

SOMMARIO

■	INTRODUZIONE	di Giuseppe Mancia	5
■	Il contributo della ricerca farmaceutica all'aumento di salute e qualità di vita nelle economie avanzate	di Josè Luis Roman Pumar	7
■	L'utilità degli studi di outcome nella valutazione comparativa dell'efficacia dei trattamenti sanitari	di Fulvia Seccareccia	11
■	Il contributo degli studi di popolazione nella valutazione degli esiti di salute con farmaci aventi evidenza scientifica	di Diego Vanuzzo e Lorenza Piloto	15
■	Dai farmaci per la prevenzione fino agli stili di vita: l'epidemia cardiovascolare si batte con le sinergie	di Massimo Volpe	20
■	Grandi trial clinici nella prevenzione cardiovascolare: un bilancio positivo tra benefici e qualche limitazione	di Enrico Agabiti Rosei	24
■	L'ipertensione al test costo-beneficio: il farmaco conviene di più rispetto al mancato trattamento	di Ettore Ambrosioni	27
■	Caccia alle cause della non compliance alla terapia e rimedi per migliorare l'aderenza alle prescrizioni	di Claudio Borghi	30
■	Le prestazioni a pagamento migliorano la Sanità? I risultati della riorganizzazione nel Regno Unito	di Adrian J. B. Brady	32
■	Persistenza terapeutica ed eventi cardiovascolari: l'importanza dell'aderenza da parte del paziente	di Alberico L. Catapano	36
■	Dall'analisi economica costi-efficacia un indicatore per la sostenibilità dei programmi di prevenzione	di Americo Cicchetti, Matteo Ruggeri e Alberto Deales	40
■	Efficacia e sicurezza nella pratica clinica corrente: i controlli con gli archivi elettronici amministrativi	di Giovanni Corrao	43
■	Carte del rischio per valutare la possibilità di ammalarsi realizzate secondo studi epidemiologici longitudinali	di Luigi Palmieri, Chiara Donfrancesco e Simona Giampaoli	46
■	La discontinuità terapeutica: un problema aperto che allontana risultati della ricerca e pratica clinica	di Giuseppe Mancia	50
■	Così il data-base della medicina generale promuove la raccolta di informazioni e di indicatori sulle terapie	di Giampiero Mazzaglia e Claudio Cricelli	54
■	L'impiego clinico delle statine tra appropriatezza e sostenibilità economica nei casi di colesterolemia	di Andrea Poli	59
■	I fattori di rischio cardiovascolare: il ruolo sempre più rilevante dell'obesità addominale e del diabete	di Gabriele Riccardi	62
■	CONCLUSIONI	di Giuliano Buzzetti, Alberico L. Catapano, Giovanni Corrao e Giuseppe Mancia	66

QUADERNI
Sanità

direttore responsabile
ELIA ZAMBONI
coordinatore editoriale
Roberto Turno

Allegato al n. 2 del 18-24 gennaio 2011
reg. Trib. Milano n. 679 del 7/10/98

INTRODUZIONE

di **Giuseppe Mancia** *

Questo convegno non è dedicato all'evidenza scientifica, secondo la quale è oramai assodato che i farmaci anti-ipertensivi, ipolipemizzanti e antidiabetici riducono gli eventi patologici cardiovascolari dell'ipertensione, delle dislipidemie e del diabete, malattie che nel loro insieme sono ancora oggi la più importante causa di morte e di spesa sanitaria al mondo. È invece dedicato alla devastante distanza che esiste tra scoperte scientifiche in campo di terapia cardiovascolare da un lato e loro applicazione nella pratica clinica dall'altro. Il fatto, cioè, che a fronte delle inoppugnabili dimostrazioni che la terapia anti-ipertensiva, ipolipemizzante e antidiabetica protegge i pazienti affetti da tali condizioni, la loro applicazione in Italia e nel mondo continua a rima-

nerne scarsa. Il convegno affronterà il fenomeno sotto vari punti di vista. I dati più affidabili sulla carenza del controllo di questi importanti fattori di rischio nel nostro Paese; le implicazioni cliniche di questo mancato controllo e le ricadute per la spesa sanitaria; le cause che rendono il trattamento dell'ipertensione e del diabete così difficile da attuare in modo ottimale nella pratica quotidiana, e i possibili rimedi, anche alla luce di interventi eseguiti "sul campo" in altri Paesi europei. Va infine sottolineato e questo è un elemento senza dubbio positivo, che l'attenzione al "gap" tra risultati della ricerca e pratica clinica è fortemente aumentata negli ultimi anni. Ciò potrà stimolare l'acquisizione di dati precisi, evitando che le scoperte della scienza rimangano largamente lettera morta e invece trasferendole sempre più alla cura del paziente. ●

* *Università degli Studi di Milano-Bicocca, Clinica medica, Ospedale San Gerardo, Monza, Milano*

Il contributo della ricerca farmaceutica all'aumento di salute e qualità di vita nelle economie avanzate

di Josè Luis Roman Pumar *

Dal 1951 a oggi in Italia ogni quattro mesi se ne è guadagnato uno di vita in più. L'Italia è tra i Paesi più longevi al mondo (figura 1) e il primo in Europa per età media, con una qualità della vita soddisfacente anche in tarda età: dal 1994 le persone che si dichiarano in buona salute sono cresciute dal 19% al 23%, un progresso che ha interessato oltre 900mila persone.

Un fenomeno che, come in tutte le economie avanzate, oltre al progresso economico, sociale e sanitario, può essere attribuito in maniera significativa - fino al 40% del totale - ai frutti della ricerca farmaceutica. Non solo quella che si è concretizzata nei grandi progressi nelle cure, ma anche quella portata dall'innovazione incrementale e dall'interazione tra diverse terapie, non meno importante per i continui miglioramenti per la qualità della vita e i costanti progressi per l'efficacia del trattamento, la riduzione di effetti collaterali e la facilità d'uso.

Progressi dei quali i cittadini italiani sono consapevoli, dato che nell'80% dei casi ritengono che i medicinali abbiano contribuito molto alla possibilità di convivere con patologie croniche, nel 76% al miglioramento della qualità della vita e nel 54% alla sconfitta di malattie mortali (tabella 1).

In tale contesto, le malattie dell'apparato circolatorio hanno visto in Italia, negli ultimi anni, una

La ricerca farmaceutica ha contribuito in modo significativo al primato di longevità dell'Italia, non solo con i grandi progressi nelle cure ma anche con l'innovazione incrementale

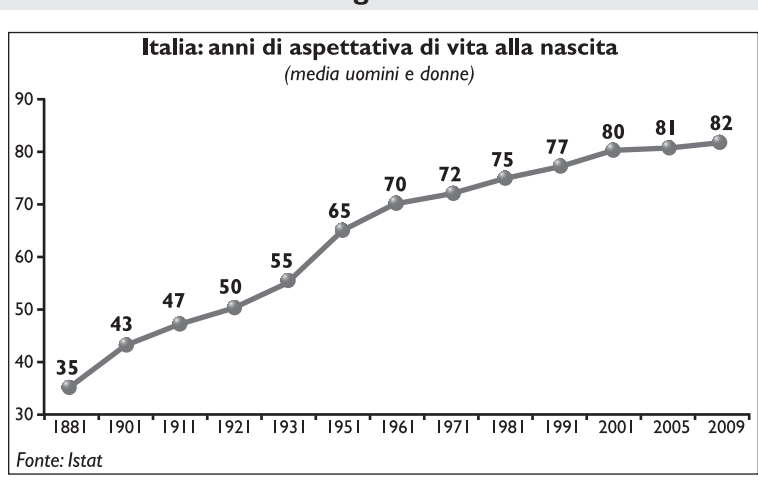
significativa riduzione della mortalità: -37,3% dal 1978 al 1994 e -34% dal 1994 al 2006 (tabella 2). In accordo con i dati Istat pubblicati nel 2010, nel 2007, le malattie del sistema cardiocircolatorio

rappresentano la prima causa di morte in tutti i Paesi dell'Unione Europea (a eccezione della Francia); l'Italia con 18,3 decessi ogni 10mila abitanti si colloca al quart'ultimo posto della graduatoria europea sopra la Francia (12,9 decessi), la Spagna (15,8 decessi) e i Paesi Bassi (16,7 decessi).

Le conquiste della ricerca sono speranze che diventano opportunità in grado di cambiare il modo di vivere, consentendo una vita migliore e più lunga, trattamenti meno invasivi e quindi sofferenze minori per i malati e per quanti sono loro accanto.

Una approfondita conoscenza dello stato di salute della popolazione e dei bisogni assistenziali inevaasi rappresenta la base per una pianificazione sanitaria razionale, efficiente e attenta alle esigenze reali dei cittadini dal momento che l'in-

Figura 1



* Componente del Comitato di Presidenza Farmindustria

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

vecchiamento della popolazione, da una parte e il progresso tecnologico, dall'altra, determinano l'aumento della domanda di salute sia per il maggior ricorso alle prestazioni sanitarie sia perché le nuove terapie, derivanti da crescenti investimenti in ricerca, sono di solito più costose di quelle precedentemente esistenti.

Elementi, questi, che definiscono un quadro di complessità elevato nell'ambito del quale si collocano nuovi scenari con cui confrontar-

si non solo nel campo della ricerca scientifica ma anche in quello dell'assistenza sanitaria.

Anche i progressi nelle cure del futuro dipendono in modo determinante dalla trasformazione in atto nella ricerca farmaceutica, sempre più dedicata a cure mirate e specifiche per le esigenze degli individui: le nuove tecnologie consentono ai ricercatori di usare le informazioni genetiche per determinare il giusto farmaco alla giusta dose al giusto momento; la

terapia genetica, la terapia cellulare, l'ingegneria tissutale annunciano grandi passi avanti per numerose patologie.

L'aumento degli investimenti richiesti per rendere disponibile un farmaco innovativo (ormai anche superiori al miliardo di euro) e in particolare dei costi nelle fasi di sviluppo, la maggiore complessità dei progetti di R&S e le nuove scoperte scientifiche portano a una più ampia specializzazione e divisione del lavoro innovativo (tabella 3).

Si moltiplicano e diventano più complesse le conoscenze richieste per rendere disponibile una nuova terapia, tanto che è sempre meno frequente che una sola impresa - per quanto grande - abbia al suo interno le risorse per svolgere nel modo più competitivo tutti i passaggi del lungo processo di ricerca.

È una "rivoluzione" che rende decisiva la competitività del network, in cui all'impegno dei grandi gruppi si affianca la capacità innovativa delle Pmi e un ruolo sempre più attivo dei centri pubblici di eccellenza, sia nella ricerca di base, sia nella fase clinica. Un sistema complesso che, oltre a grandi capacità di sviluppo terapeutico, presenta anche positive sinergie di crescita tra settori affini, poiché, a esempio, l'uso di farmaci mirati renderà più intenso il ricorso anche a strumenti diagnostici più sofisticati.

Gli studi clinici, tappa necessaria per lo sviluppo dei medicinali, costituiscono opportunità di cura per i pazienti, occasione di crescita professionale per i ricercatori e fonte di importanti risorse per le Regioni.

Grazie ai dati dell'osservatorio nazionale Aifa sulla sperimentazione clinica, è possibile ottenere diverse informazioni sui trial in Italia.

Tabella 1

Persone che ritengono che il farmaco abbia contribuito molto a:		
	2002	2008
Possibilità di convivere con patologie croniche	54,5	80,4
Miglioramento della qualità della vita	60,2	75,9
Sconfitta di malattie mortali	39,5	53,8
N.B.: % sul totale Fonte: Censis, Forum per la ricerca biomedica (2008)		

Tabella 2

Italia: riduzione del tasso di mortalità standardizzato		
	Dal 1994 a oggi	Dal 1978 a oggi
Tutte le cause	-25,1	-43,9
Malattie apparato circolatorio	-35,6	-59,6
Patologie tumorali	-17,6	-14,6
Malattie apparato respiratorio	-23,1	-52,8
Malattie apparato digerente	-40,5	-60,2
Altre cause	-10,6	-39,1
N.B.: numero di morti x 100mila abitanti Fonte: Istat, Oecd		

Tabella 3

Indicatori di complessità degli studi clinici	
Procedure per studio clinico	+65
Unità di lavoro necessarie	+67
Durata dello studio (giorni)	+70
Difficoltà di arruolamento (calo dell'enrollment rate)	+21
N.B.: variazione % dal 1999 Fonte: Fda, Efpia, Pharma, Tufts University	

Tra il 2000 e il 2008 ne sono stati svolti 6.012, di cui la parte principale di fase III e IV. L'area terapeutica cardiologia/malattie vascolari si colloca, dopo l'oncologia, al secondo posto con 641 trial, pari al 10,7% del totale.

Negli ultimi anni, in Italia, le sperimentazioni cliniche sono aumentate a ritmi significativi (tabella 4), con una crescente concentrazione nelle fasi I e II che, dal 28,7% del totale nel 2000, sono arrivate al 42,2% del totale nel 2009.

L'attività di ricerca e sviluppo rappresenta una caratteristica distintiva anche per le imprese biotech, che hanno investito, nel 2009, 1.190 milioni di euro (il 18,9% dell'intero fatturato) con 4.451 addetti.

L'asse di collaborazione tra l'agenzia italiana del farmaco e l'Istituto superiore di Sanità, rivolto a incentivare la sperimentazione clinica nel Paese, offre certamente una nuova spinta per le possibilità di incrementare l'economia della conoscenza in grado di sostenere, attraverso lo sviluppo di una vera e propria cultura sulle *early phases*, la capacità di attrarre risorse e di rafforzare la collaborazione pubblico-privato.

In Italia gli *over-65* rappresentano il 20% della popolazione (e il 40% dei ricoveri in ospedale) e supereranno il 30% nel 2045, con gli *over-80* che passeranno dall'attuale 5% all'11 per cento.

La domanda di salute, dunque, non potrà che aumentare (un *over-65* impegna risorse per circa il doppio della media), anche per la necessità a spendere di più per il proprio benessere e per i costi crescenti connessi ai farmaci più innovativi.

Il farmaco e la salute sono comparti di alto valore strategico, ai quali - a fronte dei contributi richiesti per il governo della spesa - deve essere garantito un conte-

sto premiante per gli investimenti e la ricerca svolta in Italia.

Ciò al fine di garantire un costante impegno per venire incontro alle esigenze dei pazienti a fronte di una domanda di salute destinata a crescere, di affrontare, nel modo più efficiente, il grado di complessità che i sistemi socio-sanitari evidenziano e di adattare i nuovi scenari di riferimento alla tutela e al miglioramento dello stato di salute e della qualità della vita.

Ogni valutazione sui progressi delle terapie non può prescindere dalle scelte per reperire le risorse necessarie, ovvero dal tema della razionalizzazione della spesa e della sostenibilità del Ssn.

In queste condizioni gli sprechi della spesa sanitaria ledono il diritto alla salute, rendendo insopportabile ogni inefficienza nella gestione e non più rinviabile la sua ottimizzazione.

Va poi sottolineato come farmaci e vaccini siano un investimento e non una semplice spesa corrente, poiché un loro uso appropriato può generare significativi risparmi, sia con la prevenzione primaria, sia rallentando la degenerazione di molte malattie: un bene per il paziente come per il Ssn, che può evitare il ricorso a prestazioni sanitarie più costose.

A esempio con la prevenzione (un euro speso per una vaccinazione può equivalere fino a 24 euro per curare chi si ammala); rendendo non necessari interventi chirurgici; accorciando i tempi di ospedalizzazione o evitando il ricovero (un giorno in ospedale, oltre 700 euro, costa più di tre anni di assistenza farmaceutica convenzionata, 184 euro per anno); rallentando la degenerazione o attenuando la sintomatologia di alcune malattie tipiche dell'invecchiamento; riducendo il rischio di malattie invalidanti (la degenerazione delle malattie cardio-

vascolari è la causa più frequente di pensioni di invalidità, con il 31,2% dei casi).

Un'analisi del Cer mostra che, per quanto riguarda patologie croniche quali quelle del sistema circolatorio, respiratorio e del sistema nervoso (oltre il 50% delle cause di morte e di disabilità in Italia), l'uso corretto dei medicinali - a fronte di 6,3 miliardi di euro spesi ogni anno - determina risparmi pari a 11,7 miliardi all'anno: 6,6 per minori spese sanitarie e 5,1 per maggiore produttività di lavoratori in migliori condizioni di salute e minori spese per assistenza.

Sullo sfondo di una profonda crisi macroeconomica internazionale, l'industria farmaceutica - come già sottolineato in precedenza - sta attraversando una forte trasformazione strutturale, caratterizzata da cambiamenti organizzativi e tecnologici di intensità mai viste. In questo quadro, il bilancio del settore in Italia è contrassegnato dalla presenza contemporanea di fattori di forza e di pericoli per la competitività,

Tabella 4

Sperimentazioni cliniche in Italia		
Anno	Sc	%
2000	562	9,3
2001	610	10,1
2002	570	9,5
2003	579	9,6
2004	624	10,4
2005	662	11,0
2006	774	12,9
2007	780	13,0
2008	851	14,2
Totale	6.012	100,0

N.B.: Studi di fase I e II dal 28,7% (2000) al 42,2% (2008)
Fonte: Osservatorio *sperim. clinica Aifa*, 2009

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

che vanno affrontati con una sinergia tra strategie aziendali e politiche pubbliche.

L'Italia è uno dei più importanti Paesi produttori, terza in Europa per numero di addetti (dopo Germania e Francia) e quinta nel mondo (con Usa e Giappone ai primi due posti).

Queste le cifre chiave del settore nel 2009:

- 67.500 addetti diretti (per il 90% laureati o diplomati) e altri 60mila nell'indotto a monte;
- circa 4,3 miliardi di spese per il personale ai quali se ne sommano altri 1,9 generati nell'indotto;
- 6.150 ricercatori, il 9% degli addetti totali (sono l'1% nella media dell'industria);

- 2,3 miliardi di euro di investimenti in produzione e ricerca;
- una *pipeline* di oltre 200 progetti biotech, 40 dei quali sono farmaci orfani;
- studi clinici in crescita del 47% dal 2003 al 2008, soprattutto in fase I e II (+69%);
- 23 miliardi di euro di produzione, il 54% rivolto alle esportazioni (erano poco più del 10% agli inizi degli anni 90);
- 36 acquisizioni all'estero da parte di imprese italiane dal 2000 (200 insediamenti totali);
- circa 3,5 miliardi di euro di tasse e contributi generati direttamente (il 23% della spesa farmaceutica pubblica al netto dell'Iva). I confronti europei confermano

la forte vocazione produttiva nella farmaceutica del nostro Paese:

- secondo in Europa (dopo la Germania) per numero di imprese;
- sede di stabilimenti di tutte le più grandi imprese estere (con investimenti importanti anche nel 2009) che producono in Italia per tutto il gruppo, esportando anche fino al 90% del fatturato;
- terzo per valore della produzione (dopo Germania e Francia);
- quarto per investimenti in produzione, valore aggiunto industriale e spese per il personale (dopo Germania e Francia e su livelli solo di poco inferiori a quelli del Regno Unito). ●

Bibliografia

1. Cutler D. et al. (2005) *The Determinants of Mortality*, Journal of Economic Perspectives, 20 (3): 97-120.
2. **Libro Verde sulla spesa pubblica 2007**, "Relazione Unificata sull'Economia e la Finanza Pubblica per il 2009", Ministero dell'Economia e delle Finanze; "Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008", Ministero della Salute.
3. *Crisis, what productivity crisis?*, SCRIP vol. I n. 7, 2008.
4. *La vita buona nella società attiva. Libro Verde sul futuro del modello sociale*, Ministero del Lavoro, della Salute e delle Politiche Sociali, 2008.
5. *Trent'anni di Ricerca biomedica e di lotta alle malattie: passato e futuro del farmaco*, Forum per la Ricerca biomedica, Censis, 2008.
6. *L'impatto delle politiche sull'industria farmaceutica in Italia*, Cergas Bocconi, 2009.
7. *The Pharmaceutical Price Regulation Scheme*, Uk Department of Health, 2009.
8. *Ricerca, innovazione e sopravvivenza dei pazienti oncologici*, Cerm-Ata, 2009.
9. *La sperimentazione clinica dei medicinali in Italia - 8° Rapporto Nazionale*, Osservatorio Nazionale Sperimentazione Clinica, 2009.
10. *Nuove politiche per l'innovazione nel settore delle scienze della vita*, Cerm, 2009.
11. *Changing Diabetes Barometer Italia*, Second Report, 2009.
12. *Alla ricerca di standard per la sanità federalista*, CERM, 2010.
13. *La sostenibilità dei sistemi Sanitari regionali - Il ruolo dei farmaci come strumento per il controllo della spesa sanitaria il valore del farmaco*, CERNib, 2010.
14. *Il settore farmaceutico italiano nel panorama internazionale: trend in atto e strategie di impresa*, Centro di Ricerca Imprenditorialità e Imprenditori (EntER), SDA Bocconi, 2010.
15. **Ernst & Young** "Rapporto sulle Biotecnologie in Italia - BioItaly Report 2010".

L'utilità degli studi di outcome nella valutazione comparativa dell'efficacia dei trattamenti sanitari

di Fulvia Seccareccia *

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei Paesi occidenta-

li; malgrado si sia osservata nell'ultimo decennio, una riduzione dei decessi legata a più efficaci trattamenti medici e chirurgici, la mortalità e la morbilità sono in aumento nei Paesi dell'Est europeo e dell'Africa per l'adozione di stili di vita tipici dei Paesi industrializzati. In Italia, la mortalità per malattie ischemiche del cuore tra la popolazione adulta (35-74 anni) rappresenta il 12% di tutte le morti (l'infarto acuto del miocardio l'8%) ed è maggiore negli uomini rispetto alle donne. Dagli anni 80 a oggi, il tasso di mortalità è diminuito in maniera lenta e graduale.

L'identificazione delle persone a elevato rischio d'infarto del miocardio è uno degli obiettivi principali della prevenzione primaria individuale e costituisce la premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate alla riduzione dei fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico. La prevenzione primaria ha il merito di agire sui fattori di rischio nella popolazione sana e può quindi contribuire a ridurre l'incidenza della malattia. Ciò nonostante, l'incidenza della malattia è più o meno stabile nel tempo.

I dati raccolti nell'ambito del "Registro nazionale degli eventi

*Sotto la lente
un insieme d'interventi
che comprendono
non solo farmaci
ma anche procedure.*

*Obiettivo: verificare
che le cure offerte
siano ovunque
equamente efficaci*

coronari" (www.cuore.iss.it) permettono di stimare un tasso di attacco degli eventi coronarici nella popolazione adulta (35-74 anni) di 33,9 per 10.000 negli uomini e 4,1 per 10.000 nelle donne. Da queste valutazioni, opportunamente calibrate sulla popolazione italiana residente all'anno 2004, si può stimare che in un anno oltre 135.000 individui siano colpiti da un evento coronarico e di questi, 45.000 siano eventi fatali.

Dati relativi all'analisi delle Schede di dimissione ospedaliera (Sdo) nazionali per gli anni 2001-2008 di fatto confermano queste stime.

Da un punto di vista epidemiologico, mentre la prevenzione primaria viene messa in pratica per impedire che si verifichi l'evento, la prevenzione secondaria entra in azione quando la malattia è già

clinicamente comparsa e prevede l'uso di trattamenti il cui compito è ritardare complicanze, aggravamento e decesso o migliorare la qualità della vita.

Quando si fa riferimento ai "trattamenti", si deve intendere un insieme d'interventi terapeutici che comprendono non solo l'uso di farmaci, ma anche di procedure, interventi chirurgici, interventi di riabilitazione eccetera. A modificare l'efficacia teorica di un trattamento possono intervenire diversi fattori. Mentre nel caso del trattamento farmacologico la "non aderenza alla terapia" da parte del paziente rappresenta un nodo cruciale, nei trattamenti non strettamente farmacologici, un ruolo decisivo può essere assunto da altri fattori quali le caratteristiche della popolazione che richiede il trattamento (fattori di rischio), alcuni fattori organizzativi delle strutture sanitarie che erogano le prestazioni richieste dal paziente (a esempio: volumi di attività), la qualità delle cure offerte dagli erogatori di servizi e/o dai professionisti (abilità chirurgica, aderenza a protocolli terapeutici, assistenza, gestione dei pazienti). Nel caso di malattie cardiovascolari ad alta letalità quale l'infarto miocardico acuto (Ima), trattamenti tempestivi ed efficaci sono essenziali per la sopravvivenza del paziente. Studi di comunità hanno dimostrato che la letalità totale degli attacchi cardiaci acuti nel primo

* *Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari, Centro nazionale di Epidemiologia sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di Sanità, Roma*

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

mezzo è tra il 30% e il 50%, e di queste morti circa la metà si verifica entro due ore. L'alta mortalità iniziale sembra essere cambiata poco negli ultimi 30 anni; al contrario, c'è stata una notevole riduzione della letalità dei casi trattati in ospedale. Da una letalità media a 30 giorni del 18%, come evidenziava una revisione sistematica di studi sulla mortalità in era pre-trombolitica, nella metà degli anni 80, si è passati, con la diffusione dell'utilizzo dei farmaci fibrinolitici, dell'aspirina e degli interventi di rivascolarizzazione coronarica, a una mortalità a 30 giorni del 6-7%, per lo meno nei trial di grandi dimensioni. La terapia ripercussiva, se messa in atto correttamente e con la necessaria prontezza, comporta sia una diminuzione della mortalità che un miglioramento della prognosi a breve e a lungo termine.

Gli studi di outcome possono essere estremamente utili per valutare comparativamente l'efficacia di trattamenti sanitari. Nel caso dell'Ima, l'esito a breve termine del trattamento offerto in assistenza ospedaliera può rappresentare un indicatore valido e riproducibile dell'appropriatezza ed efficacia del processo diagnostico terapeutico che inizia con il ricovero.

Negli studi di outcome, il focus di interesse è quindi rappresentato dai risultati ottenuti sui pazienti sottoposti a un intervento sanitario. Si tratta di studi osservazionali che utilizzano prevalentemente i sistemi informativi correnti quali le Schede di dimissione ospedaliera (Sdo) i registri di mortalità, i data-base sul consumo dei farmaci eccetera e che consentono di valutare comparativamente l'efficacia dei trattamenti sanitari nella pratica clinica (*effectiveness*). Il razionale di questi studi è che i diversi sistemi sanitari regionali do-

vrebbero condividere il requisito comune dell'efficacia, intesa come capacità di un trattamento sanitario di raggiungere gli obiettivi per i quali è stato progettato ed eseguito.

Studi di outcome sistematici per la valutazione comparativa di efficacia sono stati sviluppati ormai da tempo in molti sistemi sanitari, soprattutto nei Paesi anglosassoni. In Italia, la prima esperienza a livello nazionale risale al 2002 con il "Progetto Bpac", coordinato dal Cnesps dell'Iss, il cui obiettivo era descrivere la mortalità a 30 giorni dall'intervento di bypass aortocoronarico nelle cardiocirurgie italiane, aggiustando per il

*Ancora in corso
il programma
«Progressi» per Siveas
e Lea, nato nel 2008
per proseguire
il progetto «Mattoni»*

rischio pre-operatorio dei pazienti. Questo studio ha avuto il merito di confermare il buon livello generale della cardiocirurgia italiana, ma al tempo stesso, di evidenziare un range troppo vasto nell'efficacia del trattamento in esame, con strutture sanitarie in cui la mortalità a 30 giorni dall'intervento si manteneva molto al di sotto della media italiana (2,61%) e strutture in cui tale indicatore raggiungeva livelli allarmanti, almeno quattro o cinque volte il valore atteso.

Nel 2004, nell'ambito del programma Mattoni del Ssn, prese corpo il Mattoni-Misura dell'outcome il cui obiettivo era di introdurre nel Ssn procedure e meto-

di di *misura sistematica* dell'outcome (di servizi sanitari, interventi, patologie, prestazioni). Lo studio ha rappresentato la prima iniziativa a carattere nazionale di studio di outcome attraverso l'uso di database amministrativi (Sdo). In quell'ambito furono identificati 13 indicatori appartenenti all'area cardiovascolare, e tra questi la «mortalità a 30 giorni dopo intervento di bypass aortocoronarico» e la «mortalità a 30 giorni da ricovero per Ima». Il programma Progressi-PROGRamma ESiti per Siveas e Lea, ancora in corso, è nato nel 2008 con la finalità di proseguire i lavori del progetto Mattoni "Misura dell'outcome", sviluppare ulteriormente la metodologia e affinare gli strumenti necessari per la valutazione dell'outcome.

Tra le finalità e applicazioni previste dagli studi di outcome, assume un ruolo prioritario:

- valutare comparativamente l'efficacia dei trattamenti tra erogatori diversi e/o popolazioni;
 - valutare quali caratteristiche della popolazione, indipendentemente dai fattori di rischio per l'esito in studio, possono modificare l'efficacia del trattamento;
 - valutare l'efficacia nella pratica clinica (*effectiveness*) di tecnologie e trattamenti di efficacia teorica dimostrata e di tecnologie e trattamenti introdotti nella pratica clinica e in assenza di prove di efficacia (*efficacy*);
 - valutare quali fattori dell'organizzazione e della pratica clinica modificano l'efficacia del trattamento.
- Tutte le applicazioni descritte condividono un unico obiettivo: verificare che il trattamento offerto ai pazienti che richiedono un intervento sanitario sia equamente efficace ovunque esso venga erogato e qualunque sia il sottogruppo di popolazione cui il paziente appartiene (uomini/donne; giovani/anziani; classi sociali eccetera).

