidiana un numero molto elevato di pazienti ipertesi interrompe precocemente il trattamento e la percentuale di pazienti trattati che raggiunge valori pressori nella norma è solitamente inferiore al 25% [5]. Nei Paesi europei, solo l'8% dei pazienti ipertesi raggiunge i valori pressori target, contro il 23% di Canada e USA [5]. Le ragioni principali del mancato controllo pressorio (che condiziona, insieme agli effetti indesiderati, l'elevato abbandono terapeutico) sono probabilmente da ricercare nella prescrizione di basse dosi di farmaci, nell'inadeguata titolazione della dose quando necessaria [6], nella sottostima del rischio da parte di medici e pazienti [7] e nei bassi livelli di compliance e di persistenza al trattamento [8]. In particolare la scarsa compliance e i bassi livelli di persi-

stenza (intesa come uso continuo del farmaco per il periodo di tempo di trattamento specificato) sono fattori piuttosto comuni nei pazienti ipertesi [9-17] e rappresentano probabilmente i fattori che maggiormente influenzano i risultati del trattamento.

Obiettivo di questo lavoro è illustrare i risultati dello studio PAPEETE [18], che è stato condotto allo scopo di valutare la persistenza al trattamento con farmaci antipertensivi nell'effettiva pratica quotidiana. Per tale valutazione sono stati esaminati i dati relativi ai pazienti in trattamento con antipertensivi presenti nel database amministrativo dell'Azienda Sanitaria Locale di Pavia. Il database è stato consultato per determinare la terapia antipertensiva inizialmente prescritta, tasso e momento di interruzione del trattamento, co-somministrazione di altri farmaci e passaggio dal trattamento iniziale a un altro. Sono inoltre stati valutati i fattori, legati al paziente e al farmaco, che influenzano la persistenza alla terapia e la spesa farmaceutica nei pazienti persistenti e in quelli

⁽¹⁾ Ospedale Madre
Fortunata di Toniolo,
Bologna

Corresponding author
Francesco Vittorio Costa
fvcosta@libero.it

non persistenti [18]. L'analisi della persistenza riveste oggi un ruolo importante nell'ambito delle scelte che clinici e decisori, in ambito di politica sanitaria, devono operare. I dati relativi alla continuità terapeutica vanno a integrare oggi i dati di efficacia e tollerabilità in quanto una buona persistenza è il presupposto essenziale perché la terapia possa risultare efficace. La persistenza terapeutica rappresenta quindi, insieme alla disamina delle indicazioni terapeutiche, un criterio imprescindibile di scelta nell'ambito delle terapie croniche quali quelle per l'ipertensione arteriosa e le sue complicanze (mortalità e morbidità CV).

METODI

Fonte dei dati

Lo studio PAPEETE ha arruolato tutti i soggetti presenti nel registro dell'ASL di Pavia e che, su un totale di 500.000 residenti, avevano ricevuto una prima prescrizione per farmaci antipertensivi nel corso della durata dello studio [18]. La ASL di Pavia ha sviluppato un network informativo che regolarmente misura il volume della spesa generata dalla distribuzione dei farmaci ai beneficiari. In particolare, questo archi-

vio amministrativo/contabile viene utilizzato per misurare la spesa relativa al rimborso che le farmacie ricevono per l'erogazione dei farmaci. Il database è stato strutturato per permettere una lettura dei dati paziente-orientata in modo che le prescrizioni registrate vengano attribuite univocamente al paziente che le riceve. I dati disponibili comprendono: codice sanitario del paziente, codice del medico prescrittore, codice ATC (*Anatomical Therapeutical Chemical*) del farmaco acquistato, numero di confezioni prescritte, numero di unità per confezione e relativo dosaggio, costo per unità e per confezione e data di prescrizione. L'identificazione univoca del paziente avviene mediante il codice sanitario individuale che, incrociato con il database anagrafico e ospedaliero, permette di ottenere informazioni che possono essere integrate con la data di nascita, il sesso e tutti i dati relativi a eventuali precedenti ospedalizzazioni per patologie cardio-cerebrovascolari.

Disegno dello studio

Lo studio PAPEETE è uno studio retrospettivo di coorte, che ha incluso solo i pazienti che hanno ricevuto una prima prescrizione per farmaci antipertensivi nel corso del periodo di reclutamento. I pazienti arruolati nello studio erano dunque nuovi utilizzatori, con età maggiore o uguale a 18 anni e che tra il 1° gennaio 2003 e il 31 dicembre 2006 (periodo di reclutamento) hanno ricevuto una prima prescrizione per una delle seguenti classi di farmaci antipertensivi: diuretici, β -bloccanti, calcio antagonisti, ACE inibitori (ACEi), bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB) o altri farmaci antipertensivi. Le classi di farmaci considerati e i relativi codici ATC sono riassunti in Tabella I.

