

ADERENZA ALLA TERAPIA CON STATINE E RISCHIO DI ISCHEMIA MIOCARDICA NON FATALE NELLA PRATICA CLINICA CORRENTE

Valentino Conti^{1,2}

Alberico Catapano³, Emanuele Manfredi¹, Luca Merlini⁴,
Alma Lisa Rivolta², Lorenza Scotti¹, Giuseppe Mancina⁵, Giovanni Corrao¹

¹*Dipartimento di Statistica; Unità di Biostatistica ed Epidemiologia,
Università degli studi di Milano-Bicocca*

²*Centro Regionale di Farmacovigilanza, Regione Lombardia, Milano*

³*Dipartimento di Scienze Farmacologiche; Università degli Studi di Milano*

⁴*Unità Operativa Servizi Sanitari Territoriali, Regione Lombardia, Milano*

⁵*Dipartimento di Medicina Clinica e Prevenzione; Università degli studi di Milano-Bicocca*

- Diversi studi clinici controllati e randomizzati hanno mostrato che il trattamento farmacologico con statine riduce la mortalità e l'incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti affetti da dislipidemia.
- Il massimo potenziale terapeutico sembra essere raggiunto dopo uno o due anni di trattamento continuativo*
- Tuttavia l'aderenza al trattamento nella pratica clinica corrente è diverso da quella mostrata in un contesto sperimentale.



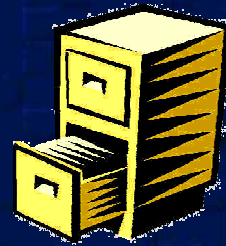
Valutare la relazione tra aderenza alla terapia farmacologica con statine ed il rischio di ischemia miocardica in prevenzione primaria nella pratica clinica corrente utilizzando i database amministrativi.

*Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2003;**326**:1423

Fonte dei dati

Database amministrativi della Regione Lombardia includono:

- Prescrizioni Farmaceutiche
- Archivio delle Schede Dimissioni Ospedaliere
- Anagrafe della popolazione assistita



Attraverso il linkage di questi database, tramite il codice identificativo univoco ed anonimizzato per ogni paziente, è possibile ricostruire la storia sanitaria di ogni assistito residente in regione.