I risultati degli studi di outcome italiani presentati evidenziano che oltre 100.000 pazienti si ricoverano ogni anno per un infarto del miocardio. L'efficacia dei trattamenti offerti non è equamente distribuita nel territorio nazionale. Inoltre, in alcune strutture si evidenzia una diversa gestione dei pazienti con una minore attenzione per le fasce di popolazione più deboli, sia come reparto di ricovero sia come utilizzo di procedure prognostico-terapeutiche. Per i pazienti che si sottopongono a

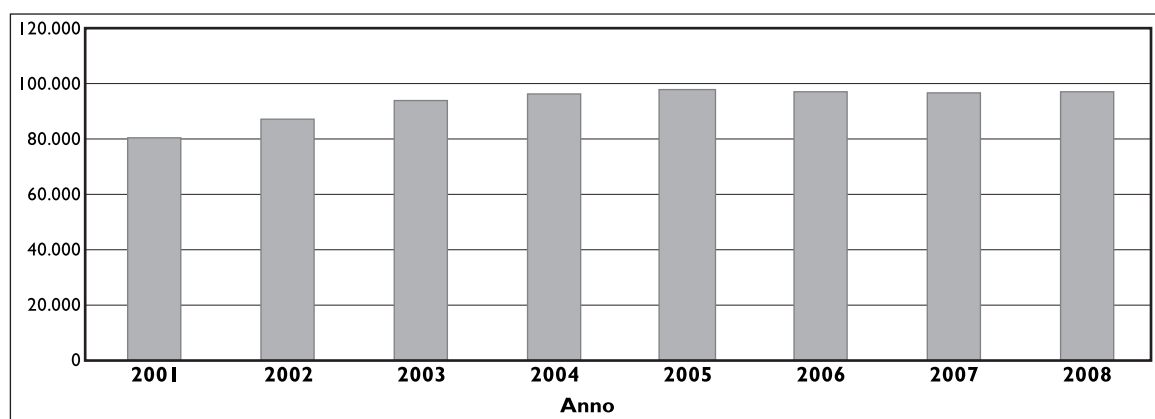
procedure chirurgiche specifiche come il bypass aortocoronarico, le differenze riscontrate tra i diversi ospedali nell'efficacia del trattamento offerto evidenziano anche una possibile diversa gestione post-operatoria dei pazienti più anziani.

Gli studi di valutazione di esito possono fornire importanti informazioni anche sul "reale" impatto dei trattamenti sanitari nella pratica corrente dei servizi, sulla salute degli individui e della popolazione. Tra i risultati più significativi, la sopravvivenza a medio ter-

mine in una sottopopolazione di pazienti Ima eleggibile sia a trattamento Bpac che a procedura Pci e la conferma di una migliore performance della Pci a breve termine, e di una netta inversione a vantaggio del Bpac per la sopravvivenza a 12 mesi.

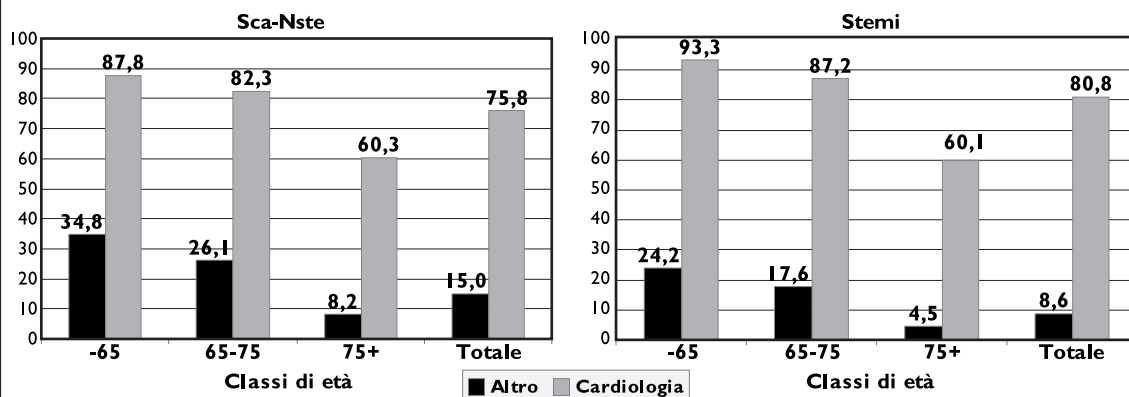
In conclusione, gli studi di valutazione comparativa degli esiti d'interventi sanitari possono contribuire a identificare criticità sia nella gestione di pazienti sia nell'applicazione di protocolli terapeutici, e rappresentano un valido contributo alla garanzia di equità nella tutela della salute. ●

Sdo nazionali 2001-2008. Ricoveri per eventi "Infarto del miocardio" (ICD9-CM 410)



Sdo 2006-2007 Regioni Lombardia, Friuli V.G., Emilia Romagna

Proporzione di pazienti Stemi e Sca-Nste sottoposti a coronarografia o procedura di angioplastica, per reparto

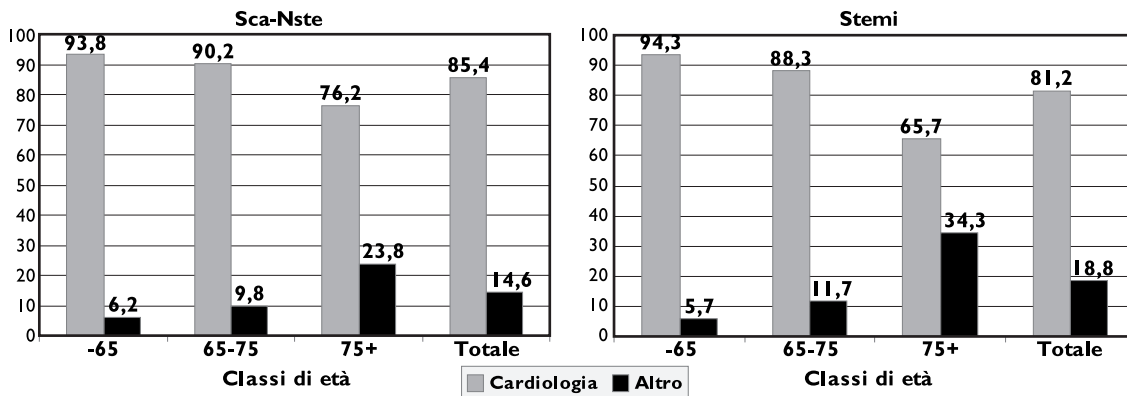


I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

Sdo 2006-2007 Regioni Lombardia, Friuli V.G., Emilia Romagna

Proporzione di pazienti Stemi e Sca-Nste transitati in un reparto di cardiologia (o Utic o cardiocirurgia)



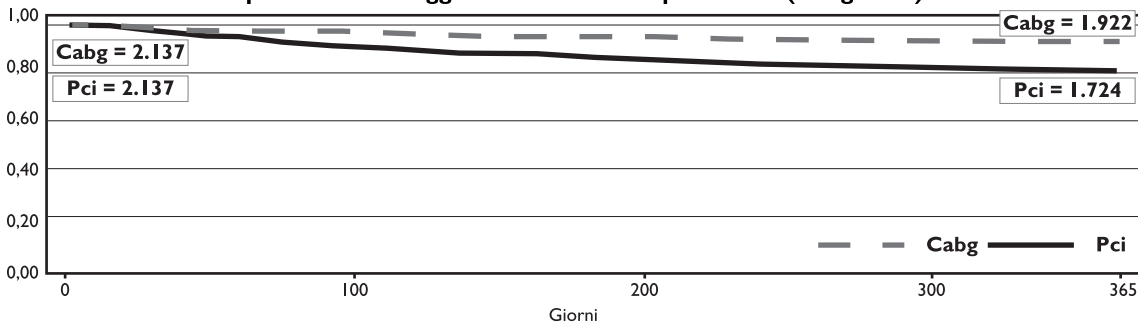
Sdo nazionali 2001-2005

Rischio di mortalità a 30 gg dall'intervento di bypass aortocoronarico (Or), aggiustato per il rischio individuale dei pazienti, negli ospedali italiani. Selezione delle strutture dove il genere modifica l'efficacia del trattamento

Ospedale	Totale		Uomini			Donne		
	Or	p-Value	N	Or	p-Value	N	Or	p-Value
1	2,18	0,0987	346	1,69	0,3453	78	4,92	0,0432
2	3,80	0,0002	509	2,35	0,0661	131	8,72	0,0000
3	2,44	0,0144	352	1,96	0,1276	122	3,96	0,0072
4	3,02	0,0085	381	2,40	0,0821	98	5,51	0,0073
5	3,27	0,0181	276	2,67	0,1132	75	5,41	0,0271

Sdo nazionali 2004

Sopravvivenza a 12 mesi libera da eventi cardio e cerebrovascolari maggiori in una sottopopolazione di pazienti Ima eleggibili a entrambe le procedure (Cabg e Pci)



Il contributo degli studi di popolazione nella valutazione degli esiti di salute con farmaci aventi evidenza scientifica

di Diego Vanuzzo e Lorenza Pilotto *

Uno dei più grandi studi internazionali di popolazione che ha incluso l'uso dei farmaci

con "evidenza scientifica" nella valutazione di esiti di salute è stato il progetto Monica dell'organizzazione mondiale della Sanità. Il progetto Monica - MONItoring of Cardiovascular diseases - nasce all'inizio degli anni 80 con l'obiettivo di valutare il declino della mortalità per cardiopatia coronarica osservato in alcuni Paesi e quale parte sia da attribuire alla riduzione di incidenza e quale alla riduzione della letalità. Per rispondere a questi quesiti, il progetto Monica ha misurato per 10 anni in 37 popolazioni di 21 Paesi, con metodologia standardizzata, l'andamento dei tassi di attacco e l'incidenza degli eventi coronarici e la loro letalità, dei trattamenti in fase acuta e l'andamento della distribuzione dei fattori di rischio nella popolazione in studio. In Italia le aree coinvolte nel progetto erano dislocate a Nord, l'area Brianza e l'area Friuli; una terza area, l'area Latina, dislocata al Centro, ha interrotto l'attività dopo tre anni di sorveglianza. Ricordiamo che per descrivere le malattie cardio e cerebrovascolari si utilizzano indicatori (vedi box).

Per i circa 10 anni di sorveglianza, dal 1984 al 1993 per la maggior parte delle popolazioni, ha misurato indicatori di assistenza coronarica acuta sia nei pazienti che riuscivano a raggiungere l'ospedale,

*Pietra miliare
il progetto «Monica»
dell'Oms che ha misurato
per 10 anni, in 37
popolazioni di 21 Paesi,
i tassi d'attacco
e l'incidenza
degli eventi coronarici
e la loro letalità*

sia in coloro che decedevano fuori ospedale. Naturalmente nella prima categoria esistevano più informazioni, per cui si è deciso di valutare l'impatto dell'uso di farmaci dimostratisi efficaci nella cura dell'infarto miocardico durante la degenza ospedaliera, in relazione alla letalità (vedi box), considerando però questa in tutti i casi, sia ospedalieri che extraospedalieri. Questo tipo di analisi, che

mette in correlazione gruppi di persone piuttosto che singoli, si chiama "ecologica" e i suoi risultati, se positivi, hanno una importante rilevanza di Sanità pubblica. I farmaci efficaci nell'infarto che sono stati considerati erano: la trombolisi, cioè l'infusione endovenosa di sostanze capaci di "sciogliere" il trombo coronarico causa dell'infarto, l'aspirina, i beta-bloccanti e gli Ace-inibitori. Dopo molte verifiche si è deciso di costruire un punteggio (in inglese score) derivato dalla media delle percentuali di pazienti ricoverati in ospedale che ricevevano ognuno dei quattro farmaci, considerati separatamente: (% trombolisi + % aspirina + % betabloccanti + % Ace-inibitori) diviso 4. Si è visto innanzitutto che da metà degli anni 80 a metà degli anni 90 questo punteggio è aumentato significativamente in molte popolazioni "occidentali", ma molto meno in altre. Correlando questo punteggio con la letalità (figura 1) si è notato che se il punteggio aumentava del 12% si avevano significati-

- **prevalenza**, descrive la proporzione di pazienti portatori della malattia;
- **mortalità**, indica il numero di decessi in un determinato intervallo di tempo;
- **letalità**, indica la proporzione di decessi fra le persone che si ammalano;
- **incidenza**, definisce il numero dei nuovi casi di malattia nella popolazione a rischio, solitamente in un anno di calendario;
- **tasso di attacco** (attack rate), indica il numero di eventi nella popolazione, incluse le ricadute.

* Centro di Prevenzione cardiovascolare, Ass 4 "Medio Friuli", Udine

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

ve riduzioni di letalità, altrimenti, per incrementi via via inferiori si aveva l'opposto. Questo è un esempio molto importante di come i farmaci con prove di efficacia, se usati in molti pazienti possano prevenire il decesso dopo un evento coronarico acuto.

Considerando la **prevenzione primaria**, gli studi di popolazione possono dare un contributo importante nel capire se i farmaci della prevenzione cardiovascolare sono usati in modo da ridurre significativamente i fattori di rischio modificabili. Un esempio rilevante di questi studi è l'**Osservatorio epidemiologico cardiovascolare** (Oec) italiano. Esso è frutto della collaborazione fra Istituto superiore di Sanità (Iss) e Associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri (Anmco), è costituito da una rete

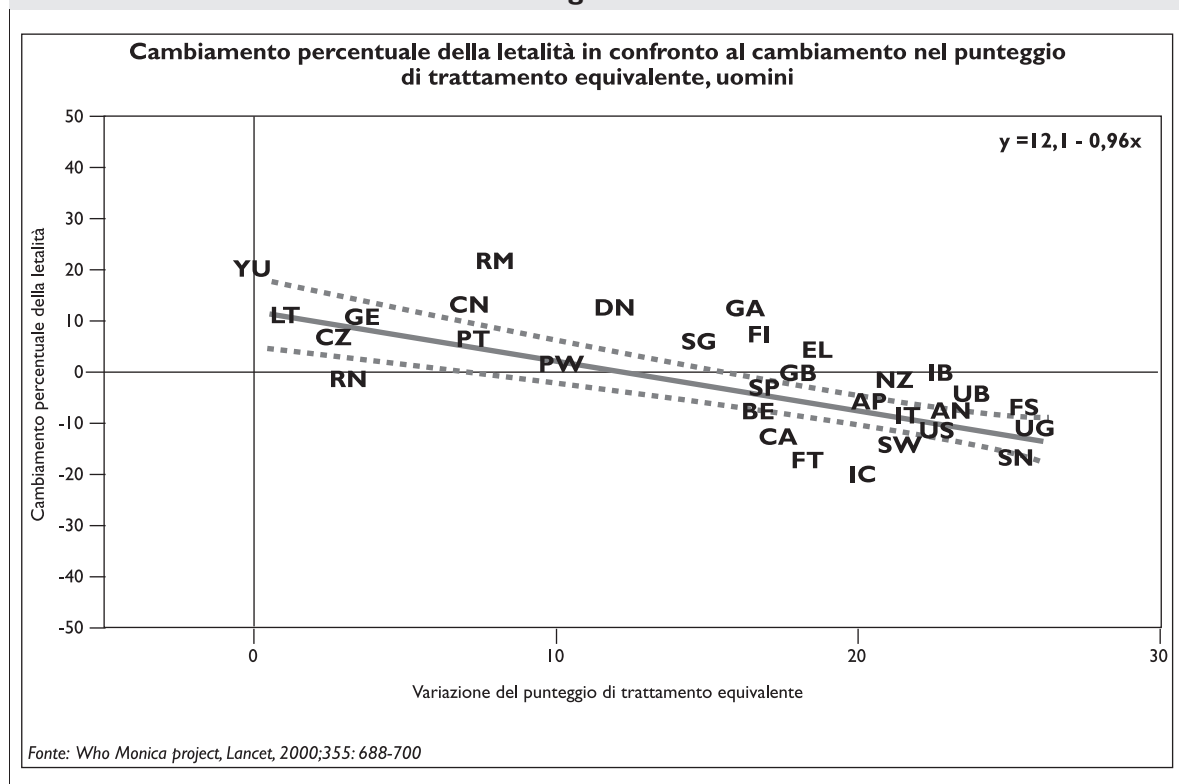
di centri ospedalieri pubblici (divisioni, servizi o centri di riabilitazione) dislocati in modo omogeneo su tutto il territorio italiano; l'Oec rappresenta una delle linee di ricerca del progetto Cuore. Nato nel 1998, l'Oec aveva come obiettivi principali:

- la descrizione della distribuzione dei fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione italiana;
- la stima della prevalenza di condizioni ad alto rischio, cioè ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, abitudine al fumo di sigaretta, inattività fisica, obesità, diabete;
- la stima dello stato del controllo dei fattori di rischio modificabili, ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete mellito;
- la stima della prevalenza delle malattie cardiovascolari di origine arteriosclerotica, come angina

pectoris, infarto miocardico, Tia (Transient ischaemic attack, attacco ischemico transitorio cerebrale), ictus cerebrale, claudicatio intermittens e fibrillazione atriale.

Ogni centro aveva la responsabilità di arruolare un campione rappresentativo di popolazione, proporzionale alla popolazione residente nella Regione (220 persone di età 35-74 anni ogni milione e mezzo di abitanti), assicurandone comunque almeno uno per le Regioni con popolazione inferiore. Tra il 1998 e il 2002 è stata condotta la prima indagine; sono stati esaminati 4.908 uomini e 4.804 donne. I dati raccolti sono disponibili per Italia, macroaree, Regioni, centri. La figura 2 riporta lo stato del controllo per quanto riguarda ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia, diabete mellito. Le definizioni sono conservati-

Figura 1



ve dato il contesto di un'unica visita per i soggetti arruolati. A cavallo del millennio è evidente come l'uso appropriato dei farmaci in prevenzione cardiovascolare primaria sia largamente insufficiente. In Friuli Venezia Giulia, la sezione epidemiologica della direzione regionale della salute (allora Agenzia regionale della Sanità) ha ipotizzato nel 2005 un nuovo percor-

so per ottenere dati standardizzati sui fattori di rischio cardiovascolare nella popolazione adulta della regione, di qualità paragonabile all'Oec, ma a costi contenuti, proponendo una collaborazione con i medici di medicina generale. È stato quindi varato il **progetto CardioRESET**, acronimo di "rischio **C**ardiovascolare **R**Egionale: **S**orveglianza **E**pidemiologica

ca **T**erritoriale". È stato randomizzato, nell'ambito degli assistiti di 44 Mmg ricercatori identificati proporzionalmente alla numerosità della popolazione, un campione di 2.701 soggetti (1.336 uomini e 1.365 donne), di età 35-74 anni, rappresentativo della popolazione regionale in questa fascia di età e quindi stratificato in base al sesso, alle classi di età e alla

Figura 2

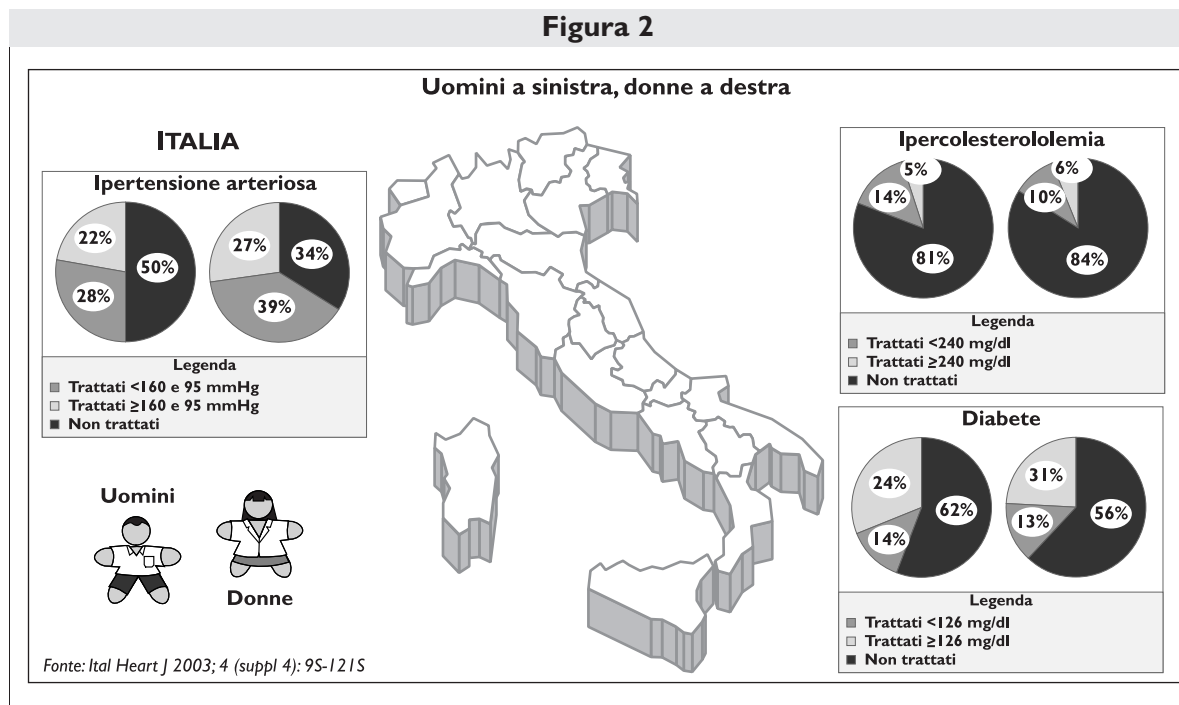
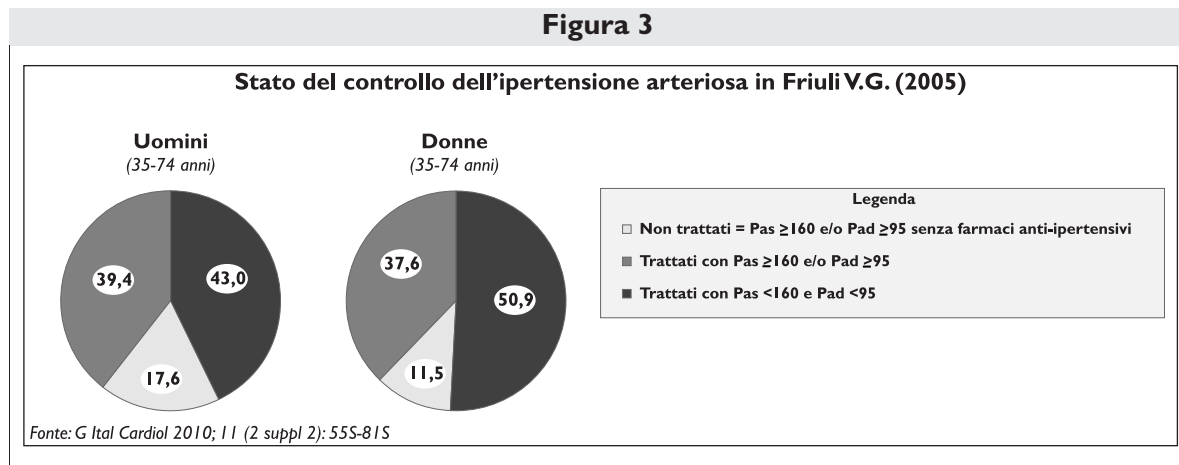


Figura 3



I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

numerosità della popolazione nelle tre aree vaste regionali: Isonzo-Giuliana, Udinese e Pordenonese. La prima corrisponde alle province di Trieste e Gorizia, la seconda alla provincia di Udine, la terza alla provincia di Pordenone. La metodologia seguita è stata quella dell'Oec e pertanto comprendeva la raccolta standardizzata delle informazioni per la stima dell'uso dei farmaci in relazione allo stato del controllo di ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e diabete. La figura 3 mostra lo stato del controllo dell'ipertensione arteriosa sempre definito in modo conservativo per le ragioni descritte nell'Oec. Pur con un miglioramento rispetto al 1998-2002 è evidente che la lacuna da colmare rispetto alle reali possibilità preventive è ancora molto ampia e fa specie la percentuale di trattati in modo inadeguato (oltre un terzo!).

Il problema dell'aderenza e persistenza ai trattamenti farmacologici nella prevenzione cardiovascolare è decisamente rilevante, soprattutto in relazione agli esiti di salute (quanti infarti, ictus e morti cardiovascolari e totali si possono evitare assumendo i farmaci in modo continuativo). L'argomento è stato affrontato in uno studio di popolazione utilizzando i database amministrativi della Regione Friuli Venezia Giulia. Come esempio sono stati scelti i farmaci ipocolesterolemizzanti, nella quasi totalità statine. La coorte in studio ha compreso tutti i soggetti, con età >di 18 anni con residenza in Friuli Venezia Giulia con almeno una prescrizione di farmaci ipolipemizzanti (classe ATC C10AA), quasi esclusivamente statine, nel periodo in studio, ovvero dal 1° gennaio 2002 al 30 settembre 2006. I soggetti arruolati nell'analisi sono stati seguiti dalla data della

prima prescrizione di statina (data indice) fino alla data prevista per la conclusione dello studio. Lo studio ha suddiviso la popolazione in più sotto-coorti separate stratificate in base alle caratteristiche di prevenzione o di utilizzo delle statine:

● **prevenzione secondaria:** un soggetto era considerato in prevenzione secondaria se era soddisfatta almeno una delle seguenti condizioni: ospedalizzazione per i seguenti eventi cerebrocardiovascolari maggiori: infarto miocardico, angina pectoris, procedure di rivascolarizzazione coronarica e carotidea, ictus cerebrale, attacco ischemico cerebra-

*L'esperienza del Friuli
nello studio sull'aderenza
ai trattamenti
farmacologici
nella prevenzione
cardiovascolare*

le transitorio, malattie vascolari periferiche;

● **prevenzione primaria:** un soggetto era considerato in condizioni di prevenzione primaria nel caso in cui nessuna delle condizioni precedenti fosse soddisfatta;

● **utilizzatori spot:** un soggetto si definiva utilizzatore spot se durante tutto il periodo di osservazione aveva ricevuto solo 1 o 2 confezioni di statina l'anno;

● **utilizzatori occasionali:** un soggetto si definiva utilizzatore occasionale se tra la prima e l'ultima prescrizione intercorreva un periodo di tempo <di 28 giorni.

● **utilizzatori non-occasionalmente cronici:** un soggetto si definiva così se tra la prima e l'ultima

prescrizione intercorreva un periodo di tempo >di 28 giorni.

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

- Mpr complessivo (valore medio e mediano) su soggetti utilizzatori non occasionali;
- Mpr per tipo di prevenzione (primaria e secondaria);
- Mpr per classi d'età;
- Classi di Mpr (<25%; ≥25% e <50%; ≥50% e <80%; ≥80%).

L'effetto dell'aderenza al trattamento con statine sull'incidenza degli eventi cardiovascolari è stato misurato attraverso una regressione di Cox in un campione di circa 19.000 soggetti in prevenzione primaria che hanno assunto una statina, aggiustata per le seguenti variabili: età, sesso, altre condizioni di rischio (identificate tramite il co-trattamento di farmaci anti-ipertensivi, antiaggreganti, antidiabetici orali) e classi di Mpr (<25%; ≥25% e <50%; ≥50% e <80%; ≥80%). Un'ulteriore analisi di regressione di Cox è stata effettuata, con le stesse modalità della precedente, su un campione di circa 23.000 soggetti in prevenzione primaria per valutare l'effetto dell'aderenza alle statine sulla mortalità per tutte le cause. Le tabelle 1 e 2 riportano i risultati. Essi mostrano che nella pratica clinica, la continuità terapeutica con le statine si associa a un effet-

to protettivo rallentando l'occorrenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali e della mortalità totale.

In sintesi gli studi di popolazione, nelle loro varie declinazioni, pos-

sono apportare significativi elementi di conoscenza sull'uso dei farmaci nella prevenzione cardiovascolare, utili ai fini scientifici, ma soprattutto di governo, perché nel servizio sanitario nazionale ita-

liano, finanziato dalle tasse dei cittadini è necessario che l'investimento farmaceutico in prevenzione cardiovascolare raggiunga i risultati che le ricerche scientifiche dimostrano. ●

Tabella 1

Esiti in 19.000 soggetti trattati con statine in prevenzione primaria, follow-up 1° gennaio 2002 al 30 settembre 2006								
	Ecv in prevenzione primaria				Mortalità per tutte le cause			
		Hr	(95% Ic)	P		Hr	(95% Ic)	P
Mpr <25%		I (refer.)				I (refer.)		
≥25% e <50%	-17%	0,833	(0,708-0,980)	0,028	-24%	0,753	(0,447-1,268)	0,286
≥50% e <80%	-17%	0,830	(0,703-0,979)	0,027	-35%	0,650	(0,382-1,104)	0,111
>80%	-39%	0,613	(0,507-0,740)	0,000	-42%	0,583	(0,304-0,997)	0,049

N.B.: Mpr (Medical possession ratio): rapporto tra le unità di trattamento dispensate durante il periodo di follow-up e la durata del follow-up stesso

Fonte: *G Ital Cardiol*; 2010; 11 (2 suppl 2): 855-915

Tabella 2

Esiti in 33.892 pazienti trattati con statine in prevenzione secondaria, follow-up 1° gennaio 2002 al 30 settembre 2006								
	Ecv in prevenzione secondaria				Mortalità per tutte le cause			
		Hr	(95% Ic)	P		Hr	(95% Ic)	P
Mpr <25%		I (refer.)				I (refer.)		
≥25% e <50%	-76%	0,241	(0,191-0,304)	0,000	-34%	0,655	(0,427-1,006)	0,053
≥50% e <80%	-84%	0,161	(0,129-0,202)	0,000	-59%	0,408	(0,257-0,647)	0,000
>80%	-89%	0,108	(0,088-0,131)	0,000	-70%	0,291	(0,188-0,449)	0,000

N.B.: Mpr (Medical possession ratio): rapporto tra le unità di trattamento dispensate durante il periodo di follow-up e la durata del follow-up stesso

Fonte: *G Ital Cardiol*; 2010; 11 (2 suppl 2): 855-915

Dai farmaci per la prevenzione fino agli stili di vita: l'epidemia cardiovascolare si batte con le sinergie

di Massimo Volpe *

Le principali strategie di prevenzione delle malattie cardiovascolari possono essere suddivise in tre principali gruppi di intervento (figura 1):

1. Strategie cosiddette di popolazione, che si basano su interventi ampi che interessano vasti strati o tutta la popolazione.

2. Strategie basate su interventi su fattori di rischio cardiovascolari, che si identificano in azioni prevalentemente incentrate sui fattori di rischio singoli (pressione arteriosa elevata, aumento del colesterolo nel sangue, diabete eccetera) (strategia a “silos”) o in interventi sul profilo di rischio elevato del singolo paziente (strategia di approccio “globale” al rischio, focalizzata su pazienti che presentano vari fattori di rischio clusterizzati o conglomerati).

3. Strategie di prevenzione secondaria che si indirizzano a individui che hanno già avuto un evento cardiovascolare (infarto del miocardio, ictus cerebrale, morte per cause cardiovascolari) o anche che presentano segni definitivi di danno cardiovascolare.