Sono stati definiti nuovi utilizzatori i pazienti che non avevano ricevuto alcuna prescrizione per farmaci antipertensivi nei 12 mesi precedenti la data di arruolamento. I pazienti deceduti o che si erano trasferiti nel corso del follow-up (12 mesi successivi al periodo di arruolamento) sono stati esclusi dallo studio. Un'ulteriore caratterizzazione dei pazienti arruolati è stata fatta sulla base della presenza, durante i 12 mesi che hanno preceduto l'arruolamento, di due o più prescrizioni per farmaci ipolipemizzanti, antiaggreganti piastrinici o altri farmaci cardiovascolari. È stata inoltre valutata la presenza tra il 1° gennaio 2002 e la data di arruolamento di due o più prescrizioni per antidiabetici e una o più ospedalizzazioni per patologie cardio-cerebrovascolari (ipertensione arteriosa, infarto acuto del miocardio, coronaropatie, scompenso cardiaco, insufficienza circolatoria cerebrale, arteriosclerosi o aneurisma delle arterie principali e insufficienza renale cronica). In Tabella II sono riassunte le ospedalizzazioni considerate nell'analisi e il relativo codice ICD9 (*International Classification of Diseases*).

Classe di farmaci	Codice ATC
Antipertensivi	
- Diuretici	C03
- β -bloccanti	C07A/B
- Calcio antagonisti	C08
- ACE inibitori	C09A/B
- ARB	C09C/D
- Altri antipertensivi	C02
Ipolipemizzanti	C10
Antiaggreganti piastrinici	B01
Altri farmaci cardiovascolari	C01
Antidiabetici	A10

Tabella I

Classi di farmaci considerati nell'analisi e relativo codice ATC

Patologia cardio-cerebrovascolare causa dell'ospedalizzazione	Codice ICD9
Iipertensione arteriosa	401-405
Infarto acuto del miocardio	410
Coronaropatie	411-414
Scompenso cardiaco	428
Insufficienza circolatoria cerebrale	430-438
Arteriosclerosi o aneurisma delle arterie principali	440-442
Insufficienza renale cronica	535

Tabella II

Ospedalizzazioni per patologie cardio-cerebrovascolari considerate nell'analisi e relativo codice ICD9

Classificazione	Descrizione
Utilizzatori persistenti	
- Same therapy	Hanno mantenuto la stessa classe di farmaci
- Add-on therapy	Hanno aggiunto uno o più farmaci alla terapia iniziale
- Switcher	Hanno cambiato classe di farmaci rispetto alla terapia iniziale
Utilizzatori non persistenti	
- Occasional	Hanno ritirato una sola volta il farmaco in farmacia
- Stopper	Hanno interrotto precocemente il trattamento
- Intermittent	Hanno seguito una terapia intermittente con intervalli variabili tra le diverse prescrizioni

Tabella III
Classificazione e suddivisione degli utilizzatori persistenti e non persistenti

	Diu.	β-bloc.	Ca ant.	ACEi	ARB	Altri AI	β-bloc + Diu.	ACEi + Diu.	ARB + Diu.	Altre comb.	Tot.
Pazienti											
- N	8.538	8.793	7.012	14.010	5.712	1.438	737	5.352	3.139	6.762	61.493
- %	13,9	14,3	11,4	22,8	9,3	2,3	1,2	8,7	5,1	11,0	100
Età media											
- anni	61,8	54,9	57,4	59,4	59,6	54,8	58,4	58,3	59,5	60,6	58,8
- DS	17,3	14,4	16,7	15,2	14,2	15,7	15,1	16,2	14,8	15,9	15,8
Sesso (% maschi)	32,7	41,4	47,9	50,6	49,7	50,8	35,4	44,7	46,4	53,0	45,8
Terapia antidiabetica (%)	5,4	3,3	4,1	8,4	9,3	4,7	4,1	4,5	4,0	5,8	5,9
Terapia ipolipemizzante (%)	4,0	6,7	4,2	5,2	6,1	3,8	3,7	4,0	4,2	2,6	4,7
Terapia antiplastrinica (%)	10,2	7,1	5,5	6,9	5,9	5,3	2,7	4,6	4,5	4,9	6,5
Terapia cardiovascolare (%)*	5,7	3,8	2,4	2,4	2,1	1,4	0,7	1,4	1,6	2,4	2,9
Precedenti ospedalizzazioni per CV (%)	7,7	11,0	7,8	9,7	7,2	6,1	4,2	5,5	5,9	21,0	9,7
Pazienti con 2 o più comorbidità (%)	7,4	6,8	4,6	6,3	5,7	4,5	1,6	3,3	3,3	6,5	5,8

Tabella IV

Caratteristiche dei pazienti secondo la classe di antipertensivi di arruolamento. Modificata da Costa, 2009 [18]

* farmaci cardiovascolari esclusi quelli già citati

ACEi = ACE inibitori; AI = antipertensivi; Altre comb. = altre combinazioni; ARB = bloccanti dei recettori dell'angiotensina; β-bloc. = β-bloccanti; Ca ant. = calcio antagonisti; CV = eventi cardiovascolari; Diu. = diuretici

Il periodo di follow-up per ogni paziente è stato di 12 mesi a partire dalla data di arruolamento. Sulla base della continuità o meno del trattamento, i pazienti arruolati sono stati classificati in utilizzatori persistenti e non persistenti. In Tabella III vengono illustrate le ulteriori suddivisioni all'interno delle due classificazioni.

zienti, mentre la combinazione fissa più prescritta è risultata essere costituita da ACEi + idroclorotiazide. I pazienti che hanno ricevuto β-bloccanti sono più giovani e sono stati precedentemente ospedalizzati per eventi CV, mentre i diuretici e le combinazioni estemporanee sono stati prescritti principalmente nei soggetti

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti e trend di prescrizione dei farmaci

Un totale di 61.493 (su un bacino di 500.000 residenti) pazienti ipertesi sono stati arruolati nello studio PAPEETE. Come mostrato in Tabella IV, in cui sono riportate le caratteristiche dei pazienti secondo la classe farmacologica dell'antipertensivo prescritto al momento dell'arruolamento, l'età media dei soggetti in esame è di $58,8 \pm 15,8$ anni, 45,8% sono maschi e 54,2% femmine. I farmaci più prescritti sono gli ACEi, seguiti da β-bloccanti, diuretici, calcio antagonisti e ARB.

