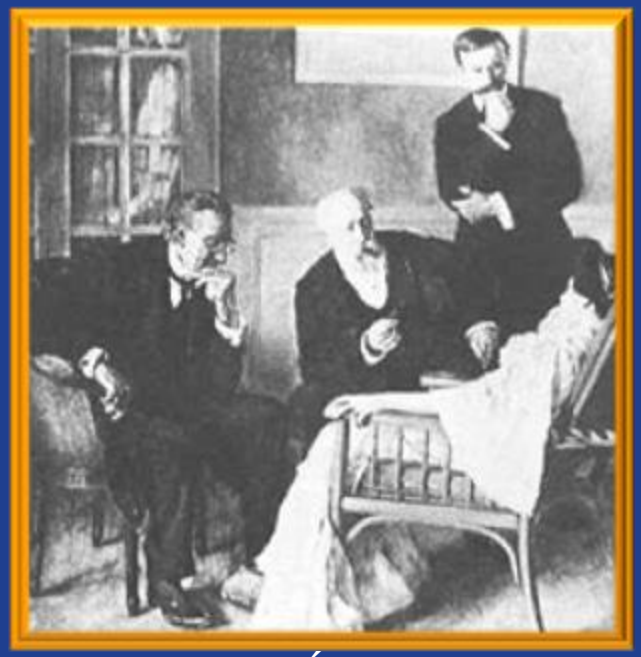


Il "Consulto" di *Ésprit Blanche*, 1839

"L'ADERENZA ALLA TERAPIA E L'ESEMPIO DELLE STATINE"

Claudio Di Veroli MD

ex-Docente di Nefrologia («Sapienza» Università di Roma)

Centro dell'Ipertensione e delle Malattie Metaboliche e Renali
Casa di Cura «San Domenico» - Roma

LE DEFINIZIONI E LE PROBLEMATICHE DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA

ADERENZA ALLA TERAPIA: LE DEFINIZIONI

- **Secondo la definizione dell'OMS, l'aderenza ad un determinato trattamento medico è *"il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante".***

- **Tale concetto riguarda tanto le prescrizioni farmacologiche, che quelle relative alla dieta e allo stile di vita.**

- **La misurazione obiettiva di questo fenomeno risulta difficile, sia nella pratica clinica, sia nella ricerca clinica. Oggi vi sono più tentativi di oggettivare questo parametro.**

Sabate E, ed, Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva, WHO, 2003

UN PO' DI STORIA: COMPLIANCE, ADERENZA, CONCORDANZA

- Il termine *Compliance*, preferito fino alla fine degli anni '90, implica *un'asimmetria decisionale* tra il medico, che pone indicazione al trattamento, ed il paziente, che deve attenersi alle prescrizioni.

- Il termine *Aderenza* è invece ritenuto più corretto e privo di connotazioni paternalistiche, in quanto sottolinea il ruolo attivo del paziente e la sua partecipazione al trattamento.

- Esiste un terzo termine, ancora poco usato, *Concordanza*, basato sul concetto che l'alleanza terapeutica tra medico e paziente è un processo di negoziazione, che nasce nel rispetto delle esigenze di entrambi.

Patel MX, David AS: Medication adherence: predictive factors and enhancement strategies. Psychiatry 2004; 10:41-45

ADERENZA:
UN COMPORTAMENTO INDIVIDUALE

- L'aderenza alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un *comportamento individuale* che comprende due aspetti importanti:
  - ✓ Assunzione dei farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico prescrittore (posologia corretta);
  - ✓ Persistenza terapeutica, ossia prosecuzione della cura per il periodo di tempo consigliato dal medico.

- I due aspetti possono essere disgiunti. Il paziente può essere persistente (prosegue la cura nel tempo), ma non-aderente (assume meno farmaco del dovuto).

Sabate E, ed, Adherence to long term therapies: evidence for action. Geneva, WHO, 2003

GLI OSTACOLI
PER UNA BUONA ADERENZA TERAPEUTICA

SISTEMA SANITARIO	MEDICI	PAZIENTI
Assenza di strumenti efficaci di intervento individuale (come le motivazioni)	Limitata conoscenza delle Linee Guida	Limitata consapevolezza e conoscenza della malattia
Assenza di *counseling*	Limitata esperienza clinica	Difficoltà ad accettare terapie croniche
Risorse inadeguate in termini di personale	Incapacità di gestire correttamente il rapporto con i pazienti	Difficoltà e riluttanza a cambiare lo stile di vita
Sostegno finanziario limitato	Limitata disponibilità di tempo	Difficoltà di accesso alle cure

Erhardt L, et al. Vascular Disease Prevention 2004;1:167–174
Cabana MD, et al. JAMA 1999;282:1458–1465

LE TIPOLOGIE DELLA NON-ADERENZA AL TRATTAMENTO

Non-Aderenza «intenzionale»

- Mancato rinnovo della prescrizione terapeutica per propria decisione, quindi *interruzione del trattamento.*
- Il paziente comprende cosa dovrebbe fare, ma decide diversamente per:
  - Convinzioni erronee circa la natura della malattia (causa, durata e complicanze).
  - Convinzioni erronee circa il valore delle terapie farmacologiche.
  - Paura dei possibili effetti collaterali e delle reazioni avverse da farmaci.