Mentre le strategie indirizzate al paziente ad alto rischio o quelle di prevenzione secondaria rappresentano interventi sul singolo individuo e si basano largamente sull'impiego di farmaci (anti-ipertensivi, statine, aspirina eccetera) accanto ai necessari interventi sulle modifiche dello stile di vita, nelle

Le principali strategie preventive si dividono in tre gruppi: interventi per ampi strati di popolazione, misure per fattori di rischio e strategie “secondarie” per individui già colpiti da eventi cardiovascolari

strategie di popolazione l'intervento è rivolto a ridurre l'incidenza totale delle malattie cardiovascolari, limitando la diffusione e l'impatto dei fattori di rischio a livello della popolazione attraverso interventi sugli stili di vita e sull'ambiente che finiscono con l'influenzare tutti senza la necessità di visitare alcun paziente. È ovvio che quest'ultima strategia si può realizzare soltanto attraverso azioni politiche “ad hoc” e interventi sulla comunità.

Nel singolo individuo, che può essere oggetto di interventi di prevenzione primaria (nel soggetto cioè “sano”) o di prevenzione secondaria (vi è già stato un evento o è stato chiaramente identificato un problema clinico), tuttavia, l'intervento sullo stile di vita e quello farmacologico coesistono. Naturalmente, in prevenzione secon-

daria l'uso dei farmaci è la regola, mentre in prevenzione primaria si tende a privilegiare gli interventi di modifica dello stile di vita, soprattutto perché a volte è possibile prevenire persino i fattori di rischio, riportando pressoché allo stesso livello dell'individuo “sano”, “l'orologio biologico” del soggetto. Si può infatti prevenire lo sviluppo di ipertensione arteriosa agendo sul peso corporeo e/o sull'assunzione di sale, si può prevenire l'obesità agendo sull'alimentazione e sull'esercizio fisico, si può prevenire la dislipidemia e anche il diabete di tipo 2 classico dell'adulto.

È chiaro che, quando poi questi fattori di rischio sono sviluppati e manifestati, le nostre conoscenze sulla relazione causa/effetto fra essi e gli eventi patologici cardiovascolari impongono molto spesso la necessità di stabilire una terapia farmacologica. Non vi è quindi dualismo o addirittura competizione fra le due strategie, ma piuttosto una necessaria embricazione basata su interventi complementari. Tale sinergia di interventi si basa anche sul concetto secondo cui nella maggior parte degli individui che sono oggetto della prevenzione cardiovascolare, molteplici fattori di rischio cardiovascolare agiscono in modo concomitante, determinando un aumento esponenziale del rischio di andare incontro a un evento cardiovascolare maggiore. Il che significa che la mag-

* *Cattedra e Struttura complessa di cardiologia, Facoltà di Medicina e Psicologia, Università di Roma “Sapienza”, Azienda ospedaliera Sant'Andrea, Roma*

gior parte degli individui che sono oggetto della prevenzione, sono già a un rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, pur senza avere alcun disturbo o segno di malattia.

Sulla base di studi che hanno spesso dimostrato la difficoltà a realizzare e mantenere una riduzione del rischio cardiovascolare con interventi sullo stile di vita in confronto agli interventi farmacologici, si è fatta strada, al contrario, una concezione “farmaco-centrica” della prevenzione cardiovascolare, senza tener conto di alcuni aspetti, a mio avviso, di formidabile importanza, che peraltro non tolgono alcun credito all'efficacia

indiscutibile dell'approccio farmacologico e del suo eccellente bilancio costo/beneficio nella pratica del medico.

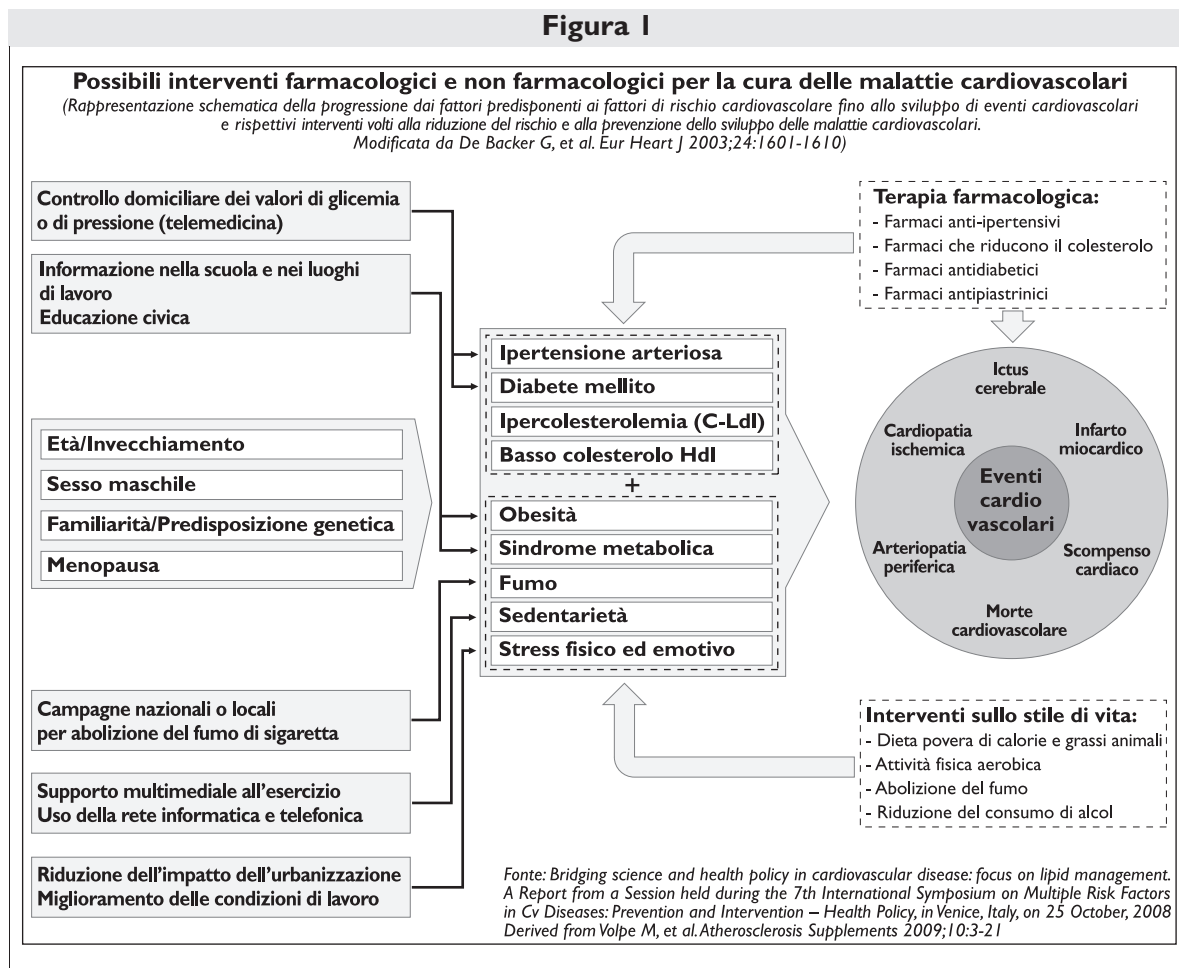
Il primo aspetto riguarda la difficoltà a impiantare uno studio sulle modifiche “virtuose” dello stile di vita, a disegnarne la durata e gli obiettivi in specifiche popolazioni e a definire i criteri per decretare il successo/insuccesso.

Il secondo aspetto riguarda la necessità di modificare precocemente o addirittura prevenire nel corso della vita le abitudini “sbagliate”, pena la difficoltà a cambiare con interventi tardivi non solo le radicate consuetudini, ma anche le modificazioni patolo-

giche già instaurate. Questo aspetto, naturalmente, sottolinea l'importanza dell'educazione sanitaria o della preservazione dello stato di “wellness” (che non sono modificazioni dello stile di vita) e quindi della precocità degli interventi nei bambini e negli adolescenti.

Un terzo aspetto è che occorre cambiare mentalità e approccio circa la concezione tradizionale delle misure classiche di intervento sui fattori di rischio. Infatti, accanto al “no smoking”, a scelte nutrizionali sane, attività fisica costante, peso corporeo ideale e “bando” all'obesità centrale, pressione arteriosa nei limiti, coleste-

Figura 1



I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

rolo totale e Ldl-colesterolo normali, glicemia normale, la nostra epoca deve concentrarsi su interventi al passo con i tempi, che cioè superino gli ostacoli e le barriere legate all'esclusivo intervento medico e al "counseling" sanitario.

L'educazione alla salute e la comunicazione, utilizzando gli strumenti e le tecnologie più moderne (il telefono cellulare, la televisione, la rete), hanno una potenzialità cento, mille volte superiore all'approccio individuale "one-by-one". Spendiamo tanto tempo e risorse a insegnare e convincere i pazienti a prendere una compressa; occorrerebbe almeno altrettanta energia (ma meno tempo e

risorse) a convincere la gente a "vivere meglio". Anche la corretta interpretazione dei processi di urbanizzazione, globalizzazione, meccanizzazione e informatizzazione va oggi inserita nei programmi di intervento sugli stili di vita. Allo stesso modo le differenze culturali e socio-economiche non devono rappresentare limiti alla prevenzione cardiovascolare, ma devono essere affrontate in modo appropriato.

E vorrei concludere proprio su questo aspetto: le disuguaglianze nella prevenzione cardiovascolare.

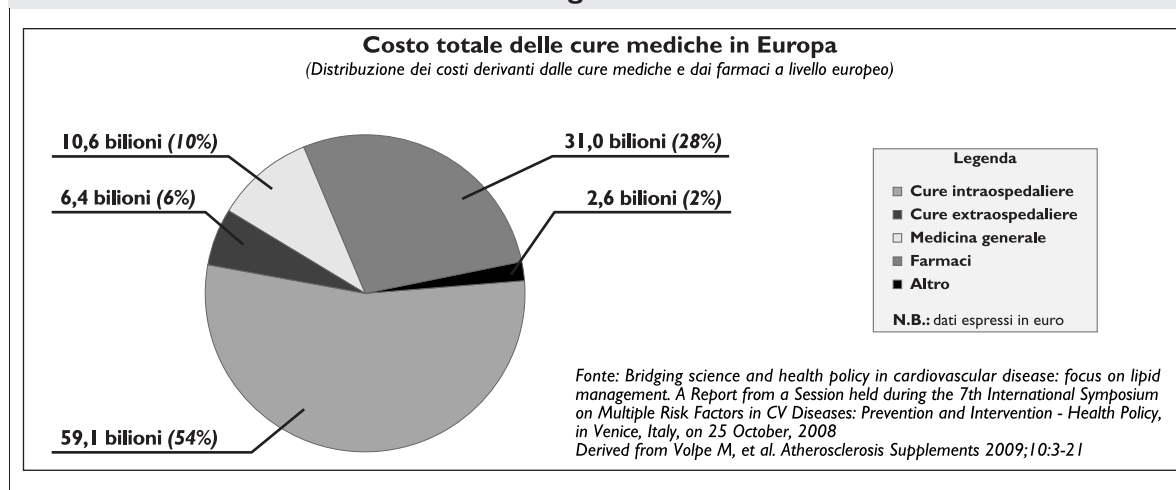
È paradossale, ma anche in un Paese come il nostro che di fatto garantisce le cure a tutti anche a

livello di prevenzione cardiovascolare, il fatto di vivere in campagna, in montagna, di non avere facile accesso al medico o ai servizi sanitari, di informarsi meno, di avere meno conoscenze, magari meno risorse economiche può costituire una barriera alla prevenzione, particolarmente quelle incentrate sul rischio individuale. La strategia di popolazione, basata su interventi trasversali sullo stile di vita della popolazione, può abbattere queste disuguaglianze e arrivare a tutti o, se volete, su tutti. È il caso delle norme legislative antifumo, della riduzione dei grassi saturi negli alimenti, e soprattutto nelle grandi catene e distribuzioni alimentari; è il caso del-

Tabella 1

Proiezioni del numero di soggetti affetti da malattie cardiovascolari e relativa percentuale rispetto alle morti totali nel 2025. Dati derivanti dall'organizzazione mondiale della Sanità				
	Mondo (morti totali 67,8 milioni)		Europa (morti totali 9,5 milioni)	
	Pazienti (milioni)	Morti totali (%)	Pazienti (milioni)	Morti totali (%)
Cardiopatía ischemica	9,6	14,1	2,1	22,6
Cardiopatía ipertensiva	1,5	2,2	0,2	2,0
Ictus cerebrale	8,2	12,1	1,4	14,9
Totale malattie Cv	23,6	34,8	4,7	49,7

Figura 2



la riduzione del contenuto di sale negli alimenti; è il caso della pubblicità radiotelevisiva o degli “spot” che potrebbero/dovrebbero indirizzarsi ai consumi “sani” piuttosto che alla promozione anche di “ciò che non fa bene”.

Lo studio *Interheart*, il più grande studio epidemiologico sulla prevenzione cardiovascolare condotto in anni recenti conferma l'azione sinergica ed esponenziale dei fattori di rischio cardiovascolare principali nell'aumentare l'incidenza di infarto del miocardio, ma suggerisce anche che intervenen-

do energicamente sui fattori principali (ipertensione, diabete, dislipidemia, fumo e obesità) si può abbattere il rischio di infarto del 90%! E che agendo anche sui fattori meno documentati ma rilevanti (a esempio sedentarietà e stress) si può probabilmente fare persino di più. Bene, questo è quanto mai necessario, considerando la previsione dell'organizzazione mondiale della Sanità che vede pressoché raddoppiati i casi di infarto e quasi raddoppiati i casi di ictus entro il 2025 (tabella 1). Se ciò dovesse realizzarsi, la soste-

nibilità dei nostri sistemi sanitari si sbriciolerebbe, in considerazione del costo elevato delle cure sanitarie a livello nazionale, europeo e mondiale (figura 2), demolendo uno dei nostri diritti fondamentali. Solo l'impiego intensivo ed equilibrato di poderose campagne e interventi di prevenzione cardiovascolare integrato con un impiego oculato ma libero delle terapie farmacologiche di prevenzione, straordinariamente efficaci, di cui oggi disponiamo ci potrà consentire di affrontare questa “epidemia” cardiovascolare. ●

Grandi trial clinici nella prevenzione cardiovascolare: un bilancio positivo tra benefici e qualche limitazione

di Enrico Agabiti Rosei *

Nelle ultime quattro decadi numerosi studi clinici hanno dimostrato che la riduzione della intensità di ben definiti fattori di rischio, per effetto di alcuni farmaci, consente una netta riduzione della incidenza di eventi cardiovascolari e renali, fatali e non fatali. Tutto questo è ormai evidente e accettato per la riduzione della pressione arteriosa negli ipertesi, della colesterolemia nei dislipidemici e per il controllo dei valori glicemici nei pazienti con diabete di tipo 1 e di tipo 2 (tabella 1) e anche nei pazienti che hanno già sofferto un evento cardiovascolare (prevenzione secondaria, tabella 2).

Utilità e limiti dei trial clinici controllati

Non vi è dubbio che i risultati degli studi clinici randomizzati, multicentrici, che includono una grande quantità di pazienti e si basano sulla misura della incidenza degli eventi cardiovascolari maggiori, rappresentano il mezzo più attendibile per valutare l'efficacia e la tollerabilità di un intervento terapeutico. In effetti, la randomizzazione e l'inclusione di un numero adeguato di pazienti evita, o comunque riduce grandemente, la possibilità di ottenere risultati dovuti esclusivamente al caso. L'obiettivo primario dello studio, che generalmente viene considerato, cioè la mortalità cardiovascolare totale e il numero di casi

È indubbio che gli studi multicentrici con molti pazienti sono i più attendibili per valutare l'efficacia delle terapie, ma la trasferibilità sulla pratica quotidiana è sempre da verificare

di infarto del miocardio e di ictus non fatali, è sicuramente rilevante dal punto di vista clinico.

Dobbiamo, tuttavia, essere consapevoli che i grandi studi clinici hanno alcune possibili limitazioni che devono essere tenute presenti per una valutazione obiettiva dei risultati e anche per la loro trasferibilità alla pratica clinica quotidiana (tabella 3).

I principali fattori da tenere in considerazione sono:

a) la selezione dei pazienti, b) la durata degli studi e c) la rigidità del disegno e della conduzione degli studi stessi.

Nella grande maggioranza dei grandi studi clinici sono stati infatti inclusi pazienti ad alto rischio cardiovascolare, o anche di età avanzata, perché in questa maniera si può prevedere un più elevato numero di eventi, così da aumentare anche la potenza statistica.

La conseguenza per la pratica clinica di questa selezione della casistica è che, in mancanza di dati rilevati in modo diretto, è necessario estrapolare i risultati ottenuti in una popolazione con elevato rischio a una più numerosa popolazione a basso rischio, più giovane, il cui obiettivo non è tanto quello di evitare un improbabile evento clinico a breve termine, ma piuttosto quello di consentire una lunga sopravvivenza senza complicanze o manifestazioni morbose.

Un evidente limite è anche la durata dei trial, di necessità relativamente breve (al massimo 4-5 anni) rispetto alle aspettative di vita, in pratica 20-30 anni, di molti pazienti di media età. In alcuni casi, è stata prolungata l'osservazione nei pazienti inclusi nei trial per molti anni, dopo il termine dello studio in doppio cieco, ma è chiaro che in questo modo si perde la randomizzazione e quindi si riduce il valore scientifico dei risultati. Peraltro, alcuni dati sembrano suggerire che talora il beneficio di un trattamento possa essere anche maggiore nel lungo termine.

Il beneficio di un trattamento valutato in un determinato trial può sembrare inferiore a quanto in realtà potrebbe essere anche perché i pazienti, inizialmente assegnati a una determinata terapia, sono poi considerati nella valutazione finale in ogni caso, anche se essi non hanno risposto al farmaco oggetto di studio.

* Università degli Studi di Brescia, Cattedra di Clinica medica, Dipartimento di scienze mediche e chirurgiche

Il rischio residuo e l'interpretazione dei risultati

Due altri aspetti meritano alcune considerazioni.

Il primo è quello relativo al fatto che, anche in considerazione della inclusione negli studi clinici di pazienti ad alto o anche molto alto rischio cardiovascolare, il trattamento, anche se efficace, lascia un consistente rischio residuo.

Il rischio residuo può essere ulteriormente ridotto con un più intenso trattamento di tutti i fattori di rischio noti o attraverso una opportuna terapia di nuovi fattori di rischio associati, finora non adeguatamente considerati, ma tuttavia di notevole potenziale interesse (a esempio la colesterolemia Hdl, la trigliceridemia, la variabilità pressoria eccetera). Peraltro, deve essere rilevato che è sempre più difficile dimostrare l'efficacia di nuovi interventi terapeutici cardioprotettivi, poiché essi devono essere sempre aggiunti a una terapia di base e/o devono essere confrontati con una terapia tradizionale di comprovata efficacia. Vi è accordo pressoché generale che i risultati migliori, in termini di prevenzione cardiovascolare, si ottengano quando il trattamento viene iniziato in fase relativamente precoce nella evoluzione della patologia ("the earlier, the better").

Il secondo aspetto da considerare è quello relativo al fatto che non di rado, soprattutto con i trial clinici i cui risultati non sono immediatamente chiari e risolutivi, l'interpretazione dei risultati si basa soprattutto sulla valutazione degli endpoint secondari, per i quali tuttavia spesso non vi è una adeguata potenza statistica, e che tutt'al più possono solo generare ipotesi, da confermare in ulteriori studi appositamente disegnati.

In una recente revisione pubblicata su *Jama* (303: 2058, 2010) relativa a studi clinici controllati pubblicati nel 2006, in cui l'endpoint primario non fu raggiunto, l'interpretazione è apparsa del tutto non consistente con i risultati realmente ottenuti già nel titolo

(18%) oppure nei risultati (38%) o nelle conclusioni (58%).

Conclusione

Tutte queste osservazioni, peraltro, non impediscono assolutamente di ribadire, ancora una volta, che i trial clinici di intervento

Tabella 1

Efficacia di vari interventi terapeutici farmacologici sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari		
● Trattamento con farmaci anti-ipertensivi (↓10-12 mmHg di pressione arteriosa sistolica per 4-5 anni):		
Ictus ↓30-40%	Malattia coronarica ↓20%	Eventi cardiovascolari ↓20%
● Trattamento con statine:		
- ↓1% colesterolemia Ldl = ~1% malattia coronarica		
- mediamente, malattia coronarica ↓24% nei trial clinici controllati		
● Trattamento con farmaci ipoglicemizzanti		
- per ↓1% HbA1c		
Diabete tipo 1	↓22-28% nefropatie	↓40% malattie cardiovascolari
Diabete tipo 2	↓25-50% nefropatie	↓15-25% malattie cardiovascolari

Tabella 2

Possibile impatto sugli eventi cardiovascolari del trattamento con 4 diversi farmaci di provata efficacia in prevenzione secondaria:		
	Riduzione del rischio relativo	Incidenza degli eventi cardiovascolari a 2 anni
Nessuno	-	8%
Aspirina	25%	6%
Beta-bloccanti	25%	4-5%
Ipolipidizzanti	30%	3%
Ace inibitori	25%	2-3%

Tabella 3

Trial clinici controllati
● Utilità
- È il metodo più sicuro per evitare risultati errati, dovuti al caso;
- Gli obiettivi primari sono clinicamente importanti;
- Sono disegnati in modo da avere potenza statistica adeguata.
● Limiti
- Assai spesso sono inclusi pazienti ad alto rischio o anziani;
- Disegno e conduzione dello studio sono diversi rispetto a quanto accade nella pratica clinica quotidiana;
- Durata assai breve (4-5 anni) rispetto all'aspettativa di vita in pazienti di media età;
- Spesso potenza statistica inadeguata per gli endpoint secondari;
- I non responder sono spesso mantenuti nello studio e vengono considerati nelle analisi dei risultati.

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

terapeutico, controllati e randomizzati, rappresentano l'approccio più affidabile, sicuro e scientificamente valido per ottenere precise informazioni sulla validità di un trattamento.

Tuttavia, ulteriori informazioni

potenzialmente utili per la pratica clinica possono derivare da altri tipi di studi, a esempio studi osservazionali o anche di natura meccanicistica, più orientata alla ricerca dei meccanismi fisiopatologici delle malattie.

Tutti questi studi devono quindi essere considerati, per ottenere le informazioni più utili per una corretta prevenzione delle malattie cardiovascolari nella popolazione in generale, ma anche nella singola persona o nel singolo paziente. ●

Bibliografia

1. **MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, et al.** *Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias.* Lancet 1990;335(8692):765-74.
2. **Cholesterol Treatment Trialists' (Ctt) Collaborators** *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins.* Lancet 2005. 366: 1267-1278.
3. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group** *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* N Engl J Med 1993; 329:977-986.
4. **Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, et al.** *Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study* Original Research Article Diab Res Clin Pract, 1995, 28: 103-117.
5. **Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier et al.** *European Society of Hypertension. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document.* J Hypertens. 2009; 27(11):2121-2158.
6. **Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, et al.** *Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (Esh) and of the European Society of Cardiology (Esc).* J Hypertens. 2007; 25(6):1105-1187.
7. **Uk prospective diabetes study (Ukpbs) Group** *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (Ukpbs 33).* Lancet 1998, 352: 837-853.
8. **Yusuf S.** *Two decades of progress in preventing vascular disease.* Lancet 2002, 360; 2-3.

L'ipertensione al test costo-beneficio: il farmaco conviene di più rispetto al mancato trattamento

di Ettore Ambrosioni *

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di mortalità in tutto il mondo e di conseguenza, dell'aumento dei costi sanitari nei Paesi a elevato sviluppo industriale.

Una iniziale valutazione della entità del costo delle malattie cardiovascolari nella Comunità europea ha documentato che lo stesso si aggira intorno a 170 miliardi di euro l'anno.

A motivo del fatto che l'ipertensione arteriosa interessa un'ampia e crescente percentuale della popolazione e che costituisce il principale fattore di rischio per la malattia cardiovascolare passibile di correzione con la terapia farmacologica, essa viene considerata come un modello per valutare il rapporto costo-beneficio per la prevenzione e per la cura delle malattie cardiovascolari.

I vantaggi sostanziali della terapia farmacologica del controllo della ipertensione arteriosa hanno rappresentato nel corso dei passati cinque-sei decenni lo stimolo alla ricerca di nuovi farmaci anti-ipertensivi. L'osservazione che anche gli ipertesi ben trattati mostravano una prognosi peggiore di chi iperteso non era e il bisogno di benefici aggiuntivi in particolari condizioni cliniche motivava clinici e ricercatori a investigare, a proseguire nella valutazione di nuove molecole: a partire dagli anni Sessanta e Settanta la disponibilità di nuovi farmaci è così aumentata

Il tardivo controllo della pressione arteriosa è causa di una precoce insorgenza di eventi cardiovascolari: in Italia ritardare di cinque anni l'insorgenza di ictus farebbe risparmiare molti milioni di euro

fino a condurre a quell'aureo periodo definito come «dell'esplosione farmacologica e della rivoluzione terapeutica».

Il costo annuale dei nuovi anti-ipertensivi calcio bloccanti, Ace inibitori e antagonisti dei recettori dell'Aii o sartani, era però quattro-sei volte quello dei diuretici, così che il rapido aumento dei costi della terapia della ipertensione veniva attribuito all'uso esteso di questi nuovi farmaci.

A supporto di questa interpretazione stavano anche diverse meta-analisi dei risultati degli studi clinici controllati che documentavano una non differente capacità dei vecchi e dei nuovi farmaci nel ridurre la pressione arteriosa, gli eventi cardiovascolari e la mortalità negli ipertesi.

Su queste basi era evidente che l'aumento dei costi della terapia dell'ipertensione era se non inte-

ramente, largamente dipendente dal prezzo d'acquisto dei farmaci usati negli studi clinici controllati. Purtroppo le conclusioni raggiunte sulla base dei risultati degli studi clinici controllati sono state considerate assolutamente trasferibili alla pratica clinica, che invece differisce in maniera sostanziale da quella degli studi clinici controllati. In questi ultimi si valuta la capacità del/dei farmaco/i in condizioni sperimentali controllate, a opera di esperti e per periodi di 4-6 anni, di ridurre la pressione arteriosa e gli eventi cardiovascolari e/o mortalità. Nella pratica clinica divengono invece determinanti le differenze tra i farmaci anti-ipertensivi nell'indurre effetti indesiderati e nel grado di aderenza e persistenza terapeutica. È in queste condizioni che si manifestano importanti differenze nella capacità dei farmaci di ridurre la pressione arteriosa e di prevenire gli eventi cardiovascolari così che il peso del prezzo di acquisto dei farmaci viene sostanzialmente ridotto, fino a diventare del tutto secondario.

L'analisi del rapporto costo-beneficio di ogni terapia della ipertensione deve essere validato nella pratica clinica. Un rapporto costo-beneficio del tutto soddisfacente osservato in uno o più studi clinici controllati può divenire negativo o addirittura essere causa di un mancato controllo della ipertensione arteriosa e della prevenzione degli eventi cardiovascolari se analizzato nella pratica clinica.

* Professore di Medicina interna, Bologna

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

La percentuale di pazienti ipertesi con pressione arteriosa controllata raggiunge il 70% negli studi clinici controllati mentre si riduce al 30% nella pratica clinica (figura 1). Il costo del mancato controllo della pressione arteriosa diventa la componente più rilevante della cura della ipertensione arteriosa e deve rappresentare l'obiettivo primario di ogni programma di contenimento della spesa.

Per un reale calcolo del costo-beneficio è dunque indispensabile considerare tutti i fattori che contribuiscono al costo della ipertensione e a quello della terapia in rapporto ai risultati ottenuti nella pratica clinica.

Costo dell'ipertensione

Per il calcolo del costo globale della ipertensione è necessario

considerare i fattori che rappresentano la parte più importante dei costi a carico del servizio sanitario: complicanze cardiovascolari, ospedalizzazione, terapia farmacologica. A questi vanno aggiunte le spese a carico del singolo paziente o dei suoi familiari e la perdita di produttività: la somma di queste due ultime voci, eguaglia in termini economici il valore della ospedalizzazione e la loro omissione dal computo dei costi della malattia trasforma il costo globale in un costo parziale (tabella 1).

Al costo della terapia farmacologica concorrono il prezzo di acquisto dei farmaci, il grado di aderenza e di persistenza alla terapia propri di ciascun farmaco anti-ipertensivo. Una aderenza e persistenza maggiore dell'80% consentono un deciso miglioramento

del controllo pressorio, raddoppiano il costo della terapia farmacologica ma riducono in maniera sostanziale il costo totale della malattia. L'utilità e il beneficio della riduzione della pressione arteriosa nel prevenire le complicanze della ipertensione sono definitivamente dimostrate e accettate da molti anni.

Ma nella pratica clinica, aderenza e persistenza alla terapia farmacologica risultano assai diverse a seconda dei farmaci utilizzati.

In un gruppo di oltre 13.000 ipertesi italiani sottoposti a terapia anti-ipertensiva dal loro medico curante, dopo un anno oltre il 40% aveva sospeso la terapia. La percentuale di pazienti ipertesi che interrompeva la terapia era molto diversa in ragione del farmaco che assumevano: risultava massima in coloro che erano trattati con un diuretico, si riduceva in quelli che ricevevano un calcio antagonista, si dimezzava in chi prendeva un Ace inibitore fino a scendere al livello più basso in chi era trattato con un sartano. Nonostante il prezzo d'acquisto del sartano fosse anche il più elevato e decisamente superiore a quello del farmaco a minor costo, il diuretico, l'impiego del sartano si traduceva in un forte risparmio economico già nel corso del primo anno di trattamento proprio a motivo della diversa persistenza in terapia e del conseguente controllo della pressione arteriosa.

Questa osservazione di una diversa persistenza in terapia con l'uso dei sartani e dei diuretici è stata confermata in diversi altri studi e in particolare su una casistica relativa ad alcuni milioni di pazienti della Lombardia, due anni fa.