Combinazioni estemporanee di due o più farmaci sono state prescritte all'11% dei pa-

Classe di farmaci	Trend di prescrizione (2003-2006)
ACE inibitori	-0,2%
ACE inibitori (combinazioni fisse)	-2,2%
ARB	+1%
ARB + idroclorotiazide	+2,1%
β-bloccanti	+2,9%
β-bloccanti (combinazioni fisse)	Invariato
Calcio antagonisti	-2,7%
Diuretici	-0,8%

Tabella V

Trend di prescrizione delle classi di antipertensivi tra il 2003 e il 2006

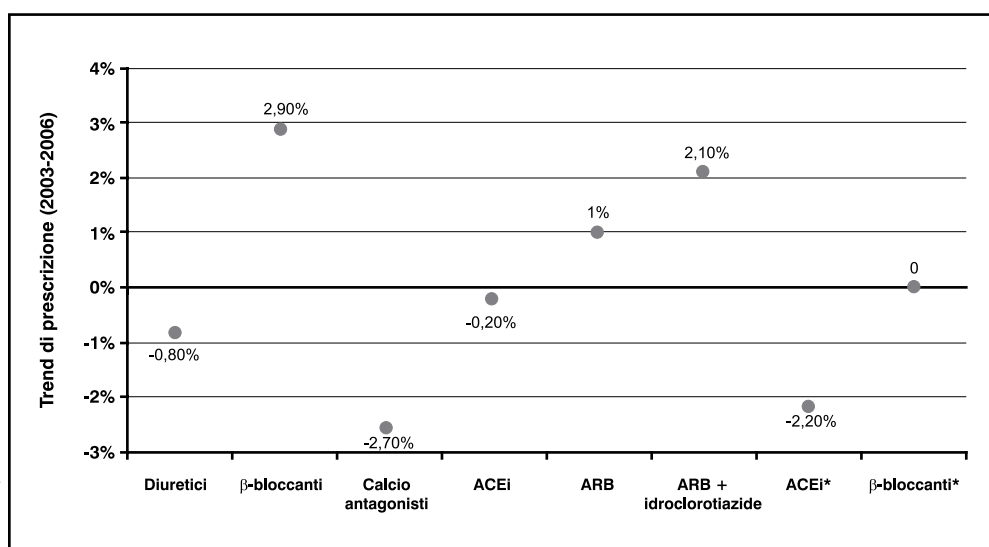


Figura 1
Rappresentazione grafica del trend di prescrizione delle classi di antipertensivi tra il 2003 e il 2006

* combinazioni fisse

	N	% sul totale dei pz arruolati	% sui persistenti/non persistenti
Pazienti arruolati nello studio	61.493	100	-
Utilizzatori persistenti	6.882	11,2	100
- Che hanno mantenuto la terapia iniziale	4.109	6,7	59,7
- Che hanno aggiunto uno o più farmaci alla terapia iniziale	828	1,3	12,0
- Che cambiato classe di farmaci rispetto alla terapia iniziale	1.945	3,2	28,3
Utilizzatori non persistenti			
- Che hanno ritirato il farmaco una sola volta (occasionali)	54.611	88,8	100
- Che hanno interrotto precocemente il trattamento (stopper)	21.732	35,3	39,8
- Che hanno seguito una terapia intermittente con intervalli variabili tra le diverse prescrizioni (intermittenti)	12.680	20,6	23,2
	20.199	32,8	37,0

Tabella VI

Distribuzione dei pazienti persistenti e non persistenti dopo 1 anno di terapia antipertensiva

più anziani. D'altro canto, gli ACE inibitori e gli ARB sono stati maggiormente prescritti nei pazienti che ricevevano anche un trattamento antidiabetico. In Tabella V e in Figura 1 è riportata la variazione percentuale di prescrizione dei farmaci tra il 2003 e il 2006.

Persistenza al trattamento

In Tabella VI è riportata la distribuzione dei pazienti persistenti e non persistenti dopo 1 anno dall'inizio della terapia. I pazienti persistenti sono più anziani, in prevalenza maschi e con un maggior rischio CV, come testimoniato dal concomitante utilizzo di farmaci e dalla presenza di precedenti ospedalizzazioni per eventi CV (Tabella VII).

I livelli di persistenza variano tra le diverse classi di antipertensivi. Il più basso livello di persistenza è stato evidenziato con i diuretici: solo il 3% dei pazienti che hanno iniziato la terapia con un diuretico, infatti, erano ancora in trattamento dopo 1 anno (l'1,7% assumeva la stessa terapia). Il più alto livello di persistenza è stato invece evidenziato nei pazienti che hanno iniziato la terapia con ARB di cui il 13,3% ha mantenuto la stessa terapia e il 18,8% è rimasto in trattamento. Considerando insieme la monoterapia e le associazioni a dosi fisse la persistenza con ARB arriva al 34%, con ACE inibitori al 18,5% e con i β-bloccanti al 17,9%.