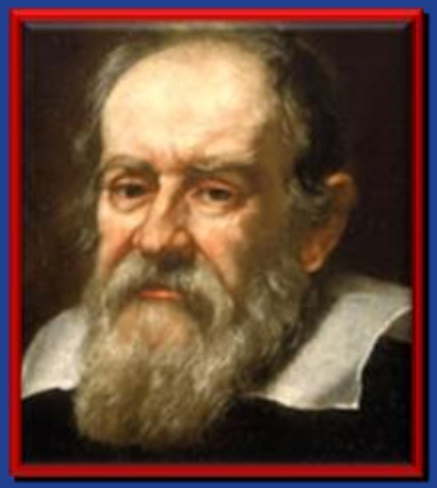
Non-Aderenza «non-intenzionale»

- Il paziente "vorrebbe" essere aderente alle prescrizioni, ma fattori contingenti glielo impediscono (occasionale o ricorrente "salto" di somministrazioni del farmaco), quindi *sottodosaggio del farmaco* (in genere meno del 70-80% della dose prescritta) per:
  - Scarsa qualità di comunicazione tra medico e paziente.
  - Il paziente non comprende completamente la necessità della cura.
  - Il paziente non è in grado di seguire le prescrizioni e dimentica di assumere il farmaco come prescritto.

Heidenreich PA. Patient adherence: the next frontier in quality improvement. Am J Med 2004
Horne R. et al. J Hum Hypertens 2001

LA NECESSITÀ DI COINVOLGERE IL PAZIENTE, OVVERO L'ALLEANZA MEDICO-PAZIENTE (CONCORDANZA)

Barrier PA et al. Mayo Clin Proc. 2003;78:211-4.



… che intesero per scientifico il rilevamento obbiettivo e matematicamente quantizzabile della realtà, basato su regole precise, stante l'ordine dell'Universo creato da Dio.

TENTATIVI DI MISURARE L'ADERENZA TERAPEUTICA

LA MISURA DELL'ADERENZA ALLA TERAPIA (WHO, 2000)

- La valutazione quantitativa ed obiettiva dell'Aderenza alla terapia, al di fuori del contesto dei *trial* clinici, risulta particolarmente complessa.

- Indice di Interruzione
  - Variabile continua, compresa tra lo 0% ed il 100%, che rappresenta la percentuale di pazienti che interrompe la cura in un precisato periodo di tempo (in genere un anno).
- Indice di Aderenza
  - Variabile continua, compresa tra lo 0% ed il 100%, che rappresenta la percentuale del farmaco prescritto che viene effettivamente assunta dal paziente in un periodo di tempo precisato (in genere un anno).
  - In genere si segue un approccio dicotomico. Il paziente è giudicato "aderente" se assume almeno il 70-80% del farmaco prescritto.

Caetano PA et al. Clin Ther 2006

RILEVAZIONE DEI DATI PER L'INDICE DI INTERRUZIONE

- **Per la rilevazione di questo indice si può ricorrere essenzialmente a due metodi:**
  1. **Analisi dei dati provenienti da *database* amministrativi, assicurativi o dei sistemi sanitari (verifica dell'effettivo rinnovo delle prescrizione, *prescription refilling*),**
  2. **Contatto diretto con i pazienti (intervista telefonica) e verifica presso i medici curanti.**

- **In caso di contatto diretto con il paziente è possibile risalire alle possibili cause che hanno motivato l'interruzione del trattamento, mentre i dati "amministrativi" non forniscono informazioni sulle ragioni della mancata aderenza.**

Kopjar B, et al. Am J Cardiol 2003
Colivicchi F, et al. Stroke 2007

RILEVAZIONE DEI DATI PER L'INDICE DI ADERENZA

- La valutazione di aderenza al trattamento viene effettuata in genere mediante l'intervista diretta del paziente, al quale viene chiesto quali farmaci assuma effettivamente e con quale posologia. Possono essere utilizzati anche i dati provenienti da *database* amministrativi, assicurativi o dei sistemi sanitari.

- Questo tipo di valutazione è soggettiva e condizionata dalla qualità del rapporto medico-paziente, con una possibile sovrastima del 20-30% della reale assunzione di farmaci.

- Si può comunque ricorrere ad alcuni strumenti standardizzati come il questionario/scala di Morisky.

