

Marzo 2010



ALMA MATER STUDIORUM  
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento di Farmacologia  
CReVIF  
Responsabile scientifico:  
Prof. Nicola Montanaro



Direzione Generale Sanità e Politiche Sociali  
Servizio Politica del Farmaco  
Dirigente Responsabile del Servizio:  
Dott.ssa Luisa Martelli

# LE STATINE NELLA PRATICA CLINICA: ADERENZA ALLA TERAPIA ED EVENTI CARDIOVASCOLARI

Evidenze e trasferibilità dei risultati di uno studio di coorte  
basato sui dati della Regione Emilia Romagna

A cura di:

C. Piccinni, P. Carta, E. Poluzzi  
CReVIF – Dipartimento di Farmacologia

A. Puccini, M. Lanzoni  
Servizio Politica del Farmaco

**Le statine nella pratica clinica: aderenza alla terapia ed eventi cardiovascolari**

Evidenze e trasferibilità dei risultati di uno studio di coorte basato sui dati della Regione Emilia Romagna

Il presente documento rientra nel Piano di attività 2008-2011 del Centro Regionale di Valutazione e Informazione sui Farmaci (CReVIF), previsto dalla convenzione tra l'Alma Mater Studiorum Università di Bologna - Dipartimento di Farmacologia e il Servizio Politica del Farmaco della Regione Emilia Romagna.

# LE STATINE NELLA PRATICA CLINICA: ADERENZA ALLA TERAPIA ED EVENTI CARDIOVASCOLARI

*Evidenze e trasferibilità dei risultati di uno studio di coorte basato sui dati della  
Regione Emilia Romagna*

## INDICE

Il problema.....	3
L'efficacia delle statine in prevenzione secondaria e primaria: evidenze dai trial.....	3
L'importanza dell'aderenza al trattamento.....	5
Il consumo delle statine in Italia e in Regione Emilia Romagna.....	6
Lo studio sui dati regionali .....	6
Descrizione dello studio .....	6
Risultati dello studio .....	8
Limiti dello studio.....	14
Vantaggi dello studio .....	14
Trasferibilità nella pratica clinica .....	15
Trattamento con statine: chi le riceve vs chi ha dimostrato di beneficiarne.....	15
I benefici dell'aderenza .....	16
Migliorare l'appropriatezza e monitorare l'aderenza alla terapia .....	16
Bibliografia.....	17

## Il problema

Le malattie cardiovascolari sono la maggiore voce di costo per diverse nazioni industrializzate. Nella progressione delle malattie cardiovascolari sono coinvolti svariati fattori di rischio; tra questi, i livelli lipidici rivestono un ruolo cruciale, considerando che il rischio di morte per eventi cardiovascolari è di 1,5 - 2 volte superiore nei soggetti con elevati livelli di colesterolo totale, rispetto ai soggetti con livelli nella norma [1]. Pertanto, il controllo della colesterolemia riveste un ruolo chiave sia nella gestione del singolo paziente sia nelle scelte di politica sanitaria.

### **L'efficacia delle statine in prevenzione secondaria e primaria: evidenze dai trial**

In prevenzione secondaria, l'efficacia delle statine è stata valutata in diversi studi clinici randomizzati e controllati (RCT, Tabella 1), in termini di riduzione della mortalità e prevenzione di un secondo evento cardiovascolare (CV). Da tali studi è emerso che le statine presentano un'efficacia clinicamente rilevante nel ridurre gli eventi e i risultati sembrano suggerire che, per valori di LDL patologici, ogni abbassamento di LDL pari all'1% corrisponda a una diminuzione del rischio di eventi cardiovascolari del 2% [2].

Gli studi hanno arruolato prevalentemente pazienti maschi, che sono maggiormente a rischio, mentre non hanno fornito evidenze forti nei soggetti anziani (>65 anni) [3].

**Tabella 1** Principali trial di efficacia delle statine in prevenzione secondaria

RCT (anno)	Pazienti	Intervento	Controllo	Outcome (I vs C)	Tempo (anni)
<b>4S (1994)</b>	n=4444 età media: 59 anni (35-70) maschi=81% LDL media: 194 mg/dl	Simvastatina 20-40 mg	Placebo	Mortalità totale	5,4
<b>CARE (1996)</b>	n=4159 età media: 59 anni (21-75) maschi=86% LDL media: 139 mg/dl	Pravastatina 40 mg	Placebo	IMA/mortalità CV	5,3
<b>LIPID (1998)</b>	n=9014 età media: 62 anni (31-75) maschi=83% LDL media: 150 mg/dl	Pravastatina 40 mg	Placebo	Mortalità CV	6,1
<b>PROSPER (2002)</b>	n=5804 età media: 75,3 anni (70-82) maschi=48% LDL media: 150 mg/dl	Pravastatina 40 mg	Placebo	Eventi CV	3,2
<b>HPS (2002)</b>	n=20,536 età media: 63 anni (40-80) maschi=75% LDL media: 130 mg/dl	Simvastatina 40 mg	Placebo	Mortalità totale	5
<b>LIPS (2002)</b>	n=1677 età media: 60 anni (18-80) maschi=84% LDL media: 132 mg/dl	Fluvastatina 40 mg x 2	Placebo	Eventi CV	3,9
<b>CORONA (2007)</b>	n=5011 età media: 73 anni LDL media: 138 mg/dl	Rosuvastatina 10 mg	Placebo	Mortalità CV IMA ictus non fatale	2,7
<b>GISSI-HF (2008)</b>	n=4631 età media: 68 anni LDL media: 123 mg/dl	Rosuvastatina 10 mg	Placebo	Mortalità totale + Ricoveri per CV	3,9

Gli RCT condotti per dimostrare l'efficacia delle statine nella prevenzione di un primo evento CV (prevenzione primaria) hanno mostrato evidenze meno solide rispetto alla prevenzione secondaria (Tabella 2), anche a causa del rischio di base più basso, che richiederebbe studi su popolazioni più ampie.