Predittori di non persistenza

L'analisi dei predittori del rischio di non persistenza correlati al paziente (riportati in

	Utilizzatori persistenti	Utilizzatori non persistenti
N	6.882	54.611
%	11,2	88,8
Età media* (anni ± DS)	61,9 ± 12,6	58,4 ± 16,1
Sesso* (% maschi)	54,5	44,7
In terapia antidiabetica* (%)	8,2	5,6
In terapia ipolipemizzante* (%)	6,0	4,6
In terapia antiaggregante° (%)	7,3	6,4
In terapia cardiaca ^ (%)	3,3	2,8
Ospedalizzazioni CV* (%)	17,2	8,7
≥ 2 comorbidità* (%)	8,5	5,4

Tabella VII

Caratteristiche degli utilizzatori persistenti e non persistenti

* p<0,001; ° p<0,01; ^ p<0,05

Tabella VIII e in Figura 2) ha evidenziato come i pazienti più anziani abbiano una significativa riduzione del rischio di non persistenza (-1,5% per ogni anno in più di età). Inoltre, le donne hanno un 37% in più di rischio di non persistenza, mentre i pazienti trattati con farmaci antidiabetici e ipolipemizzanti sono significativamente più persistenti, rispetto ai soggetti che sono stati precedentemente ospedalizzati per un evento CV (+74%).

In Figura 3 è rappresentato il rischio relativo di non persistenza al trattamento antipertensivo delle varie classi di antipertensivi (in monoterapia e in associazione).

Infatti, prendendo ARB come farmaco di riferimento, si osserva un aumento del rischio relativo con i β-bloccanti (RR = 1,753), con gli ACEi (RR = 1,853), con i calcio antagonisti (RR = 1,867) e con i diuretici (RR = 7,412). Iniziando la terapia con un'associazione fissa il rischio di non persistenza è risultato solo leggermente aumentato iniziando il trattamento con una combinazione fissa di ARB + diuretico (RR = 1,256), ma era significativamente maggiore con una combinazione fissa di β-bloccanti (RR = 2,875) e ACE inibitori (RR = 2,908).

Fattore predittivo correlato al paziente	RR#
No terapia antiaggregante	0,898
Età	0,985*
No terapia ipolipemizzante	1,181°
No terapia antidiabetica	1,224*
Sesso femminile	1,371*
No ospedalizzazione per CV	1,741*

Tabella VIII

Predittori di rischio di non persistenza alla terapia antipertensiva correlati al paziente

al crescere dei valori cresce il rischio di non persistenza; * p<0,001; ° p<0,01

La Figura 4 mostra il rischio relativo di non persistenza alla terapia iniziale degli ARB confrontati con il progenitore losartan. In figura 4a monoterapia e combinazioni a dose fissa vengono considerate separatamente mentre in figura 4b sono considerate insieme. Considerando separatamente monoterapia e terapia combinazione fissa, è stato evidenziato un rischio di non-persistenza minore per candesartan, irbe-

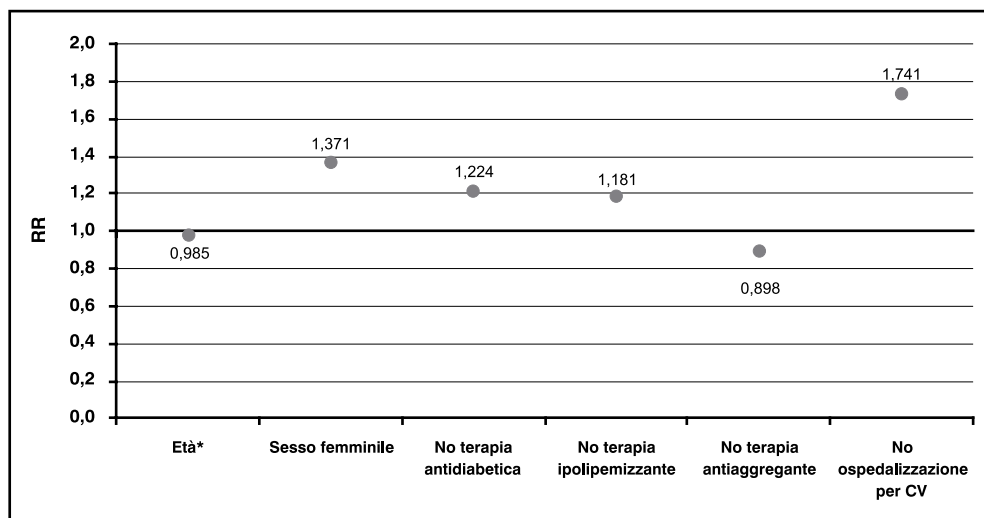


Figura 2

Rischio relativo di non persistenza dovuto a predittori paziente-correlati. Modificata da Costa, 2009 [18]