Dunbar-Jacobs J, et al. J Clin Epidemiol 2001

MORISKY MEDICATION ADHERENCE SCALE

La scala di Morisky: le 4 domande

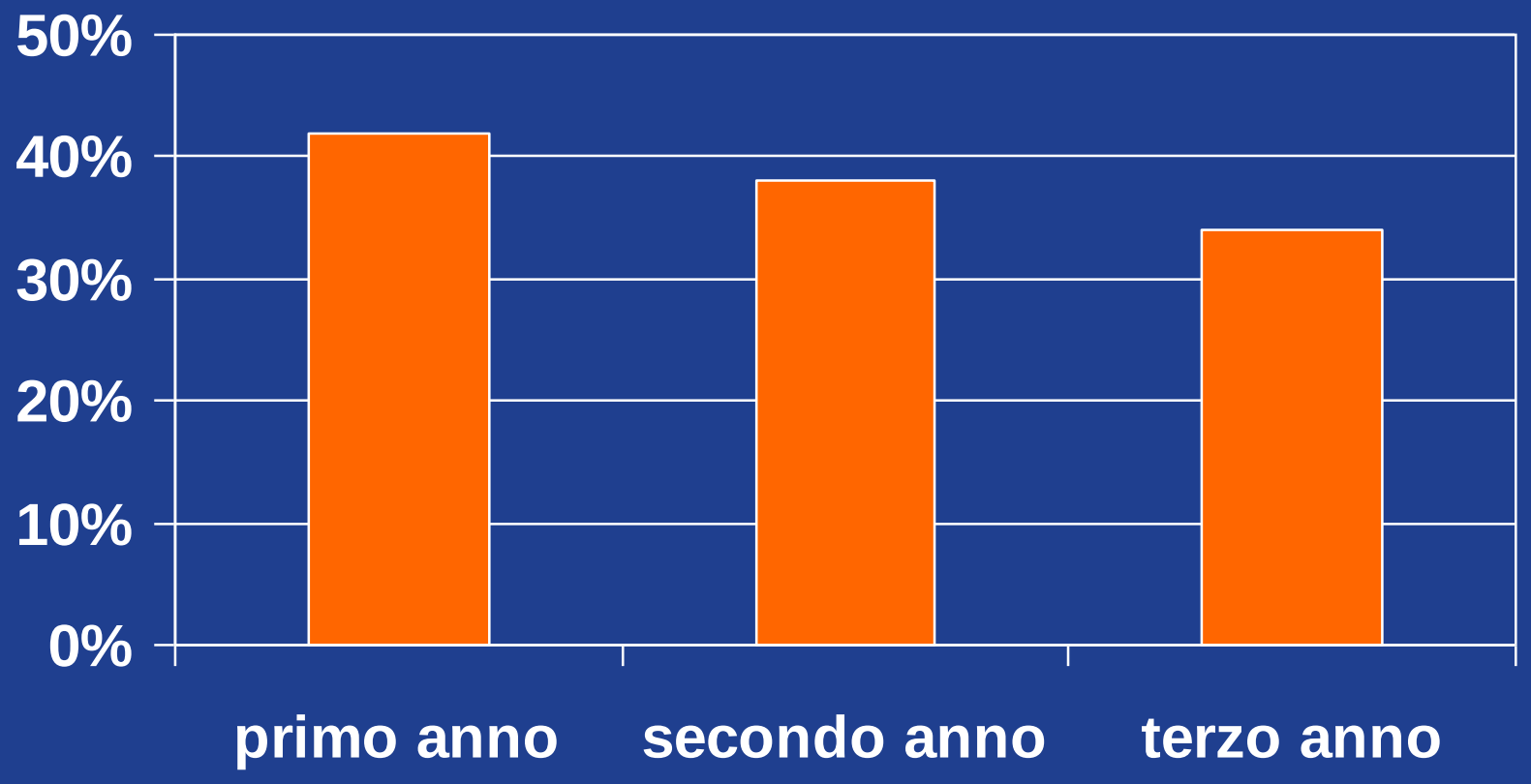
1. Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?
2. E' occasionalmente poco attento nell'assunzione dei farmaci ?
3. Quando si sente meglio, a volte interrompe la terapia?
4. Quando si sente peggio, a volte interrompe la terapia?

- Ogni risposta positiva ha un punteggio di 0 ed ogni negativa di 1.
- I pazienti con punteggio di 0-2 sono considerati non-aderenti; quelli con punteggio di 3-4 sono considerati aderenti.

