

Aderenza terapeutica: il fattore di rischio occulto

Furio Colivicchi¹, Maurizio G. Abrignani², Massimo Santini³

¹Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Complesso Ospedaliero San Filippo Neri, Roma, ²U.O.C. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera S. Antonio Abate, Trapani

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 3): 1245-1275)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Furio Colivicchi

Viale Gorgia da Leontini, 330
00124 Roma

E-mail: f.colivicchi@
sanfilippo.roma.it

Inerzia terapeutica ed aderenza alle prescrizioni

Negli ultimi tre decenni una consistente mole di trial clinici ha dimostrato che gli interventi farmacologici rivolti alle principali patologie cardiocircolatorie sono in grado di ridurre significativamente la morbilità cardiovascolare. Ciò nonostante, numerose rilevazioni hanno dimostrato una diffusa sottoutilizzazione dei trattamenti farmacologici raccomandati dalle linee guida per la gestione clinica delle malattie cardiovascolari¹⁻⁵. Questo deficit di intervento comporta, inevitabilmente, il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati e sembra derivare da un complesso intreccio di fattori correlati alle convinzioni ed agli atteggiamenti dei pazienti, come pure ai limiti del sistema sanitario nel suo insieme¹⁻⁵.

In molti casi, la gestione clinica dei principali fattori di rischio resta spesso a livelli non ottimali a causa dell'inerzia terapeutica del medico⁶. Questo fenomeno si caratterizza come la combinazione di diversi elementi:

- mancata prescrizione dei trattamenti raccomandati,
- prescrizione di dosaggi insufficienti,
- assenza di reazione efficace di fronte al mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici.

Diversamente, l'applicazione dei trattamenti consigliati dalle linee guida si correla ad una migliore prognosi clinica⁷. Con queste premesse, è naturale che in epoca di medicina basata sull'evidenza molti dei programmi per il miglioramento della qualità delle cure siano indirizzati ad incrementare la corretta ed appropriata prescrizione dei farmaci raccomandati dalle linee guida^{8,9}. L'implementazione delle terapie farmacologiche basate sull'evidenza scientifica è infatti considerata un indicatore di buona qualità complessiva dell'assistenza sanitaria^{8,9}. Ad esempio, la percentuale dei pazienti dimessi con indicazione alla terapia con betabloccanti rappresenta uno de-

gli indicatori impiegati nella valutazione della qualità delle cure per i pazienti con sindrome coronarica acuta. Le organizzazioni scientifiche e gli enti regolatori riservano quindi una grande attenzione ai comportamenti dei singoli medici, soprattutto per quanto riguarda il rispetto delle linee guida¹⁰. Tuttavia, il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici, tanto in prevenzione cardiovascolare primaria che secondaria, fa sospettare l'esistenza di altri fattori, diversi dalla sola attività di prescrizione da parte del medico.

In generale, l'effettiva aderenza dei pazienti alle terapie correttamente prescritte dai medici ha ricevuto negli anni un'attenzione decisamente inferiore da parte della comunità sanitaria¹¹. In primo luogo, le reali dimensioni del problema non sono note con esattezza. Inoltre, la classe medica ha maturato l'idea che la mancata aderenza sia un'esclusiva responsabilità del paziente¹¹. La scarsità di misure chiaramente efficaci nel contrastare il fenomeno contribuisce a rendere questo problema un "rumore di fondo" che sembra non interessare le organizzazioni ed i professionisti della Sanità. Tuttavia, la mancata aderenza costituisce un aspetto non secondario della gestione clinica di medio e lungo periodo, non soltanto nel trattamento di patologie, ma anche nell'ambito della prevenzione cardiovascolare. Le misure preventive dispiegano infatti i loro effetti favorevoli in un arco di tempo decisamente più lungo rispetto alle terapie di fase acuta e richiedono quindi che il paziente riceva la terapia in modo continuativo e nelle dosi dimostratesi efficaci. La mancanza di aderenza diventa così un fattore di rischio significativo ma spesso nascosto. In effetti, se un paziente non assume il farmaco prescritto, non potrà ottenerne alcun beneficio¹². Riteniamo, dunque, che questo particolare fenomeno meriti maggiore attenzione e che si debba rivolgere uno sguardo critico a quello che succede ai pazienti fuori dalle strutture ospedaliere ed ambulatoriali che li hanno inizialmente assistiti.

Definizione generale del problema

Nonostante la sua importanza, l'aderenza alla terapia è un comportamento individuale del paziente che non ha una definizione universalmente accettata^{13,14}. In molti studi la definizione di aderenza è dicotomica; tuttavia, questo non è quasi mai un fenomeno del "tutto o nulla", ma può invece includere diverse situazioni:

- errori nel dosaggio,
- errori nella frequenza di assunzione,
- omissioni parziali o totali della terapia per diversi periodi di tempo,
- completa interruzione del trattamento (mancata persistenza).