**Tabella 2** Principali trial di efficacia delle statine in prevenzione primaria

RCT (anno)	Pazienti	Intervento	Controllo	Outcome (I vs C)	Tempo (anni)
<b>WOSCOPS (1995)</b>	n=6565 età media: 55 anni (45-64) maschi=100% LDL media: 192 mg/dl	Pravastatina 40 mg	Placebo	IMA non fatale Mortalità coronarica	4,9
<b>AFCAPS-TEX (1998)</b>	n=6605 età media: 58 anni (45-73) maschi, 55-73 femmine) maschi=85% LDL media: 117 mg/dl	Lovastatina 20-40 mg	Placebo	IMA fatale e non Morte cardiaca improvvisa Angina instabile	5,2
<b>PROSPER (2002)</b>	n=5804 età media: 75,3 anni (70-82) maschi=48% LDL media: 147 mg/dl	Pravastatina 40 mg	Placebo	Mortalità coronarica Ictus non fatale Stroke fatale e non	3,2
<b>ASCOT-LLA (2003)</b>	n=10.305 età media: 63 anni (40-79) maschi=81% LDL media: 131 mg/dl	Atorvastatina 10 mg	Placebo	IMA non fatale Mortalità coronarica	3,3
<b>JUPITER (2008)</b>	n=17802 età media: 66 anni (60-71) maschi=62% LDL media: 108 mg/dl	Rosuvastatina 20 mg	Placebo	IMA, ictus, rivascolarizzazione, ricovero per angina, mortalità CV	1,9 interrotto

Pertanto, attualmente, i ricercatori e i clinici sono concordi sui benefici di un trattamento con statine nella prevenzione secondaria, mentre il loro ruolo in prevenzione primaria è molto inferiore, in termini di rapporto beneficio/rischio [4]. Il ricorso alla terapia con statine nei soggetti a basso rischio può avere importanti implicazioni sulla salute e la spesa pubblica [5].

### L'importanza dell'aderenza al trattamento

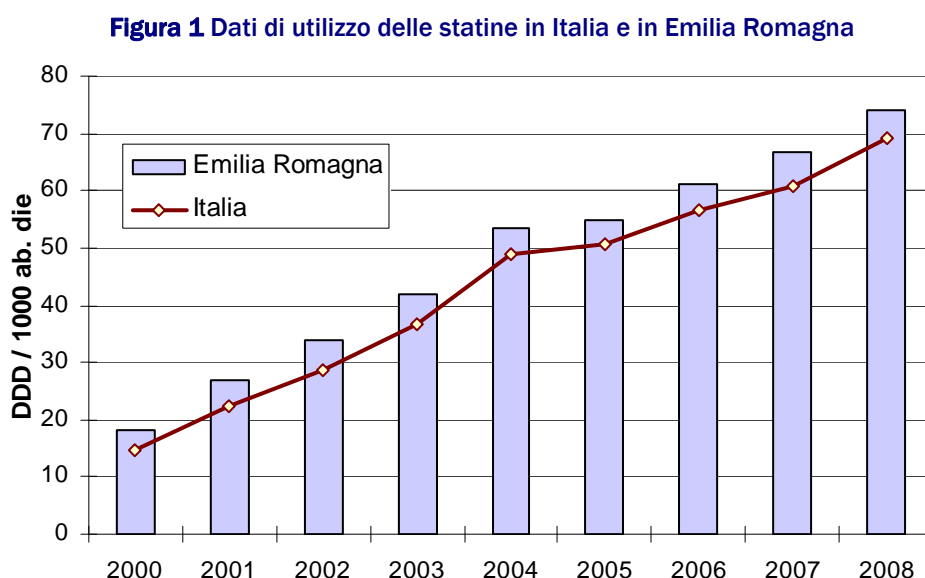
Non è ancora chiaro quanto i benefici osservati nei trial possano essere trasferiti nella pratica clinica [6]. Oltre alle ben note differenze tra il mondo dei trial e la realtà clinica in termini di criteri di selezione della popolazione, le condizioni reali di utilizzo si caratterizzano anche per una ridotta aderenza al trattamento, soprattutto nelle terapie croniche. La mancata aderenza alle statine rappresenta un fenomeno molto diffuso [7,8,9] e ha un potenziale effetto negativo sulla salute pubblica e sui costi sanitari, determinando un maggior numero di eventi potenzialmente prevenibili e comportando una spesa per un trattamento non efficiente. D'altra parte, rispetto ad altre terapie croniche i cui benefici sono percepiti dal paziente già nel breve

periodo (es. antidiabetici, antianginosi), il beneficio della terapia ipolipemizzante, il cui obiettivo è evitare l'evento CV, non è direttamente percepibile dal paziente. Inoltre, la protezione da un evento CV si realizza solo in seguito ad una terapia prolungata e continuativa.

Diversi studi osservazionali basati su grandi popolazioni hanno individuato un'associazione tra l'aderenza al trattamento con statine e la prevenzione degli eventi cardiovascolari [10,11,12,13]. Tuttavia, questi studi spesso hanno riguardato solo i pazienti incidenti per trattamento e hanno considerato solo limitati parametri di esito.