Morisky DE, et al. Med Care. 1986

DIMENSIONI DEL FENOMENO: L'ESEMPIO DELLE STATINE

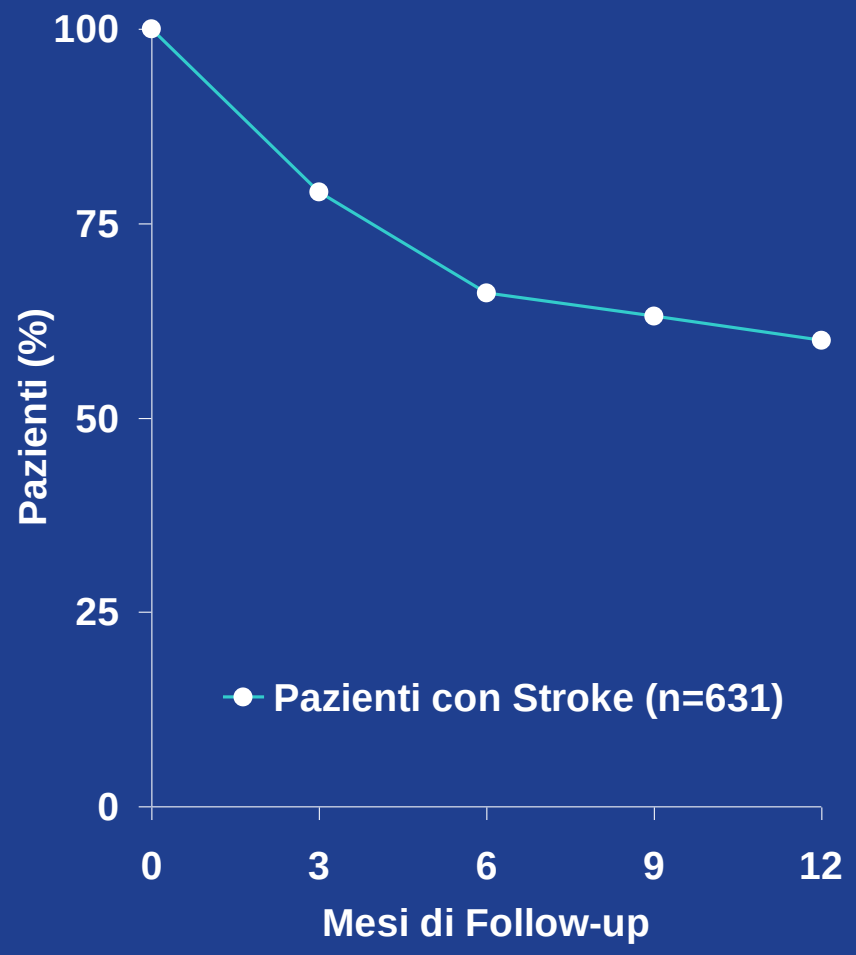
L'ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE TENDE A RIDURSI NEL TEMPO: L'ESEMPIO DELLA ASL DI RAVENNA



Percentuale di soggetti con adeguata copertura (terapia disponibile per almeno 300 giorni/anno)

Poluzzi E et al. Br J Clin Pharm 2007

INTERRUZIONE DELLA TERAPIA CON STATINE DOPO *ICTUS* ISCHEMICO

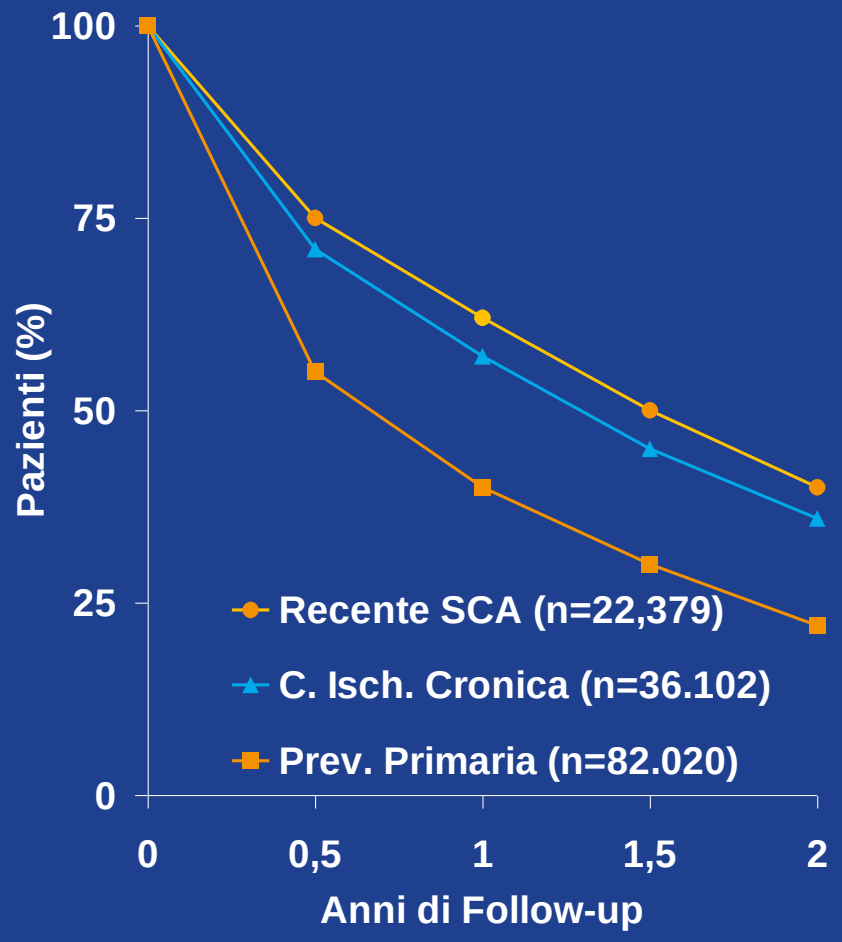


Predittori indipendenti di interruzione della terapia con statine

- Età avanzata (≥75 anni)
- Depressione post-ictale
- Sesso femminile

Colivicchi F, et al. Stroke 2007; 38:2652-2657

INTERRUZIONE DELLA TERAPIA CON STATINE NELLA PREVENZIONE PRIMARIA O SECONDARIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA



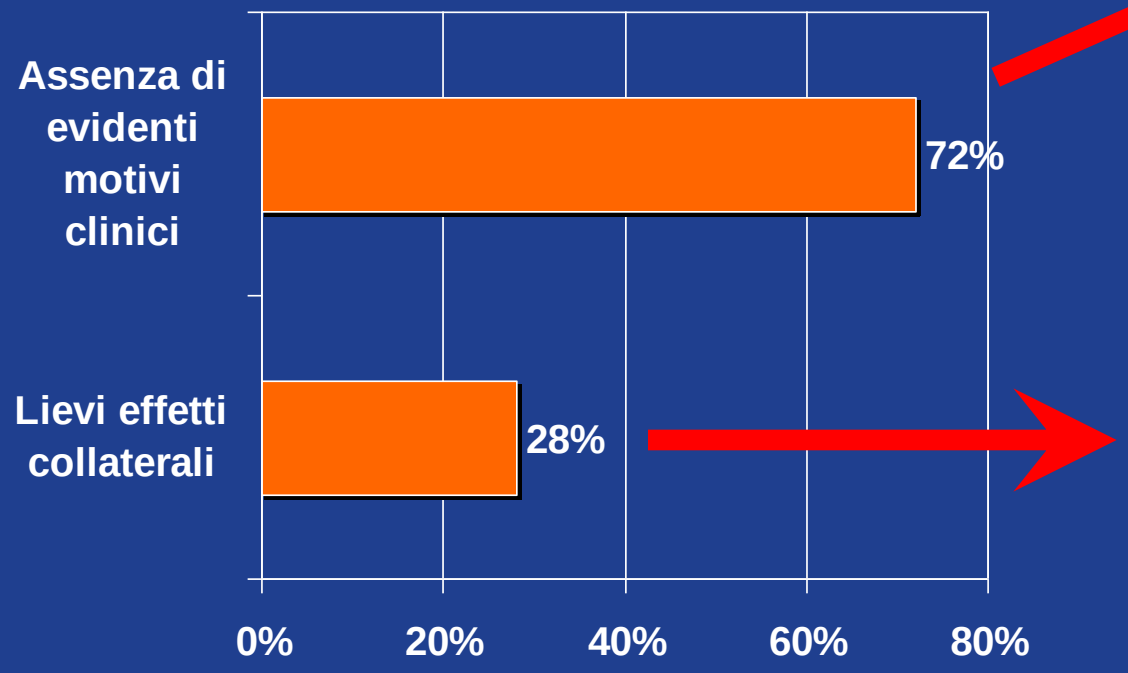
Predittori indipendenti di interruzione della terapia con statine

- Età avanzata (≥75 anni)
- Basso livello socio-economico
- Depressione o demenza
- Terapia con più di 10 farmaci
- Assenza di eventi acuti con ricovero nei precedenti 12 mesi.

SCA: Sindrome Coronarica Acuta

Jackevicius CA, et al. JAMA. 2002;288:462-467.
Benner JS, et al. JAMA. 2002;288:455-461.

CAUSE DI INTERRUZIONE DELLA TERAPIA CON STATINE RIFERITE DAI PAZIENTI

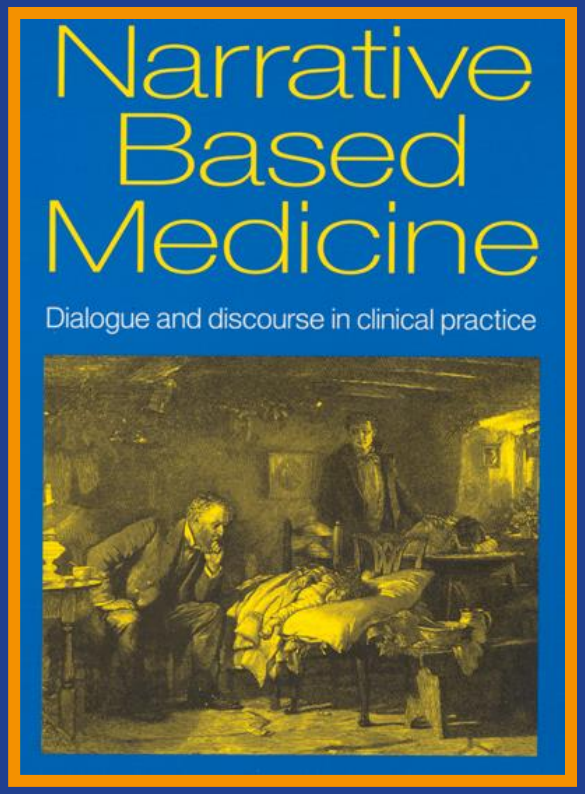


"TROPPE COMPRESSE"