Queste condizioni sono molto frequenti nelle patologie cardiovascolari che richiedono terapie a lungo termine^{15,16}. Una definizione operativa standard dovrebbe quindi essere bidimensionale, quantificando non solo la durata totale della terapia ma anche l'intensità di assunzione dei farmaci nell'intervallo di tempo previsto.

Nella letteratura scientifica anglosassone i termini *compliance* ed *adherence* vengono utilizzati come sinonimi. In realtà il termine *compliance*, preferito fino alla fine degli anni '90, implicherebbe un'asimmetria decisionale tra il medico, che pone indicazione al trattamento, ed il paziente, che deve attenersi alle prescrizioni. La *compliance* è classicamente definita come il grado di coincidenza tra il comportamento di un paziente e le prescrizioni mediche. Questo implica che è piena responsabilità del paziente seguire le prescrizioni mediche.

Il termine *adherence*, successivamente affermato nella letteratura scientifica, è invece ritenuto più corretto e privo di connotazioni potenzialmente negative, in quanto sottolineerebbe il ruolo attivo del paziente e la sua partecipazione al trattamento. L'aderenza include il concetto di scelta del paziente, con una responsabilità condivisa tra quest'ultimo ed il medico, che deve fornire istruzioni chiare sui farmaci.

Esiste, infine, un terzo termine, forse più felice ma ancora poco usato, *concordanza*, basato sul concetto che l'alleanza terapeutica tra medico e paziente è un processo di negoziazione, con pieno rispetto delle esigenze di entrambi. Per motivi pratici, in questo articolo verrà usato il termine aderenza, con riferimento all'entità di adesione del singolo paziente al regime terapeutico prescritto, tanto in termini di quantità (posologia corretta) che di durata (persistenza nella terapia).

Comunque venga indicata, la mancata aderenza può essere classificata in due grandi categorie: intenzionale e non intenzionale.

La forma intenzionale è caratterizzata da una scelta consapevole del paziente, il quale decide di non assumere la terapia. Questo atteggiamento può avere aspetti razionali o irrazionali. Nel primo caso tale posizione è riconducibile alla convinzione soggettiva che:

- i medicinali non siano efficaci,
- i medicinali possano essere potenzialmente tossici,
- sussistano problemi di costo diretto od indiretto per la terapia prescritta.

La decisione del paziente dipende, in genere, da informazioni ambientali errate e da una mediocre qualità della comunicazione con il medico. Questo comportamento è

decisamente più frequente in pazienti affetti da condizioni di depressione.

La non aderenza intenzionale può essere anche di tipo irrazionale, come conseguenza di una risposta emotiva alla patologia ed alla terapia. In ogni caso, le forme intenzionali portano ad un'interruzione del trattamento.

La mancata aderenza non intenzionale rappresenta invece una condizione in cui il paziente ha un'esplicita volontà di seguire la terapia ma ha difficoltà nel farlo. Questo problema è riconducibile a motivi esterni, estremamente variabili ed in gran parte legati al contesto socio-economico. Inoltre fanno parte di questa categoria le cosiddette "dimenticanze" ed i "salti" di dose.

Misure di aderenza

A causa della complessità del fenomeno, la valutazione obiettiva dell'aderenza alle prescrizioni risulta particolarmente difficile e non è disponibile alcuna misura ideale che ne consenta un'univoca interpretazione^{11,13}. Gli studi sull'argomento possono essere di tipo retrospettivo o prospettico. Quelli retrospettivi sono comuni e più facili da realizzare, ma la mancanza di precisi metodi di calcolo rende difficile il confronto dei loro risultati. Una stima accurata dei tassi di aderenza richiede invece studi di tipo prospettico¹³. Negli studi clinici prospettici l'aderenza viene valutata mediante il ricorso a diverse metodologie, mentre in quelli retrospettivi si utilizzano per lo più dati autoriportati o provenienti da database amministrativi.

Metodi autoriportati

Nella pratica clinica la valutazione di aderenza al trattamento viene effettuata in genere mediante l'intervista diretta del paziente, al quale viene chiesto quali farmaci assuma effettivamente in un determinato periodo di tempo¹³. Questa valutazione è fortemente soggettiva e largamente condizionata dalla qualità del rapporto medico-paziente, con una possibile sovrastima del 20-30% della reale assunzione di farmaci. In genere, una domanda diretta può non fornire valutazioni accurate, specie se la risposta prevista è chiusa. Al contrario, invece, i problemi di non aderenza si possono meglio identificare con l'impiego di questionari, somministrati direttamente, come la scala di Morisky (Tabella 1)¹⁷.

Il "pill counting"

Il conteggio delle pillole presenti nelle confezioni consegnate al paziente è un metodo obiettivo, ma lungo, faticoso e spesso inaccurato, che calcola l'aderenza come rappor-

Tabella 1. La scala di Morisky¹⁷.