## Il consumo delle statine in Italia e in Regione Emilia Romagna

In Italia, come in molti Paesi Europei, il consumo delle statine ha registrato un aumento consistente negli anni 2000-2008 (per approfondimenti, si veda <http://www.ua.ac.be:80/main.aspx?c=dirk.de.weerd&n=67070&ct=64078>, ultimo accesso 30/03/2010). I dati sul consumo della Regione Emilia Romagna (Rapporto RER) sono in linea con il dato italiano (Rapporto Osmed) fino ad arrivare nel 2008 a circa 70-75 DDD/ 1000 abitanti die (Figura 1).



## Lo studio sui dati regionali

### Descrizione dello studio

Un precedente studio collaborativo tra CREVIF e Servizio Politica del Farmaco della Regione Emilia Romagna aveva analizzato le caratteristiche dei pazienti destinatari di prescrizioni di statine e le modalità di utilizzo di questi farmaci in termini di dosi e aderenza al trattamento.

Tale studio aveva riguardato le prescrizioni di statine relative al periodo gennaio 2005 - febbraio 2006 ed era culminato in un articolo pubblicato sulla rivista *European Journal of Clinical Pharmacology* [7], da cui emergeva che: (1) la popolazione in trattamento con statine è per lo più in prevenzione primaria (75%) e assume contemporaneamente altre terapie per la riduzione del rischio cardiovascolare (85%); (2) meno della metà dei pazienti che ricevono prescrizioni di statine assume il farmaco con continuità (in un anno di osservazione), nonostante la necessità di aderire giornalmente alla terapia per ottenere i benefici in termini di prevenzione di eventi cardiovascolari; questo comportamento è solo leggermente migliore in caso di presenza di fattori di rischio cardiovascolare.

Al fine di raccogliere nuove informazioni e poter osservare un periodo adeguato a valutare gli esiti della terapia in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari, l'indagine sui pazienti trattati con statine è proseguita negli anni successivi, allungando così il tempo di osservazione. **L'obiettivo principale di questo nuovo studio è stato quello di ottenere informazioni sugli esiti di una terapia con statine, focalizzando l'attenzione sulla possibile relazione esistente tra grado di aderenza alla terapia e prevenzione degli eventi cardiovascolari.**

A questo scopo sono stati utilizzati i dati contenuti nei database del servizio sanitario regionale, relativi alle prescrizioni farmaceutiche (AFT) e dimissioni ospedaliere (SDO).

#### **Box 1 I dati utilizzati**

- Prescrizioni di statine (ATC: C10AA, C10BA).
- Prescrizione di eventuali altri farmaci per definire il rischio cardiovascolare del soggetto: antiipertensivi (ATC: C02, C03, C07, C08, C09), antidiabetici (ATC: A10), antianginosi (ATC: C01DA) e antitrombotici (B01A).
- Diagnosi di ricoveri per eventi cardiovascolari maggiori (ICD-9: 410-414 malattie ischemiche del cuore, 430-438 malattie cerebrovascolari, 440 aterosclerosi, 443 altre malattie vascolari periferiche, 444 embolia e trombosi arteriose, 451-453 flebiti e tromboflebiti, trombosi della vena porta, embolia e trombosi di altre vene).

## **Box 2** Disegno dello studio

**Costruzione della coorte.** Sono stati selezionati tutti i pazienti che avevano ricevuto una prescrizione di statine nel periodo gennaio 2005 – febbraio 2005. Nello studio sono stati inclusi solo i pazienti che avevano ricevuto almeno un'altra prescrizione di statine durante i primi 12 mesi di osservazione, allo scopo di eliminare gli utilizzatori altamente occasionali. La coorte così costituita è stata osservata per 36 mesi (marzo 2005 – febbraio 2008).

**Definizione di aderenza.** L'aderenza al trattamento è stata valutata analizzando il numero complessivo di unità posologiche ricevute da ciascun paziente nei 3 anni di osservazione. In ogni singolo anno, un paziente veniva considerato "coperto" se aveva ricevuto almeno 300 compresse di statine, considerando pertanto approssimativamente una tolleranza del 20% sul periodo di 365 giorni. Infatti, la letteratura scientifica concorda sul fatto che, per le malattie croniche, una copertura si può ritenere ottimale quando si attesta a un valore pari o superiore all'80%. I pazienti che risultavano "coperti" per tutti i 3 anni di osservazione venivano poi considerati "aderenti" al trattamento.

In base al numero di compresse ricevute ogni anno sono stati creati 3 livelli di aderenza:

- pazienti aderenti, che assumevano almeno 300 compresse in ogni singolo anno per tutti gli anni dello studio;
- pazienti leggermente non aderenti, che assumevano almeno 200 compresse in ogni singolo anno, ma non risultavano aderenti nell'intero periodo di osservazione
- pazienti fortemente non aderenti, che non erano mai coperti e che presentavano almeno 1 anno con meno di 200 compresse;
- pazienti altamente variabili, che presentavano ampie differenze nel numero di compresse assunte ogni anno.

**Analisi statistica.** Mediante un modello di regressione di logistica multivariata è stato ricavato il rischio di eventi cardiovascolari, espresso in termini di OR, in funzione dell'aderenza alle statine, stratificando la popolazione in base alle caratteristiche demografiche e cliniche. Per meglio descrivere il ruolo dell'aderenza nella prevenzione degli eventi cardiovascolari, l'analisi è stata svolta sia per i soggetti in prevenzione primaria (ossia che non avevano avuto un evento CV nei due anni precedenti il reclutamento) sia per i soggetti in prevenzione secondaria (ossia che avevano avuto un evento CV nei due anni precedenti il reclutamento).