Reclutamento della coorte dei trattati

età >18 anni con almeno una prescrizione di
statina nel biennio 2002-2003

576.512

Reclutamento della coorte dei trattati

età >18 anni con almeno una prescrizione di statina nel biennio 2002-2003

576.512

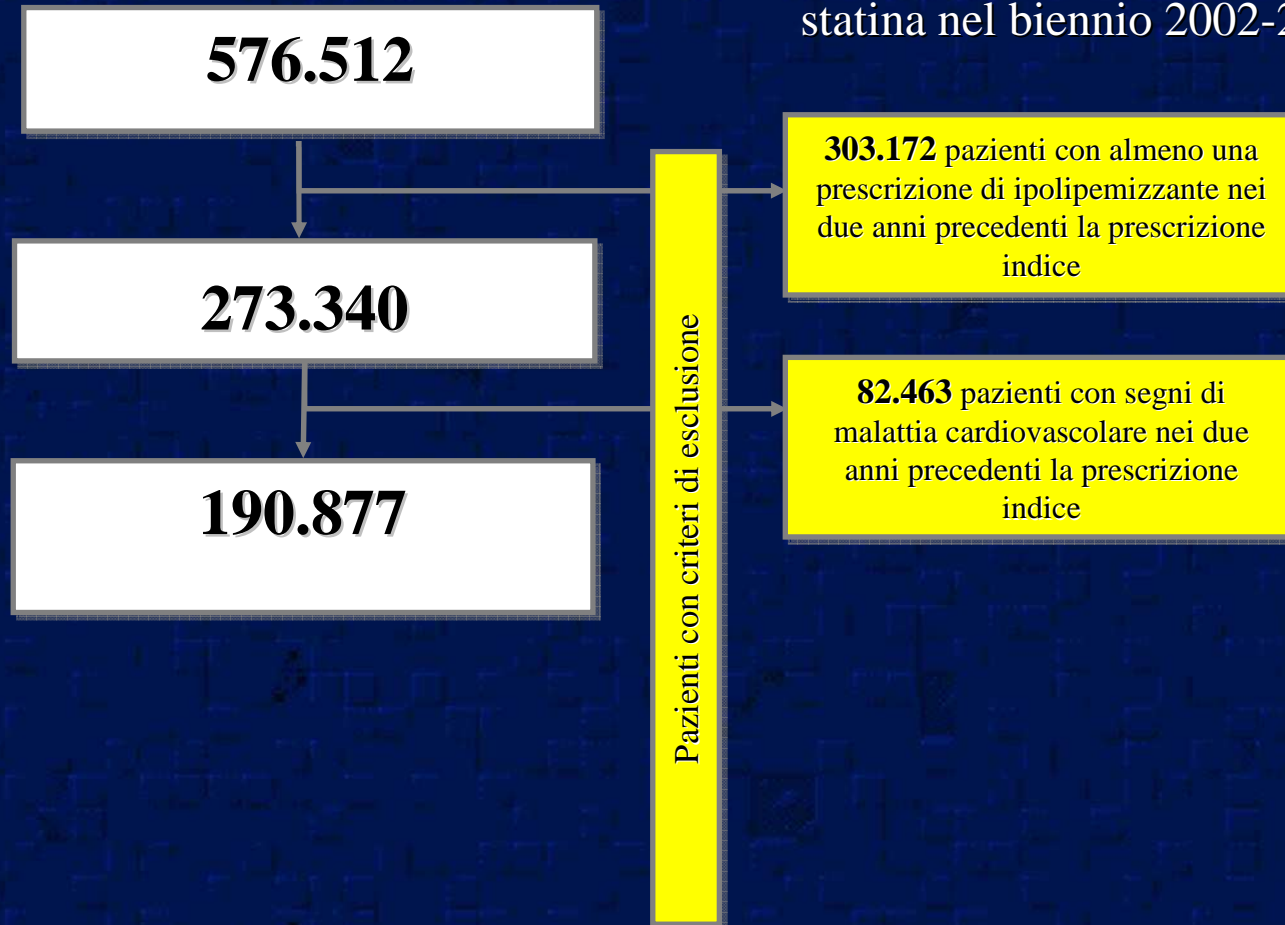
273.340

Pazienti con criteri di esclusione

303.172 pazienti con almeno una prescrizione di ipolipemizzante nei due anni precedenti la prescrizione indice