* indica l'aumento per ogni anno di età

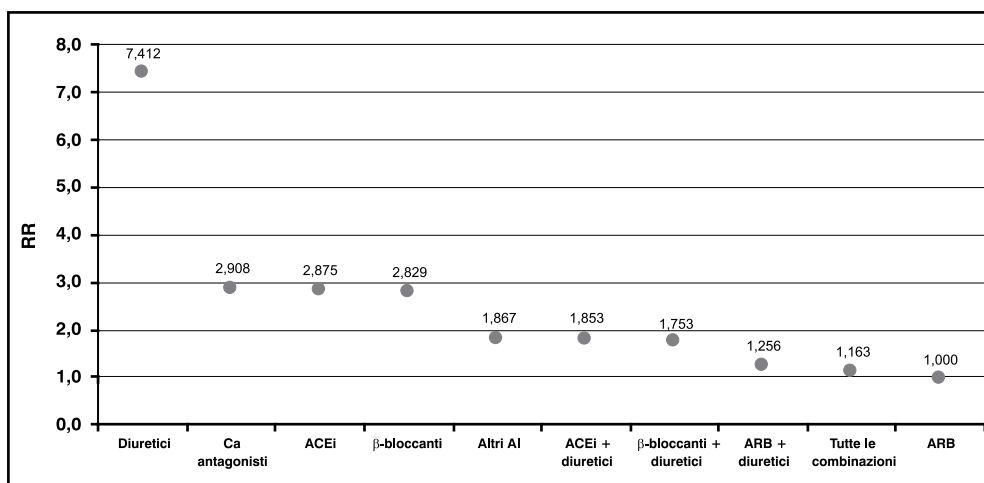


Figura 3

Rischio relativo di non persistenza farmacocorrelata delle varie classi di antipertensivi (in monoterapia e in associazione) rispetto agli ARB

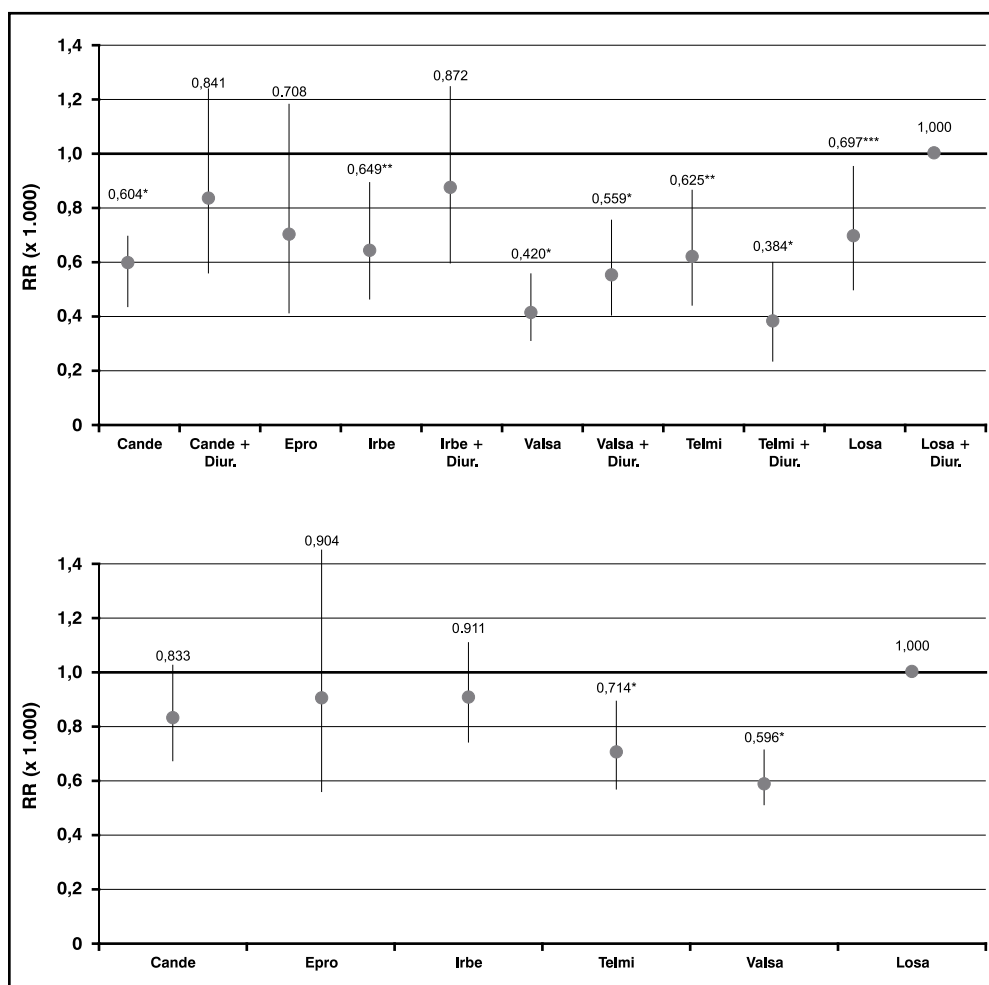


Figura 4

Rischio relativo di non persistenza alla terapia antipertensiva iniziale con ARB in confronto a losartan. In Figura 4a vengono considerate separatamente monoterapia e associazioni fisse, mentre in Figura 4b monoterapia e associazioni fisse vengono considerate insieme. Modificata da Costa, 2009 [18]

* $p \leq 0,001$;
 ** $p < 0,01$;
 *** $p < 0,05$

Cande = candesartan;
 Epro = eprosartan,
 Irbe = irbesartan;
 Losa = losartan;
 Telmi = telmisartan;
 Valsa = valsartan

sartan, valsartan e telmisartan in monoterapia, e con valsartan e telmisartan in combinazione a dose fissa. Considerando la monoterapia e la combinazione a dose fissa gli unici due ARB con un rischio di non persistenza minore di losartan sono valsartan e telmisartan.