## **Risultati dello studio**

La coorte degli utilizzatori di statine è risultata di 137.217 soggetti, con un'età media di 67±10 anni (46% con più di 69 anni), e con un rapporto maschi/femmine di 1:1. Durante i 3 anni di osservazione, 6491 (5%) soggetti sono deceduti.

**Descrizione della coorte.** Il 77% dei pazienti ha ricevuto la stessa singola statina nei 3 anni: soprattutto simvastatina (32%) e atorvastatina (24%). Nel restante 23% dei soggetti, invece, c'è stato un cambiamento di terapia, con una maggiore frequenza verso rosuvastatina (24%), che non era in commercio nel gennaio - febbraio 2005, al reclutamento dei pazienti, e atorvastatina (13%). Inoltre, il 72% dei soggetti ha ricevuto solo un trattamento ad alta attività (ossia gli abbinamenti dosaggio-principio attivo in grado di raggiungere una riduzione LDL superiore al 30%, si veda anche tabella 1 dello studio Poluzzi et al. 2008 [7]).

L'85% dei pazienti ha ricevuto anche prescrizioni di altri farmaci cardiovascolari a partire dal primo anno di osservazione, in particolare, il 77% ha assunto anche farmaci per ipertensione, angina o scompenso cardiaco, il 54% antitrombotici e il 16% antidiabetici. A questi si è aggiunto, nei successivi 2 anni di osservazione, un ulteriore 2,5% di pazienti ogni singolo anno tra coloro che ricevevano antiipertensivi, un ulteriore 5% tra coloro che ricevevano antitrombotici e un ulteriore 2,5% tra quelli che ricevevano antidiabetici. La prescrizione di questi farmaci è stata utilizzata come possibile indicatore della presenza di patologie concomitanti del paziente che rappresentano fattori di rischio per lo sviluppo di un evento CV (Tabella 3).

**Tabella 3 Caratteristiche dei pazienti**

		Numero di pazienti	%
Sesso <sup>a</sup>	F	67238	49%
	M	69858	51%
Classe di età	<50	6750	5%
	50-65	41914	31%
	65-80	73763	54%
	>80	14790	11%
Precedente evento CV <sup>c</sup>	Si	29144	21,24%
	No	108073	78,76%
Diabete <sup>d</sup>	Si	21530	15,69%
	No	115687	84,31%
Angina, ipertensione, scompenso cardiaco <sup>d</sup>	Si	105341	76,77%
	No	31876	23,23%
Trombosi <sup>d</sup>	Si	73963	53,90%
	No	63254	46,10%
Aderenza valutata nei tre anni <sup>b</sup>	Si	32355	23,58%
	No	104862	76,42%

<sup>a</sup> per 121 pazienti, il sesso non era indicato;

<sup>b</sup> i pazienti erano considerati aderenti se avevano ricevuto almeno 300 compresse in ognuno dei tre anni di osservazione;

<sup>c</sup> precedenti eventi CV osservati tra il 2003 e il 2004;

<sup>d</sup> disturbi CV concomitanti sono stati ricavati dalle prescrizioni di specifici farmaci nei tre anni di osservazione

**Aderenza alle statine.** Nel complesso, la percentuale di pazienti “aderenti”, ossia coloro che hanno ricevuto almeno 300 compresse in ogni singolo anno per tutti i 3 anni di osservazione, è stata del 24%, con differenze tra i pazienti che assumevano le statine per prevenzione primaria (22%) e quelli per prevenzione secondaria (30%). Nei restanti 98.371 pazienti che non sono risultati aderenti nell’intero periodo di osservazione, il 28% è risultato leggermente non aderente, il 30% fortemente non aderente e il 13% altamente variabile (Tabella 4).

**Tabella 4** Distribuzione dei pazienti in base al livello di aderenza

Livello di aderenza	%
Pazienti aderenti <sup>a</sup>	24%
Pazienti leggermente non aderenti <sup>b</sup>	28%
Pazienti fortemente non aderenti <sup>c</sup>	30%
Pazienti altamente variabili <sup>d</sup>	13%
Decessi durante i 3 anni di osservazione	5%