Rapporto costo-beneficio

Lo scorso anno un nuovo studio italiano pubblicato su una delle più prestigiose riviste di cardiolo-

Figura 1

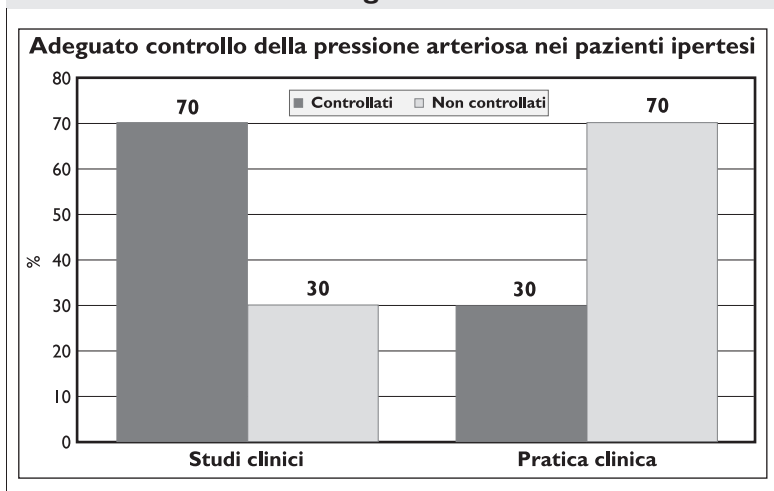


Tabella 1

Costi ipertensione
COSTI A CARICO SSN: visite correlate alla ipertensione; esami clinici e laboratoristici; visite specialistiche; ospedalizzazione; complicanze cardiovascolari; terapia farmacologica.
COSTI NON A CARICO SSN: costi a carico del paziente; perdita di produttività.
COSTI DELLA TERAPIA FARMACOLOGICA: prezzo del farmaco; esami clinici e laboratoristici; compliance; persistenza.

gia nordamericane, ha calcolato l'incidenza di complicanze cardiovascolari (ictus, infarto miocardico, scompenso cardiaco) in un gruppo di quasi 19.000 ipertesi, seguiti nella pratica clinica per un periodo di 5-7 anni, divisi in tre gruppi in base al loro grado di aderenza alla terapia. L'aderenza veniva giudicata elevata quando era uguale o superiore l'80% dei giorni in cui il paziente doveva assumere il farmaco, bassa quando era inferiore al 40%, intermedia se compresa tra 40% e 70 per cento. Ebbene: l'incidenza di complicanze cardiovascolari in quelli con aderenza dell'80% era consistentemente più bassa di quelli con aderenza del 40 per cento. Il costo economico di questi ultimi risulta-

va circa il doppio di quello dei pazienti con persistenza superiore all'80 per cento.

Il costo del mancato trattamento della ipertensione risulta pertanto molto più alto del costo della terapia farmacologica, indipendentemente dal prezzo di acquisto del farmaco impiegato.

L'entità del vantaggio che può essere raggiunto nel rapporto costo-beneficio con una efficace terapia della ipertensione nella pratica clinica, si ricava misurando la capacità di posticipare l'insorgenza delle complicanze cardiovascolari. Il mancato o tardivo controllo della pressione arteriosa è ancora oggi causa di una precoce insorgenza di eventi cardiovascolari. Questi si manifestano a partire da una età di

55 anni, per aumentare di frequenza con l'avanzare dell'età. Purtroppo, sia in termini di salute che in termini economici, gli anni di vita disabili sono molti e in continuo aumento con l'allungarsi della vita media che si sta avvicinando a 80 anni. Al presente, l'obiettivo più importante consiste nel posticipare l'età di comparsa del primo evento cardiovascolare, iniziando la terapia anti-ipertensiva più precocemente e prima che il paziente abbia raggiunto un rischio cardiovascolare elevato, impiegando quei farmaci che assicurano una elevata aderenza nel tempo. In Italia, ritardare di cinque anni l'insorgenza di ictus consentirebbe un risparmio di diversi milioni di euro all'anno. ●

Caccia alle cause della non compliance alla terapia e rimedi per migliorare l'aderenza alle prescrizioni

di **Claudio Borghi** *

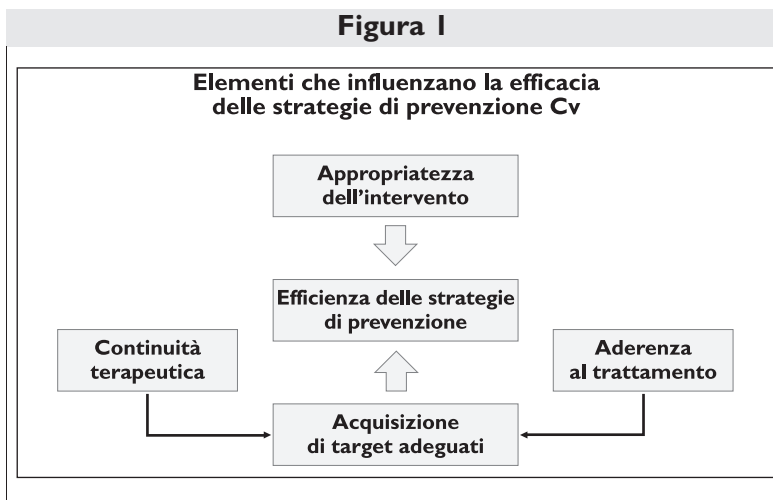
La prevenzione e il trattamento delle malattie cardiovascolari si basa sull'impiego di strategie efficaci e applicate per un periodo di tempo sufficientemente lungo da prevenire lo sviluppo e la progressione della malattia aterosclerotica. In particolare la correzione dei principali fattori di rischio (esempio ipertensione e dislipidemie) determina un vantaggio proporzionale alla efficacia dell'intervento e alla durata dello stesso che presuppone una capacità del paziente di assumere i farmaci prescritti in maniera efficace e con adeguata continuità. La compliance terapeutica rappresenta un concetto complesso che ingloba sia il principio essenziale della aderenza al trattamento, ossia la capacità di assumere i farmaci in conformità con le prescrizioni (dosi e tempi) che quello della persistenza in trattamento che identifica più direttamente la capacità di assumere con continuità lo schema di terapia prescritto. Complessivamente quindi una adeguata compliance al trattamento sarà caratteristica di quei pazienti in grado di assumere a intervalli corretti e regolari tutti i farmaci o i presidi terapeutici eventualmente prescritti. Per contro una scarsa compliance può conseguire singolarmente a una incompleta aderenza al trattamento (quando il paziente modifica tempi e modi della assunzione) o a una insufficiente persistenza quando il paziente

L'efficacia clinica di un trattamento preventivo delle malattie cardiovascolari dipende anche dalla capacità dei malati di assumere i medicinali secondo canoni corretti

aderisce a uno schema adeguato, ma senza continuità temporale. La efficacia clinica di un trattamento preventivo, soprattutto nei confronti delle malattie cardiovascolari, dipende innegabilmente dalla efficacia intrinseca della tera-

pia somministrata e dalla capacità del paziente di assumerla secondo canoni di buona compliance (figura 1) e, mentre la verifica del primo aspetto è compito precipuo dello sviluppo farmaceutico e del controllo regolatorio, l'acquisizione di un'adeguata compliance appartiene tipicamente alla sfera medico-paziente con compiti e attribuzioni che coinvolgono entrambi secondo aspetti di responsabilità complementari. È innegabile che tutte le strategie correntemente utilizzate per la prevenzione delle malattie cardiovascolari sono gravata da una elevata percentuale di non compliance che condiziona negativamente l'impatto favorevole dell'intervento e incrementa i costi per la società sia in ragione dello spreco di risorse acquisite, ma non utilizzate (esempio farmaci prescritti e consegnati a carico del Ssn, ma non assunti

Figura 1



* *Cattedra di Medicina interna, Università degli Studi di Bologna*

in pratica), sia in ragione dell'impatto clinico deleterio in termini di complicanze cardiovascolari di varia gravità e non evitate. La soluzione del problema della scarsa compliance terapeutica in ambito cardiovascolare passa inevitabilmente attraverso due fasi essenziali di approccio al problema delle quali una conoscitiva (quali sono le cause della non compliance?) e una correttiva (quali sono i rimedi alla non compliance?). Tra le cause principali oggi si annoverano alcuni aspetti demografici (anziani e donne più aderenti rispetto a giovani e uomini) e alcuni aspetti intrinseci del trattamento come in numero di farmaci, il numero di somministrazioni giornaliere degli stessi e la tollerabilità soggettiva, concetti che incidono in maniera sostanziale sulla sfera della qualità della vita del paziente e lo spingono a modificare o sospendere le prescrizioni ricevute. La presenza di comorbidità e di sintomi che affliggono il paziente e possono essere corretti dalla terapia rappresentano una motivazione di miglioramento della compliance, mentre il riscontro di condizioni di rischio asintomatiche e oggetto di prevenzione come i fattori di rischio Cv, riducono la propensione dei pazienti ad assumere i farmaci in maniera corretta. Inoltre tra le cause di scarsa compliance alla terapia vanno inoltre annoverati alcuni aspetti soggettivi riferibili alla adeguatezza solo parziale dell'asse medico-paziente quali una tendenza alla sottovalutazione del profilo di rischio cardiovascolare proprio (paziente) o altrui (medico), un certo grado di pigrizia nell'agire sia in termini di mancata assunzione dei farmaci per negligenza, sia di mancata aggiustamento da parte del medico di un trattamento inefficace o mal tollerato dal paziente. La conoscenza delle principali cause

di scarsa compliance terapeutica permette di ipotizzare quali potrebbero essere le strategie di successo finalizzate a migliorare la situazione e a rendere più efficiente l'approccio terapeutico secondo una logica che vuole il concetto di efficienza come la risultante del prodotto dell'efficacia intrinseca del provvedimento (esempio un farmaco) e dell'effettiva assunzione corretta dello stesso ("aderenza" e "persistenza"). In primo luogo un migliore inquadramento del profilo di rischio Cv che permetta di identificare i pazienti realmente passibili del trattamento preventivo ne cui confronti concentrare le risorse di-

La compliance rappresenta ancora un problema solo parzialmente risolto che riduce l'impatto preventivo

sponibili. Inoltre è necessario un impiego sempre più esteso di farmaci efficaci e ben tollerati che permettano l'acquisizione dei target di intervento senza influire negativamente sulla qualità della vita e in questo ambito la letteratura è ricca di studi che dimostrano la diversa tollerabilità soggettiva soprattutto dei farmaci anti-ipertensivi. Tale obiettivo può essere raggiunto migliorando la efficacia del rapporto medico-paziente da attuare attraverso una maggiore consapevolezza da parte del medico delle capacità di comprensione del paziente e delle sua necessità di essere psicologicamente remunerato quando tiene un comportamento aderente alle prescri-

zioni. Inoltre la compliance può essere sensibilmente migliorata da una maggiore continuità fisica del rapporto medico-paziente in termini di una maggiore frequenza di controlli che mantenga viva nella mente del paziente la necessità di rendicontare al suo referente sanitario circa i successi (o gli insuccessi!) della terapia. In questa logica appare vitale un incremento del livello di coinvolgimento educativo del paziente circa le finalità della terapia attraverso la parola, ma anche l'eventuale impiego di materiale divulgativo ad hoc che permetta di comprendere la interazione tra le modalità e le motivazioni dell'intervento terapeutico. A margine esistono poi una serie di possibili interventi finalizzati a sconfiggere pigrizia e distrazione come l'impiego di segnalazioni, messaggi, richiami alla terapia o l'utilizzo di confezioni temporizzate che rendano disponibile la terapia a intervalli regolari, la cui efficacia è tuttavia discutibile in quanto spesso considerati come intrusivi e prevaricanti rispetto alla autodeterminazione del paziente.

Il problema della compliance al trattamento farmacologico, soprattutto nella prevenzione delle malattie cardiovascolari, rappresenta ancora oggi un problema solo parzialmente risolto che riduce l'impatto preventivo di strategie di intervento efficaci e incrementa in maniera indiretta i costi della malattia. La soluzione passa inevitabilmente attraverso una strategia di intervento integrata nella quale fattori di natura individuale, psicologica, farmacologica e terapeutica contribuiscano a creare quelle condizioni che permettano al paziente di aderire in maniera adeguata alle prescrizioni e al sistema sanitario di investire le proprie risorse in maniera efficace e remunerativa. ●

Le prestazioni a pagamento migliorano la Sanità? I risultati della riorganizzazione nel Regno Unito

di Adrian J.B. Brady *

The need to revise national strategies for healthcare delivery in the UK had become obvious by 2000-2001. Inequalities in healthcare delivery had been known for some time. In particular, a lack of coordinated registries for patients with chronic conditions meant that the quality of healthcare delivery was haphazard. Thus there was a need for minimum standards to be achieved, and for standardization of healthcare delivery in the UK.

The quality outcome framework

Agreement was reached with general practitioners, and the new contract for general medical services began in April 2004. Central and crucial to the new contract was the establishment of "quality outcomes framework". The quality outcome framework (Qof) is a method of securing good quality data about practice performance, and measuring outcome compared to other practices¹.

The quality outcome framework rewards general practitioners for quality of care. In the past, payment to practices was made *per capita*. For example, a practice of 5 general practitioners (GP's) with 7.000 patients might deliver a certain level of healthcare. Improvements would require

La strategia del «Quality outcome framework» mira a incentivare e premiare le migliori pratiche cliniche sostituendo i vecchi pagamenti «per capita»

more staff and resources but there was no extra money paid for this. The strategy of the Qof was to redress this imbalance, so that better clinical care would be rewarded. This would be an incentive to deliver the

best possible healthcare at the most efficient cost-effectiveness achievable.

Domains of quality outcome framework

There are 4 domains, or measures of clinical service². An arbitrary figure of 1.000 points was decided upon. 650 points are awarded for achievement of clinical measures. 167,5 points are awarded for organisational structure of the practice. 146,5 points were awarded for patient experiences, and additional services contributed to a further 36 points. The value of each point varied slightly, but approximately 1 point was worth £ 142 (approximately € 150) therefore 100% achievement of 1.000 points would reward the practice with £ 142,000 (tabella 1). Clinical domains were esta-

Tabella 1

Qof - Points and payments to practices, 2008/09			
	Number of indicators	Total point available	2007/08 £ per point
Clinical domain	80	650,0	150,000 *
Organisational	36	167,5	124,640
Patient experience	5	146,5	124,640
Additional services	8	36,0	150,000 *
Total	129	1.000,0	142,036 **

* Variable; ** At least
Fonte: [http://www.sehd.scot.nhs.uk/pca/PCA2007\(M\)03SFE.pdf](http://www.sehd.scot.nhs.uk/pca/PCA2007(M)03SFE.pdf)

* Glasgow Royal Infirmary, Glasgow G3 1 2ER, Uk - a.j.brady@clinmed.gla.ac.uk

blished in many areas of chronic disease, for example coronary heart disease; heart failure; hypertension; diabetes. Other diseases included asthma; childhood illnesses and vaccinations; and many other areas of general practice. However, some conditions, for example depression and osteoarthritis attracted few or no points, and I will return to this later. A registry of patients within each clinical domain underpinned the working of the Qof and is perhaps the most important contribution of Qof to healthcare.

Achievement of Qof points

In retrospect, it is easy to say that the goals were set too low. When the Qof was introduced most practices achieved 100% or near 100% in every domain. However, the government may have been wise in setting achievable targets for the introduction of a brand new pay-for-performance contract for delivery of medicine across the UK. At face value, this looks truly excellent, yet on

further examination, the quality may not have been as exemplary as it looks at first sight.

Example of Delivery of care for Qof - Hypertension

High blood pressure is one of the key areas of Qof, and is a convenient measure of Qof performance. In 2001, before the initiation of the new contract, studies had shown that good blood pressure control in the UK was only achieved in about 15% of patients³. The British Hypertension Society had already defined a blood pressure of less than 150/90 mmHg as the minimum recommended level of blood pressure control⁴. Thus, 57 of the 93 available Qof points for hypertension were awarded for achievement of blood pressure of 150/90 mmHg or less. Crucially, this control is to be achieved in 70% of the patients registered as hypertensive to achieve maximum points. While achievement of 70% of population at targets sounds good, in fact this becomes an anomaly, whereby patients with the

most severe hypertension can be excluded from the 70% of submitted data. It is much easier to achieve a target blood pressure starting from, say, 155/92 mmHg, than to achieve good control in a patient with a blood pressure of 220/130 mmHg. Thus across the UK, most practices claimed 100% or near 100% of the points for control of hypertension.

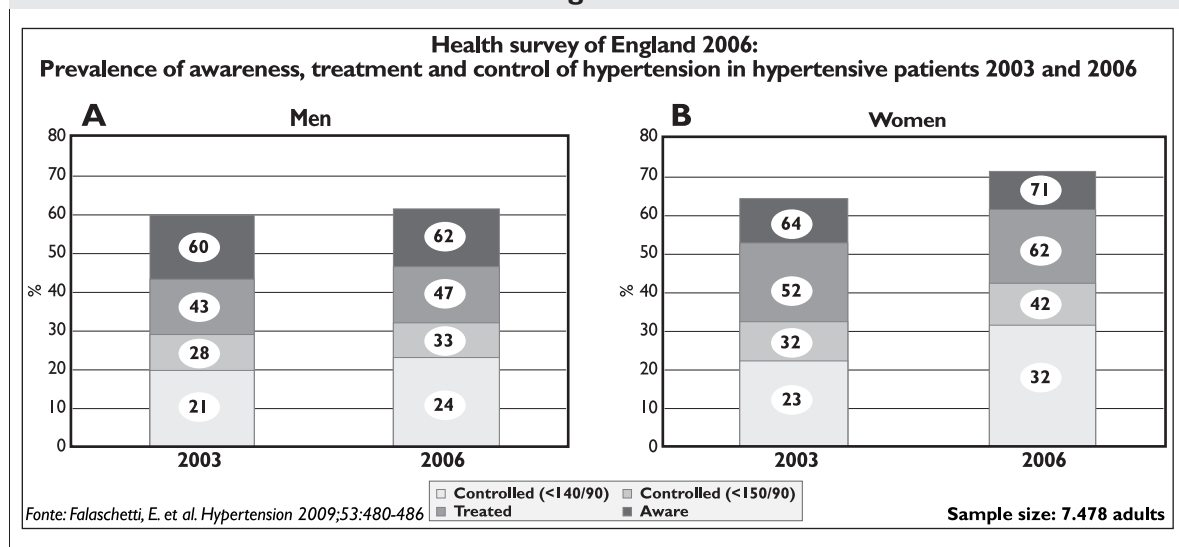
Inadequate treatment-exceptions and achieved thresholds

While treating 70% of patients adequately looks encouraging, results may not quite be what they seem. I will now compare population measurements of blood pressure from the Health survey of England published in 2009, and the appropriate Qof data to match the sample year, to put Qof in the context of a population study across the UK.

Health service of England data

In 2003 the Health Survey of England surveyed 7.478 adults

Figura I



and demonstrated that 28% of men and 32% of women had blood pressure controlled to <150/90 mmHg⁵. Many more were uncontrolled, untreated or unaware of their hypertension, as shown in figure 1. By 2006 after 2 years of the new general medical services contract, 33% of men and 42% of women had blood pressure controlled to 150/90 mmHg or less. During those years, and even at the present day there is no funding for primary prevention case finding, ie screening. Therefore the treatment for blood pressure is more opportunistic than systematic. So while Qof data would suggest a tremendous success, the Health Service of England data shows only a modest gain. Qof only looks at registered patients, so patients with undiagnosed hypertension still represent a major health threat, yet do not feature as part of Qof.

Unintended consequences of Qof

Qof certainly delivers higher quality care for conditions whe-

re there is an incentive to deliver such care. But other diseases, for example osteoarthritis or depression, have attracted far fewer points, or no points at all. Hence it is natural that some physicians with limited time or resources would devote more energy where there were rewards, rather to areas of healthcare where there were no rewards. With thresholds at 70%, once a practice has achieved its maximum points there is not a compelling financial reason to work harder than this. Whether this is actually true or not is not clear from publicly available data. Finally, exception reporting also has unintended consequences. A practice can report a patient as an exception if they refuse to attend, have terminal illness, are newly diagnosed, are on maximum doses without achieving target, or experience side effects of a treatment.

For example, a patient with a cholesterol of 600 mg/dl will be much more difficult to treat than a patient with a cholesterol of 201 mg/dl, the target being

200 mg/dl. Thus it is possible that a physician may "take their foot of the gas" for those at the highest risk, since the patient can be reported as an exception and the 70% quota for maximal financial remuneration can be achieved with patients that easier to treat.

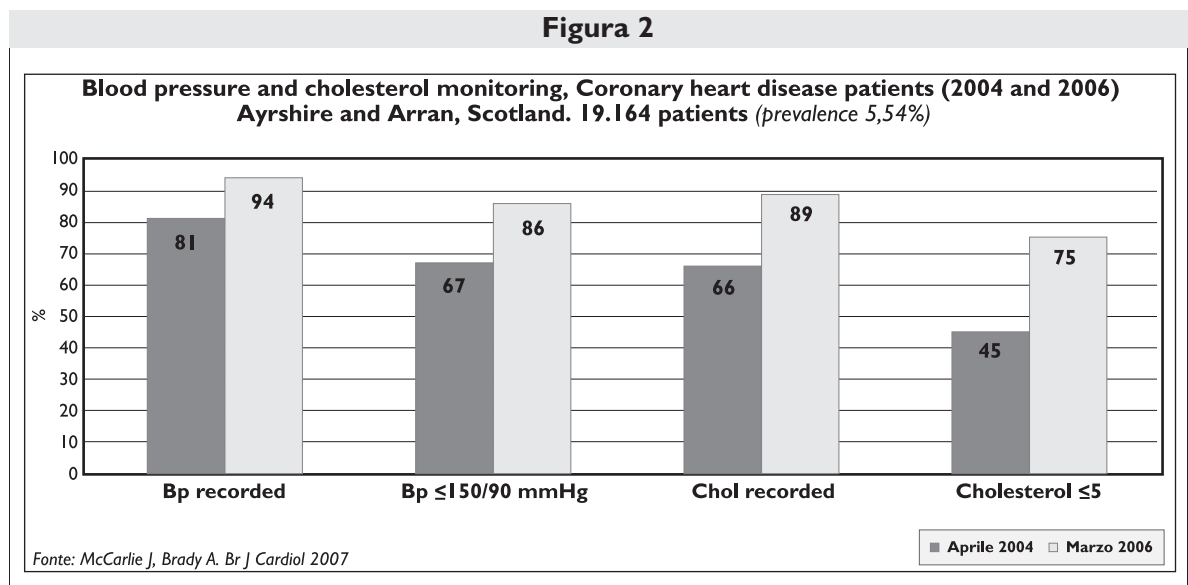
The future for Qof

Despite some shortcomings, most British doctors feel that the quality outcomes framework has made for better clinical care for their patients⁶. While the paragraphs above describe some shortcomings, generally the population is becoming gradually healthier with regard to many chronic conditions. It is yet to be shown whether this achievement will result in fewer major adverse events, for example myocardial infarction. This data should be forthcoming over the next few years (figura 2).

Readdressing the shortcomings of Qof

The unintended consequences of Qof, that is: reducing intensity of

Figura 2



treatment once payment thresholds have been achieved, and exceptions, will be tightened up. For example to treat cholesterol to a percentage reduction of say, at least 30%, could be mandated. This would have an important benefit for patient with higher cholesterol. The number of conditions will also be increased, so that diseases which have attracted less at-

tention, for example osteoarthritis, will not be “crowded out” by conditions for which there is financial remuneration.

Summary and conclusions

The pay for performance radical reorganisation of UK health has in general been a success. In the early years the achievement of 100% success

has perhaps been too easy, and this may be tightened up in future years, along with more conditions to be addressed. Nevertheless, the establishment of registries across chronic diseases will afford opportunities for large and long-term audit to try to optimise the best healthcare delivery across the UK. ●

References

1. <http://www.ic.nhs.uk>
2. [http://www.sehd.scot.nhs.uk/pca/PCA2007\(M\)03SFE.pdf](http://www.sehd.scot.nhs.uk/pca/PCA2007(M)03SFE.pdf)
3. *Cur Med Res Opin* 2007;23:2765-2774
4. <http://www.nice.org.uk/CG034>
5. Falaschetti, E. et al. *Hypertension* 2009;53:480-486
6. McCarlie J, Brady A. *Br J Cardiol* 2007

Persistenza terapeutica ed eventi cardiovascolari: l'importanza dell'aderenza da parte del paziente

di Alberico L. Catapano *

Nel trattamento di molte condizioni patologiche croniche, come l'iperlipidemia o l'ipertensione, esiste un notevole divario tra le raccomandazioni *evidence-based* e la pratica reale, con ricadute sull'efficacia clinica. Il successo di una terapia non dipende solo dalla correttezza della diagnosi e della scelta terapeutica da parte del medico, è fondamentale che il paziente "aderisca" alla cura, ovvero che segua esattamente le indicazioni fornitegli e per il tempo necessario (vedi box).

Gli studi riportano continuamente che molti soggetti in terapia farmacologica interrompono il trattamento molto prima che si possano realizzare effetti benefici sulla salute, oppure che assumono i farmaci in modo saltuario o diversamente da quanto indicato dal medico, compromettendo l'efficacia terapeutica ed esponendosi al rischio di eventi avversi. È chiaro che i benefici ottenibili da un trattamento farmacologico possono essere raggiunti solo se il paziente segue in modo sufficientemente preciso le indicazioni terapeutiche: un livello di aderenza adeguato identifica un comportamento corretto da parte del paziente e del medico che lo segue, consentendo a farmaci, che hanno dimostrato efficacia in trial clinici, di migliorare il quadro di salute anche nella pratica clinica quotidiana. I pazienti aderenti otterranno esiti positivi dalla tera-

Gli studi riportano che molti soggetti in terapia farmacologica interrompono il trattamento prima che si possano realizzare effetti benefici oppure assumono farmaci saltuariamente

pia con maggiore probabilità e la forza di questo effetto suggerisce che l'impatto del comportamento del paziente sugli outcome terapeutici sia addirittura paragonabile a quello di molti interventi medici. D'altra parte, la mancata aderenza può seriamente compromettere l'efficacia di una terapia e comportare un peggioramento delle condizioni di salute e della qualità della vita del paziente, la necessità di esami o di ulte-

riori farmaci, l'aumento della morbilità e della mortalità.

L'importanza dell'aderenza è particolarmente evidente nel caso di terapie croniche, specie quando si tratta di patologie asintomatiche, per le quali il paziente non sente la necessità di assumere farmaci. Esempificativi sono i dati relativi alle terapie antipertensiva e ipolipemizzante.

I benefici della terapia antipertensiva sono stati ben documentati: la riduzione della pressione arteriosa diminuisce l'incidenza di ictus, eventi coronarici e insufficienza cardiaca, limita la progressione delle patologie renali e dell'ipertensione stessa e riduce i tassi di mortalità per tutte le cause. Nonostante l'ampia varietà e disponibilità di agenti anti-ipertensivi, meno di un terzo dei pazienti ipertesi adulti hanno una pressione arteriosa adeguatamente controllata. Alcuni studi hanno mostrato che tra i pazienti con diagnosi di ipertensione, la percentuale di coloro che seguono la terapia in maniera discontinua oscilla dal 9% al 47% e

L'**aderenza** a una terapia si riferisce all'atto di conformarsi alle indicazioni dei professionisti sanitari in termini di tempistica, dosaggio, frequenza e durata di somministrazione dei farmaci prescritti. Il concetto può essere esteso anche ai comportamenti e alle abitudini salutari indicati dai medici, che contribuiscono a trattare o a controllare un determinato stato patologico. Viene quantificata dalla **compliance** (copertura temporale) e dalla **persistenza** (continuità nel tempo).

Fonte: *International society of pharmacoeconomics and outcomes research (Ispor)*

* Centro interuniversitario di epidemiologia e farmacologia preventiva (Sefap), Università degli Studi di Milano

che molti di coloro che la seguono con continuità assumono i farmaci in modo inadeguato. L'adesione dei pazienti alla terapia antiipertensiva porta a un aumento di tre volte della probabilità di raggiungere gli obiettivi terapeutici, in termini di controllo dei livelli pressori: i pazienti con *compliance* ottimale mostrano una pressione sistolica media inferiore e maggiori probabilità di raggiungere i target pressori rispetto ai soggetti non complianti. Inoltre, questi ultimi presentano un rischio superiore di sviluppare patologie cardiovascolari, con un aumento del 7% del rischio di coronaropatie, del 13% del rischio di malattie cerebrovascolari e del 42% del rischio di insufficienza cardiaca. Similmente, la non persistenza (cioè l'interruzione precoce del trattamento) è stata associata a un aumento del 15% del rischio di infarto miocardico acuto e del 28% del rischio di ictus. Tutto ciò comporta costi economici rilevanti, in termini di ospedalizzazioni evitabili, morti premature, assenteismo sul lavoro e riduzione della produttività. Un discorso analogo può essere fatto per i farmaci ipolipemizzanti. I trial clinici hanno dimostrato che una diminuzione dei livelli di colesterolo Ldl, derivante dalla terapia con statine, può ridurre morbilità e mortalità cardiovascolare.

Numerosi studi hanno confermato che le statine abbassano il rischio di primo ictus nei pazienti con malattia coronarica, in altre popolazioni ad alto rischio, come i diabetici e ipertesi, anche con colesterolemia basale nella norma; altre analisi in prevenzione primaria hanno mostrato una riduzione consistente dell'incidenza di malattie cardiocoronariche. Nonostante i ben noti effetti favorevoli della terapia ipolipemizzante, l'aderenza alle statine nella pra-

tica clinica resta però inadeguata. Infatti, dopo un anno di trattamento, solo il 40% dei pazienti mostra una *compliance* ottimale e i tassi di interruzione della terapia variano tra il 15 e il 60 per cento. **Poiché gli studi pubblicati suggeriscono che il pieno potenziale terapeutico della terapia farmacologica ipolipemizzante può essere raggiunto dopo 1-2 anni di trattamento continuo, un'aderenza adeguata è presupposto indiscutibile all'efficacia dei farmaci: i pazienti aderenti alla terapia con statine hanno una probabilità 5 volte maggiore di raggiungere i propri obiettivi terapeutici ri-**

I pazienti aderenti alla terapia con statine hanno una probabilità cinque volte maggiore di raggiungere gli obiettivi terapeutici

petto ai soggetti meno aderenti; inoltre livelli ottimali di *compliance* alle statine sono stati associati a una riduzione del 26% del rischio di malattie cerebrovascolari e del 18% del rischio di malattie coronariche. Uno studio italiano condotto nella realtà lombarda dal nostro gruppo ha osservato una riduzione del 20% del rischio di cardiopatia ischemica con livelli di *compliance* superiore al 90% rispetto a livelli inferiori al 20 per cento. Una *compliance* ottimale è stata anche associata a una riduzione del rischio di mortalità per tutte le cause del 32-45 per cento. Anche nel contesto della prevenzione secondaria il trattamento ipolipemizzante rive-

ste una notevole importanza clinica. Anche l'interruzione della terapia a lungo termine dopo un evento cardiovascolare sembra avere effetti deleteri sull'efficacia clinica. Sospendere le statine nei primi tre giorni dopo il ricovero per ictus ischemico acuto comporta un aumento di oltre quattro volte del rischio di morte e un incremento dell'area media infartuata. L'interruzione della terapia è associata anche a un aumento di 19 volte del rischio di deterioramento neurologico precoce. Questi risultati indicano che sospendere le statine non solo annulla la protezione cerebrale conferita dal trattamento progressivo, ma può anche alterare la funzionalità vascolare e innescare una risposta pro-infiammatoria e pro-trombotica.