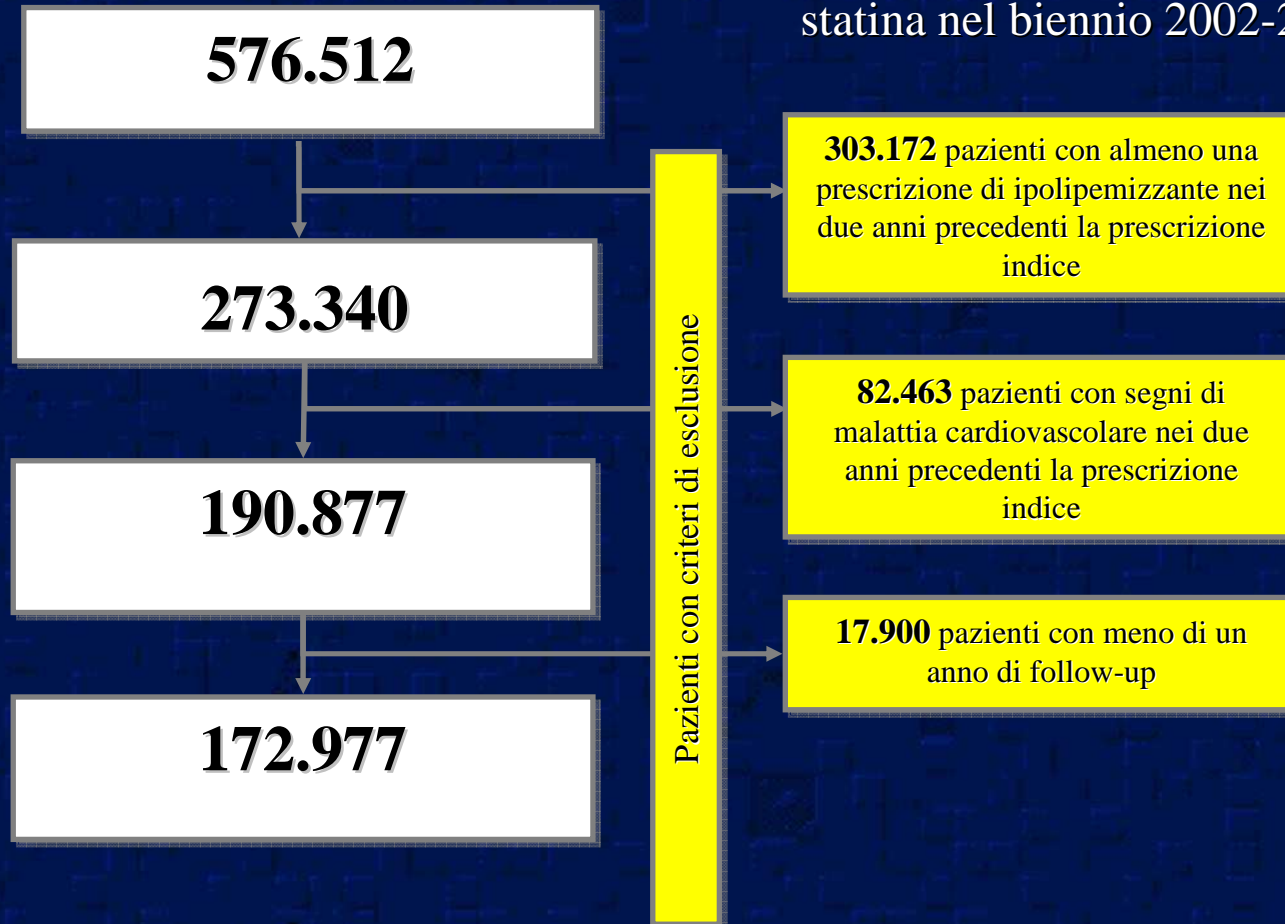
Reclutamento della coorte dei trattati

età >18 anni con almeno una prescrizione di statina nel biennio 2002-2003



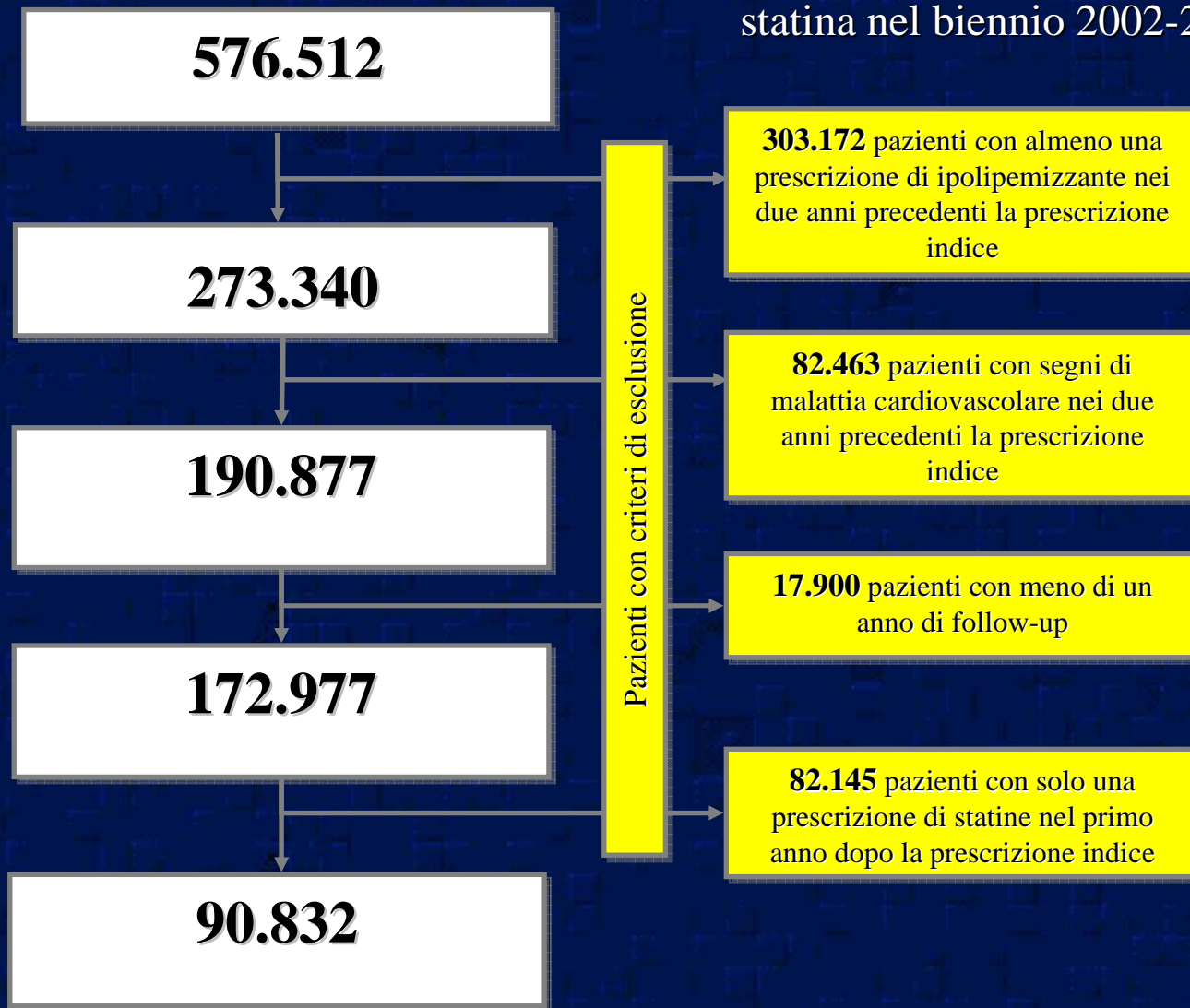
Reclutamento della coorte dei trattati

età >18 anni con almeno una prescrizione di statina nel biennio 2002-2003

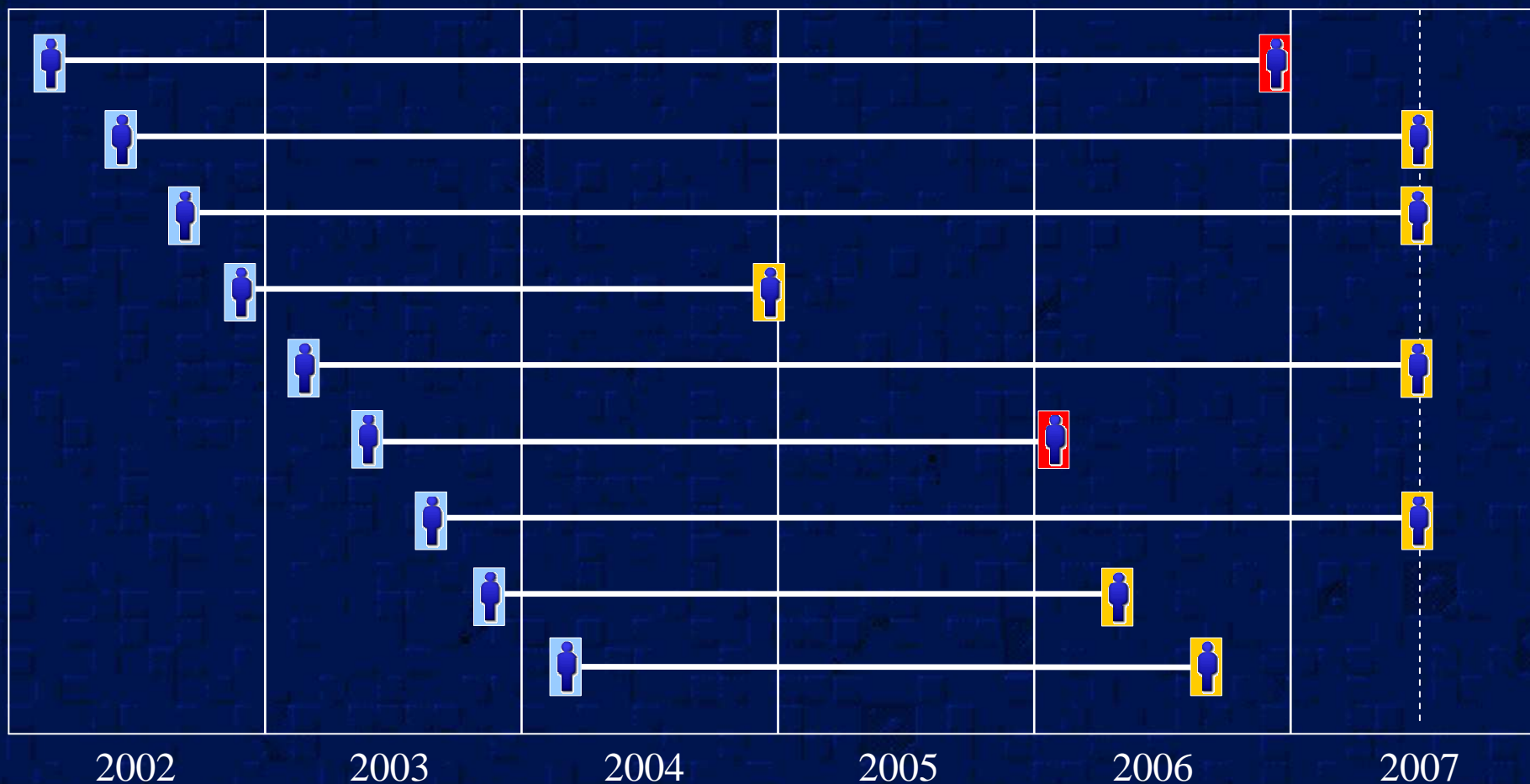


Reclutamento della coorte dei trattati

età >18 anni con almeno una prescrizione di statina nel biennio 2002-2003



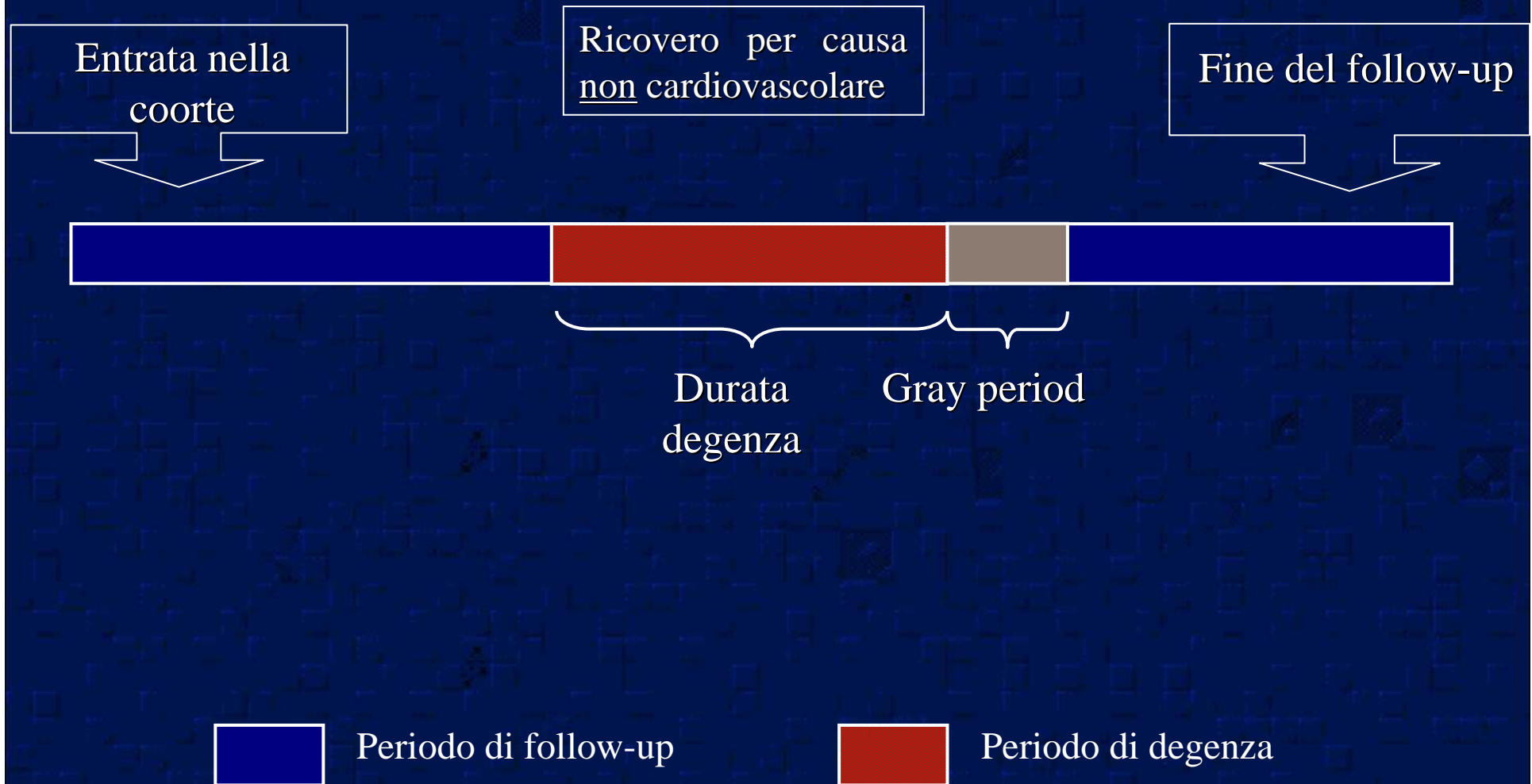
