

Aderenza e persistenza: due elementi chiave per la determinazione dell'efficacia terapeutica in *usual care*

Giampiero Mazzaglia ⁽¹⁾, Ovidio Brignoli ⁽¹⁾, Achille P. Caputi ⁽²⁾, Claudio Cricelli ⁽¹⁾



BACKGROUND

L'aderenza (o compliance) al trattamento viene definita come la stima dello scostamento tra il comportamento di un paziente e delle raccomandazioni associate a uno specifico percorso di cura. Il termine "aderenza" viene oggi preferito da molti operatori sanitari al termine "compliance" in quanto quest'ultimo suggerisce un approccio del paziente più passivo rispetto a un determinato piano terapeutico [1].

Generalmente ci si riferisce all'aderenza quando il paziente aderisce a un regime terapeutico prescritto dal proprio medico, mentre il termine "persistenza" specifica implicitamente il mantenimento nel tempo di una terapia farmacologica. L'aderenza al trattamento delle patologie croniche appare particolarmente alta negli studi clinici, mentre i risultati provenienti da studi condotti in *usual care* hanno inequivocabilmente dimostrato stime significativamente più basse, in particolare nel corso del primo anno di trattamento [2]. Ad esempio, in uno studio condotto in Italia in una coorte di 13.303 nuovi casi di ipertensione i risultati hanno mostrato che dopo un anno di follow up soltanto il 19,8% dei pazienti risultava in trattamento con il farmaco di prima scelta, il 22,1% aggiungeva un altro antipertensivo alla terapia di prima scelta, il 15,4% cambiava la terapia antipertensiva e il 42,6% interrompeva qualsiasi trattamento [3]. In un altro studio condotto negli USA in una coorte di 34.501 ultrasessantacinquenni, oltre la metà di questi soggetti interrompeva la terapia con statine nel corso dei primi 6 mesi di follow up [4].

Una bassa aderenza esercita un duplice effetto sui costi sanitari, sia come conseguenza del costo di una prescrizione non efficace, sia in relazione a una mancata riduzione dell'incidenza di eventi cardiovascolari. In un recente studio di coorte, ad esempio, gli Autori hanno analizzato la relazione tra l'aderenza alla terapia antipertensiva e l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori in una coorte di 18.806 nuovi casi di ipertensione senza patologie cardiovascolari pregresse, seguiti mediamente per 4,6 anni di follow up. L'aderenza ottimale alla terapia è stata associata a una riduzione del 38% del rischio di eventi cardiovascolari, in confronto

alla bassa aderenza [5]. Nel corso degli ultimi 5 anni diversi studi hanno confermato questi risultati dimostrando una relazione dose-risposta tra sopravvivenza e aderenza ad antipertensivi, ipolipidizzanti e antidiabetici in pazienti affetti da malattie coronariche [6], scompenso cardiaco [7] e diabete mellito [8].

Inoltre, diversi studi degli USA hanno dimostrato che di tutti i ricoveri associati ai farmaci, la proporzione associata a una scarsa aderenza varia dal 33 al 69% con costi stimati in circa \$ 100 miliardi per anno [1,9]. Alla luce di tali evidenze, l'Organizzazione Mondiale della Sanità ha pubblicato delle linee guida per medici e operatori sanitari con l'obiettivo di diffondere le strategie più adeguate per migliorare l'aderenza alla terapia farmacologica [10].

TECNICHE DI MISURAZIONE

I metodi disponibili per misurare l'aderenza (o la persistenza) possono essere suddivisi in diretti e indiretti. I metodi diretti ricorrono alla misurazione dei metaboliti dei farmaci nel sangue e nelle urine e/o alla determinazione di marker specifici che stimano la concentrazione plasmatica del farmaco. Tale approccio, per quanto preciso, è estremamente costoso; esso pertanto può essere applicato soltanto in circostanze particolari (es. studi clinici), oppure in condizioni di *usual care* qualora il paziente sia in trattamento con farmaci a basso indice terapeutico (es. warfarin, ciclosporina) che comportano, in presenza di alterazioni del metabolismo, un serio fattore di rischio per la salute del paziente. Nei metodi indiretti l'aderenza viene stimata attraverso un'adeguata conoscenza del profilo prescrittivo di un soggetto. Tali stime possono essere ottenute attraverso due possibili fonti di informazione:

- richiedendo al paziente di trascrivere su questionari o diario clinico tutti farmaci assunti in un dato periodo (nel passato e/o nel corso del follow up);
- utilizzando gli archivi elettronici delle prescrizioni farmaceutiche.