Trend di persistenza

La percentuale di pazienti persistenti ha mostrato un continuo incremento nel corso degli anni di studio, passando dall'8,4% del 2003 al 14,6% del 2006, come rappresentato in Figura 5. Il trend positivo di persistenza riscontrato è stato associato a un aumento delle quote prescrittive di ARB tra il 2003 e il 2006 con una correlazione tra i due fenomeni altamente significativa ($r = 0,85$; $p < 0,001$).

Costo economico della non persistenza

Il calcolo dei costi economici della non persistenza ha tenuto conto solo del costo dei farmaci per la terapia e ha escluso la presunta riduzione dei costi totali, sociali ed economici, dovuti alla riduzione degli eventi a causa del migliore controllo pressorio nei pazienti persistenti.

Il costo dei farmaci nelle varie categorie di pazienti in analisi è riportata in Tabella IX dal-

la quale si può rilevare come oltre il 70% della spesa sia stato utilizzato da pazienti che non hanno continuato la terapia e che quindi da essa non hanno tratto alcun beneficio.

DISCUSSIONE

I risultati dello studio PAPEETE confermano quelli di studi precedenti che hanno mostrato l'elevato tasso di interruzione del trattamento antipertensivo solo pochi mesi dopo la prescrizione [17]. Anche nello studio PAPEETE, infatti, dopo 1 anno di terapia, solo l'11,2% dei nuovi pazienti assumeva regolarmente i farmaci prescritti e il 35,3% dei pazienti aveva interrotto il trattamento dopo la prima prescrizione. Nella popolazione in studio, una migliore persistenza è stata associata a età più elevate e maggior rischio CV. Infatti, l'analisi dei dati ha evidenziato che i soggetti più persistenti erano quelli con un precedente evento CV e quelli che ricevevano antidiabetici e ipolipemizzanti insieme agli antipertensivi. In altre parole una migliore persistenza sembrerebbe essere associata a una maggiore consapevolezza dei rischi correlati alla malattia. I risultati dello studio PAPEETE, inoltre, confermano la differenza di discontinuità del trattamento tra le diverse classi di antipertensivi [11,14-17,19-21]: la migliore persistenza è stata

infatti evidenziata nei pazienti che hanno ricevuto come primo farmaco un ARB e la peggiore in coloro che iniziavano la terapia con un diuretico. È da notare che il secondo miglior livello di persistenza è stato evidenziato con la somministrazione di una combinazione dose fissa di ARB e una bassa dose di diuretico tiazidico. Tra i vari fattori che influenzano la persistenza alla terapia con farmaci antipertensivi, uno dei più significativi è la presenza di effetti collaterali, per cui l'elevata tollerabilità degli ARB potrebbe giustificare il loro alto livello di persistenza. Infatti, in confronto agli ARB si osserva un aumento del rischio relativo di non persistenza iniziando la terapia con β -bloccanti (RR = 1,753), ACEi (RR = 1,853), calcio antagonisti (RR = 1,867) e diuretici (RR = 7,412). Inoltre, il rischio di non persistenza è risultato solo leggermente aumentato iniziando il trattamento con una combinazione fissa di ARB + diuretico (RR = 1,256), ma era significativamente maggiore con una combinazione fissa di β -bloccanti (RR = 2,875) e ACE inibitori (RR = 2,908).

Queste osservazioni hanno importanti implicazioni cliniche, in quanto la discontinuità nei trattamenti è la principale causa [22] dell'insufficiente controllo pressorio osservato nella popolazione ipertesa in tutto il mondo [5,23-25] e un insufficiente controllo pressorio è responsabile di un'alta incidenza di eventi CV. Per quanto riguarda l'onere economico del mancato controllo pressorio uno studio ha stimato che se in Europa la gestione dell'ipertensione raggiungesse i target pressori, il sistema sanitario europeo potrebbe risparmiare fino a 2,6 miliardi di euro [26]. Un recente studio ha inoltre calcolato che nel 2001 un controllo non ottimale della pressione ha avuto un costo globale di 370 milioni di dollari, che rappresenta circa il 10% della spesa sanitaria complessiva. Nell'arco di 10 anni, se i livelli pressori attuali dovessero persistere, i costi indiretti potrebbero essere più alti di 3,6 miliardi di dollari ogni anno [27]. Lo studio PAPEETE ha mostrato che il 71,6% della spesa per i farmaci è stata consumata dai pazienti non persistenti nei quali i farmaci hanno esplicito un ridotto o nullo effetto terapeutico, portando a un notevole spreco di risorse economiche. Lo studio ha comunque evidenziato un costante miglioramento dei livelli di persistenza nel corso degli anni, passando dall'8,4% nel 2003 al 14,6% nel 2006, e questo trend è stato correlato all'aumento delle prescrizioni di ARB come terapia di prima linea nel trattamento dell'ipertensione. Un fenomeno simile è stato riportato in uno studio inglese che ha evidenziato un miglioramento del controllo pressorio in Inghilterra tra il 2003 e il 2006 e ciò è stato associato a un cambiamento nelle abitudini prescrittive con una riduzione nella prescrizione di diuretici e β -bloccanti in favore di ACE inibitori e ARB [28]. Queste osservazioni dovrebbero essere seriamente prese in considerazione quando viene