<sup>a</sup> almeno 300 compresse ogni anno,

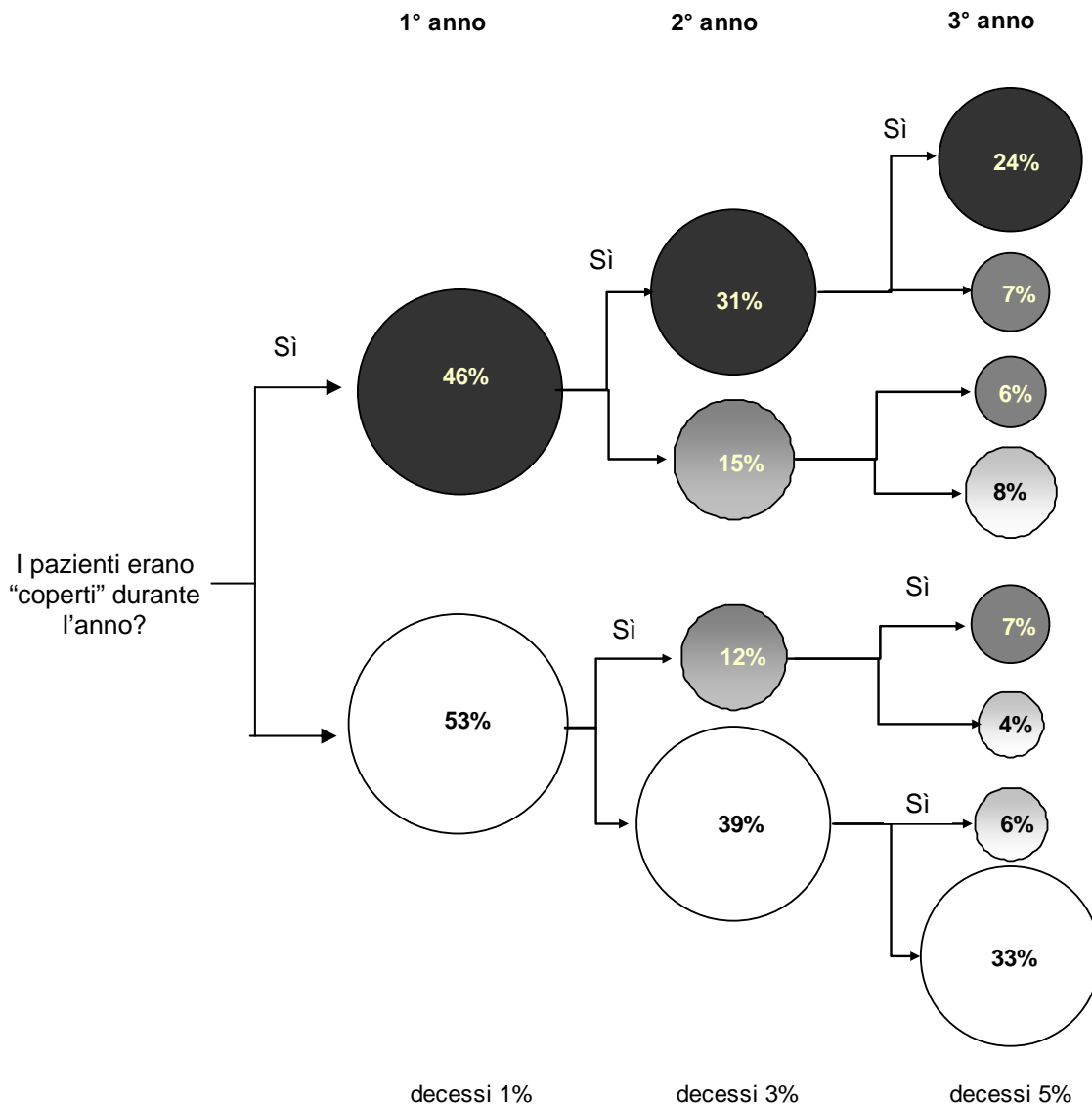
<sup>b</sup> almeno 200 compresse ogni anno, ma non aderenti nell’intero periodo di 3 anni;

<sup>c</sup> mai coperti e almeno 1 anno con meno di 200 compresse;

<sup>d</sup> ampia variabilità nel numero di compresse assunte ogni anno.

L’andamento della copertura dei pazienti in ogni singolo anno è rappresentato nella Figura 2 in cui la grandezza della sfera è proporzionale al numero di pazienti, e la gradazione di grigio rappresenta la copertura, variando da nero (sempre coperto e pertanto aderente) a bianco (mai coperto). Il 62% (81.666) dei pazienti è coperto per almeno 1 anno, il 44% (60.894) per almeno 2 anni e il 24% (32.355) per tutti i 3 anni di osservazione.

**Figura 2** Andamento della copertura dei pazienti nel periodo di osservazione



**Gli eventi cardiovascolari.** Nella coorte analizzata (137.217 pazienti), il 29% ha avuto un evento durante i 3 anni di osservazione (tasso annuo del 13%). Il 54% degli eventi è rappresentato da patologie coronariche e il 18% da infarti.

Gli eventi cardiovascolari sono stati statisticamente più frequenti tra i pazienti fortemente non aderenti ( $OR_{adj}=1,19$ ; IC 95%: 1,15 - 1,23), tra quelli leggermente non aderenti (1,25; 1,21 - 1,30) e tra quelli con un'aderenza altamente variabile (1,69; 1,62 - 1,77), rispetto ai pazienti aderenti.

Gli eventi cardiovascolari sono aumentati con l'avanzare dell'età, con un rischio massimo nei pazienti con oltre 80 anni ( $OR_{adj}=2,78$  IC 95%: 3,19 - 3,76). Inoltre, gli eventi cardiovascolari sono stati più frequenti per i soggetti trattati anche per ipertensione, angina o scompenso

cardiaco ( $OR_{adj}=2,72$ ; IC 95%: 2,61 - 2,84) e che stavano assumendo una statina per prevenzione secondaria ( $OR_{adj}=2,64$ ; IC 95%: 2,56 - 2,72); per maggiori dettagli si veda Tabella 5.

**Tabella 5 Variabili che influenzano il verificarsi di eventi CV**

		OR aggiustato	CI Wald (95%)
Gruppi di non aderenza <sup>a</sup>	fortemente non aderenti	1,19	1,15-1,23
	leggermente non aderenti	1,25	1,21-1,30
	aderenza altamente variabile	1,69	1,62-1,77
Maschi <sup>b</sup>		1,39	1,35-1,43
Età	50-65	1,30	1,20-1,41
	65-80	2,04	1,88-2,20
	>80	2,78	2,56-3,03
Precedente evento CV <sup>d</sup>		2,54	2,46-2,62
Diabete <sup>e</sup>		1,36	1,31-1,40
Angina, ipertensione, scompenso cardiaco <sup>f</sup>		2,77	2,65-2,89
Trombosi <sup>g</sup>		1,87	1,81-1,93

<sup>a</sup> riferimento: soggetti aderenti;

<sup>b</sup> riferimento: femmine;

<sup>c</sup> riferimento: <50 anni;

<sup>d</sup> riferimento: soggetti senza precedenti eventi CV;

<sup>e</sup> riferimento : soggetti senza prescrizione di farmaci antidiabetici

<sup>f</sup> riferimento: soggetti senza prescrizione di farmaci per l'angina, l'ipertensione o lo scompenso cardiaco;

<sup>g</sup> riferimento: soggetti senza prescrizione di farmaci antitrombotici.