Definizione del periodo di osservazione



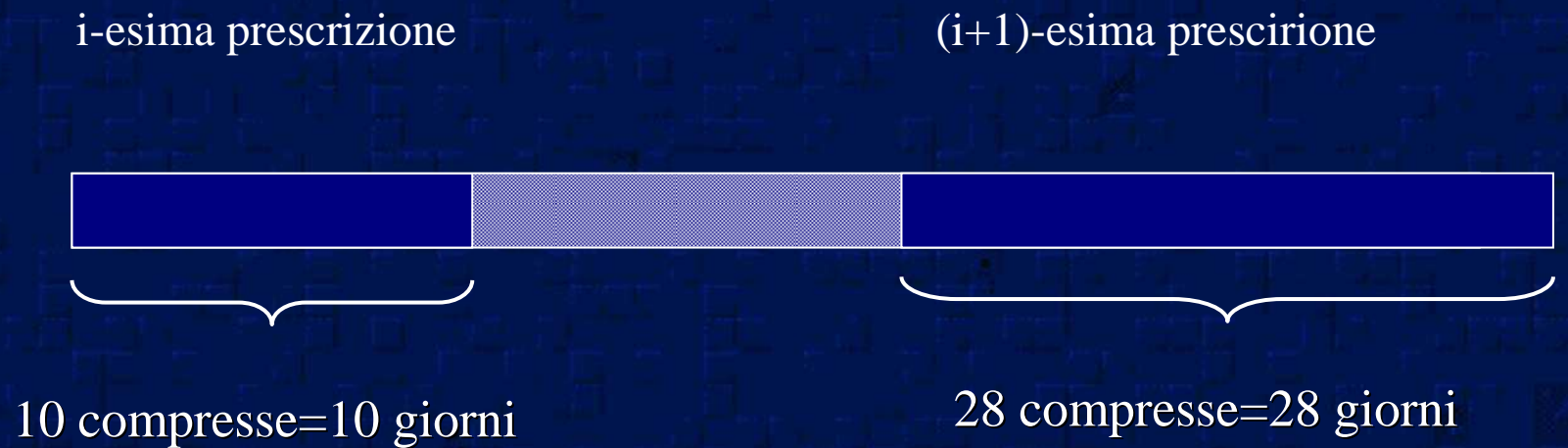
 Ricovero per ischemia miocardica - IHD (criteri ICD9 definiti dal progetto WHO-MONICA)

 Uscita per altra causa: ricovero cardiovascolare diverso da IHD, morte, emigrazione o fine del follow-up (30 giugno 2007)

Aggiustamento del periodo di osservazione



Definizione dell'esposizione alle statine



Giorni di esposizione



Giorni di non esposizione

Misura di esposizione: Proportion of Days Covered