La richiesta diretta di informazioni al paziente rappresenta un metodo piuttosto semplice e poco costoso per la determinazione del

⁽¹⁾Health Search, Società Italiana di Medicina Generale

⁽²⁾Dipartimento di Medicina Sperimentale e Farmacologia, Università di Messina

profilo prescrittivo, sebbene la raccolta puntuale nel lungo periodo sia inevitabilmente soggetta a errori, con potenziali fenomeni di sovrastima o sottostima dell'aderenza da parte del paziente [11]. Pertanto, nel corso dell'ultimo decennio, è ampiamente cresciuto l'interesse a utilizzare i dati di prescrizione farmaceutica raccolti su archivi elettronici per condurre studi di valutazione dell'aderenza e persistenza alle terapie croniche. L'uso di tali informazioni appare più affidabile nel fornire informazioni sul profilo prescrittivo di lungo periodo, sebbene esso parta dall'assunzione che a una prescrizione corrisponde l'effettiva ingestione del farmaco da parte del paziente [12].

L'aderenza viene comunemente stimata attraverso il rapporto tra i giorni di esposizione a uno specifico trattamento e un dato periodo di osservazione, ovvero il cosiddetto *Medical Possession Ratio* (MPR). Tale indicatore, tuttavia, nel lungo periodo non è in grado di descrivere adeguatamente le modalità di utilizzo di un determinato farmaco. Ad esempio, molteplici periodi di non-esposizione a breve termine possono fornire lo stesso MPR rispetto a

pochi periodi di non-esposizione a lungo termine. Viceversa, in tali circostanze la persistenza potrebbe dar luogo a risultati sostanzialmente differenti (Figura 1). Contestualmente, la stima della persistenza è fortemente influenzata dai criteri con i quali essa viene definita; infatti, tra la fine di un episodio terapeutico e l'inizio di una prescrizione successiva, talvolta si può osservare un periodo cosiddetto di non-esposizione (*gap*). Molto spesso nelle analisi di persistenza i ricercatori considerano come periodo di esposizione continuativa anche i periodi di non-esposizione, qualora questo arco temporale non superi un determinato numero di giorni definito *a priori*. Questa assunzione nasce dalla difficoltà degli archivi elettronici di stimare con precisione l'effettiva dose assunta dal paziente giornalmente, nonché dalla constatazione che l'attività farmacologica di un data molecola, in base alla propria emivita, può manifestarsi per un periodo di tempo successivo alla fine dell'esposizione.

La Figura 1B illustra come la definizione del cosiddetto "gap" sia in grado di modificare sensibilmente le stime di persistenza. Pertanto,