Il rapporto tra end point clinici e aderenza comporta anche risvolti economici. Un'elevata *compliance* è associata a una migliore prognosi (rischio di eventi ridotto del 25%) e a costi più elevati di oltre il 20% per paziente, a causa delle maggiori spese farmaceutiche, ma con un aumento della sopravvivenza stimata. D'altra parte, è stato dimostrato che i minori costi farmaceutici dei pazienti non aderenti sono di gran lunga superati dai costi addizionali dovuti all'aumento delle malattie cardiovascolari.

Le evidenze confermano che l'aderenza del paziente è associata a esiti migliori rispetto alla non aderenza e suggeriscono, quindi, che questo aspetto possa essere un importante obiettivo di intervento a livello individuale così come a livello di sistema sanitario. In quest'ottica, gli sforzi per migliorare l'atteggiamento dei pazienti, in particolare nel contesto della partecipazione attiva e della responsabilità, in collaborazione con i loro medici, rappresentano

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

una valida strategia per implementare l'efficacia delle terapie farmacologiche.

Malgrado le evidenze attestino in modo inconfutabile una correlazione positiva tra aderenza alle terapie e stato di salute e qualità della vita, la situazione italiana non è certamente confortante, anche perché non sono stati ancora tentati sforzi concertati per modificare l'atteggiamento attuale che tende a valutare la performance dei medici in base al consumo di risorse e non ai risultati clinici ottenuti, i cui costi allo stato attuale non sono parte di un capitolo di spesa comune a cui fare riferimento.

L'aumento della aderenza alle terapie croniche determinerebbe infatti un aumento della spesa farmaceutica, ma contemporanea-

mente ridurrebbe i costi sanitari e sociali associati alla patologia non adeguatamente trattata (peggioramento dello stato di salute con aumento di morbilità e mortalità e conseguentemente della qualità della vita, ospedalizzazione, perdita di produttività). Questi risultati potranno emergere solo applicando criteri differenti nella valutazione economica della spesa sanitaria.

A livello locale sono state promosse iniziative, anche innovative, che si ponevano l'obiettivo di ottimizzare l'uso del farmaco, ma la mancanza di un progetto di ampio respiro su base nazionale e a lungo termine ha impedito che i risultati ottenuti avessero ripercussioni rilevanti. **Diventa quindi prioritaria l'istituzione di un tavolo di lavoro tra Stato, Re-**

gioni, società scientifiche, medici, farmacisti, aziende farmaceutiche e associazioni di pazienti al fine di identificare una strategia concordata che favorisca un migliore utilizzo dei farmaci, promuovendo la prescrizione razionale e l'aderenza alle terapie.

Un approccio potrebbe prevedere un sistema premiante sia per il medico che per il paziente; a esempio, seguendo il modello britannico l'attività del medico potrebbe essere valutata e premiata in funzione del raggiungimento degli obiettivi terapeutici, mentre il paziente potrebbe essere incentivato a seguire correttamente le cure prescritte attraverso un rimborso condizionato dei farmaci acquistati o la possibilità di effettuare controlli medici gratuiti. ●

Compliance a 6 classi di farmaci per terapie croniche in un anno

Classi di farmaci						
Compliance %	Analoghi delle prostaglandine	Statine	Bifosfonati	Antidiabetici orali	Sartani	Farmaci per ipertensione vescicale
Media ± Ds	0,37 ± 0,26	0,61 ± 0,33	0,60 ± 0,34	0,72 ± 0,32	0,66 ± 0,32	0,35 ± 0,32
Mediana	0,33	0,67	0,68	0,87	0,75	0,24

Fonte: Yeaw J, et al. J Manag Care Pharm 2009; 15:728-40

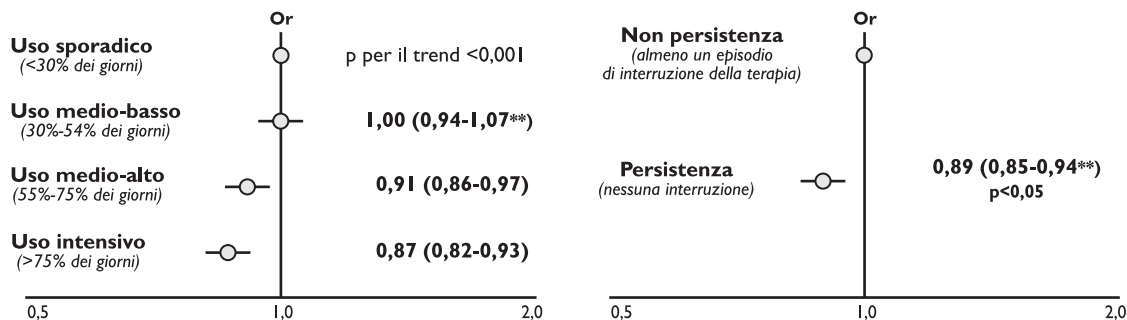
Compliance alla terapia con statine e mortalità per tutte le cause

Compliance %	Hazard ratio (Ic al 95%)	
	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria
<10	1 (riferimento) *	1 (riferimento) *
10-19	1,35 (1,22-1,50)	1,28 (1,18-1,39)
20-29	1,07 (0,95-1,21)	0,98 (0,90-1,08)
30-39	0,88 (0,77-1,00)	0,81 (0,74-0,89)
40-49	0,86 (0,75-0,98)	0,73 (0,66-0,80)
50-59	0,77 (0,67-0,88)	0,69 (0,63-0,76)
60-69	0,63 (0,55-0,73)	0,67 (0,62-0,74)
70-79	0,59 (0,51-0,68)	0,61 (0,56-0,67)
80-89	0,61 (0,53-0,69)	0,54 (0,50-0,59)
≥90	0,55 (0,49-0,61)	0,49 (0,46-0,53)

* P per il trend <0,001
N.B.: (Maccabi Healthcare Services, Israel, 1998-2006)
 Fonte: Shalev V, et al. Arch Intern Med 2009; 169:260-268

I risultati degli studi sulla valutazione del rischio di ospedalizzazione

Rischio aggiustato* di ospedalizzazione per eventi coronarici e cerebrovascolari (n=11.928) in pazienti ipertesi (n=242.594) in monoterapia, per compliance (quartili di giorni coperti) e persistenza alla terapia anti-ipertensiva



* Aggiustato per tipo di farmaco di prima scelta, numero di classi di farmaci usati, farmaci concomitanti; ** Ic al 95%

Fonte: Corrao, et al, submitted

Persistenza alla terapia con statine e rischio di ospedalizzazione

Rischio relativo aggiustato* (Ic al 95%)

Persistenza	Prevenzione primaria	Prevenzione secondaria
Non persistenti	1 (riferimento)	1 (riferimento)
Persistenti a 18 mesi	0,72 (0,52-0,99)	0,77 (0,48-1,24)
Persistenti a 2 anni	0,70 (0,60-0,81)	0,70 (0,54-0,91)
- statine a bassa potenza	0,81 (0,66-0,98)	0,87 (0,60-1,27)
- statine ad alta potenza	0,62 (0,52-0,75)	0,63 (0,46-0,85)

* Aggiustato per età, genere e uso di anti-ipertensivi, nitrati, antiaritmici, digossina, inibitori piastrinici o anticoagulanti
N.B.: (Pharmo data-base, Olanda 1991-2004)

Fonte: Penning-Van Beest FJA, et al. Eur Heart J 2007; 28:154-9

Dall'analisi economica costi-efficacia un indicatore per la sostenibilità dei programmi di prevenzione

di Americo Cicchetti, Matteo Ruggeri e Alberto Deales *

Negli ultimi 20 anni, il miglioramento delle condizioni di vita, l'innovazione tecnologica, il mutato quadro epidemiologico, l'invecchiamento della popolazione e, di conseguenza, le sempre più complesse esigenze in materia di salute, hanno determinato nella maggior parte dei Paesi industrializzati una crisi dei sistemi sanitari, alla quale si aggiunge una sempre più scarsa disponibilità di risorse.

Uno dei principali problemi riguarda il reperimento e l'allocatione delle risorse necessarie per la prevenzione e il trattamento delle patologie della popolazione assistita e nei prossimi anni il problema sarà sempre più evidente. Da diversi anni, sia a livello internazionale che, con risultati non sempre metodologicamente coerenti, a livello nazionale, è stata condotta una grande quantità di studi volti a investigare il rapporto costo-efficacia degli interventi sanitari. La finalità di un'analisi costo-efficacia è quella di fornire un indicatore che, accanto ad altri di tipo epidemiologico, clinico, di sicurezza, sociologici ed etici, aiuti i clinici e i decisori (assessorati, ministero della Salute) a esprimere giudizi sulla sostenibilità e sulla desiderabilità degli interventi sanitari. In questo senso la valutazione economica e in senso più allargato l'intero processo di Health technology assessment può essere considerato un "ponte" fra scien-

La misura di efficacia più comunemente utilizzata in Sanità è il «Qaly» (Quality adjusted life years) che esprime il numero di anni di vita ponderati per la qualità

za e decisioni.

Nel caso dell'analisi economica la domanda a cui si cerca di dare una risposta è se l'intervento oggetto della valutazione possa essere considerato un buon investimento in salute.

L'essenza della valutazione economica, nelle sue applicazioni, risiede nel confronto tra programmi alternativi al fine di stabilire quale consegua il rapporto tra i benefici e i costi più vantaggiosi. Nello specifico, l'indicatore che è più comunemente osservato è il rapporto incrementale costo-efficacia, che cattura il valore monetario di un'unità di efficacia incrementale, guadagnata grazie all'introduzione di un nuovo programma o tecnologia sanitaria. La misura di efficacia più comunemente usata è il Qaly (acronimo dall'inglese Quality adjusted life years) che esprime il numero di anni di vita pon-

derati per la qualità. Tale indicatore cattura, contemporaneamente, i guadagni nelle due dimensioni fondamentali dello stato di salute: durata e qualità di vita e rende possibili confronti fra programmi sanitari che hanno effetti su dimensioni diverse (esempio: pressione arteriosa, dislipidemia...) e misurabili con indicatori fra loro non direttamente confrontabili (esempio: mmHg e Ldl).

Allo stato attuale, l'osservazione delle decisioni in merito all'adozione e alla rimborsabilità di nuovi programmi sanitari, prese dai sistemi sanitari occidentali sulla base degli studi di costo-efficacia condotti dalle rispettive agenzie di Hta (una sorta di agenzie di rating che valutano le tecnologie sanitarie), considera un rapporto costo-efficacia economicamente sostenibile allorché non superi la soglia dei 30.000-40.000 euro per Qaly guadagnato nel confronto con le alternative di trattamento. Allo stato attuale, quote sempre crescenti della spesa sanitaria in Italia sono dedicate al trattamento delle patologie croniche e in particolare alle malattie cardiovascolari che costituiscono nei Paesi industrializzati la prima causa di morte. A fronte di un così importante impatto sia a livello di spesa che di quantità e qualità di vita, assume vitale importanza l'implementazione di programmi di prevenzione che, se da un lato mirano a migliorare lo stato di salute di individui potenzialmente a rischio, dall'altro mirano al

* Università Cattolica del Sacro Cuore, Cattedra di Economia sanitaria, Roma

contenimento dei costi per il trattamento medico e chirurgico degli eventi acuti, da leggersi più in chiave di razionalizzazione piuttosto che di razionamento delle risorse disponibili.

Le leve attraverso cui un programma di prevenzione e gestione di patologie cardiovascolari può agire sulla razionalizzazione dei costi e sul miglioramento della qualità/durata della vita sono molteplici:

- in primo luogo, una maggiore aderenza ai trattamenti prescritti può diminuire la probabilità di ricadute della patologia e quindi diminuire il numero di ospedalizzazioni;

- in secondo luogo la conoscenza, da parte del paziente, del suo stato di salute e dei potenziali rischi cui è soggetto, può essere determinante per correggere stili di vita potenzialmente dannosi (esempio: tabagismo, obesità, uso eccessivo di alcool eccetera);

- in terzo luogo il monitoraggio, da parte di professionisti formati per la gestione di patologie croniche, delle condizioni del paziente e dell'aderenza alla terapia prescritta nonché del cambiamento di stili di vita eventualmente nocivi, può contribuire a rendere maggiormente costante nel tempo l'efficacia del programma di prevenzione, eliminando sul nascere potenziali criticità e chiamando in causa, ogni volta che ve ne si presenti la necessità, le figure specialistiche, agevolando un eventuale trattamento in emergenza.

Per muovere in maniera quanto più coordinata e integrata tali leve, l'interazione con il territorio delle figure professionali e delle strutture organizzative che le accolgono, è di vitale importanza. Inoltre, anche da un punto di vista strettamente tecnico, l'efficacia e l'efficienza di tali interventi possono essere meglio monitora-

ti e valutati per il tramite di una raccolta dati quanto mai realistica e rappresentativa della pratica routinaria.

In un tale contesto, dal 2005 sono stati condotti sul territorio italiano, una serie di progetti di ricerca volti a stimare l'impatto di interventi di prevenzione cardiovascolare, in termini di efficacia, organizzativi ed economici. Fra questi, i progetti Michelangelo, Leonardo e Raffaello, resi possibili grazie alla collaborazione di varie Regioni italiane (Lazio, Puglia, Marche, Abruzzo) con Pfizer Italia Srl, hanno sperimentato l'introduzione all'interno del programma di prevenzione, di un infermiere che

Il progetto «Raffaello» sperimenta un modello di gestione dei pazienti cronici e rappresenta un esempio di corretta gestione delle risorse

si occupa della "presa in carico assistenziale" del paziente, coordinando l'attuazione del piano di salute e monitorandone costantemente l'adesione da parte del paziente, seguendo tutta la filiera del processo, agendo come promotore del cambiamento degli stili di vita, competente nello svolgere attività di counseling ed efficace nella valutazione dei bisogni assistenziali. Per questo, la figura dell'infermiere, coerentemente con quanto consigliato dalla letteratura internazionale, è stata definita come "disease and care manager" e, forse non a caso, i nomi dei grandi artisti del nostro Paese, sono stati presi in prestito, non solo per sottolineare il con-

tributo determinante delle Regioni (ogni progetto porta il nome dell'artista più rappresentativo del territorio in cui è stato svolto), ma anche per porre l'enfasi sulla personalizzazione dei percorsi di cura preventiva disegnati avendo il paziente al centro e quindi "customizzati" fino a renderli uno differente dall'altro. Proprio come le opere d'arte.

Il progetto Raffaello è l'unico al momento, che ha previsto anche l'analisi economica. I dati ottenuti dalla sperimentazione del progetto Raffaello hanno mostrato che l'applicazione di un programma di disease management alla prevenzione degli eventi cardiovascolari si è dimostrata una strategia costo-efficace.

Il modello organizzativo che è stato proposto con il progetto Raffaello è basato sulla partecipazione attiva di tutti gli interessati (pazienti, care manager, specialisti, Mmg) con lo scopo di riuscire a governare la patologia cardiovascolare con un sistema che utilizzi al meglio le risorse disponibili. Dal punto di vista della valutazione economica il progetto Raffaello si è dimostrato innovativo sotto vari punti di vista che è possibile riassumere in questa maniera:

- per la prima volta in Italia è stato utilizzato un indicatore di esito basato sugli anni di vita ponderati per la qualità (Qaly) e in questo senso il progetto rappresenta un primo tentativo di costruire misure di qualità della vita rappresentative della realtà italiana. Tale strumento è di particolare importanza per condurre valutazioni economiche dei programmi sanitari che siano robuste e rappresentative della giurisdizione dove le politiche sanitarie debbono essere implementate;

- il progetto Raffaello sperimenta un modello di gestione e di presa in carico di pazienti cronici e que-

sto rappresenta un esempio di corretta gestione delle risorse disponibili per la Sanità. Inoltre il disegno dello studio è stato concepito in maniera da poter raccogliere informazioni inerenti tutte le dimensioni relative all'intervento e ciò è quanto di più coerente in un'ottica di Health technology assessment;

- i dati raccolti sono relativi a un ambito territoriale. Questo consente una rappresentazione più coerente con la realtà.

In conclusione il progetto Raffaello ha dimostrato come sia possibile implementare interventi e programmi sanitari basati sul territorio, con il coinvolgimento attivo di medici di medicina generale

e altro personale sanitario specializzato e formato ad hoc. Tali programmi, se implementati e diffusi in maniera adeguata, potrebbero rappresentare una soluzione per l'allocazione ottimale delle risorse sanitarie non più in un'ottica di contenimento e razionamento della spesa ma di razionalizzazione. ●

Efficacia e sicurezza nella pratica clinica corrente: i controlli con gli archivi elettronici amministrativi

di Giovanni Corrao *

I trattamento con farmaci di dimostrata efficacia e sicurezza necessita della disponibilità di evidenze particolarmente solide. Non è quindi un caso che le agenzie regolatorie richiedano prove di alta qualità scientifica per autorizzare la prescrivibilità di un farmaco. Questo giustifica il lungo e articolato percorso preregistrativo del farmaco nelle diverse fasi di verifica della sua efficacia e sicurezza. I cosiddetti “trial clinici controllati e randomizzati” (li chiameremo Rct d’ora in avanti, dall’acronimo inglese *Randomized controlled trials*) sono considerati lo standard di riferimento nella valutazione dei farmaci. La capacità degli Rct di produrre evidenze solide è giustificata da almeno tre sue caratteristiche. Prima, gli Rct prevedono di assegnare casualmente (randomizzare) ogni paziente al farmaco in studio o a quello di confronto. Questo equivale a incaricare il caso, di rendere confrontabili i due gruppi di pazienti sottoposti a diversa terapia. In queste condizioni, se il farmaco in studio fosse caratterizzato da efficacia e sicurezza simile a quella del farmaco di controllo, i due gruppi di pazienti, sebbene sottoposti a diversa terapia, dovrebbero sperimentare l’esito in studio con frequenza uguale (questo almeno è ciò che ci aspettiamo). La seconda caratteristica è che gli Rct spesso escludono i pazienti caratterizzati da maggiore vulnerabilità all’azione potenzialmente

I «randomized controlled trials» sono considerati standard di riferimento per la valutazione dei farmaci secondo tre caratteristiche: randomizzazione dei pazienti, tutela dei fragili e verifica dei protocolli

dannosa del farmaco (bambini, anziani, donne in gravidanza eccetera). Questo non solo cautela sperimentatore e pazienti verso le conseguenze dell’insorgenza di eventi avversi, ma garantisce anche che gli esiti osservati siano limitatamente disturbati dall’effetto di fonti di eterogeneità tra pazienti (malattie concomitanti, uso di altri farmaci eccetera). La terza caratteristica è che gli Rct prevedono di sperimentare l’effetto del farmaco somministrato con un prestabilito regime terapeutico, e l’aderenza del paziente a quanto stabilito dal protocollo viene attentamente controllata. Queste caratteristiche spiegano l’alta qualità scientifica delle evidenze prodotte dagli Rct.

Tuttavia, la qualità scientifica è contrapposta alla generalizzabilità delle evidenze prodotte, ovvero alla possibilità di applicare quanto

gli Rct ci dicono su un trattamento a tutte le persone che necessitano di quel trattamento. A esempio, la già citata esclusione degli anziani dagli Rct, si riflette sull’assenza di evidenze dell’efficacia e della sicurezza di molti farmaci negli anziani che, incidentalmente, sono le persone che più di altre consumano farmaci. Ancora, i farmaci sono spesso prescritti con regimi terapeutici, e per indicazioni terapeutiche, diversi da quelli sottoposti a sperimentazione. Infine, trattamenti di dimostrata efficacia dagli Rct mostrano un impatto modesto nella pratica clinica corrente a causa della ridotta aderenza al trattamento dei pazienti.

Tutto ciò giustifica il crescente interesse verso gli studi che indagano l’uso e gli effetti dei farmaci dopo la loro registrazione nella cosiddetta vita reale, ovvero nelle condizioni della pratica clinica corrente. Tra gli approcci più innovativi, quelli che prevedono l’uso degli archivi elettronici amministrativi sono tra i più promettenti per questi scopi. Nei Paesi come il nostro, dove il Servizio sanitario nazionale (Ssn) fornisce la copertura pressoché ubiquitaria di molte prestazioni sanitarie, il rimborso agli enti erogatori è assicurato da un sistema che prevede la registrazione su supporto magnetico di ogni prestazione erogata. In questo modo, ogniqualvolta un dato paziente riceve una prestazione (a esempio gli viene prescritto un farmaco o vie-

* *Cattedra Statistica medica, Università degli Studi di Milano-Bicocca - giovanni.corrao@unimib.it*

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

ne ricoverato), o modifica il proprio stato (a esempio emigra, muore o cambia medico), il dato pertinente viene registrato in un apposito archivio e un codice identificativo univoco permette di identificare il paziente stesso se presente più volte nello stesso e/o in più archivi. Ciò consente di ricostruire la storia sanitaria del paziente, almeno quella riferita a prestazioni erogate gratuitamente dal Ssn. La disponibilità informativa, estesa a tutti i beneficiari del Ssn (praticamente tutta la popolazione residente), si riflette sulla possibilità di indagare sull'uso, sugli effetti e sui costi dei farmaci su scala di popolazione nelle condizioni della pratica clinica corrente.

Studi di questo tipo hanno una serie di caratteristiche che li rendono particolarmente attraenti. Primo, la disponibilità dei dati (che non devono quindi essere raccolti ad hoc) consente una notevole riduzione dei costi dello studio. Secondo, spesso questi studi vengono effettuati su popolazioni di enormi dimensioni, e questo si riflette sulla possibilità di indagare anche su eventi molto rari e in generale sull'opportunità di limitare gli effetti dell'incertezza casuale. Terzo, le popolazioni in studio non sono selezionate includendo, se lo studio lo prevede, tutti gli individui ai quali il trattamento è prescritto.

Negli ultimi anni, utilizzando i dati messi a disposizione dalla direzione generale Sanità della Regione Lombardia, il nostro gruppo ha sviluppato numerose esperienze sull'uso e sugli effetti dei farmaci nella popolazione della Regione Lombardia (più di nove milioni di assistiti), producendo un'enorme quantità di dati ed evidenze potenzialmente utili ai clinici e agli operatori di Sanità pubblica. Limitando l'attenzione agli anti-iper-

tensivi (ma è solo un esempio per fornire qualche numero su una classe terapeutica di grande impatto clinico ed economico) i principali risultati possono essere così riassunti: (1) ogni anno in Lombardia circa 200.000 pazienti iniziano il trattamento farmacologico per la prevenzione primaria di un esito cardiovascolare; (2) di questi, poco meno della metà (45%) riceve una sola prescrizione entro il primo anno da quella iniziale; (3) entro sei anni dalla prescrizione iniziale, circa il 48% dei rimanenti pazienti risulta coperto dal trattamento per meno della metà del tempo di osservazione, con un'aderenza media al

La grande disponibilità di dati consente costi ridotti dello studio, analisi su grandi dimensioni e scelta più accurata dei pazienti

trattamento del 52% (come indicato nella parte superiore della figura 1 in cui è riportata la distribuzione dei pazienti in funzione delle categorie di aderenza alla terapia); (4) i pazienti con alta aderenza, perché coperti dalla disponibilità del farmaco per più del 75% del tempo di osservazione, hanno un rischio di sperimentare un evento cardiovascolare maggiore (infarto o ictus) ridotto del 25% rispetto a quelli con aderenza molto bassa, con copertura inferiore del 25% o meno (come riportato nella figura 1 in cui le riduzioni del rischio di infarto e di ictus nei pazienti con alta aderenza rispetto a quelli con aderenza molto bassa, risultano tra loro pa-

ragonabili); (5) come conseguenza, interventi tesi a migliorare l'aderenza al trattamento sono destinati a riflettersi su una importante riduzione degli esiti cardiovascolari; (6) interventi di questo tipo, tuttavia, determinano anche un incremento della spesa sostenuta dal Ssn per il maggior uso di farmaci; (7) in termini assoluti, l'incremento di spesa è dello stesso ordine di grandezza della spesa sostenuta dal Ssn per trattamenti inutili quali quelli descritti al punto (3); (8) in termini relativi, tanto più intenso è l'incremento dell'aderenza al trattamento che l'intervento riesce a ottenere, tanto minore è il costo unitario di un caso evitato per effetto della maggiore aderenza.

L'interpretazione di questi risultati non può prescindere da alcune considerazioni sulle fonti di incertezza sistematica degli studi che li hanno generati. La qualità dei dati, innanzitutto, riferita agli inevitabili errori del codice identificativo, così come dei codici diagnostici e terapeutici. Dai nostri studi emerge che l'entità degli errori dovuti all'imperfetta qualità dei dati, non sembra tale da inficiare la validità dei risultati. Questo è generalmente vero per i dati lombardi, ma lo stiamo verificando anche in riferimento ad altre Regioni italiane. Il vero problema insito in questo tipo di approccio è legato alla scarsa disponibilità di informazioni sui singoli pazienti inclusi. A esempio, non abbiamo dati, o quelli disponibili sono insufficienti, sull'indicazione terapeutica, sul profilo clinico, sull'anamnesi, sullo status socio-economico e sugli stili e abitudini di vita dei singoli pazienti inclusi. I problemi legati al cosiddetto confondimento non misurato (ovvero a quelle forme di incertezza che derivano dalla non disponibilità di dati sulle caratteristiche individuali che ren-

dono i pazienti sottoposti a diversi trattamenti, o a diverse intensità dello stesso trattamento, mediamente diversi tra loro), oggi non rappresentano più ostacoli insormontabili. La letteratura, non solo quella specialistica, propone numerosi metodi utili ad affrontare con rigore questi tipi di problemi. I risultati sopra riportati sono stati ottenuti applicando appropriate tecniche di aggiustamento delle stime per i confondenti non misurati.

Per concludere, dall'utilizzo degli archivi elettronici amministrativi abbiamo osservato che (i) la gestione farmacologica dei pazienti portatori di condizioni croniche è insoddisfacente nella pratica clinica corrente a causa della scarsa aderenza alla terapia, (ii) la scarsa aderenza spiega una quota rilevante degli eventi cardiovascolari che si verificano nella popolazione, (iii) gli interventi indirizzati a migliorare l'aderenza sembrano efficaci e costo-efficaci. Generalizzando, gli operatori di Sanità pubblica dispongono di un potente strumento per indirizzare adeguatamente le politiche e gli interventi. È tuttavia importante che il trattamento dei dati venga affidato a professionisti con solide competenze statistico-epidemiologiche in grado di orientarsi nel complesso mondo della vulnerabilità alle numerose fonti di incertezza sistematica che condizionano la validità delle evidenze.

L'aderenza al trattamento antiipertensivo è misurata in base alla

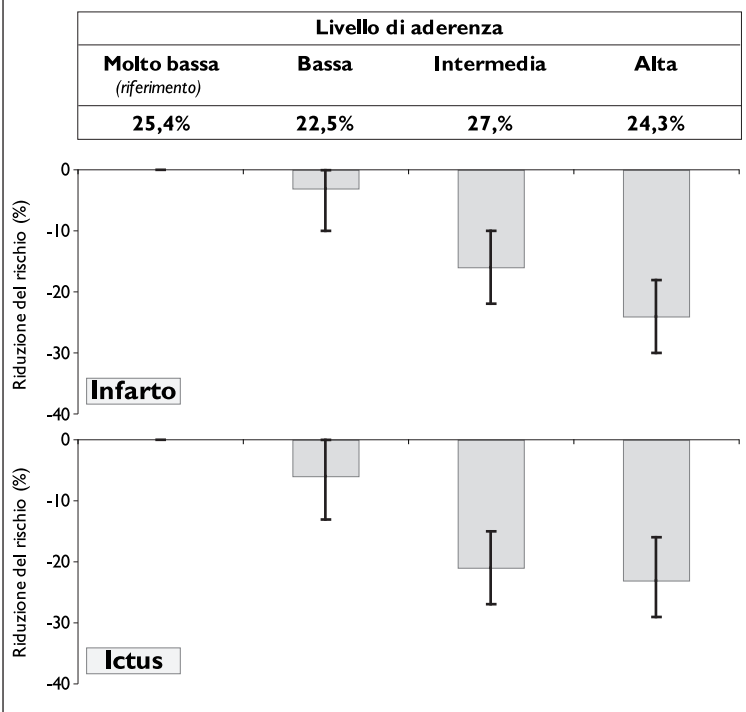
proporzione di giorni di osservazione coperti dalla disponibilità del farmaco e categorizzata come: molto bassa ($\leq 25\%$), bassa (26 - 50%), intermedia (51 - 75%) e alta ($> 75\%$).