$$PDC = \frac{\text{giorni esposizione}}{\text{giorni osservazione}} * 100$$

Quattro livelli di aderenza:

- **molto bassa** (PDC $\leq 25\%$)
 - **bassa** ($25 < PDC \leq 50\%$)
 - **media** ($50 < PDC \leq 75\%$)
 - **alta** (PDC $> 75\%$)

Analisi Statistica

- La relazione tra diversi livelli di aderenza alle statine e rischio di ospedalizzazione per ischemia è stata valutata mediante gli Hazard Ratio stimati interpolando un modello di regressione Cox.
- La variabile d'interesse è l'aderenza misurata tramite i 4 livelli di PDC. Poiché la copertura cambia durante il periodo di osservazione è stata inclusa nel modello come *variabile tempo-dipendente*.
- L'analisi Statistica condotta tramite il software *S.A.S. 9.1*

Risultati

- Mesi-persona di follow-up: 4.368.161
- Mesi-persona di copertura: 2.040.480 (44%)
- Eventi di IHD: 1.480 (TI 38/10.000 anni persona)

Risultati

Hazard Ratio (intervallo di confidenza 95%)

Livello di aderenza	Numero di pazienti	Hazard Ratio (intervallo di confidenza 95%)		
		Modello grezzo [†]	Parzialmente aggiustato [†]	Totalmente aggiustato [†]
Molto basso	31.537 (34,7%)	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)
Basso	22.544 (24,8%)			
Medio	18.918 (20,8%)			
Alto	17.833 (19,6%)			

Trend test

[†] Stime non aggiustate (modello grezzo), aggiustate per età all'ingresso e genere (parzialmente aggiustato), ed aggiustate per età, genere, statina di prima scelta ed utilizzo di trattamenti concomitanti (totalmente aggiustato)