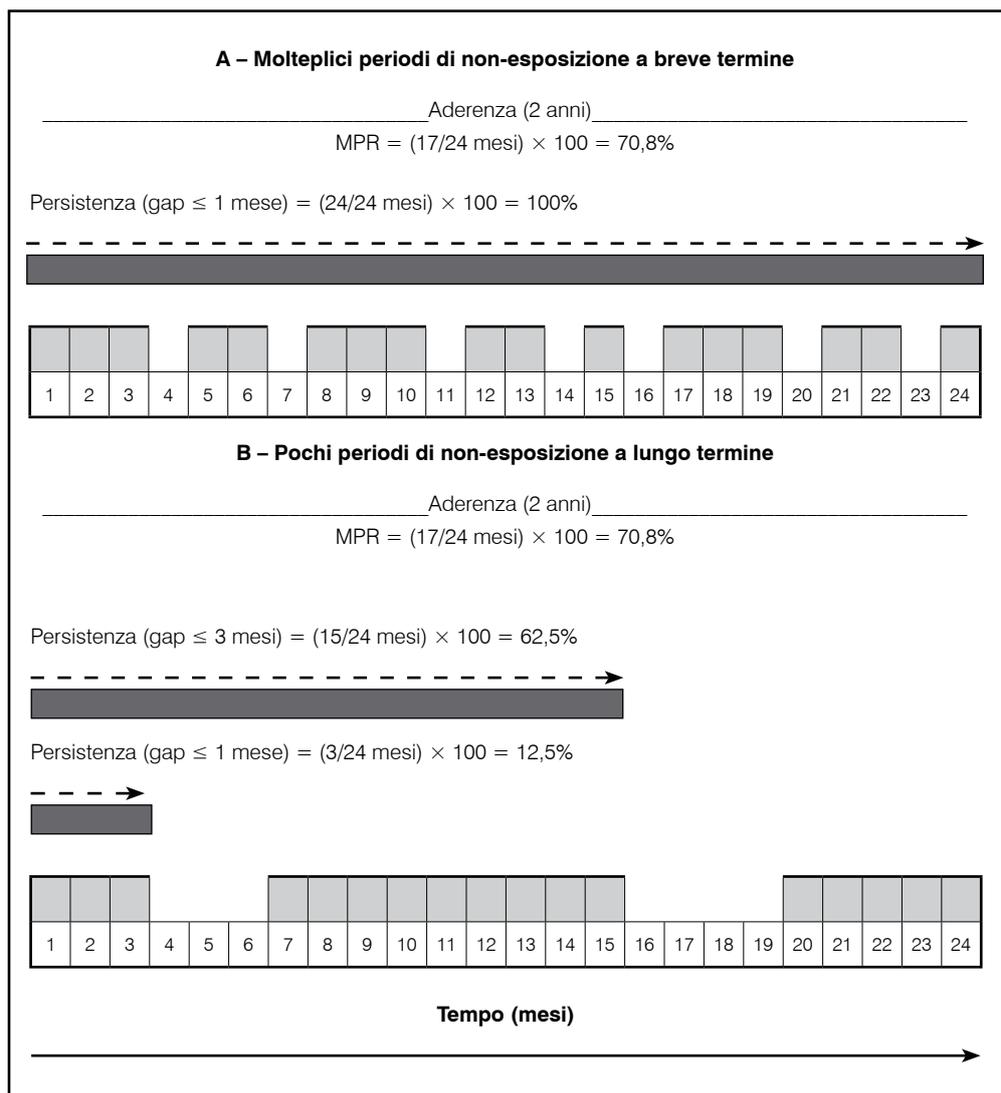


Figura 1
 Rappresentazione schematica dell'aderenza e della persistenza alla terapia cronica

MPR = *Medical Possession Ratio*

alla luce di tali considerazioni, sia la scelta di tali indicatori sia il criterio metodologico possono dipendere dagli obiettivi dell'indagine e dalle caratteristiche farmacocinetiche delle molecole sotto osservazione.

Attualmente, la mancanza di una definizione uniforme, nonché di un criterio standard di valutazione metodologica delle stime di aderenza e persistenza, rende piuttosto complesso confrontare i dati di letteratura e considerare tali misure nelle valutazioni di costo-efficacia delle diverse terapie farmacologiche [13]. Recentemente è stata condotta una revisione sistematica della letteratura volta a descrivere tutte le tecniche utilizzate dai ricercatori per stimare l'aderenza e la persistenza alla terapia, attraverso l'analisi di dati di prescrizione provenienti da banche dati elettroniche [14]. Su 136 articoli selezionati, 77 (57%) hanno riportato come misura di aderenza il rapporto tra i giorni di esposizione a un trattamento (a partire dalla data della prima prescrizione fino alla fine del follow up) e uno specifico intervallo temporale (es. un anno). Di questi, 21 studi utilizzavano il termine *Medication Possession Ratio* (MPR), mentre altri 54 utilizzavano 9 differenti definizioni correlate all'MPR. Altri 58 studi hanno valutato la persistenza a un trattamento a partire dalla prima prescrizione in un dato follow up, con un'ampia variabilità nella definizione del gap (range variabile da 7 a 180 giorni con un valore mediano di 30 giorni).

FATTORI PREDISPONENTI

Il paziente, il medico e l'organizzazione del sistema sanitario rappresentano i tre distinti livelli che interagiscono tra loro e nei quali è possibile ritrovare i motivi che ostacolano il raggiungimento di un'aderenza ottimale (Figura 2).