La riduzione del rischio di infarto del miocardio e di ictus è separatamente stimata da un modello a rischi proporzionali di Cox. La riduzione nelle singole categorie di

aderenza è stimata rispetto a quella caratterizzata da aderenza molto bassa (riferimento). Le stime sono corrette per età, sesso, regime terapeutico all'inizio del trattamento anti-ipertensivo, numero di classi di farmaci anti-ipertensivi, di altri trattamenti cardiovascolari e di antidiabetici prescritti durante il follow-up e indice di comorbidità di Charlson. ●

Figura I

Impatto dell'aderenza al trattamento farmacologico anti-ipertensivo sulla riduzione del rischio di infarto e ictus
(Regione Lombardia, 200,2007)



Carte del rischio per valutare la possibilità di ammalarsi realizzate secondo studi epidemiologici longitudinali

di Luigi Palmieri, Chiara Donfrancesco e Simona Giampaoli *

La ricerca epidemiologica degli ultimi 50 anni ha evidenziato che le malattie cardiovascolari arteriosclerotiche sono dovute alla combinazione di più fattori di rischio, solo raramente al contributo di singoli fattori. I fattori di rischio sono quelle caratteristiche individuali o collettive associate a una maggiore probabilità di sviluppare la malattia; per essere clinicamente rilevanti, i fattori di rischio devono essere causali e reversibili, cioè la loro riduzione si deve accompagnare a una riduzione di eventi o al verificarsi di eventi meno gravi. Per valutare il rischio cardiovascolare, cioè la probabilità di ammalare, si utilizzano strumenti quali carte del rischio e punteggi individuali, realizzati attraverso funzioni di rischio che derivano da studi epidemiologici longitudinali; per essere utili tali strumenti devono essere facili da usare, basarsi su dati affidabili, includere fattori clinicamente rilevanti e misurabili, essere aggiornati (le funzioni di rischio dipendono da tre elementi, dei quali due variano nel tempo e nello spazio: la media dei fattori di rischio nella popolazione e la sopravvivenza), produrre un miglioramento della condizione che vanno a misurare; inoltre devono essere applicate a popolazioni simili a quelle da cui derivano.

Il primo sistema di stima di valutazione del rischio in prevenzione

Oltre a età e sesso, tra i fattori considerati per la predizione a cinque anni figurano colesterolemia totale e Hdl, pressione arteriosa sistolica, diabete, abitudine al fumo e trattamento anti-ipertensivo

primaria è stato realizzato attraverso lo studio Framingham; i fattori di rischio considerati oltre all'età e al sesso sono la colesterolemia totale e Hdl, la pressione arteriosa sistolica, il diabete, l'abitudine al fumo, il trattamento anti-ipertensivo; la predizione a 10 anni includeva originariamente solo gli eventi coronarici, l'ultima versione gli eventi cardiovascolari. La funzione derivata dallo studio di Framingham è servita anche a stimare le carte del rischio per la predizione a 5 anni adottate in Nuova Zelanda. A questo sistema ne sono seguiti altri, lo Score, basato su 12 coorti europee seguite longitudinalmente in diversi paesi, le cui variabili considerate sono il sesso, la colesterolemia totale o il rapporto colesterolemia totale/Hdl, la pressione arteriosa sistolica e l'abitudine al

fumo, mentre l'età è considerata non come fattore di rischio, bensì come tempo di esposizione; sono state messe a punto carte per i Paesi a elevato e a basso rischio cardiovascolare; l'end-point considerato è la mortalità cardiovascolare totale. Il Qrisk, una valutazione del rischio cardiovascolare elaborata dall'Università di Nottingham e disponibile su web, è basato sui dati registrati nell'ambito della medicina generale. Esso include l'età, il sesso, la colesterolemia totale e il rapporto totale/Hdl, la pressione arteriosa sistolica, la terapia anti-ipertensiva, l'abitudine al fumo, il diabete, l'indice di deprivazione, costruito in base all'area di residenza, la storia familiare, l'indice di massa corporea, il gruppo etnico, la presenza di altre malattie croniche. Le carte del rischio del World health organization-International society of hypertension (Who/Ish) utilizzano stime diverse non prodotte da studi longitudinali; considerano sesso, età, pressione arteriosa sistolica, diabete con o senza la determinazione della colesterolemia; sono disponibili diverse carte a seconda delle regioni mondiali; anche queste predicano il rischio a 10 anni di evento cardiovascolare e sono state indicate per Paesi a basso reddito o in via di sviluppo. L'Italia ha prodotto le carte del rischio e il punteggio individuale attraverso studi longitudinali condotti negli anni 80 e 90 in diverse aree italiane, rag-

* *Reparto di Epidemiologia delle malattie cerebro e cardiovascolari, Centro nazionale di Epidemiologia sorveglianza e promozione della salute, Istituto superiore di Sanità, Roma*

gruppati nell'ambito del progetto Cuore. Questi strumenti includono età, sesso, colesterolemia totale e Hdl, pressione arteriosa sistolica, presenza di diabete, abitudine al fumo e terapia anti-ipertensiva; la predizione è a 10 anni di rischio di evento fatale e non fatale, coronarico e cerebrovascolare, incluse le procedure di rivascularizzazione e la morte improvvisa. Si applicano alla popolazione di età compresa fra 35 e 69 anni esente da precedente evento cardio-cerebrovascolare. Nella tabella I sono riportate le carte del rischio e punteggi individuali più diffusi e raccomandati dalle linee guida internazionali e nazionali. Le carte del rischio Score sono state confrontate con le carte del rischio basate su funzioni di rischio costruite ad hoc utilizzando i dati del progetto Cuore e

considerando gli stessi end-point (mortalità coronarica e cerebrovascolare) e fattori di rischio inclusi nelle carte Score. Dall'analisi è emersa una sostanziale similitudine del rischio di occorrenza di un evento cardiovascolare fatale stimato attraverso le carte Cuore e le carte Score per Paesi europei a basso rischio.

La performance di una funzione di rischio è stimata in termini di abilità nel discriminare coloro che svilupperanno la malattia da coloro che non la svilupperanno e di capacità di predire gli eventi. La prima viene misurata attraverso l'area sotto la curva Roc (Receiver operating characteristic curve): una curva Roc di 1 indica la perfetta discriminazione e quella di 0,5 la totale incapacità di discriminazione, a cui corrisponde la stessa probabilità di avere o di

non avere l'evento. Le funzioni di rischio raramente superano 0,8. La seconda proprietà delle funzioni di rischio viene misurata attraverso un test statistico (Hosmer-Lemeshow) che verifica la concordanza tra eventi predetti e osservati. Qualora non sia possibile costruire funzioni ad hoc per mancanza di studi longitudinali, molto complicati da condurre in quanto lunghi e costosi, è possibile, attraverso la ricalibrazione, "adattare" le funzioni di rischio esistenti a popolazioni diverse.

In Italia, all'identificazione della funzione di rischio specifica per uomini e donne realizzata nell'ambito del progetto Cuore-Epidemiologia e prevenzione delle malattie cardio-cerebrovascolari, è seguita la creazione delle carte del rischio basate su classi di età, colesterolemia, pressione arterio-

Tabella I

Caratteristiche dei sistemi correnti per la valutazione del rischio cardiovascolare				
Studio	Genere	Fattori di rischio	Predizione (anni)	End-points
Framingham baseline 1968-1971-1984	Uomini, donne 35-75 anni	Genere, età, Pas, C-t, C-Hdl, abitudine al fumo, diabete, Ti	10	Ima, Ap, Hf, morte Chd, morte improvvisa
New Zeland	Uomini, donne	Età, Pa, Ct/Hdl, abitudine al fumo, diabete	5	Morte Chd, Ima, Ap, Hf, Ictus, Tia, arteriopatia periferica
Procamb baseline 1978-1995	Uomini 20-75 anni	Età, Pas, Ldl, Hdl, trigliceridemia, abitudine al fumo, diabete, storia familiare di Ima, Ap	10	Ima, morte improvvisa
Score baseline 1970-1991	Uomini, donne 40-65 anni	Genere, Pas, Ct or Ct-Hdl, abitudine al fumo	10	Mortalità Mcv
Who/Ish	Non basata su dati prospettici 40-79 anni	Genere, età, Pas, diabete, abitudine al fumo, con e senza Ct	10	Ima, ictus, rivascularizzazione e morte per Chd
Qrisk baseline 1995-2007	Uomini, donne 35-74 anni (data-base Mmg)	Genere, età, Ct/Hdl, Pas, abitudine al fumo, diabete, indice di deprivazione, storia familiare, Imc, Tl, etnia, malattie croniche	10	Ima, Chd, Tia, ictus
Cuore baseline 1983-1997	Uomini, donne 35-69 anni	Età, genere, Pas, Ct e Hdl, abitudine al fumo, diabete, Ti	10	Primo evento coronarico e cerebrovascolare maggiore, rivascularizzazioni, morte improvvisa

Ct: Colesterolemia totale; **Hdl:** Hdl-Colesterolemia; **Ti:** Trattamento per ipertensione; **Pas:** Pressione arteriosa sistolica; **Ldl:** Ldl-Colesterolemia; **Chd:** Cardiopatia coronarica; **Ap:** Angina pectoris; **Hf:** Insufficienza cardiaca; **Tia:** Attacco ischemico transitorio; **Imc:** Indice di massa corporea; **Ima:** Infarto del miocardio acuto; **Mcv:** Malattie cardiovascolari.

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

sa sistolica, abitudine al fumo, diabete e del punteggio individuale che considera anche la colesterolemia Hdl e la terapia anti-ipertensiva. La valutazione del rischio è stata inserita nel piano nazionale di prevenzione 2005-2008 come primo momento per intraprendere azioni di prevenzione sui singoli individui; per tale motivo il Centro per il controllo delle malattie (Ccm) del ministero della Salute ha lanciato il piano di formazione sull'uso e applicazione della carta del rischio per i Medici di medicina generale (Mmg). Questo piano è stato offerto a tutte le Regioni e alle associazioni degli Mmg. Al piano di formazione composto da 5 moduli, di cui 2 residenziali, uno di raccolta dati e due di discussione dei dati raccolti, sono associati crediti formativi. Fino a novembre 2010 sono stati formati oltre 3.800 Mmg su tutto il territorio nazionale con un programma di formazione a cascata; sono stati raccolti dati sui fattori di rischio e sul rischio cardiovascolare per 147.668 valutazioni attraverso il software *cuore.exe* realizzato dall'Istituto superiore di Sanità (Iss) e scaricabile gratuitamente dal sito web www.cuore.iss.it. I

dati sono confluiti nell'osservatorio del rischio cardiovascolare e hanno mostrato per le persone di età 35-69 anni un rischio medio di 2,9% nelle donne e di 7,6% negli uomini. Su un sottocampione esaminato due volte a distanza di circa un anno (13.303 persone), pari all'11% delle persone esaminate almeno una volta (124.096), il rischio si è abbassato in termini assoluti di 0,1 nelle donne passando da un livello medio del 6,2% al 6,1% e negli uomini di 0,2 passando dal 9,9% al 9,7 per cento. La tabella 2 riporta in dettaglio la modificazione dei fattori di rischio ottenuta attraverso l'azione sugli stili di vita e nei casi con livelli più elevati di rischio attraverso il trattamento farmacologico: a fronte dell'età che è avanzata, si sono ridotti la pressione sistolica e la diastolica, la colesterolemia totale e l'abitudine al fumo sia negli uomini che nelle donne.

A oggi, gli ultimi due moduli del piano di formazione sono stati realizzati in 4 Regioni (Sicilia, Molise, Basilicata e Trentino). I commenti più significativi da parte degli Mmg riguardavano le difficoltà organizzative incontrate nell'ar-

ruolamento e nella conduzione del follow-up delle persone su cui misurare il rischio, e nella difficoltà di trovare il tempo da dedicare alla prevenzione, per la quale è necessario avere una professionalità specifica. Gli Mmg inoltre sottolineavano positivamente la possibilità di poter utilizzare uno strumento di facile applicazione, utile al medico per valutare come il rischio varia nel tempo (soprattutto nella versione del punteggio individuale) e all'assistito perché attraverso la grafica può meglio percepire le modificazioni del rischio attraverso le azioni di prevenzione adottate.

La valutazione del rischio non ha esclusivamente l'obiettivo di individuare le persone a elevata probabilità di evento al fine di iniziare o implementare azioni di prevenzione, ma anche quello di identificare le persone con un profilo di rischio "desiderabile" (colesterolemia ≤ 200 mg/dl, pressione arteriosa $\leq 120/80$ mmHg, indice di massa corporea ≤ 25 kg/m², non diabetiche, non fumatori, in assenza di terapie farmacologiche specifiche), con l'obiettivo di mantenerlo tale nel corso della vita. È questo un nuovo aspetto della pre-

Tabella 2

Osservatorio del rischio cardiovascolare: media e prevalenza dei fattori di rischio alla linea base e al follow-up nelle persone valutate due volte attraverso il punteggio individuale del progetto Cuore

	Uomini				Donne			
	Linee base	Follow-up	Differenza assoluta	Differenza %	Linee base	Follow-up	Differenza assoluta	Differenza %
Età (anni)	49,3	50,2	0,9	1,8	53,2	54,2	1	1,9
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	130	129,4	-0,6	-0,5	130,3	129,4	-0,9	-0,7
Pressione arteriosa diastolica (mmHg)	82,7	82,1	-0,6	-0,7	80,7	80,1	-0,6	-0,7
Colesterolemia totale (mg/dl)	213,2	207,8	-5,4	-2,5	217,5	213,9	-3,6	-1,7
Hdl - Colesterolemia (mg/dl)	51,3	51,6	0,3	0,6	59,4	60,5	1,1	1,9
Fumo	27,6%	25,6%	-2,0%	-	18,5%	17,5%	-1,0%	-

venzione che si sta diffondendo grazie ai risultati sorprendenti di una serie di studi osservazionali longitudinali (Aric, Mrfit, Chicago, Cuore): le persone che mantengono il rischio basso nel corso della vita sono quelle che vivono più a lungo, dichiarano di avere una buona qualità di vita, si ammalano di meno e costano di meno dal punto di vista assistenziale. Per la carta e il punteggio individuale costruito dall'Iss nell'ambito del progetto Cuore è previsto un aggiornamento grazie alla disponibilità di un follow-up più lungo e di coorti più recenti. Sono state effettuate analisi esplorative separatamente per uomini e donne per studiare la relazione tra fattori di rischio e rischio cardiovascolare includendo un nuovo quinquennio di età (70-74 anni) e

costruendo funzioni di rischio specifiche per due fasce di età (35-54 e 55-74 anni) al fine di valutare meglio le azioni di prevenzione da intraprendere. Da queste analisi emerge come, sia per gli uomini che per le donne, il fumo nella fascia di età 35-54 anni rappresenta il punto focale; importante anche la colesterolemia Hdl e la pressione arteriosa sistolica nelle donne tra i 35 e 54 anni. L'indice di massa corporea, la frequenza cardiaca, la glicemia e la familiarità per eventi cardiovascolari precoci sono tra le variabili per le quali è stato valutato l'inserimento nelle funzioni di rischio. L'unico fattore risultato statisticamente significativo è stato la glicemia, considerata come variabile continua, per la quale si sta valutando l'opportunità di inserirla al posto

della variabile diabete (si/no). In conclusione i sistemi di valutazione del rischio cardiovascolare in prevenzione primaria, carte e punteggi individuali, possono aiutare solo se vengono diffusi e applicati nella popolazione; la formazione per il loro uso e la loro applicazione è fondamentale per implementare le azioni di prevenzione; questi strumenti devono essere periodicamente aggiornati, valutando anche la possibilità di inserire nuovi fattori di rischio per il miglioramento della predizione e associati a sistemi di sorveglianza basati sulla raccolta di dati nella medicina generale in modo che possano integrarsi con altri sistemi di sorveglianza (health examination survey, registri di popolazione, dati di mortalità e di dimissione ospedaliera). ●

Bibliografia

1. **Cooney MT, Dudina A, D'Agostino R, Graham I.** *Cardiovascular risk-estimation systems in primary prevention. Do they differ? Do they make a difference? Can we see the future?* *Circulation.* 2010; 122:300-310.
2. **Cooney MT, Dudina A, Graham I.** *Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk. A review for clinicians.* *Journal of the American College of Cardiology.* 2009; 54, N14: 1209-1227.
3. **Giampaoli S, Palmieri L, Donfrancesco C, Panico S, Vanuzzo D, Pilotto L, Ferrario M, Cesana G, Mattiello A.** *Cardiovascular risk assessment in Italy: the Cuore Project risk score and risk chart* *Italian Journal of Public Health.* 2007; 4, N 2: 102-109.
4. **Donfrancesco C, Palmieri L, Cooney M-T, Vanuzzo D, Panico S, Cesana G, Ferrario M, Pilotto L, Graham I and Giampaoli S.** *Italian cardiovascular mortality charts of the Cuore Project: are they comparable with the Score charts?* *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010 Mar 25.
5. **Palmieri L, Donfrancesco C, Giampaoli S,** *Favorable cardiovascular risk profile and 10-year coronary heart disease incidence in women and men: results from the Progetto Cuore.* *European Journal Cardiovascular Prevention and Rehabilitation.* 2006; 13:562-570.
6. **Giampaoli S, Palmieri L, Mattiello A, Panico S,** *Definition of high risk individuals to optimise strategies for primary prevention of cardiovascular diseases.* *Nutrition Metabolism Cardiovascular Disease.* 2005; 15:79-85.
7. **Daviglus M, Liu K, Pirzada A, Yan L, Garside D, Greenland P, Manheim L, Dyer A, Wang R, Lubitz J, Manning W, Fries J, Stamler J,** *Cardiovascular Risk Profile Earlier in Life and Medicare Costs in the Last Year of Life* *Archives of Internal Medicine.* 2005;165:1028-1034.
8. **Daviglus M, Liu K, Pirzada A, Yan L, Garside D, Feinglass J, Guralnik J, Greenland P, Stamler J,** *Favorable Cardiovascular Risk Profile in Middle Age and Health-Related Quality of Life in Older Age* *Arch Intern Med.* 2003;163:2460-2468.

La discontinuità terapeutica: un problema aperto che allontana i risultati di ricerca dalla pratica clinica

di Giuseppe Mancina *

La ricerca sulle malattie cardiovascolari che si è realizzata negli ultimi decenni ha consentito di fare grandi progressi, ed è soprattutto a essa che si deve il considerevole incremento dell'aspettativa di vita che si è verificato nei Paesi industrializzati. Questi successi si sono tuttavia accompagnati, negli ultimi anni, alla constatazione che i dati forniti dalla ricerca hanno ancora una limitata applicazione nella pratica clinica. Ciò è soprattutto vero per la prevenzione e correzione dei fattori di rischio per malattie di grande rilevanza sociale quali l'ipertensione, le dislipidemie e il diabete che ancor oggi, nonostante i mezzi forniti dalla ricerca, hanno la loro realizzazione in una piccola percentuale degli individui nei quali tale prevenzione o correzione sarebbe necessaria, fornendo una spiegazione al fatto che le malattie cardiovascolari continuano a essere la prima causa di patologia e morte nel mondo. Questo articolo tratterà della grande distanza che esiste tra risultati della ricerca e pratica clinica prendendo a esempio il più diffuso fattore di rischio cardiovascolare e cioè l'ipertensione arteriosa.

Controllo dell'ipertensione nella popolazione

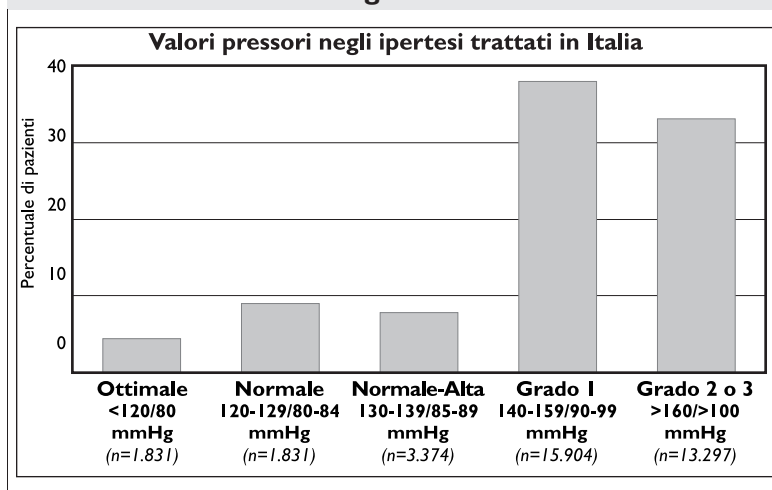
È da tempo noto che la riduzione terapeutica dei valori pressori in pazienti nei quali la pressione è anche modestamente elevata si ac-

Il medico deve avere obiettivi terapeutici chiari e realizzabili, va sviluppata l'informazione al paziente e si deve raggiungere il miglior rapporto tra i diversi fattori indispensabile alla prevenzione

compagna a una chiara riduzione del rischio di avere un ictus, un infarto miocardico, uno scompenso cardiaco e una insufficienza renale, per limitarci alle malattie ipertensione-correlate di più frequen-

te riscontro. È anche ormai acquisito che il beneficio della terapia anti-ipertensiva dipende dalla riduzione della pressione "in sé", indipendentemente, almeno entro certi limiti, da come essa viene ottenuta. A ciò fa purtroppo riscontro il fatto che in tutti i Paesi del mondo la riduzione della pressione a valori considerati come sicuramente protettivi, e cioè al di sotto di 140/90 mmHg (massima/minima), è assai scarso. Per l'Italia ciò è esemplificato dalla figura 1, che mostra i dati di un elevato numero di studi per un totale di oltre 50.000 ipertesi. È del tutto evidente che il numero di pazienti nei quali tale obiettivo viene raggiunto è assai modesto, la maggioranza continuando a presentare valori anche marcatamente al di sopra del controllo. Il cattivo controllo era evidente sia per i pazienti seguiti dai medici generali-

Figura 1



* Università degli Studi di Milano-Bicocca, Clinica medica, Ospedale San Gerardo, Monza, Milano

sti, sia per quelli seguiti dagli specialisti e dai centri più altamente specializzati (figura 2). L'obiettivo pressorio più ambizioso (meno di 130/80 mmHg) da perseguire nei pazienti diabetici non era realizzato che nel 3% dei soggetti seguiti dai medici di medicina generale (figura 3).

Ragioni del limitato controllo dell'ipertensione

Il limitato controllo dei valori pressori elevati caratteristici dell'ipertensione è responsabile di un elevatissimo numero di eventi patologici cardiovascolari e non, nonché di costi esorbitanti per la Sanità pubblica o privata. Esso è stato pertanto oggetto di approfondite indagini volte a identificarne le cause. Allo stato attuale della conoscenza, i risultati possono essere sintetizzati nel modo seguente. Primo, il limitato controllo dell'ipertensione nella popolazione non dipende certo dalla mancanza di farmaci e di combinazioni di farmaci anti-ipertensivi efficaci, perché quelli disponibili garantiscono ormai un successo nell'80% degli ipertesi. Secondo, tale numero scende nella pratica clinica al 20-30% per due ordini di fattori. Da un lato i servizi sanitari manifestano pressoché ovunque disorganizzazioni, vischiosità e limiti (costi dei farmaci, liste di attesa, perdite ore di lavoro eccetera) che aggiungono barriere al raggiungimento degli obiettivi terapeutici, per ottenere i quali visite mediche facilmente ottenibili, ripetute e gratuite sono indispensabili. Dall'altro il medico si caratterizza a volte per un comportamento improntato a quella che è stata definita "inerzia clinica", e cioè l'assenza di intervento o modifiche terapeutiche anche quando queste sono indicate dalla realtà clinica del paziente. Valga per tutti l'esempio dello studio mo-

Figura 2

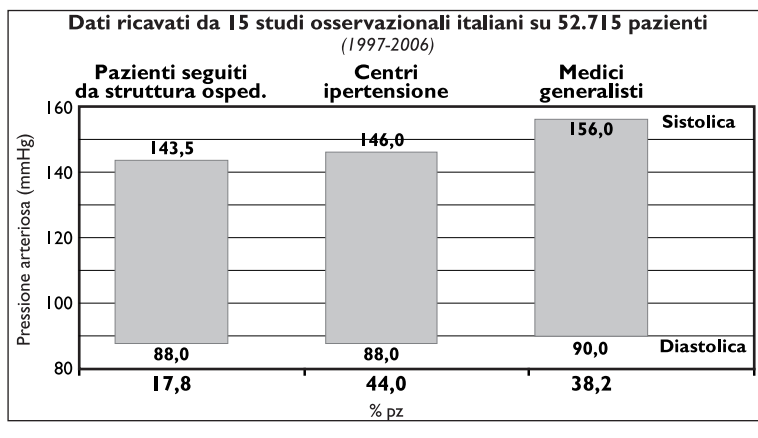


Figura 3

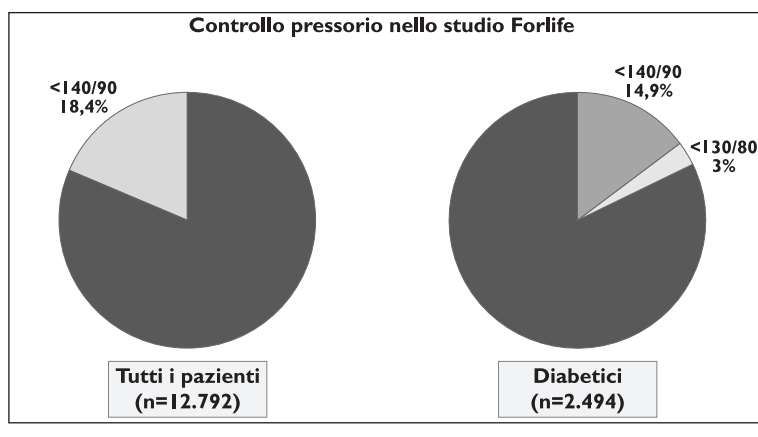
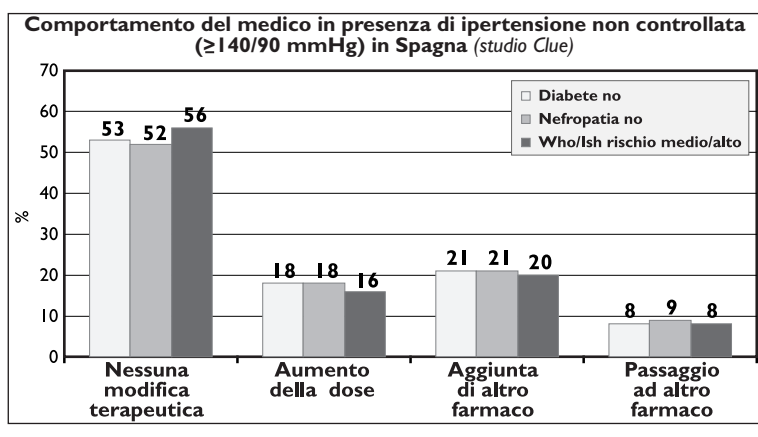


Figura 4



I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

strato nella figura 4, nel quale oltre il 50% dei medici evitava di modificare le terapie in presenza dei valori pressori non controllati. Vi è infine il fatto che il paziente assumeva irregolarmente o smetteva di assumere i farmaci anti-ipertensivi prescritti. Quando esaminato nella realtà quotidiana, quest'ultimo fenomeno appare di proporzioni assolutamente devastanti. Ciò è illustrato nella figura 5 che è ricavata dai data-base della Regione Lombardia relativi alle prescrizioni terapeutiche dei farmaci anti-ipertensivi. Su circa un milione di

pazienti ai quali era stato prescritto un farmaco anti-ipertensivo (senza alcuna prescrizione nei due anni precedenti) circa 350.000 risultavano privi di una seconda prescrizione, mentre un rimanente 50% interrompeva comunque la terapia nei cinque anni successivi. È del tutto evidente come tale interruzione possa aver effetti deleteri per la salute. Nel caso dei pazienti lombardi, per esempio, il marcato rinnovo della prescrizione si accompagna a un'umentata incidenza di ricoveri per ictus e infarto miocardico.

Fattori responsabili dell'interruzione della terapia anti-ipertensiva

Le ragioni alla base della sospensione della terapia anti-ipertensiva sono molteplici, ma due fattori almeno sembrano giocare un ruolo preponderante. Il primo è la comparsa di effetti collaterali della terapia, che spingono il paziente a interromperla anche perché in campo di prevenzione cardiovascolare gli inconvenienti di un trattamento non sono compensati dalla percezione di un beneficio che è proiettato nel futuro e non nel presente. Il secondo è la percezione dell'inutilità del trattamento, nel caso specifico del mancato controllo pressorio, che generando frustrazione favorisce un atteggiamento terapeuticamente nichilista che lascia la pressione a livelli elevati (figura 6). Va in questo contesto ricordato che il problema del cattivo controllo terapeutico (e dei fattori di esso responsabili) non è limitato all'ipertensione arteriosa ma si estende a tutto l'arco della medicina preventiva cardiovascolare. Nel data-base lombardo, per esempio, la prescrizione regolare di statine coinvolgeva un numero limitato di pazienti, quella che si limitava a una singola prescrizione raggiungendo addirittura il 40 per cento. L'incongruenza terapeutica del fenomeno non potrebbe essere più evidente. O i pazienti con una singola prescrizione non ne avevano necessità (falsa diagnosi), e pertanto la prescrizione conduceva allo spreco di risorse sanitarie, oppure ne necessitavano e il mancato rinnovo della prescrizione si poteva tradurre in una mancata protezione cardiovascolare, ancora una volta con costi elevati per la Sanità. Analisi successive sembrano propendere per questa seconda possibilità.