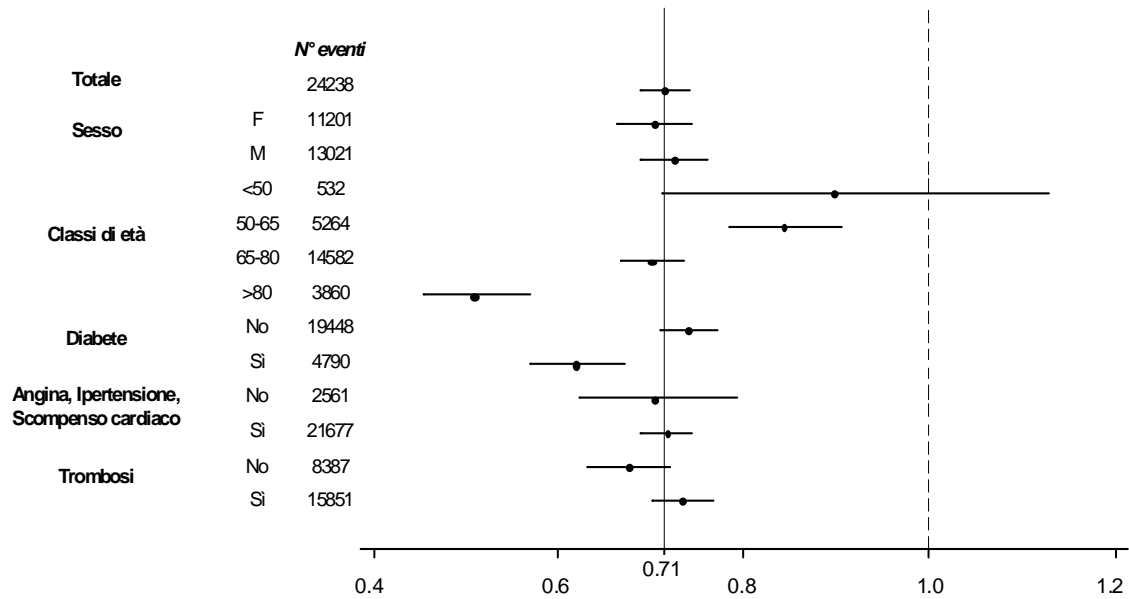
**Eventi cardiovascolari e aderenza al trattamento.** Dall'analisi è emerso che l'aderenza al trattamento protegge dall'insorgenza di un evento CV ( $OR_{adj}=0,68$ , IC 95%: 0,658 - 0,699). Distinguendo tra i pazienti che assumono statine per prevenzione primaria da quelli che invece sono in prevenzione secondaria, si è evidenziato che l'aderenza al trattamento protegge maggiormente in questo ultimo gruppo ( $OR_{adj}=0,63$ ; IC 95%: 0,59 - 0,66 in prevenzione secondaria rispetto a  $OR_{adj}=0,71$ ; IC 95%: 0,68 - 0,74 in prevenzione primaria).

Per identificare gli eventuali sottogruppi di pazienti che beneficiano maggiormente da un trattamento continuativo con statine è stato necessario creare un modello stratificato e valutare l'associazione tra aderenza ed eventi nei diversi strati della popolazione. Tale analisi ha mostrato che i pazienti aderenti al trattamento hanno un rischio inferiore di manifestare un evento CV a prescindere dalla presenza di qualsiasi fattore di rischio (Figura 3). L'unica eccezione è stata riscontrata nel gruppo di pazienti più giovani (con età < 50 anni), sia in prevenzione primaria sia in secondaria, per i quali l'intervallo di confidenza comprende l'unità. Inoltre, per i soggetti con più di 80 anni, sia in prevenzione primaria sia secondaria e per i

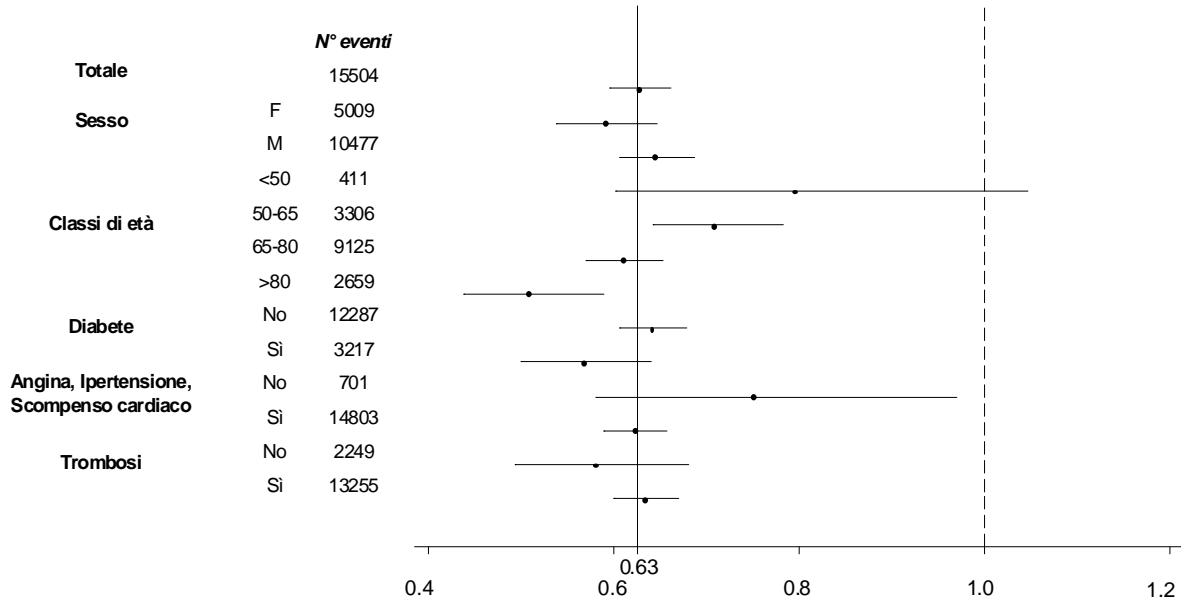
soggetti con diabete in prevenzione primaria, l'associazione tra aderenza e riduzione degli eventi CV è maggiore rispetto agli altri gruppi.