Il principale ostacolo è certamente rappresentato dalle attitudini del paziente, dalle sue caratteristiche demografiche e cliniche e dalla tipologia di farmaci che esso assume. In risposta a un questionario che richiedeva le ragioni per cui il paziente non assumeva i farmaci prescritti, il 30% ha risposto che l'aveva dimenticato, il 16% che aveva altre priorità, l'11% per una decisione personale di ridurre il dosaggio, il 9% per mancanza di informazione sui benefici della terapia, il 34% per altre motivazioni [15]. Si rende pertanto necessaria una focalizzazione sul paziente come primo passo necessario per implementare strategie di miglioramento dell'aderenza.

Tra i fattori demografici, l'età (> 65 anni), il sesso femminile e un basso livello socio-economico sono stati consistentemente associati a una scarsa aderenza, sebbene molto spesso la direzione dell'associazione (in particolare per l'età) mostra risultati discordanti [3,16]. Per ciò che riguarda le caratteristiche dei farmaci

assunti, lo schema posologico e il profilo di tollerabilità sono i fattori predisponenti che influenzano maggiormente l'aderenza terapeutica [17,18]. In una revisione sistematica della letteratura di 76 studi clinici gli Autori hanno infatti osservato una relazione inversa tra l'aderenza e la frequenza di assunzioni giornaliere, con una stima dell'80% per i pazienti che assumevano il farmaco una sola volta al giorno e del 50% per i pazienti con uno schema posologico di quattro assunzioni giornaliere [19].

Il medico rappresenta il secondo elemento del sistema e ha un ruolo determinante nel produrre effetti positivi sul paziente. Da un lato, l'uso di piani terapeutici troppo complessi, l'incapacità di spiegare gli effetti benefici dei vari farmaci in rapporto ai possibili effetti avversi, in particolare nel trattamento di patologie asintomatiche, e una scarsa considerazione dello stile di vita del proprio paziente sono fattori che sembrano influenzare l'aderenza [1,3]. Dall'altra parte, i pazienti comunemente aumentano la propria aderenza in prossimità della visita negli ambulatori dei medici e nei 30 giorni successivi, a conferma dell'influenza dei medici come elemento di rinforzo di un comportamento appropriato da parte del paziente [20].

Infine, esistono diverse ricerche che attribuiscono all'organizzazione del sistema sanitario e dei percorsi di cura del paziente un ruolo fondamentale nel miglioramento del comportamento terapeutico del paziente. Un recente studio ha dimostrato che l'attitudine del medico (e di