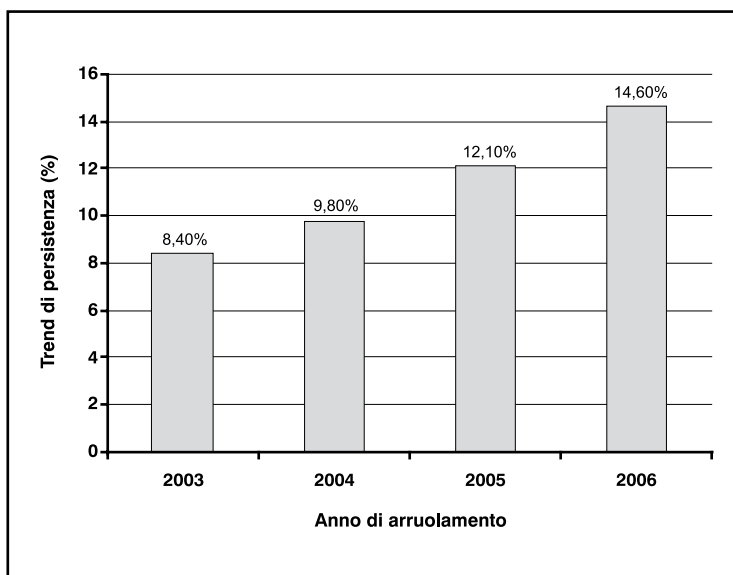


Figura 5
Trend di persistenza alla terapia antipertensiva tra il 2003 e il 2006

Voce di costo	Costo
Totali (€)	8.572.049
Per pazienti persistenti (€)	2.431.435,08 (28,4% del totale)
Per pazienti non persistenti (€)	6.140.614,15 (71,6% del totale)
- Utilizzatori occasionali	509.114,80
- Stopper	2.602.920,47
- Utilizzatori intermittenti	3.028.358,88
Pro-capite (€/pz/anno)	
- Pazienti persistenti	353,30
- Pazienti non-persistenti	112,44

Tabella IX
Rappresentazione del costo economico della non persistenza alla terapia antipertensiva nelle varie categorie di pazienti

valutato l'impatto economico del trattamento con gli ARB (che hanno un prezzo superiore ad altri farmaci ma che garantiscono livelli più elevati di persistenza) sulle risorse finanziarie del Servizio Sanitario Nazionale. Una recente review ha suggerito che gli ARB, grazie all'alto livello di aderenza e persistenza, rappresentano un trattamento costo-efficace se confrontato con altre opzioni terapeutiche convenzionali per pazienti con ipertensione e condizioni associate [29]. Un altro punto interessante è che tra gli ARB sono numerose le molecole che sembrerebbero essere associate a un migliore profilo di persistenza; in particolare, se comparati con il progenitore losartan, una migliore persistenza è stata notata con candesartan, irbesartan, valsartan e telmisartan, mentre considerando insieme monoterapia e combinazioni fisse solo valsartan e telmisartan mostrano un profilo di persistenza migliore di losartan. In particolare lo studio ON-TARGET, pur essendo stato condotto in pazienti già preventivamente selezionati come tolleranti agli ACEi e costantemente seguiti nei quasi 5 anni di follow-up per massimizzare l'aderenza

ai trattamenti, ha dimostrato oltre alla parità di efficacia in termini di protezione cardiovascolare assicurata da telmisartan rispetto al *gold standard* ramipril, un significativo vantaggio in termini di compliance e aderenza alla terapia in favore di telmisartan. Questo dato risulta essere di particolare rilevanza anche a fronte della recente estensione delle indicazioni di utilizzo di telmisartan per la riduzione della morbilità cardiovascolare in pazienti con malattia cardiovascolare aterotrombotica manifesta (storia di coronaropatia, ictus o malattia arteriosa periferica) o diabete di tipo 2 con danno documentato degli organi bersaglio.

Gli Autori dello studio PAPEETE hanno evidenziato alcune limitazioni della propria analisi: in primo luogo, nel database da cui sono stati estrapolati i dati, non vi erano informazioni relative alla diagnosi clinica, per cui i pazienti potrebbero aver assunto farmaci antipertensivi per altre condizioni patologiche, quali scompenso cardiaco o coronaropatie. Tuttavia, uno studio italiano [30] ha mostrato che l'ipertensione è finora la più comune diagnosi per l'utilizzo di farmaci antipertensivi (73%). La seconda limitazione riguarda la mancata conoscenza dei dati clinici che hanno condizionato la scelta del farmaco antipertensivo o le ragioni del cambiamento (severità dell'ipertensione, danno organo target e precedenti eventi CV, fattori economici, ecc.) anche se l'analisi dei farmaci co-somministrati ha aiutato gli Autori nel delineare meglio il profilo di rischio del paziente.