**Figura 3** Influenza dell'aderenza al trattamento con statine sugli eventi CV, stratificando in base ai fattori di rischio (A - prevenzione primaria; B - prevenzione secondaria)

**A**



**B**



### **Limiti dello studio**

Lo studio descritto è basato su database amministrativi, pertanto presenta i limiti intrinseci di queste fonti di dati: non è possibile risalire al valore di colesterolo dei pazienti ed è possibile che siano stati erroneamente considerati in prevenzione primaria soggetti che avevano avuto un evento CV in un periodo antecedente i 2 anni considerati. Inoltre, poiché è stato utilizzato un database di tutti i farmaci rimborsati dal SSN, flusso AFT, è possibile che la coorte di utilizzatori di statine sia sottostimata, in quanto mancano coloro che ricevono il farmaco fuori dal regime di rimborsabilità. Infine, l'atteggiamento di ciascun paziente verso la propria condizione di salute potrebbe costituire un fattore di confondimento dell'analisi: coloro che sono più "attenti" alla propria salute, infatti, da una parte potrebbero essere più aderenti alla terapia con statine e dall'altra attuare anche altre misure preventive degli eventi CV che di per sé riducono il rischio (dieta, esercizio fisico, fumo, ecc). Questo fenomeno viene comunemente indicato con "healthy adherer effect" (traducibile come "effetto di chi bada alla propria salute"), ed è difficile da quantificare, come già riportato da diversi autori [14,10].

### **Vantaggi dello studio**

Il presente studio offre un'immagine della reale condizione di impiego delle statine, senza i vincoli imposti dai criteri di inclusione ed esclusione dei trial. Inoltre, lo studio ha preso in considerazione una finestra temporale sufficientemente ampia (3 anni) da permettere l'osservazione dell'evento CV. Altri punti di forza del presente studio sono rappresentati dal fatto di aver incluso pazienti sia incidenti sia prevalenti per trattamenti e di aver analizzato tutti gli eventi cerebro-cardiovascolari.

## Trasferibilità nella pratica clinica

Di seguito vengono discussi i risultati emersi dallo studio e la loro trasferibilità nella pratica clinica e nelle decisioni delle autorità regolatorie. Nello specifico saranno definiti quali sono gli aspetti potenzialmente migliorabili in termini di assistenza farmaceutica per l'utilizzo delle statine sul territorio regionale.

### Trattamento con statine: chi le riceve vs chi ha dimostrato di beneficiarne

Dalla descrizione delle caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di pazienti analizzata emerge che esistono ampie differenze tra la popolazione oggetto dei trial e quella che riceve statine nella reale pratica clinica. Ciò comporta che su un'importante quota di pazienti in trattamento con statine non si possiedano dati attendibili di efficacia e di sicurezza.

Le principali differenze tra la coorte di pazienti analizzata e la popolazione selezionata nei trial sono le seguenti:

1) Nella coorte analizzata, le statine erano utilizzate per il 75% dei casi in prevenzione primaria, ossia una popolazione che ha un rischio più basso di evento e pertanto un beneficio molto più limitato rispetto ai pazienti in prevenzione secondaria. Al contrario, i trial clinici hanno fornito evidenze meno robuste sull'utilità delle statine in prevenzione primaria rispetto alla prevenzione secondaria.

2) L'11% dei pazienti analizzati aveva un'età superiore a 80 anni, popolazione che molto raramente è oggetto di trial clinici e nella quale i rischi da statine possono essere anche superiori rispetto al beneficio atteso a lungo termine. Se da un lato non sarebbe corretto raccomandare di interrompere il trattamento in coloro che assumono il farmaco già da anni, sicuramente non è opportuno iniziare la terapia con statine nei grandi anziani, se non in casi rari.

3) Uomini e donne erano rappresentati in egual misura nella coorte di studio, mentre le evidenze dai trial mostrano che i primi presentano un rischio cardiovascolare superiore (considerato anche dalle carte di rischio italiane [www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it) e dalla nota 13) e traggono pertanto un maggior beneficio dal trattamento con statine. Va precisato che le donne non sono adeguatamente rappresentate in tutti gli studi e in alcuni di questi, addirittura, sono presenti solo soggetti maschi.

Nel complesso, quindi, la nostra coorte includeva un gruppo molto ampio di donne, non diabetiche e in prevenzione primaria (46.237 pazienti, il 34% della coorte di studio), che

sicuramente hanno un beneficio molto più limitato dal trattamento con statine e sulle quali occorre valutare adeguatamente l'appropriatezza d'uso di questi farmaci anche in termini di politica sanitaria.