EFFETTI COLLATERALI RIFERITI

- Dispepsia (52%)
- Astenia (18%)
- Cefalea (17%)
- Mialgie (11%)
- Incremento asintomatico delle transaminasi (1%)
- Incremento asintomatico del CK totale (1%)
- Assenza di reazioni avverse maggiori

Colivicchi F, et al. Stroke 2007



È una medicina che consente al paziente la libera narrazione della propria malattia (*illness*)

LA NON-ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE

LE LINEE GUIDA E LA NON-ADERENZA ALLE TERAPIE FARMACOLOGICHE

- Diversi studi dimostrano una chiara associazione tra Non-aderenza ed esiti clinici sfavorevoli (mortalità totale).
- Questo dato emerge chiaramente nei *trial* clinici e negli studi di osservazione (registri).
- Nei *trial* clinici anche l'aderenza alla terapia con placebo comporta una migliore prognosi.

→

- Sembra, quindi,esistere un profilo clinico di *"Healthy Adherer"*, soggetto che adotta un migliore stile di vita e presenta una migliore prognosi.
- L'aderenza potrebbe rappresentare quindi un "indicatore" dell'andamento complessivo del paziente.

Simpson S et al. BMJ 2006

EFFETTI PLEIOTROPICI DELLE STATINE

- Le statine hanno diversi effetti pleiotropici in aggiunta all'effetto ipocolesterolemizzante. Questi effetti potrebbero essere di aiuto al medico per migliorare l'aderenza terapeutica del paziente.

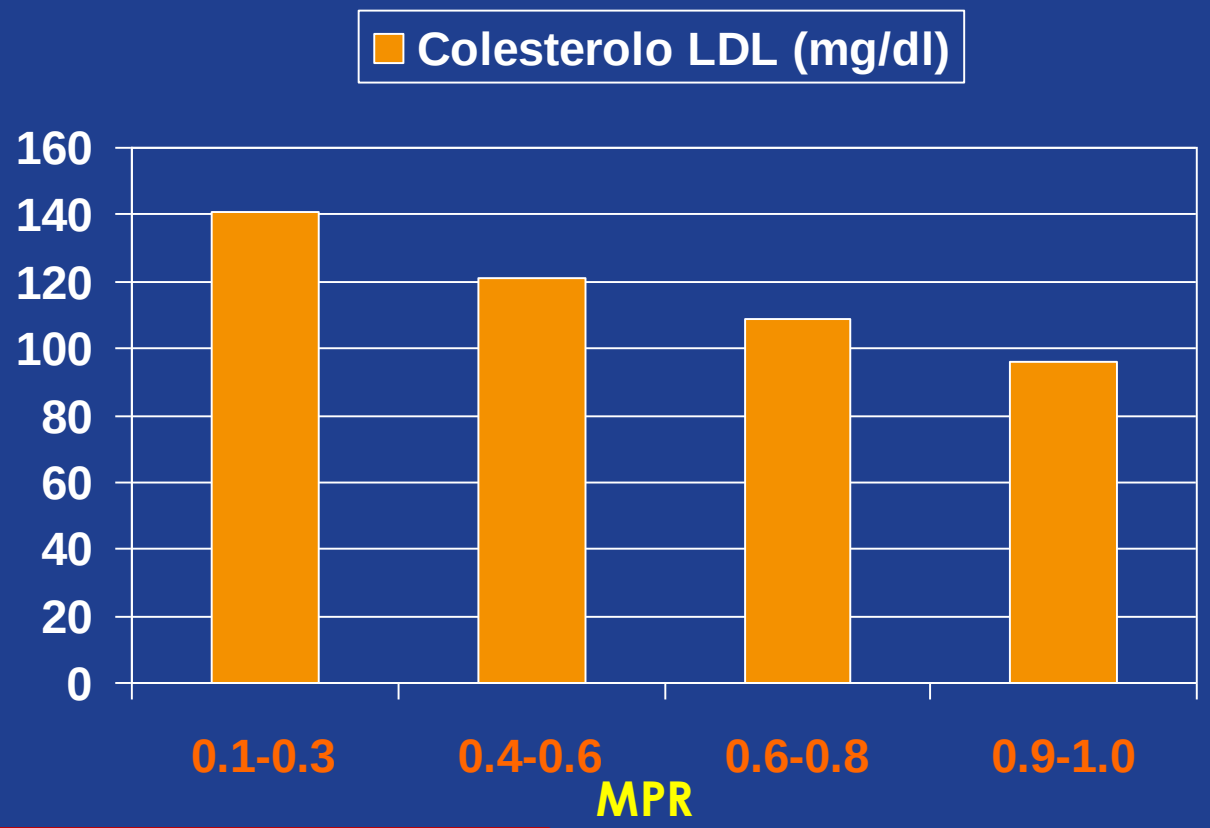
- Molti degli effetti pleiotropici si verificano in modo rapido ed *indipendente dalla riduzione del colesterolo LDL* e sono prontamente reversibili con la sospensione della statina.