Figura 5

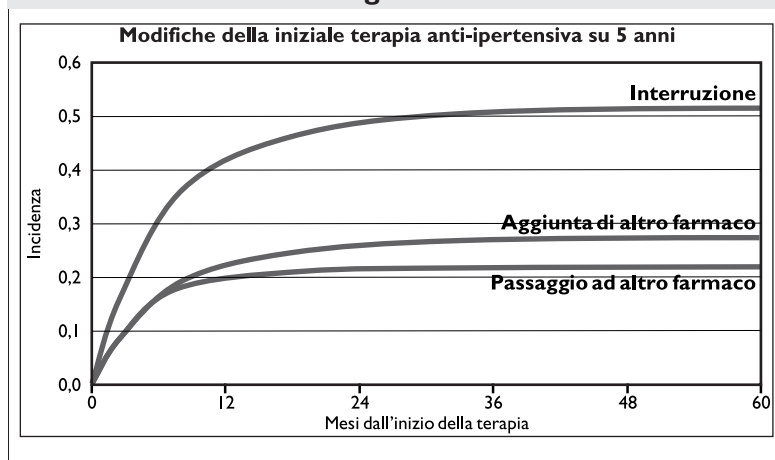
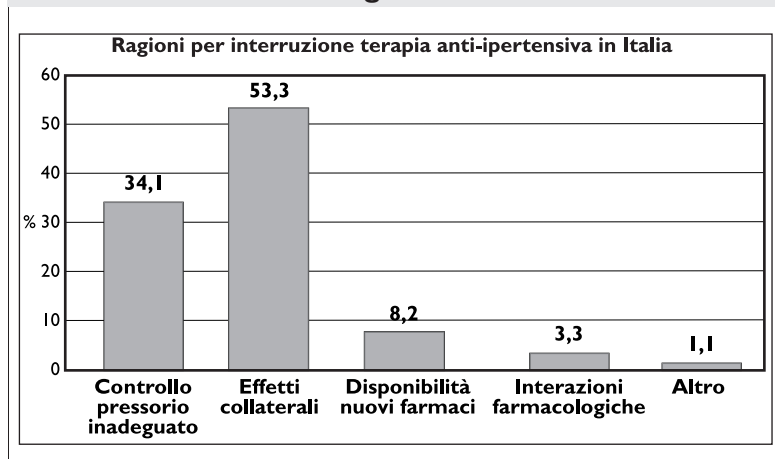


Figura 6



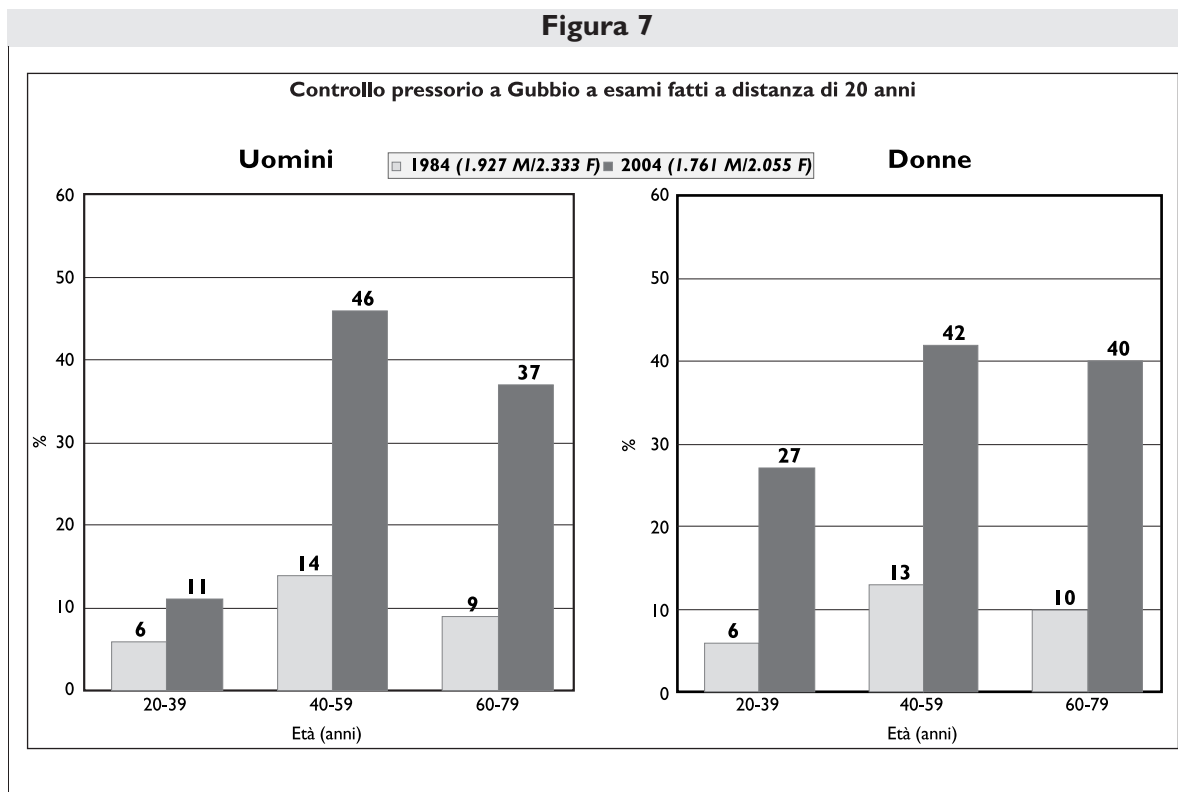
Come migliorare il controllo dei fattori di rischio cardiovascolari

La situazione descritta in precedenza pone il problema di come migliorare il controllo di fattori di rischio nella popolazione. Oltre a perseguire una sempre maggiore efficienza dell'organizzazione sanitaria, le misure più importanti sembrano essere quelle che: 1) impongono al medico obiettivi terapeutici chiari e realizzabili, 2) migliorano l'informazione del paziente sui danni generati dal persistere di fattori di rischio non controllati e 3) operano per migliorare il rapporto medico-paziente, ele-

mento indispensabile in campo di medicina preventiva nel quale le ricadute psicologiche negative dell'assenza di benefici a breve termine della terapia può essere soprattutto compensata, oltreché da una adeguata informazione, dalla fiducia nel proprio medico. Ciò è particolarmente vero per le modifiche in senso salutare dello stile di vita, le più difficili da realizzare sul lungo periodo, ma anche le uniche che possono raggiungere l'obiettivo non solo di correggere i fattori di rischio presenti, ma di prevenirne l'insorgenza. Di impedire cioè la comparsa di ipertensione, diabete e dislipidemia. L'obiettivo non è facilmen-

te raggiungibile ma in Paesi come gli Stati Uniti un piccolo ma costante progresso è in atto. Non è chiaro se ciò stia avvenendo in Italia. È però chiaro che l'impegno e il coinvolgimento dei pazienti e del personale sanitario hanno conseguenze benefiche. In vari studi, e nello studio eseguito sulla cittadina di Gubbio in particolare, un secondo esame del controllo dei fattori di rischio eseguito a distanza di mesi o anche anni dal primo, ha mostrato in tutti i casi un evidente miglioramento (figura 7). Segno di una sensibilizzazione generale al problema di sicuro rilievo sanitario. ●

Figura 7



Così il data-base della medicina generale promuove la raccolta di informazioni e di indicatori sulle terapie

di Giampiero Mazzaglia e Claudio Cricelli *

La crescente diffusione in medicina generale di software informati- ci per la gestione clinica dei pazienti durante la normale attività ambulatoriale, permette l'archiviazione di informazioni che potrebbero rivestire un ruolo strategico nella programmazione sanitaria e nella ricerca. In Italia si stima che circa il 70% dei medici di medicina generale (Mmg) utilizza sistemi informatici che aiutano gli stessi mmg a generare prescrizioni e a mantenere tutte le informazioni cliniche necessarie per la cura adeguata dei propri pazienti.

Poiché in Italia il Servizio sanitario nazionale (Ssn) fornisce una copertura a tutti i cittadini, è ipotizzabile che nel suo ruolo di "erogatore di prestazioni sanitarie" il Mmg sia in grado di generare informazioni che riflettono fedelmente lo stato di salute della popolazione. Infatti, nell'ambito del Ssn, l'Mmg visita nel corso di 3 anni circa il 95% dei propri assistiti¹, prescrive in un anno circa il 65% dei farmaci consumati dalla popolazione e registra la maggior parte delle prestazioni diagnostico-strumentali extra-ospedaliere a carico del Sistema sanitario nazionale (Ssn). Esso inoltre può richiedere per il proprio assistito visite specialistiche e ricoveri ospedalieri.

Alla luce di tali premesse, nel corso dell'ultimo decennio è ampiamente cresciuto l'interesse a uti-

Le banche dati realizzate dai generalisti stanno diventando un punto di riferimento per il monitoraggio della salute dei cittadini e uno strumento per la ricerca epidemiologica

lizzare i data-base della medicina generale per condurre studi epidemiologici sulla prevalenza e incidenza di diverse patologie, studi di programmazione e ricerca sui servizi sanitari, nonché studi di farmacoepidemiologia sull'appropriatezza prescrittiva e sul profilo di rischio-beneficio dei farmaci².

Attualmente, il *General practice research database* (Gprd), rappresenta il più importante data-base della medicina generale al mondo e contiene le informazioni cliniche di circa 4,4 milioni di pazienti attivi (circa 13 milioni totali) del Regno Unito. Il Gprd fu sviluppato da un medico inglese, proprio per facilitare la gestione quotidiana dei pazienti. Questo sistema di gestione incontrò un tale successo che a partire dal 1994 il Gprd fu donato al ministero della Salute del Regno Unito e venne impiegato dall'ufficio nazionale di

statistica per attività di monitoraggio sullo stato di salute della popolazione. Nel 1999 fu acquisito dalla *Medicines and healthcare products regulatory agency* (Mhra) inglese e viene tuttora utilizzato dalle autorità sanitarie britanniche come strumento di supporto per la programmazione, l'indirizzo e il monitoraggio della politica farmaceutica.

In Italia nel 1998, grazie all'attività della Società italiana di medicina generale (Simg), venne avviato il progetto "Health Search", che aveva come obiettivo lo sviluppo di un data-base nel quale venivano raccolte tutte le informazioni derivanti dalla pratica clinica quotidiana di un network di Mmg volontari diffusi in tutto il territorio nazionale. Attualmente, il data-base *Health search - Csd Longitudinal patient* (Hsd) raccoglie i dati generati da circa 900 Mmg che impiegano per la registrazione e la gestione dei dati clinici un software dedicato (Millewin©). La popolazione di oltre un milione e mezzo di pazienti attivi (circa 3,4 milioni totali) rappresentata nel data-base, ha una distribuzione per sesso e fasce di età sostanzialmente sovrapponibile a quella della popolazione generale italiana in età adulta, come risulta dal confronto con i dati Istat.

Le informazioni registrate da ogni Mmg sono tutte quelle concernenti la sua pratica clinica quotidiana e variano dalle informazioni demografiche alle informazioni cliniche, dai dati di prescrizione a quel-

* Società italiana di medicina generale

li di prevenzione. Molte di queste informazioni sono direttamente codificate secondo degli standard internazionali. Per le terapie è presente un data-base farmaceutico dal quale l'Mmg, a partire dal nome commerciale, registra direttamente anche il codice della molecola secondo il sistema di classificazione anatomico terapeutico chimica (Atc). Per gli accertamenti la codifica avviene in accordo al Nomenclatore tariffario come da «Gazzetta Ufficiale».

Le diagnosi sono classificate secondo la classificazione ICD-9-CM. La tabella I offre una descrizione dettagliata sulle principali informazioni contenute nell'Hsd.

La validità delle informazioni

La validità delle informazioni contenute in un data-base della medicina generale può essere verificata attraverso due indicatori: (1) la completezza (i.e. sensibilità) e (2) l'accuratezza (i.e. valore predittivo positivo).

Nell'ambito della ricerca epidemiologica su banche dati, la completezza si riferisce alla probabilità di identificare, sulla base di determinati criteri (esempio diagnosi codificata, test di laboratorio, algoritmi compositi), tutti i pazienti in cura a degli Mmg e realmente affetti da una determinata pato-

logia. L'accuratezza è correlata alla probabilità che un paziente con una determinata diagnosi codificata sia realmente affetto dalla patologia corrispondente. Essa dipende dalle caratteristiche cliniche della patologia e dalla capacità del medico di diagnosticare e classificare correttamente tale patologia³. A tal proposito, la ricerca di informazioni supplementari può aumentare la probabilità di selezionare esclusivamente le diagnosi corrette.

Tali informazioni possono essere recuperate sia attraverso la richiesta al Mmg (nel caso di data-base

Tabella I

Principali informazioni raccolte nel data-base Health search-thales

Principali informazioni raccolte nel data-base Health search-thales	
<p>File Mmg e pazienti</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Codice univoco paziente (<i>criptato</i>) ● Codice univoco Mmg ● Area di pratica dell'Mmg (<i>città</i>) ● Data di ingresso del paziente nel data-base ● Data di revoca e decesso ● Sesso e età (<i>data di nascita criptata al 1° gennaio del mese corrispondente</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Descrizione codice Icd-9-Cm + testo libero in aggiunta o sostituzione ● Data diagnosi e data fine evento (<i>in presenza di eventi acuti</i>)
<p>File esame obiettivo *</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Codice univoco paziente (<i>criptato</i>) ● Familiarità per malattie croniche ● Vaccinazioni ● Rischio cardiovascolare globale ● Indice di massa corporea (<i>Bmi</i>) ● Fumo ● Pressione arteriosa 	<p>File accertamenti</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Codice univoco paziente (<i>criptato</i>) ● Codice univoco evento *** ● Codice prestazione (<i>nomenclatore tariffario</i>) ● Descrizione codice prestazione + testo libero in aggiunta o sostituzione ● Risultati indagini di laboratorio ● Data richiesta prestazione
<p>Diario clinico **</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Sintomi ● Indagini diagnostiche e risultati ● Esame obiettivo ● Riferimento a visite specialistiche e ricoveri 	<p>File intervento</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Codice univoco paziente (<i>criptato</i>) ● Codice univoco evento *** ● Prescrizione farmaci (<i>data di prescrizione, numero confezioni, codice Aic</i>) ● Richiesta di visite specialistiche (<i>data, specialità</i>) ● Richiesta di ricovero (<i>data, tipologia di reparto</i>)
<p>File eventi</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Codice univoco paziente (<i>criptato</i>) ● Codice univoco evento *** ● Codice Icd-9-Cm 	<p>ABBREVIAZIONI: Aic: codice ministeriale di Autorizzazione all'immissione in commercio di confezioni di farmaci. * Il livello di completezza di tali informazioni è variabile in base a tipologia di informazione e Mmg; ** Il diario clinico è un insieme di testo libero dell'Mmg che unisce valutazione soggettiva e obiettiva della sintomatologia del paziente, insieme a un piano diagnostico-terapeutico. In genere viene utilizzato come strumento di validazione di eventi codificati in base all'Icd-9-Cm. Tuttavia, per eventi rari può essere uno strumento di "case finding"; *** Il codice evento è lo strumento che permette di attribuire ogni intervento diagnostico-terapeutico a una specifica diagnosi effettuata dall'Mmg.</p>

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

della medicina generale), sia attraverso la consultazione della cartella clinica (nel caso di data-base amministrativi).

Analisi comparative tra diverse fonti d'informazione risultano estremamente utili per verificare la validità di un data-base della medicina generale.

Esiste un'ampia letteratura che mette a confronto i risultati provenienti da diverse banche dati (esempio: registri, dati amministrativi eccetera) per la valutazione dell'affidabilità di una determinata fonte di informazione. Tali studi mostrano un'ampia gamma di risultati, con differenze tra le fonti estremamente variabili e dipendenti da diversi fattori. Questi ultimi comprendono la tecnica di raccolta dei dati (esempio: cartella clinica vs. intervista sul paziente), le patologie e/o i farmaci presi in considerazione, l'anagrafica dei pazienti osservati (sesso, età, condizioni socio-economiche)⁴. Sebbene sia necessaria un'estrema cautela nell'interpretazione dei risultati, tali analisi forniscono importanti indicazioni sull'affidabilità dell'informazione contenuta in una banca dati. Nella figura 1, a esempio, sono state messe a confronto le stime

di prevalenza di alcune patologie croniche stimate dall'Istat, con quelle ricavate dai dati Hsd.

I dati Istat sono stati ricavati dall'*Indagine Multiscopo: aspetti della vita quotidiana*, che rileva ogni anno, su un totale di circa 54mila individui, molteplici aspetti della vita degli individui e delle famiglie. Le informazioni sono state raccolte tramite questionario che richiedeva al paziente se era affetto da determinate patologie croniche e se tali patologie erano state diagnosticate dal medico curante. Nel data-base Hsd, la diagnosi clinica viene effettuata direttamente dall'Mmg e codificata in base alla ICD-9-CM. Dai dati emerge come, a eccezione dell'ipertensione nei maschi, le differenze non appaiono particolarmente rilevanti. È evidente che la percezione dello stato di salute può influenzare tali differenze. A esempio, un semplice dolore articolare può essere percepito con maggiore gravità da un soggetto anziano e lo porta a considerarsi affetto da artrosi; viceversa, molto spesso una patologia senza sintomi di rilievo, come l'ipertensione, viene percepita come tale dal paziente solo in presenza di una terapia farmacologica in atto.

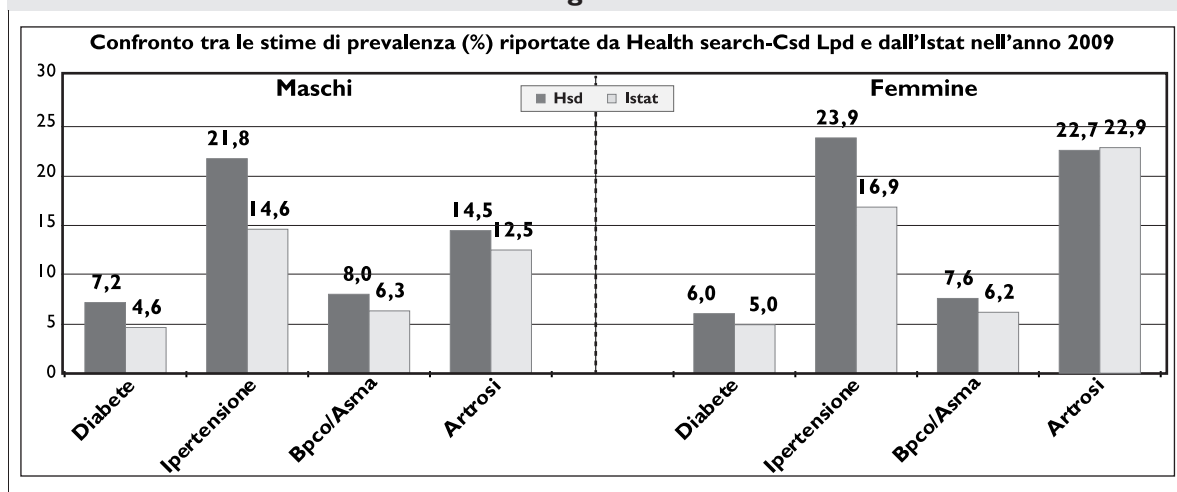
Idealmente i criteri di identificazione di una diagnosi dovrebbero avere il 100% di sensibilità e il 100% di Ppv. Tuttavia, la realtà è più complessa e in genere un aumento della sensibilità riduce il Ppv e viceversa. La scelta di un cut-off adeguato dipenderà pertanto dagli obiettivi della ricerca e dal giudizio dello sperimentatore.

Le applicazioni dei data-base della medicina generale

Strumenti di valutazione dell'appropriatezza dei processi di cura

L'appropriatezza dei processi di cura è un aspetto fondamentale della qualità assistenziale, rappresentando il punto di equilibrio tra sicurezza, efficacia e risparmio. In questo scenario, la possibilità di tracciare i percorsi assistenziali degli Mmg attraverso la raccolta sistematica delle informazioni cliniche ha permesso di utilizzare le informazioni contenute in Hsd per lo sviluppo di indicatori di performance. Essi sono intesi come «elementi specifici della pratica clinica, per i quali esistono solide evidenze scientifiche e che sono utilizzabili come unità di misurazione della qualità della cura» rappresentando pertanto

Figura 1



un valido strumento sia di misurazione della performance sanitaria che di audit clinico⁵.

A esempio, nell'ambito della gestione di un paziente iperteso è ampiamente dimostrato che, ai fini di un adeguato controllo della pressione arteriosa, la terapia dovrebbe essere mantenuta indefinitamente. Tuttavia, in "usual care" i dati di letteratura indicano la presenza di un numero elevato di soggetti sotto-trattati e una bassa aderenza (compliance) al trattamento. La non-aderenza alla terapia anti-ipertensiva 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 cardiovascolari⁶. La figura 2 descrive a tal proposito il livello aderenza alla terapia anti-ipertensiva in una popolazione di pazienti diabetici e ipertesi, stratificata per differenti aggregati regionali. Dall'indagine emerge un'aderenza pari al 65,2% della popolazione trattata e un certo grado di variabilità regionale. È evidente che l'uso di queste informazioni come strumento di

valutazione delle performance individuali, locali e regionali, può rappresentare un elemento di "benchmarking" molto efficace di indicatori condivisi dagli stessi operatori e validati sul campo.

- Farmacoepidemiologia

La farmacoepidemiologia si occupa di valutare, attraverso studi osservazionali, il profilo di rischio-beneficio dei farmaci a livello di popolazione. Mentre i data-base della medicina generale sono ormai ampiamente utilizzati per la valutazione della sicurezza associata ai farmaci, solo recentemente si osserva un uso sempre più esteso anche per la valutazione dell'efficacia.

Sebbene gli studi clinici randomizzati, per la loro capacità di bilanciare fattori di confondimento misurabili e non, rappresentano il massimo livello di evidenza, diverse ragioni fanno ritenere che sia estremamente utile condurre degli studi osservazionali di efficacia attraverso tali fonti di informazione, in particolare:

- la scarsa validità esterna degli studi clinici che tendono a esclu-

dere pazienti ai quali verranno prescritti successivamente gli stessi farmaci sperimentali;

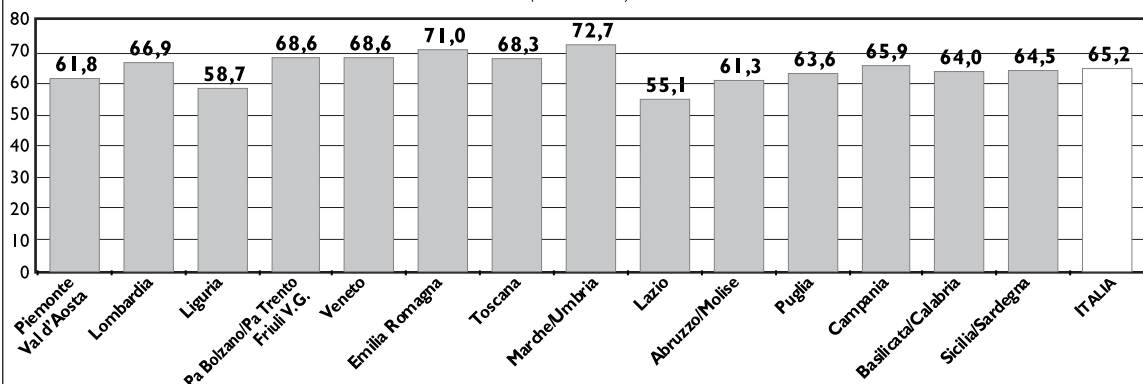
- l'alta frequenza di inappropriata prescrizione che non è eticamente riproducibile negli studi clinici.

Il problema più concreto in un setting non sperimentale risiede nel fatto che in genere un trattamento farmacologico viene prescritto a pazienti clinicamente differenti rispetto a soggetti non trattati; inoltre, la stessa indicazione al trattamento potrebbe essere associata all'esito sotto osservazione (i.e. *confounding by indication*). Tale distorsione può comportare uno sbilanciamento nel profilo di rischio del gruppo di pazienti trattati, rispetto ai controlli. Il "propensity score" è la misura della probabilità che un soggetto venga trattato farmacologicamente sulla base delle sue caratteristiche cliniche. Esso può essere utilizzato per "bilanciare" la distribuzione delle covariate nel gruppo dei soggetti trattati rispetto al gruppo di controllo⁷.

Un secondo problema è rappre-

Figura 2

Percentuale di pazienti aderenti* alla terapia anti-ipertensiva in soggetti ipertesi e diabetici, confronto per regione (anno 2008)



* Numero di pazienti con esposizione al trattamento con farmaci anti-ipertensivi >290 Ddd/anno (numeratore) sul totale dei soggetti ipertesi in trattamento anti-ipertensivo e con diagnosi di diabete mellito (denominatore)

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

sentato dall'estrema variabilità dell'esposizione al trattamento nel corso del follow-up. In genere negli studi clinici, l'adeguato monitoraggio del paziente assicura un'alta aderenza al trattamento assegnato.

Negli studi osservazionali, l'esposizione estremamente variabile nel corso dello studio può comportare una distorsione della stima di efficacia qualora l'esposizione nel corso del follow-up venga classificata sulla base di quella nota al *baseline*. Questa distorsione nota come "time dependent bias" comporta in genere una sovrastima dell'efficacia dei farmaci su un dato esito⁸. In queste circostanze è essenziale sviluppare dei modelli che tengano in adeguata conside-

razione la variazione tempo-dipendente dell'esposizione ai farmaci.

Recentemente, i dati di Hsd sono stati utilizzati per condurre uno studio di efficacia con l'obiettivo di analizzare la relazione tra aderenza al trattamento antiipertensivo e incidenza di eventi cardiovascolari in una coorte di 18.806 pazienti ipertesi⁶. Dai risultati è emerso che l'alta aderenza al trattamento è risultata associata a una riduzione del rischio pari al 38% (hazard ratio 0,62; 95% CI 0,40-0,96; p=0,032), rispetto alla bassa aderenza, a dimostrazione che in presenza di un disegno epidemiologico adeguato tali studi riproducono fedelmente i risultati dei trial clinici.

Conclusioni

I data-base della medicina generale stanno diventando un punto di riferimento per il monitoraggio di fenomeni che hanno un impatto sulla salute dei cittadini e sui sistemi sanitari, nonché uno strumento sempre più utilizzato per la ricerca epidemiologica. La validità dei risultati che emergono da tali fonti di informazione dipende dall'uso costante del software di gestione da parte degli Mmg partecipanti e dalle attività di audit che vengono implementate sia su base locale che nazionale. Esse oltre a migliorare la qualità della cura sono in grado di migliorare la qualità di registrazione delle informazioni cliniche, aumentando l'affidabilità di tali strumenti per le attività di ricerca. ●

Bibliografia

1. Green LA, Fryer GE Jr, Yawn BP, Lanier D, Dovey SM. *The ecology of medical care revisited*. N Engl J Med. 2001; 344: 2021-2025.
2. Lawrenson R, Williams T, Farmer R. *Clinical information for research; the use of general practice databases*. J Public Health Med. 1999;21:299-304.
3. Lawrenson R, Todd JR, Leydon JM, Williams TJ, Farmer DT. *Validation of the diagnosis of venous thromboembolism in general practice database studies*. Br J Clin Pharmacol. 2000;49:591-6.
4. Kriegsman DMW, Pennix BWJH, van Eijk JTM, Boeke AJP, Deeg DJH. *Self-reports and general practitioners information on the presence of chronic diseases in community dwelling elderly*. J Clin Epidemiol. 1996; 49: 1407-1417.
5. Houghton G, Rouse A. *Are NHS primary care performance indicator scores acceptable as markers of general practitioner quality?* Br J Gen Pract. 2004;54:341-4.
6. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, Borghi C, Brignoli O, Caputi AP, Cricelli C, Mantovani LG. *Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients*. Circulation. 2009; 120:1598-605.
7. D'Agostino RB. *Propensity scores in cardiovascular research*. Circulation. 2007; 115:2340-2343.
8. van Walraven C, Davis D, Forster AJ, Wells GA. *Time-dependent bias was common in survival analyses published in leading clinical journals*. J Clin Epidemiol. 2004;57:672-82.

L'impiego clinico delle statine tra appropriatezza e sostenibilità economica nei casi di colesterolemia

di **Andrea Poli** *

I trattamento con i farmaci ipocolesterolemizzanti della famiglia delle statine ha ormai assunto un ruolo insostituibile nel controllo della complicità coronariche e cerebrovascolari della malattia aterosclerotica. Il complesso dei dati ottenuti nei trial di intervento controllato, in particolare, suggerisce che ogni riduzione dell'1% dei livelli della colesterolemia Ldl, comunque ottenuta, induca nel tempo una diminuzione della stessa ampiezza del rischio di eventi cardiovascolari: un calo della colesterolemia Ldl del 30%, per esempio, ridurrà il rischio del 30%, cali maggiori una riduzione proporzionalmente maggiore, e così via. La riduzione percentuale del rischio sarà quindi costante, a parità di farmaco impiegato, in soggetti con differenti caratteristiche: ma è intuitivo che una maggiore riduzione assoluta del rischio si osserverà trattando pazienti con elevata probabilità di malattia. È facile infatti calcolare

Il probabile aumento del consumo di farmaci nell'immediato futuro sarà compensato dai risparmi ottenibili grazie all'evoluzione della brevettabilità di queste molecole ipolipidemizzanti

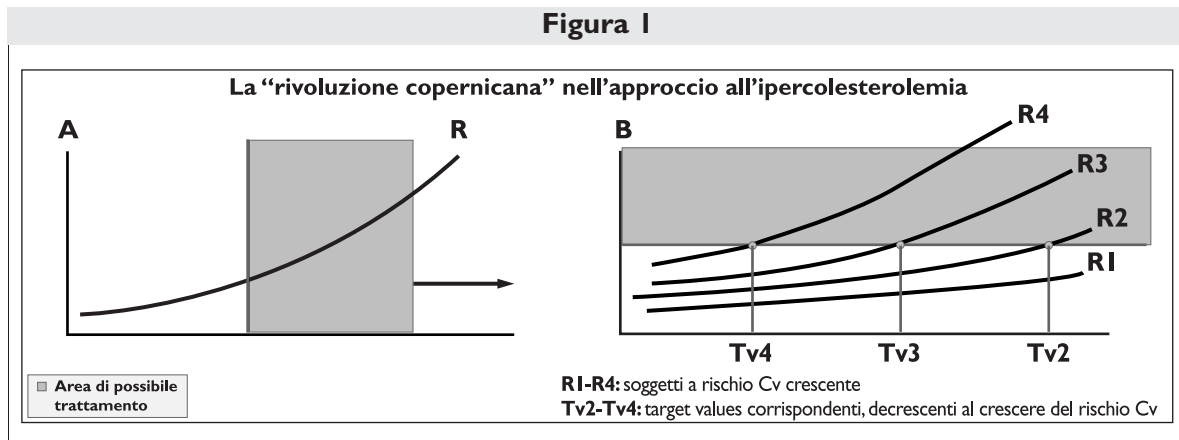
che trattando un paziente con un rischio a 10 anni del 5% di incorrere in un evento cardiovascolare, una riduzione della colesterolemia Ldl del 30% ricondurrà il rischio stesso al 3,5%, mentre il trattamento di un paziente con un rischio a 10 anni del 20% riporterà il rischio al 14%: con rilevanti differenze nella riduzio-

ne del rischio assoluto, e, conseguentemente nell'Nnt (il numero dei pazienti da trattare per prevenire un evento).