### **I benefici dell'aderenza**

Dallo studio condotto emerge che una copertura adeguata (superiore all'80%), garantisce una maggiore protezione nei confronti degli eventi cardiovascolari. Tale beneficio è stato quantificato con una riduzione del 30% del rischio, che significa evitare un evento CV ogni 3, semplicemente controllando l'aderenza al trattamento del paziente.

Dall'analisi stratificata in apparenza sembra che gli ultraottantenni traggano un maggior beneficio da un trattamento aderente. In realtà, occorre considerare che i pazienti giunti a questa età sono forse quelli con un minor rischio di eventi cardiovascolari. È emerso, inoltre, che le fasce d'età più giovani sembrano beneficiare in misura minore dell'aderenza alla terapia. Tale dato va però interpretato anche considerando che i pazienti più giovani che assumono statine, probabilmente sono anche quelli affetti da una più grave forma di malattia e pertanto a maggior rischio di evento CV.

Dai dati di questo studio appare chiaro che l'aderenza alla terapia è protettiva nei confronti sia del primo evento CV, sia per un successivo a prescindere dalle caratteristiche del paziente e dai fattori di rischio.

### **Migliorare l'appropriatezza e monitorare l'aderenza alla terapia**

Lo studio condotto mostra come la tipologia dei pazienti a cui viene prescritta una terapia con statine nella pratica clinica non corrisponde a quella selezionata per i trial clinici. Per un uso appropriato delle statine sarebbe necessario utilizzare più strettamente i criteri prescrittivi basati sulle evidenze (nota AIFA n. 13 e documenti di approfondimento CRF-RER) e, al tempo stesso, tenere conto della attitudine all'aderenza del singolo paziente.

Dallo studio emerge con chiarezza che nel momento in cui si intraprende la terapia diventa di fondamentale importanza monitorare l'aderenza al trattamento a prescindere dalle caratteristiche del paziente e dai suoi fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto, **sia il medico sia il paziente dovrebbero essere a conoscenza del fatto che un trattamento con statine, preventivo di un evento CV, è tale solo se il farmaco viene assunto in maniera continuativa.** In caso contrario, i rischi del trattamento non sarebbero bilanciati da un adeguato beneficio. Quindi un trattamento "spot" o saltuario con statine non offrirebbe alcun beneficio ma esporrebbe il paziente ai rischi intrinsecamente connessi al farmaco.

Dai dati di questo studio appare evidente che i pazienti fortemente non aderenti (il 30% della coorte) presentano un'incidenza di eventi cardiovascolari poco superiore agli aderenti, pertanto è presumibile che in questo gruppo siano contenuti numerosi soggetti a basso rischio, forse trattati impropriamente con statine. Per molti di questi, probabilmente non sarebbe necessario uno sforzo per migliorare l'aderenza, bensì si potrebbe considerare questa percentuale come un obiettivo di riduzione futura di pazienti reclutati al trattamento con statine. Diversamente, sarebbero opportuni sforzi per migliorare l'aderenza dei pazienti risultati leggermente non aderenti (28%) o con un livello di aderenza molto variabile (13%), in quanto questi hanno mostrato un maggior rischio di eventi cardiovascolari rispetto a pazienti aderenti al trattamento.

**In conclusione, è necessario attuare innanzitutto un'attenta selezione dei pazienti prima dell'inizio del trattamento con statine e, successivamente, mettere in atto strategie per favorire la cooperazione tra medici e pazienti per raggiungere un livello di aderenza adeguato e quindi di protezione verso il rischio di eventi CV.**

## Bibliografia

1. Ward S, Lloyd JM, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, Yeo W, Payne N. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-iv.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB, Jr., Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Jr., Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 720-32.
3. Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? *Lancet* 2007; %20;369: 168-9.
4. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, de Craen AJ, Knopp RH, Nakamura H, Ridker P, van Domburg R, Deckers JW. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338:b2376. doi: 10.1136/bmj.b2376.: b2376.
5. Psaty BM. Drug therapies for the primary prevention of cardiovascular events: trials and errors: 2009 Ancel Keys memorial lecture. *Circulation* 2010; 121: 940-5.
6. McElduff P, Jaefarnezhad M, Durrington PN. American, British and European recommendations for statins in the primary prevention of cardiovascular disease applied to British men studied prospectively. *Heart* 2006; 92: 1213-8.
7. Poluzzi E, Strahinja P, Lanzoni M, Vargiu A, Silvani MC, Motola D, Gaddi A, Vaccheri A, Montanaro N. Adherence to statin therapy and patients' cardiovascular risk: a pharmacoepidemiological study in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 425-32.
8. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999; 160: 41-6.
9. Benner JS, Pollack MF, Smith TW, Bullano MF, Willey VJ, Williams SA. Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62: 1468-75.

10. Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 260-8.
11. Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 2010; 32: 300-10.
12. Perreault S, Dragomir A, Blais L, Berard A, Lalonde L, White M, Pilon D. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 1013-24.
13. Perreault S, Elia L, Dragomir A, Cote R, Blais L, Berard A, Lalonde L. Effect of statin adherence on cerebrovascular disease in primary prevention. *Am J Med* 2009; 122: 647-55.
14. Dragomir A, Cote R, White M, Lalonde L, Blais L, Berard A, Perreault S. Relationship between Adherence Level to Statins, Clinical Issues and Health-Care Costs in Real-Life Clinical Setting. *Value Health* 2009; 13: 87-94.