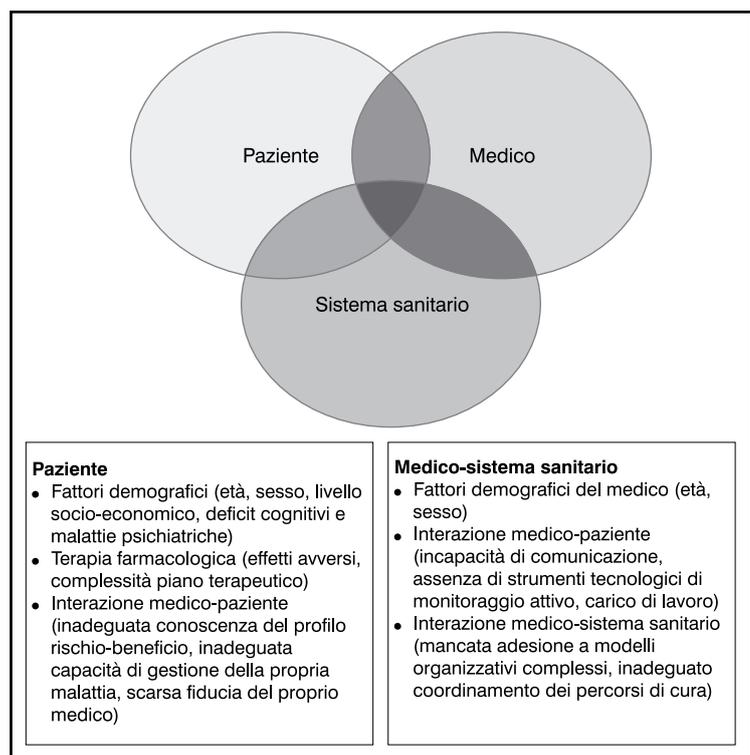


Figura 2
Determinanti della non aderenza e fattori di interazione

conseguenza del paziente) ad aderire alle linee guida aumenta tra i medici che utilizzano strumenti di supporto informatico e tra i medici che aderiscono a modelli organizzativi complessi (es. medicina di gruppo, unità di cure primarie) [21]. Inoltre è stato chiaramente dimostrato che esistono alcuni elementi organizzativi che riducono la performance del medico e del paziente nell'adesione a un determinato regime terapeutico. Esse includono:

- il carico di lavoro da parte del medico;
- l'assenza di coordinamento dei percorsi di cura tra i vari operatori sanitari che si prendono in carico un paziente affetto da patologie croniche;
- la mancanza di un monitoraggio attivo dei pazienti;
- l'inadeguato addestramento dei pazienti a gestire la propria patologia [22,23].

CONCLUSIONI

La bassa aderenza alla terapia cronica appare un problema rilevante di sanità pubblica e contribuisce in maniera sostanziale al peggioramento delle condizioni cliniche dei pazienti e all'aumento conseguente dei costi del sistema sanitario. L'obiettivo per i medici è da una parte il riconoscimento di questo elemento come un problema sanitario di rilievo e, dall'altra parte, l'individuazione degli strumenti più efficaci per migliorare l'aderenza. In questo senso, la semplificazione dei regimi terapeutici, l'utilizzo di strumenti tecnologici per il monitoraggio attivo e la riorganizzazione del sistema sanitario che permetta ai medici un approccio pro-attivo nei confronti dei propri pazienti sembrano essere gli strumenti più efficaci. È pertanto necessario un approccio più collaborativo non soltanto tra il medico e il paziente, ma anche tra tutti gli operatori sanitari coinvolti a diversi livelli nella cura dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Osterberg I, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97
2. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880-3
3. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifirò G, Cricelli C et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005; 23: 2093-100
4. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455-61
5. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009; 120: 1598-605
6. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177-86
7. Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ, Schramm TK, Hansen ML, Buch P et al. Persistent use of evidence-based pharmacotherapy in heart failure is associated with improved outcomes. *Circulation* 2007; 116: 737-44
8. Ho PM, Rumsfeld JS, Masoudi FA, McClure DL, Plomondon ME, Steiner JF et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1836-41
9. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-30
10. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003. Disponibile all'indirizzo http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/ (ultimo accesso marzo 2011)
11. Beiderbeck AB, Sturkenboom MC, Coebergh JW, Leufkens HG, Stricker BH. Misclassification of exposure is high when interview data on drug use are used as a proxy measure of chronic drug use during follow-up. *J Clin Epidemiol* 2004; 57: 973-7
12. Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 105-16
13. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-7

14. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan AK. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 565-74
15. Cramer J. Identifying and improving compliance patterns. In: Cramer JA, Spilker B (a cura di). Patient compliance in medical practice and clinical trials. New York: Raven Press, 1991; pp. 387-92
16. Van Wijk B, Klungel O, Heerdink E, Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005; 23: 2101-7
17. Arena C, Morin AS, Blanchon T, Hanslik T, Cabane J, Dupuy A et al. Impact of glucocorticoid-induced adverse events on adherence in patients receiving long-term systemic glucocorticoid therapy. *Br J Dermatol* 2010; 163: 832-7
18. Düsing R. Adverse events, compliance, and changes in therapy. *Curr Hypertens Rep* 2001; 3: 488-92
19. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310
20. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1377-8
21. Sammer CE, Lykens K, Singh KP. Physician characteristics and the reported effect of evidence-based practice guidelines. *Health Serv Res* 2008; 43: 569-81
22. McCulloch DK, Price MJ, Hindmarsh M, Wagner EH. A population-based approach to diabetes management in a primary care setting: early results and lessons learned. *Eff Clin Pract* 1998; 12-22
23. von Korff M, Gruman J, Schaefer JK, Curry SJ, Wagner EH. Collaborative management of chronic illness. *Ann Intern Med* 1997; 127: 1097-102