Le più recenti linee guida internazionali, basandosi su questi concetti (anche con l'obiettivo di ottimizzarne il rapporto costi/benefici), hanno definito i criteri di un uso appropriato dei farmaci ipolipidemizzanti (e in particolare delle statine): il principale di questi criteri è il mandato al medico a riportare la colesterolemia legata alle Ldl a valori obiettivo (cosiddetti "valori target") tanto più bassi quanto maggiore è il rischio cardiovascolare "globale" del paziente considerato (figura 1).

Esiste in particolare un consenso ormai generalizzato sulla necessità di riportare il colesterolo Ldl a valori inferiori a 70 mg/dL nei soggetti ad altissimo rischio vascolare (per esempio in un paziente già colpito da un infarto, e portatore al tempo stesso di fattori di rischio concomitanti come la malattia diabetica, o

Figura 1



* Centro interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia preventiva, Milano

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

un'ipertensione non controllata); nel soggetti ad alto rischio l'obiettivo terapeutico è invece raggiungere valori del colesterolo Ldl inferiori a 100 mg/dL. Nei soggetti con rischio ancora inferiore, la colesterolemia Ldl può essere considerata accettabile se inferiore a 130 mg/dL (rischio moderato) o addirittura a 160 mg/dL (rischio basso) (figura 2).

Il raggiungimento di questi target (che può ben essere quindi considerato il "marcatore" di un uso appropriato delle statine) deve essere naturalmente ottenuto impiegando, laddove possibile, farmaci a costo contenuto, riservando i farmaci a maggiore efficacia ipolipidemizzante (e spesso a maggiore costo) a quelle situazioni nelle quali non sia altrimenti possibile raggiungere il target terapeutico.

Attualmente la statina più efficace disponibile come "generico" (a un costo quindi decisamente contenuto) è la Simvastatina: alla dose di 40 mg/die (un dosaggio che appare poco opportuno superare, per la possibile comparsa di effetti collaterali, soprattutto a livello muscolare) essa è in grado di ridurre la colesterolemia Ldl, mediamente, del 37-38 per cento.

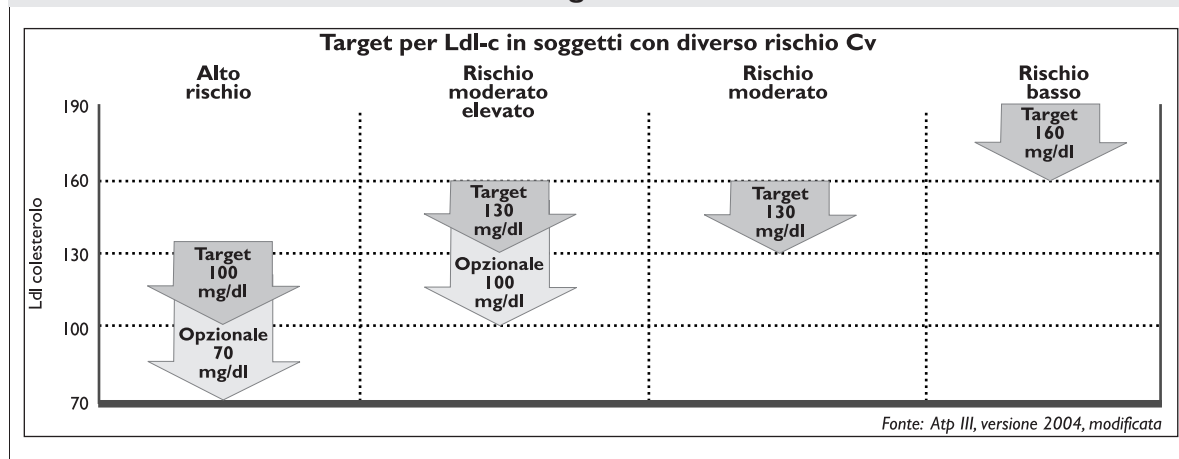
Nei soggetti nei quali tale riduzione sia sufficiente per raggiungere

l'obiettivo terapeutico, è pertanto ragionevole utilizzare questa molecola, che unisce a una consolidata sicurezza d'uso (documentata da molti importanti trial di intervento controllati: si pensi all'arcinoto 4S, che ha legittimato l'entrata delle statine nelle strategie di prevenzione cardiovascolare) costi ormai molto contenuti. Quando il calo percentuale del colesterolo Ldl da ottenere per raggiungere il target sia invece maggiore del 37-38%, sarà necessario impiegare statine più efficaci (Atorvastatina o Rosuvastatina) o combinazioni di farmaci ipocolesterolemizzanti. È importante sottolineare, a questo proposito, l'importanza concettuale del raggiungimento del valore target: anche se si tratta sostanzialmente di un criterio operativo, esso è stato definito dagli estensori delle linee guida sulla base del complesso dei dati della letteratura scientifica, e rappresenta lo strumento probabilmente più efficace per ottenere quella "gradualità" dell'intervento di controllo della colesterolemia Ldl, a seconda del livello del rischio cardiovascolare del singolo paziente, che appare essenziale per ottimizzare l'uso clinico delle statine (anche in termini di rapporto costo/efficacia).

Recentemente, utilizzando i dati rac-

colti dal nostro centro in uno studio epidemiologico nazionale denominato Check, condotto con il supporto della medicina generale, abbiamo stimato la distribuzione del rischio nella popolazione nazionale italiana di età compresa tra 40 e 79 anni; abbiamo quindi definito, per ciascuno dei soggetti del campione (sulla base delle informazioni fornite dal medico di medicina generale), il livello di rischio cardiovascolare globale (la probabilità, in altre parole, di andare incontro a un evento cardiovascolare negli anni successivi), e abbiamo quindi fissato per ogni soggetto dello studio, in accordo alle linee guida Usa denominate Atp-III, il valore obiettivo della colesterolemia Ldl. A questo punto è stato facile calcolare quante persone del campione (e quindi, fatte le debite proporzioni, della popolazione italiana adulta) abbiano un valore della colesterolemia Ldl oltre il proprio target, e quante, tra queste, possano raggiungere il target stesso mediante trattamenti (farmacologici o non farmacologici) di varia natura. I risultati principali dell'indagine, recentemente pubblicati su *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Disease*, vanno, a nostro parere, analizzati e interpretati con grande attenzione.

Figura 2



Il primo dato di rilievo è che circa 2/3 della popolazione italiana di età 40-79 anni è a rischio cardiovascolare basso; il 25% circa, invece, è a rischio alto o molto alto: permettendo di stimare in circa 7 milioni il numero dei soggetti cui il medico deve dedicare particolare attenzione in termini di prevenzione cardiovascolare.

Il 31% della popolazione adulta di età 40-79 anni (oltre 9 milioni di persone) ha comunque un valore della colesterolemia Ldl superiore al proprio target terapeutico, e necessita quindi di un intervento (di qualunque natura) per ridurre la colesterolemia stessa. Di questi, circa la metà potrà raggiungere il target mediante interventi di natura non farmacologica (essenzialmente una dieta appropriata, eventualmente integrata da un "potenziamento" con alimenti o integratori arricchiti in fibra, proteine di soia o fitosteroli). Nei rimanenti soggetti sarà invece probabilmente necessario un trattamento farmacologico (figura 3).

Se si limita l'indagine ai soli 7 milioni di soggetti ad alto o altissimo ri-

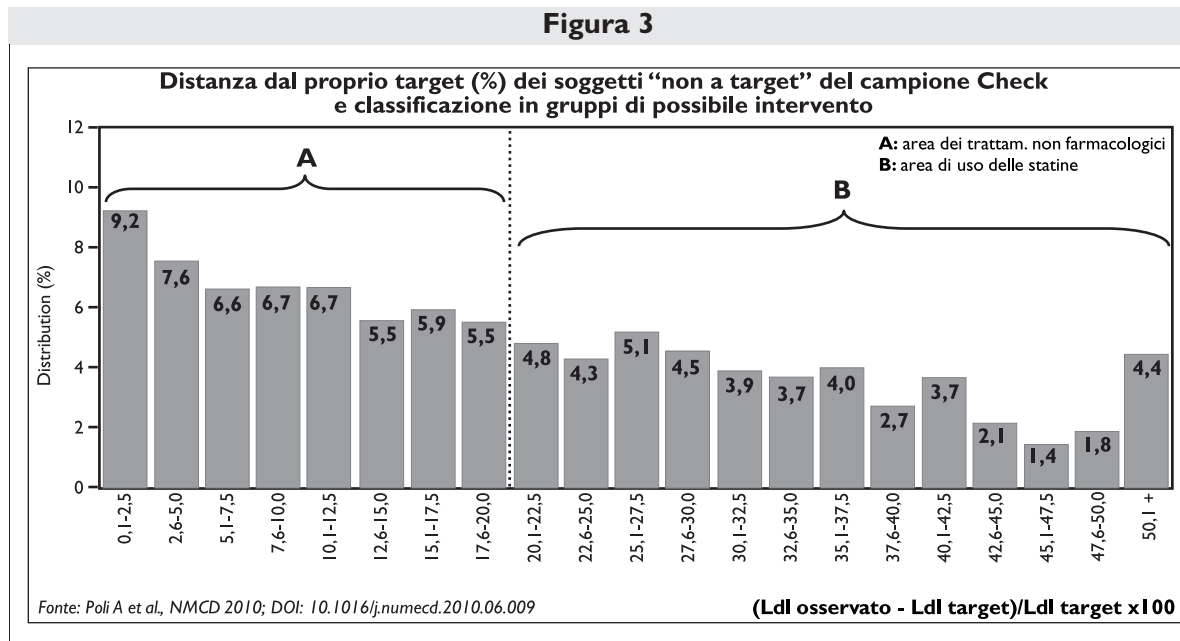
schio (gli unici trattabili con una statina nel nostro Paese in regime di rimborso, sulla base del dettato della nota 13 Aifa), la situazione si modifica in modo significativo: la proporzione dei soggetti di questo ampio gruppo che necessita di un trattamento farmacologico per raggiungere il proprio target (che è ovviamente più basso, in considerazione del rischio cardiovascolare aumentato) aumenta in modo consistente: e si può calcolare, sulla base della distribuzione delle distanze dal proprio target, che quasi il 60% di questi pazienti avrà bisogno di una statina ad alta efficacia (per la sua "distanza dal target" maggiore del 37% prima ricordato), mentre poco più del 40%, per converso, potrà andare a target impiegando la simvastatina, a dosi fino a 40 mg/die, o farmaci di minore efficacia ipocolesterolemizzante.

Sulla base di questi dati, si può quindi concludere che il numero di pazienti teoricamente candidati al trattamento con farmaci ipolipidizzanti, sulla base delle linee guida in vigore, è ben superiore al numero

di pazienti attualmente trattati (complessivamente, se si tiene conto anche dei soggetti di età inferiore ai 40 anni che siano portatori di una dislipidemia di carattere genetico, si raggiunge una popolazione candidata al trattamento di circa 5 milioni di soggetti); i farmaci a maggiore efficacia ipocolesterolemizzante sono teoricamente necessari in una elevata quota di questi pazienti (il 57%, quasi 3 su 5).

Un impiego appropriato dei farmaci ipocolesterolemizzanti nel nostro Paese, alla luce di questi dati (e tenendo conto del fatto che attualmente moltissimi pazienti trattati con statine o altri farmaci per ridurre la colesterolemia Ldl lo fanno in modo discontinuo: cosa del tutto inaccettabile sul piano clinico e preventivo) comporterà, in prospettiva, un aumento del consumo degli stessi. L'evoluzione a breve della brevettabilità delle statine sul mercato consentirà tuttavia risparmi rilevanti, facilitando così l'appropriatezza dei trattamenti anche nell'ambito di politiche di contenimento della spesa sanitaria. ●

Figura 3



I fattori di rischio cardiovascolare: il ruolo sempre più rilevante dell'obesità addominale e del diabete

di **Gabriele Riccardi** *

I fattori di rischio cardiovascolare sono specifiche condizioni associate alle malattie cardiovascolari; in assenza di patologia in atto, essi aumentano la probabilità di insorgenza di queste malattie in futuro. I fattori di rischio non sono pertanto da considerare necessariamente come agenti causali, ma quali indicatori di una aumentata probabilità della comparsa di malattia: la loro assenza non la esclude, ma la presenza di uno di essi, e ancor più la compresenza di più fattori di rischio, ne aumenta notevolmente la probabilità di insorgenza.

Tra i fattori di rischio cardiovascolare alcuni non sono modificabili, e tra questi vanno ricordati l'età (la probabilità di un infarto in una persona anziana è maggiore che in un giovane) e il sesso (le donne, almeno fino alla menopausa, sono relativamente protette), nonché la predisposizione genetica che, ovviamente, viene ereditata dai genitori.

I fattori di rischio per i quali è ormai disponibile una consolidata evidenza scientifica sono riportati nella tabella I. La loro importanza relativa varia nei due sessi, anche in ragione della loro diversa prevalenza nei maschi e nelle femmine (figura 1); a esempio, il fumo ha una maggiore rilevanza negli uomini mentre la sedentarietà o il diabete tipo 2 hanno un ruolo più importante nelle donne.

Tra i vari fattori di rischio cardiovascolare l'obesità addominale ha

Troppi test genetici sono superflui: oggi siamo già in possesso degli strumenti culturali e scientifici per valutare se una persona può ammalarsi

assunto oggi un ruolo particolarmente rilevante, in quanto rappresenta non solo una delle maggiori cause di malattie cardiovascolari, ma anche una delle principali cause di mortalità prematura; sulla

base delle proiezioni disponibili avrà un peso ancora maggiore nei prossimi anni. Nello studio Intereheart, condotto su circa 27.000 individui reclutati in 52 Paesi di tutti i continenti, l'importanza dell'obesità addominale come fattore di rischio cardiovascolare indipendente viene dimostrato in maniera inoppugnabile. In particolare, questo studio indica chiaramente che, tra le varie misure antropometriche comunemente usate, il rapporto vita/fianchi mostra la più forte relazione con l'infarto del miocardio in tutti i gruppi di popolazione, indipendentemente dal sesso e dall'età; la relazione è di tipo continuo, con un progressivo incremento del rischio all'aumentare di questo rapporto. L'indice di massa corporea, che valuta l'entità del sovrappeso ma non la sua localizzazio-

Tabella I

Fattori di rischio cardiovascolare modificabili: forza delle evidenze disponibili		
Fattori di rischio (R) o di protezione (P)	Studi di osservazione	Studi di intervento
Colesterolo Ldl (R)	+++	+++
Colesterolo Hdl (P)	+++	++
Trigliceridi (R)	++	+
Obesità (addominale) (R)	++(+)	-
Fumo (R)	+++	-
Diabete (R)	+++	++
Ipertensione (R)	+++	+++
Aspetti psicosociali (R)	++	-
Consumo frutta/verdura/cereali integrali (P)	++	-
Esercizio fisico (R)	+++	-
Consumo moderato di alcol (P)	++	-

* Professore ordinario di Endocrinologia e malattie del metabolismo, Università Federico II, Napoli

ne, ha una relazione molto più debole con il rischio di infarto. Infatti, a parità di indice di massa corporea, si può avere una distribuzione del grasso prevalentemente di tipo periferico, localizzato cioè sui glutei e sulle cosce (la cosiddetta obesità ginoide o sottocutanea) o una distribuzione prevalentemente di tipo centrale, cioè con il grasso localizzato prevalentemente a livello addominale (obesità androide o viscerale); l'elevato rischio cardiovascolare si associa prevalentemente alla localizzazione addominale.

Il ruolo dell'obesità addominale quale fattore di rischio cardiovascolare non è limitato all'infarto del miocardio ma è documentato per la gran parte delle patologie cardiovascolari. Questa relazione è spiegata, in larga parte, dall'incrementata frequenza dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare; tra questi la dislipidemia e l'ipertensione giocano un ruolo particolarmente importante. Inoltre, l'obesità, specialmente quando l'adiposità è localizzata a livello addominale, spesso si associa a diabete tipo 2 che, a sua volta, rappresenta un importante fatto-

re di rischio cardiovascolare. In Italia più della metà della popolazione adulta presenta sovrappeso od obesità; questo potrebbe avere un importante impatto sull'incidenza di malattie cardiovascolari nei prossimi decenni, soprattutto tenendo conto della previsione di un incremento dei casi di diabete di circa il 20-30% nei prossimi dieci anni, (dovuto in gran parte proprio alla maggiore frequenza di obesità).

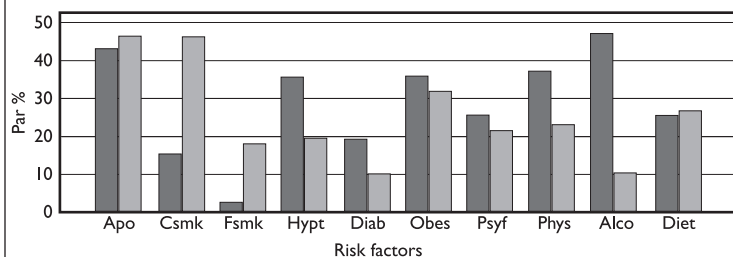
Molti studi sottostimano l'influenza negativa di un giro-vita "ampio" sulle possibilità di andare incontro a un infarto

Nella maggior parte degli studi epidemiologici la presenza di obesità addominale non rientra tra i fattori che condizionano in maniera indipendente lo sviluppo di eventi cardiovascolari. Infatti, que-

sti studi limitano in genere l'osservazione a un periodo di circa 5-10 anni e in questo arco temporale l'influenza dell'obesità addominale sull'incidenza di eventi cardiovascolari è mediata in larga parte dai suoi effetti sugli altri fattori di rischio: se si tiene conto di questa colinearità, la capacità predittiva di eventi cardiovascolari dell'obesità o anche dell'obesità addominale non è dimostrata in questo periodo di tempo relativamente breve. Tuttavia, se si proietta l'osservazione a più lungo termine (20-30 anni), il ruolo dell'obesità addominale come momento iniziale di una serie di eventi che culmina nella malattia cardiovascolare emerge in maniera chiara. Per dirla in parole povere, molti studi epidemiologici sottostimano il reale impatto della obesità addominale sulla malattia cardiovascolare sia perché non prendono in considerazione molti fattori di rischio cardiovascolare "emergenti" a essa frequentemente associati (tabella 2) sia perché non estendono sufficientemente a lungo l'osservazione e quindi non sono in grado di apprezzare che colui che oggi presenta "solo", per fare un esempio, una circonferenza vita elevata (ed è quindi in una fascia di rischio bassa), diventerà probabilmente nel corso degli anni anche iperteso, diabetico e dislipidemico e quindi il suo rischio di sviluppare un evento sarà molto più elevato di quanto saremmo in grado oggi di apprezzare utilizzando una qualsiasi carta di rischio (tra l'altro, non bisogna dimenticare che l'obesità addominale, l'ipertrigliceridemia e l'iperglicemia a digiuno non sono presenti negli algoritmi comunemente utilizzati per calcolare il rischio cardiovascolare). Un fattore di rischio cardiovascolare che sta diventando sempre più importante è il diabete; e ciò

Figura 1

Confronto tra sessi per il rischio di infarto legato ai singoli fattori di rischio a livello di popolazione



Legenda

Apo: iperlipidemia; **Csmk:** fumo; **Fsmk:** ex fumatore; **Hyp:** ipertensione; **Diab:** diabete; **Obes:** obesità addominale; **Psyf:** fattori psicosociali; **Phys:** attività fisica; **Alco:** senza vino o alcolici; **Diet:** dieta inadeguata

Fonte: Anand SS et al. *European heart journal* (2008)

I farmaci nella prevenzione cardiovascolare

le evidenze, le esperienze e le aspettative

è dovuto sia alla sua diffusione in costante aumento sia agli stessi progressi della terapia che hanno di molto allungato la vita media delle persone diabetiche consentendo, però, che gli effetti dannosi della malattia sui vasi sanguigni abbiano il tempo di indurre significative alterazioni circolatorie, che possono determinare un infarto o un ictus cerebrale.

In molte linee-guida la presenza di diabete viene considerata come un equivalente cardiovascolare (il rischio di sviluppare un evento cardiovascolare viene considerato altrettanto elevato quanto

quello riscontrato in chi ha già avuto un infarto). Questa equivalenza si è rivelata approssimata, in quanto il diabete rappresenta una condizione estremamente eterogenea anche in relazione al rischio cardiovascolare: fattori quali la durata della malattia, il compenso glicemico, il tipo di terapia e la presenza di altre complicanze sono in grado di condizionare pesantemente la probabilità di sviluppare un evento. Comunque, in linea di massima, il diabete è associato a una mortalità cardiovascolare, aggiustata per età, da due a quattro volte maggiore rispetto

alla popolazione non diabetica, mentre l'aspettativa di vita di chi è affetto da questa patologia è ridotta di 5-10 anni. Le complicanze macrovascolari del diabete nella loro localizzazione coronarica, cerebrale e periferica degli arti inferiori, rappresentano ancora oggi la maggiore causa di mortalità e invalidità nei pazienti diabetici, e sono responsabili di oltre il 75% dei ricoveri ospedalieri in questi pazienti.

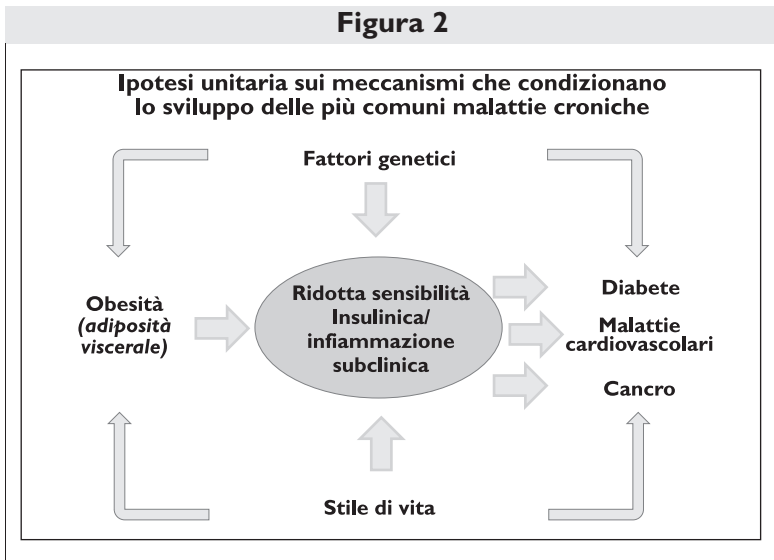
Il diabete è un fattore di rischio cardiovascolare particolarmente forte nelle donne e riduce il naturale effetto protettivo del genere femminile nei confronti delle malattie cardiovascolari (figura 1). L'alta prevalenza della patologie cardiovascolari nel diabete è in parte dovuta all'aumentata frequenza dei più importanti fattori di rischio cardiovascolare che si osserva nei pazienti diabetici; infatti, nel Multiple risk factor intervention trial (Mrfit), il colesterolo totale così come il fumo di sigaretta e l'ipertensione si dimostravano fattori predittivi di patologia cardiovascolare nei pazienti diabetici come in quelli senza diabete e il rischio di morte cardiovascolare incrementava con il numero dei fattori di rischio presenti in entrambi i gruppi.

Tuttavia anche tenendo conto della presenza di altri fattori di rischio, la mortalità per malattie cardiovascolari è sempre molto più alta (almeno il doppio) nelle persone con diabete. Studi recenti dimostrano che l'ottimizzazione del controllo glicemico riduce l'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici. Tuttavia, in questi studi l'impatto positivo della terapia ipoglicemizzante sullo sviluppo delle complicanze cardiovascolari è stato inferiore a quanto ipotizzato sulla base degli studi osservazionali. Le spiegazioni possono essere molteplici: da

Tabella 2

Fattori di rischio cardiovascolare emergenti
● Genetica
● Infiammazione subclinica
● Iperinsulinemia/insulino resistenza (<i>sindrome metabolica</i>)
● Insufficienza renale
● Microalbuminuria
● Ridotta fitness cardiorespiratoria
● Inquinamento da polveri sottili
● Elevata frequenza cardiaca
● Ipercoagulabilità

Figura 2



una parte c'è sicuramente la difficoltà di ottenere e mantenere nel tempo un compenso glicemico ottimale; d'altra parte, molto spesso l'ottimizzazione del compenso glicemico avviene al costo di un incremento ponderale e altri effetti collaterali della terapia quali l'aumentata frequenza di ipoglicemie.

Occorre, tuttavia, sottolineare che l'equazione diabete=iperglicemia non tiene conto della miriade di meccanismi coinvolti nell'omeostasi vascolare significativamente alterati nelle persone con diabete, anche se in presenza di una glicemia vicina ai valori normali. Queste alterazioni sono spesso associate a una inadeguata azione dell'insulina a livello del fegato, del muscolo e del tessuto adiposo e coinvolgono il metabolismo intermedio (si pensi, a esempio, alla iperlipemia postprandiale), il sistema immunitario (la proteina C reattiva e altri

marker di infiammazione subclinica sono aumentati), il sistema emocoagulativo (il fibrinogeno è aumentato e i fattori coinvolti nella fibrinolisi sono ridotti: essi esercitano un ruolo importante rispettivamente per la formazione o il dissolvimento di trombi) e altri importanti sistemi biologici (figura 2); la loro azione è modulata non solo dalla presenza di obesità (addominale), ma anche da una costellazione di fattori genetici e di stili di vita.

Un'importante informazione che ci è stata fornita dallo studio Interheart è che la predizione di nuovi casi di infarto è accurata in più del 90% dei casi se si tiene conto dei fattori di rischio noti (tabella 1). Le future ricerche ci aiuteranno a capire meglio i meccanismi di malattia e ci forniranno anche nuove strategie farmacologiche e interventi diretti a correggere gli stili di vita per controllare i fattori di rischio rilevati a livello di indivi-

dui e di popolazione; tuttavia, quello che sappiamo è già sufficiente per riconoscere le condizioni di rischio e intervenire efficacemente per prevenire le malattie cardiovascolari con un'elevata probabilità di successo. Non serve, quindi, l'attesa messianica di poter leggere nei geni la data e il motivo della nostra morte (oltretutto questo, a rigor di termini, rappresenta un'attività di predizione e non di prevenzione); non serve neppure aspettare la pillola magica in grado di correggere tutti i fattori di rischio.

Abbiamo oggi gli strumenti culturali e scientifici per quantizzare il rischio cardiovascolare di ciascuna persona sulla base di fattori di rischio noti e misurabili. Occorre trasferire questa conoscenza a livello di scelte consapevoli e razionali che coinvolgano non solo il medico ma anche il singolo cittadino, l'opinione pubblica e coloro che governano la Sanità. ●

CONCLUSIONI

di **Giuliano Buzzetti ***, **Alberico L. Catapano ****, **Giovanni Corrao ***** e **Giuseppe Mancina ******

Nel convegno dell'8 novembre scorso tenutosi presso l'Istituto superiore di Sanità sono stati affrontati due temi, apparentemente distinti ma tra loro intimamente interconnessi.

Il primo tema riguarda la necessità di raccordare tra loro gli interventi di prevenzione cardiovascolare, quali correzione degli stili di vita, rimozione dei fattori di rischio ed eventuale successivo trattamento farmacologico, visti come strumenti sequenziali da utilizzarsi il più precocemente possibile.

Per i pazienti ad alto rischio, in futuro si dovranno prevedere figure professionali nuove (a esempio, il "care-giver", attualmente oggetto di sperimentazione in alcune Regioni) che affianchino l'Mmg nell'assistenza del paziente, soprattutto se anziano.

Le carte del rischio cardiovascolare rappresentano oggi uno strumento utile per l'Mmg, ma è necessario un aggiornamento basato sulle nuove evidenze scientifiche, per segnalare e correggere nuove condizioni di rischio e/o valorizzare nuovi segnali di danno d'organo.

Il secondo tema riguarda più specificatamente la prevenzione farmacologica. Disponiamo oggi di molti dati sull'uso e sugli effetti dei farmaci nelle condizioni della pratica clinica corrente. In particolare, sono da considerare i cosiddetti "data-base" regionali amministrativi che riportano dati sui beneficiari delle prestazioni del Ssn, sulle prescrizioni farmaceutiche rimborsabili dal Ssn e sui ricoveri negli ospedali pubblici e privati convenzionati. Tali strumenti, sebbene disegnati e alimentati per la pianificazione dei servizi e per la gestione della spesa, si sono rivelati di

grande importanza e utilità per la ricerca clinica e di Sanità pubblica. Nel convegno sono state presentate numerose ricerche che nel loro complesso rendono evidente (1) che la gestione farmacologica dei pazienti portatori di condizioni croniche è insoddisfacente nella pratica clinica corrente a causa della scarsa aderenza alla terapia, (2) che la scarsa aderenza spiega una quota rilevante degli eventi cardiovascolari che si verificano nella popolazione e (3) che gli interventi indirizzati a migliorare l'aderenza sembrano efficaci e costo-efficaci.

Da qui la necessità, chiaramente emersa dal convegno, di avviare un processo virtuoso che porti a valutare la performance dei medici attraverso la misura dei risultati clinici raggiunti, piuttosto che unicamente dal consumo di risorse. In altri termini, fino a quando l'Mmg è unicamente valutato sulla base del costo dei farmaci prescritti, il Ssn attua un processo poco vantaggioso, anche sul piano economico: la scarsa aderenza alle indicazioni prescrittive finisce per ripercuotersi sull'insorgenza di eventi, molti dei quali evitabili, ma che comporteranno un carico per lo stesso Ssn. L'uso integrato dei data-base amministrativi e clinici potrà giocare un ruolo cruciale nel monitoraggio dell'impatto di questo processo. Diventa pertanto prioritaria l'istituzione di un tavolo di lavoro tra Stato, Regioni, Società scientifiche, medici di medicina generale, farmacisti, associazioni di pazienti e aziende private, al fine di identificare una strategia concordata che promuova un appropriato impiego dei farmaci nel tempo, basato su una prescrizione razionale, ma anche su una "ineludibile" maggior aderenza alla terapia. ●

* Segretario Consulta Cscv; Segretario Gruppo 2003, Milano;

** Centro interuniversitario di epidemiologia e farmacologia preventiva (Sefap), Università degli studi di Milano;

*** Cattedra di Statistica medica, Università degli Studi di Milano-Bicocca;

**** Università degli Studi di Milano-Bicocca, Clinica medica, Ospedale San Gerardo, Monza, Milano