I principali effetti pleiotropici delle statine:

- ✓ il miglioramento della funzione endoteliale e del flusso ematico,
- ✓ la diminuzione dell'ossidazione del colesterolo LDL,
- ✓ la stabilizzazione delle placche aterotrombotiche,
- ✓ l'inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce e dell'aggregazione piastrinica,
- ✓ la riduzione dell'infiammazione vasale.

RAPPORTO TRA ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE E PROFILO LIPIDICO IN SOGGETTI DIABETICI:

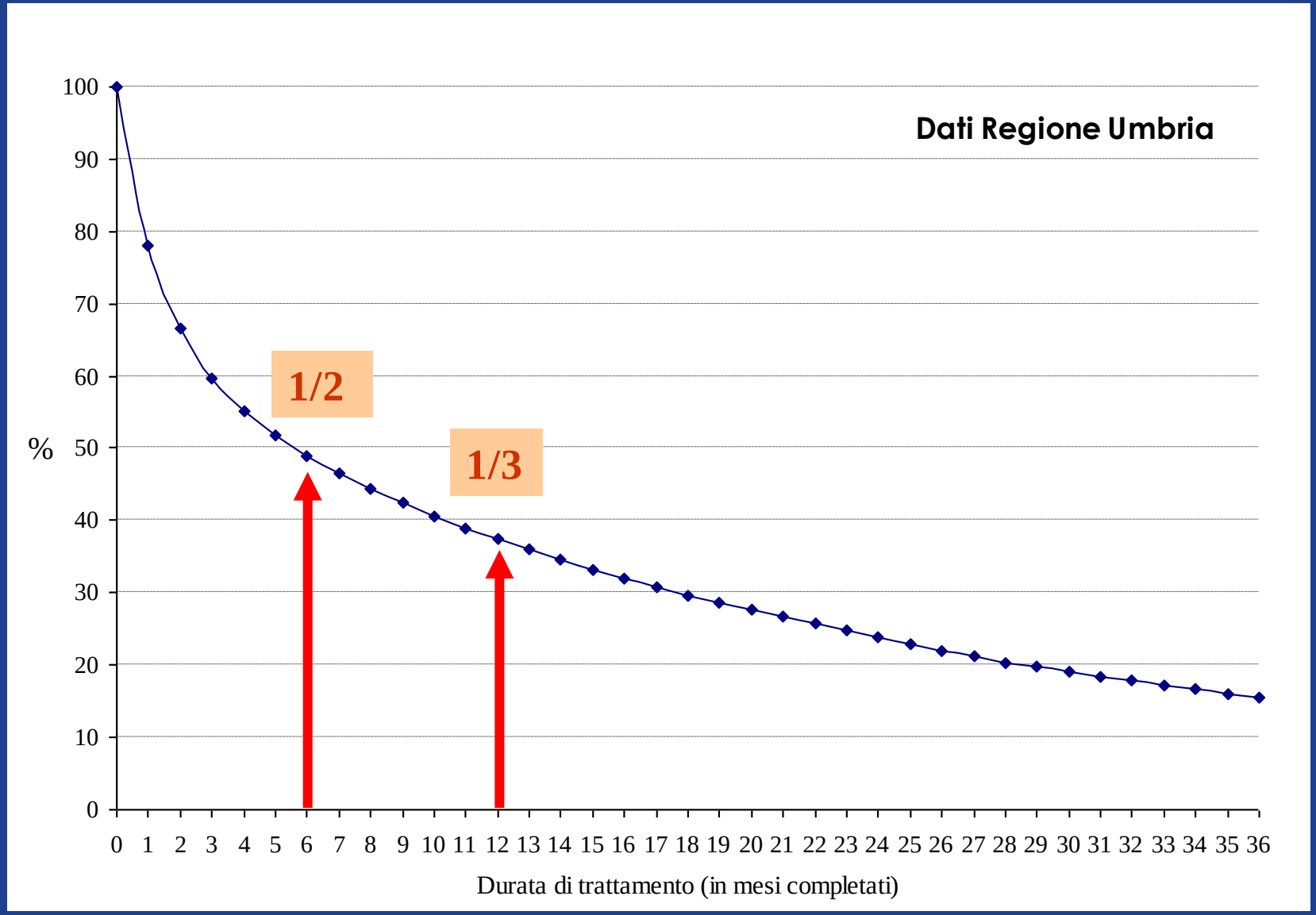
Ad una maggiore Aderenza corrispondono livelli più bassi di Colesterolo LDL



MPR *(Medication Possession Ratio):* rapporto tra numero di giorni in cui il paziente ha avuto effettiva disponibilità del farmaco e giorni di osservazione (in genere un anno)