Risultati

	Numero di pazienti	Hazard Ratio (intervallo di confidenza 95%)		
		Modello grezzo [†]	Parzialmente aggiustato [†]	Totalmente aggiustato [†]
Livello di aderenza				
Molto basso	31.537 (34,7%)	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)
Basso	22.544 (24,8%)	0,86* (0,75-0,99)		
Medio	18.918 (20,8%)	0,90 (0,79-1,04)		
Alto	17.833 (19,6%)	0,97 (0,85-1,12)		
Trend test		0,9407		

[†] Stime non aggiustate (modello grezzo), aggiustate per età all'ingresso e genere (parzialmente aggiustato), ed aggiustate per età, genere, statina di prima scelta ed utilizzo di trattamenti concomitanti (totalmente aggiustato)

Risultati

	Numero di pazienti	Hazard Ratio (intervallo di confidenza 95%)		
		Modello grezzo [†]	Parzialmente aggiustato [†]	Totalmente aggiustato [†]
Livello di aderenza				
Molto basso	31.537 (34,7%)	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)
Basso	22.544 (24,8%)	0,86* (0,75-0,99)	0,86* (0,75-0,99)	
Medio	18.918 (20,8%)	0,90 (0,79-1,04)	0,86 (0,75-1,00)	
Alto	17.833 (19,6%)	0,97 (0,85-1,12)	0,91 (0,79-1,05)	
Trend test		0,9407	0,3203	

[†] Stime non aggiustate (modello grezzo), aggiustate per età all'ingresso e genere (parzialmente aggiustato), ed aggiustate per età, genere, statina di prima scelta ed utilizzo di trattamenti concomitanti (totalmente aggiustato)

Risultati

	Numero di pazienti	Hazard Ratio (intervallo di confidenza 95%)		
		Modello grezzo [†]	Parzialmente aggiustato [†]	Totalmente aggiustato [†]
Livello di aderenza				
Molto basso	31.537 (34,7%)	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)	1,00 (riferimento)
Basso	22.544 (24,8%)	0,86* (0,75-0,99)	0,86* (0,75-0,99)	0,85* (0,73-0,97)
Medio	18.918 (20,8%)	0,90 (0,79-1,04)	0,86 (0,75-1,00)	0,81* (0,71-0,94)
Alto	17.833 (19,6%)	0,97 (0,85-1,12)	0,91 (0,79-1,05)	0,81* (0,71-0,94)
Trend test		0,9407	0,3203	0,0083

[†] Stime non aggiustate (modello grezzo), aggiustate per età all'ingresso e genere (parzialmente aggiustato), ed aggiustate per età, genere, statina di prima scelta ed utilizzo di trattamenti concomitanti (totalmente aggiustato)

Conclusioni

- L'aderenza alla terapia farmacologica con statine è scarsa nella pratica clinica corrente: il 50% dei pazienti è trattato sporadicamente. Il 60% dei non sporadici ha una copertura bassa o molto bassa.
- L'analisi della relazione tra aderenza ed rischio di ischemia miocardica ha evidenziato quanto aumentare l'aderenza possa essere rilevante in sanità pubblica in quanto 1 evento ischemico su 5 sembra evitabile con un'aderenza medio-alta*

**in accordo con Perreaul et al. 2009 Eur J Clin Pharmacol 2009. 65: 1113-24*

Prospettive future

- Metodi che consentano un adeguato controllo dei confondenti non misurabili (es. Monte Carlo sensitivity analysis)
- Valutazione dell'impatto economico dei diversi livelli di aderenza alle statine attraverso un'analisi di costo-efficacia (si veda il poster della dottoressa Scotti relativo all'analisi di costo-efficacia su utilizzo di statine e rischio d'ischemia miocardica)
- É auspicabile che i database amministrativi diventino uno strumento sempre più utilizzato per la valutazione della compliance prescrittiva e del suo impatto sulla incidenza di malattie.

Ringraziamenti

Grazie a tutti per l'attenzione