CONCLUSIONI

Lo studio PAPEETE conferma che la maggioranza dei pazienti ipertesi che hanno iniziato una terapia antipertensiva non continuano il trattamento in un modo regolare e costante. Un altro dato emerso è che tra le classi di farmaci i diuretici sono quelli che presentano il maggior

rischio di non persistenza, mentre gli ARB la minore. Dal momento che la persistenza è la chiave per un soddisfacente controllo pressorio, l'analisi economica dovrebbe tener conto del più alto livello di persistenza osservato con gli ARB e questi farmaci dovrebbero essere considerati come strumento utile per diminuire, non per aumentare, la spesa sanitaria globale. La scelta dell'antipertensivo con il quale cominciare la terapia è un passo cruciale per la corretta prosecuzione della terapia stessa, dal momento che la persistenza al trattamento varia molto tra le classi di farmaci e all'interno delle classi stesse. Questa variabilità ha un impatto profondo sul controllo pressorio e di conseguenza sulle complicanze CV dell'ipertensione, che rappresentano il principale responsabile dei costi di malattia. L'analisi della persistenza terapeutica, intesa come possibilità di offrire la massima continuità terapeutica nell'ambito di una patologia cronica quale l'ipertensione arteriosa, insieme alla disamina delle indicazioni terapeutiche rappresentano oggi i fondamentali criteri di scelta che clinici e decisori in ambito di politica sanitaria si trovano a valutare insieme ai collaudati dati di efficacia e tollerabilità. La persistenza terapeutica è oggi in grado di condizionare significativamente le complicanze cardiovascolari che rappresentano un'importantissima spesa economica e sociale. Nello studio PAPEETE telmisartan e valsartan considerando insieme monoterapia e combinazione a dose fissa sono risultati i principi attivi tra i sartani che consentono la maggior persistenza possibile. I dati ottenuti sono risultati consistenti e dovrebbero aiutare l'orientamento delle scelte da parte dei decisori in ambito politico sanitario.

DISCLOSURE

La presente analisi è stata supportata da Boehringer Ingelheim Italia spa.

BIBLIOGRAFIA

1. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534-44
2. Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527-35
3. Chalmers J. Comparison of various blood pressure lowering treatments on the primary prevention of cardiovascular outcomes in recent randomised clinical trials. *Clin Exp Hypertens* 2004; 26: 709-19
4. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration, Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121-3
5. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 european countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363-9
6. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the healthy people 2010. *Hypertension* 2006; 47: 345-51

7. Fujita, T, Shimamoto, K, Wu, Z, Zhu, J, Chung, N, Park, J et al. What are the major challenges in getting patients to the optimal BP goal? Difficulties in educating doctors and patients. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 20-2
8. Costa FV. Compliance with antihypertensive treatment. *Clin Exp Hypertens* 1996; 18: 463-72
9. Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1190-6
10. Lopatriello S, Berto P, Cramer J, Bustacchini S, Ruffo P. Different aspects of adherence to antihypertensive treatments. *Expert Rev Pharmacoeconomics Outcomes Res* 2004; 4: 317-33
11. Hyre AD, Krousel-Wood MA, Muntner P, Kawasaki L, DeSalvo KB. Prevalence and predictors of poor antihypertensive medication adherence in an urban health clinic setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007; 9: 179-86
12. Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G, Di Martino M, Saragoni S, Buda S et al. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. *Clin Ther* 2002; 24: 1347-57
13. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, Falasca P, Novi MV, Baio G et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 439-44
14. Mazzaglia G, Mantovani L, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifiro G, Cricelli C et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newlydiagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005; 23: 2093-100
15. Bourgault C, Senecal M, Brisson M, Marentette MA, Gregoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2005; 19: 607-13
16. Corrao G, Zambon A, Parodi A, Poluzzi E, Baldi I, Merlino L et al. Discontinuation of and changes in drug therapy for hypertension among newly-treated patients: a population-based study in Italy. *J Hypertens* 2008; 26: 819-24
17. Costa FV, D'Ausilio A, Negrini C, Lopatriello S. Adherence to anti-hypertensive medications: a review and update. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2009; 16: 101-10
18. Costa FV, Degli Esposti L, Cerra C, Veronesi C, Buda S. Trends in prescription and determinants of persistence to antihypertensive therapy. The Papeete Study. *High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention* 2009; 16: 167-76
19. Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, Gause D. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies. *J Am Board Fam Med.* 2007; 20: 72-80
20. Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens.* 2002; 16: 569-75
21. Erkens JA, Panneman MM, Klungel OH, van den BG, Prescott MF, Herings RM. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 795-803
22. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880-3
23. Kotseva K. Treatment of patients with coronary heart disease fails to meet standards of european guidelines: results of EUROASPIRE surveys. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 1095-8
24. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43: 10-7
25. Kettani FZ, Dragomir A, Côté R, Roy L, Bérard A, Blais L et al. Impact of a Better Adherence to Antihypertensive Agents on Cerebrovascular Disease for Primary Prevention. *Stroke* 2009; 40: 213-20
26. Hansson L, Lloyd A, Anderson P, Kopp Z. Excess morbidity and cost of failure to achieve targets for blood pressure control in Europe. *Blood Press* 2002; 11: 35-45
27. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Weinstein MC, International Society of Hypertension. The global cost of non optimal blood pressure. *J Hypertens* 2009; 27: 1472-7
28. Falaschetti E, Chaudhury M, Mindell J, Poulter N. Continued improvement in hypertension management in England: results from the health survey for England 2006. *Hypertension* 2009; 53: 480-6
29. Theodoratou D, Maniadakis N, Fragoulakis V, Stamouli E. Analysis of Published Economic Evaluations of Angiotensin Receptor Blockers. *Hellenic J Cardiol* 2009; 50: 105-18
30. Poluzzi E, Strahinja P, Vargiu A, Chaibrando G, Silvani MC, Motola D et al. Initial treatment of hypertension and adherence to therapy in general practice in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 603-9