Parris E, et al Diabetes Care 28:595–599, 2005

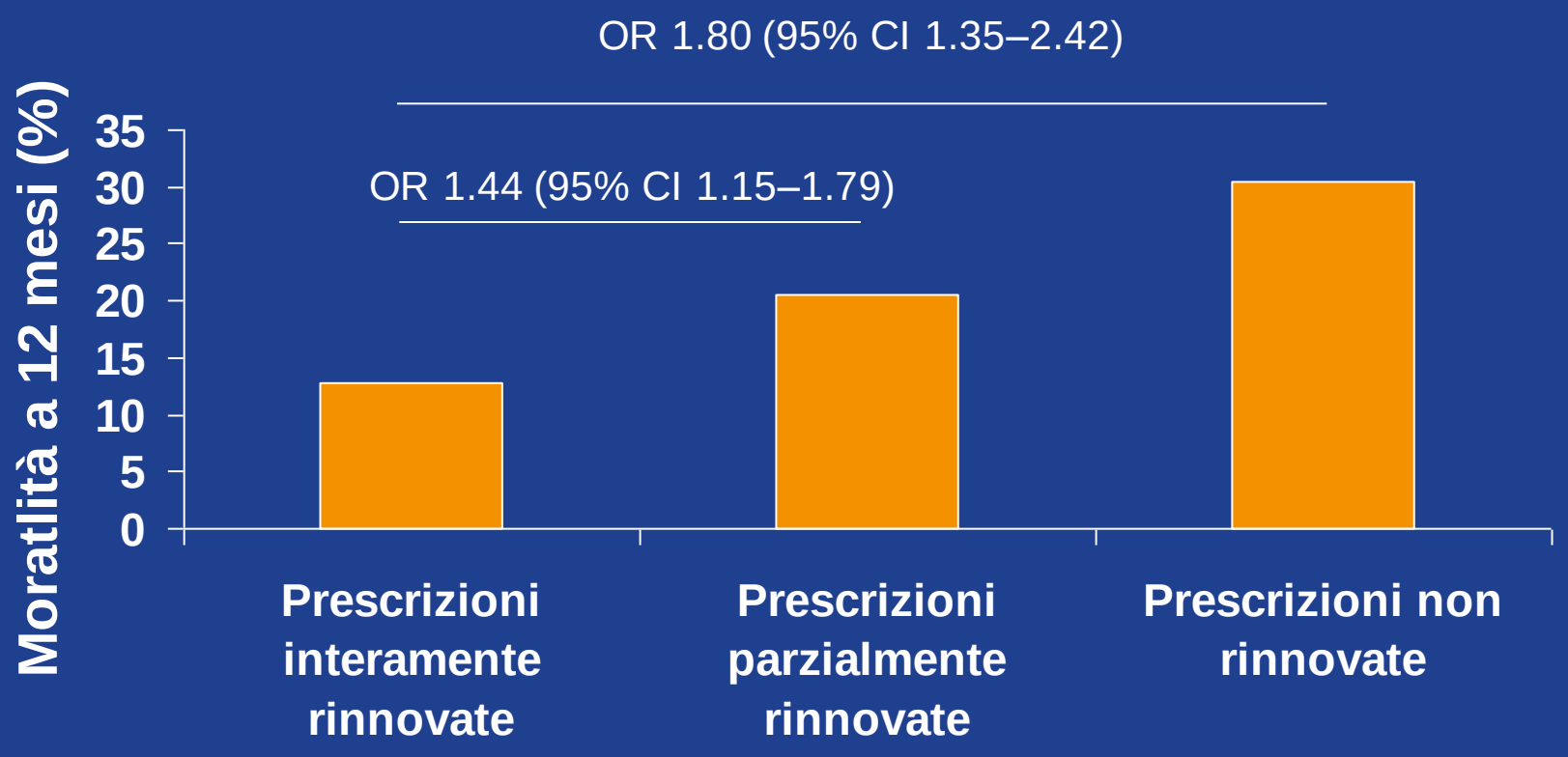
INTERRUZIONE DELLA TERAPIA CON STATINE



Eur J Clin Pharm 2003

LA "NON-ADERENZA PRIMARIA" DOPO IMA AUMENTA IL RISCHIO DI MORTE

Il 17.7% delle prescrizioni di farmaci raccomandati dalle Linee Guida non vengono rinnovate entro 120 giorni dalla dimissione ospedaliera



CI, confidence interval; OR, odds ratio

Jackevicius CA, et al. Circulation 2008;117:1028–1036

CONSIDERAZIONI FINALI

- È opportuno ricordare che l'aderenza alla terapia potrebbe rappresentare un interessante "indicatore" dell'andamento complessivo del paziente.
- Terapie di breve durata, o comunque non continuative, rappresentano interventi di efficacia protettiva di bassa efficacia.
- Negli U.S.A. una bassa aderenza terapeutica è considerata responsabile di una quota compresa tra 1/3 e 2/3 dei ricoveri correlati al trattamento farmacologico, con costi globali stimati in circa 100 miliardi di dollari annui (*Osterberg L et al, 2005*).
- I trattamenti cronici, come quelli con statine, possiedono un importante significato preventivo, soltanto se mantenuto nel tempo.
- D'altro canto, nel nostro esempio quando le statine sono assunte in modo corretto controllano sia la malattia coronarica, sia quella ictale, inducendo un calo del rischio cardiovascolare che oscilla tra il 30-40%.

L'arrivo del dottore: olio su tela, U.S.A. 1885

GRAZIE DELL'ATTENZIONE

c.diveroli21@gmail.com