1. Si è mai dimenticato di assumere i farmaci?
2. È 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.

to tra numero delle pillole prese e prescritte. Inoltre, chiedere al paziente di portare con sé le confezioni può apparire un metodo poco rispettoso della sua dignità.

Le misurazioni dei livelli dei principi attivi nei fluidi biologici

Sono le misure più obiettive di aderenza ma sono costose, invasive e non disponibili per tutti i farmaci. Hanno un valore limitato nell'aderenza parziale e possono sovrastimare l'aderenza ai farmaci a maggiore emivita.

I metodi elettronici

Di recente è stato introdotto un sistema di monitoraggio elettronico (*medication events monitoring systems*, MEMS)¹⁸, che viene applicato alle confezioni consegnate al paziente: ogni volta che la confezione viene aperta ed il farmaco viene estratto il sistema registra l'orario e la data. Questo nuovo metodo può essere efficace nell'identificare i pazienti che mentono per fare di sé una buona impressione ai medici (*white coat compliers*). È comunque considerato da alcuni autori il golden standard per la verifica dell'aderenza al trattamento nei trial clinici, ma è costoso e la sua utilità pratica è limitata.

L'analisi dei database

Gli studi osservazionali retrospettivi, condotti su ampi campioni di pazienti, valutano l'aderenza complessiva ai trattamenti analizzando i database amministrativi presenti presso le agenzie e gli enti deputati all'erogazione dei farmaci, ovvero ricorrendo a registrazioni computerizzate ottenute dalle farmacie¹⁹. Questi strumenti consentono la verifica del numero e della tipologia dei trattamenti effettivamente ritirati dai pazienti (cosa che dovrebbe riflettere la loro volontà di assumere la terapia), come pure delle eventuali interruzioni che intervengono in epoca successiva all'iniziale prescrizione. Seppur utili nel valutare il fenomeno nel suo complesso, non consentono tuttavia una chiara identificazione dei motivi che concorrono a provocare eventuali interruzioni delle terapie.

Indipendentemente dal metodo di misura, l'aderenza alle terapie può essere espressa in diversi modi:

1. tasso medio di aderenza, espresso come una variabile continua, con range compreso tra lo 0% (interruzione della terapia) ed il 100% (assunzione completa e continua della terapia);
2. percentuale di giorni di disponibilità del farmaco, ottenuta dal rapporto tra i giorni totali coperti dalla terapia (giorni in cui il paziente dispone del farmaco) rispetto al totale dei giorni in un dato periodo di tempo.

In genere il paziente è considerato "aderente al trattamento" se assume più dell'80% del farmaco prescritto, "parzialmente aderente" se assume dal 20 al 70% e "non aderente" se assume meno del 20%. Le soglie riportate sono tuttavia assolutamente arbitrarie e non sono state validate in alcun contesto specifico.

Dimensioni del problema ed impatto clinico

La mancata aderenza è un fenomeno diffuso tra i pazienti con fattori di rischio o patologie cardiovascolari. Il fenomeno interesserebbe il 50% dei pazienti in prevenzione primaria ed il 30% di quelli in prevenzione secondaria²⁰. È da sottolineare che l'aderenza negli studi randomizzati è maggiore che in quelli osservazionali a causa di un verosimile *bias* di maggiore motivazione.

Nel trattamento antipertensivo è stata riportata una percentuale di non aderenza intenzionale del 9% e non intenzionale del 31%. Tuttavia, circa il 50% dei pazienti va incontro a periodi più o meno lunghi di interruzione del trattamento farmacologico. Secondo Perreault et al.²¹, la persistenza della terapia antipertensiva si reduce al 75% nei primi 6 mesi e continua progressivamente a ridursi nei successivi 3 anni fino al 55%. In uno studio retrospettivo, condotto in Italia su 13 303 pazienti con ipertensione che avevano ricevuto una prima prescrizione farmacologica, dopo 1 anno il 19.8% proseguiva la cura, il 22.1% aveva aggiunto altri farmaci, il 15.4% aveva cambiato il farmaco iniziale ed il 42.6% aveva cessato il trattamento²².

Una situazione del tutto simile è riscontrabile anche per la terapia ipolipemizzante con statine. Studi condotti negli Stati Uniti ed in Canada indicano infatti che la terapia con statine viene interrotta nel 30-40% dei casi entro soli 6 mesi dalla prescrizione iniziale²³. Nel database olandese PHARMO, su 59 094 pazienti cui era stata prescritta una statina dal 1991 al 2004, 31 557 (53%) avevano interrotto la terapia a 2 anni²⁴. Dati analoghi sono stati verificati anche nel nostro paese. In uno studio condotto nell'ASL di Treviso dal 1994 al 2003 su oltre 20 000 soggetti che avevano ricevuto una prescrizione di statina, il tasso di interruzione è stato del 50% nel primo anno²⁵. Nel Lazio abbiamo osservato un elevato tasso di interruzione del trattamento con statine che va dal 25% nei primi 3 mesi dalla dimissione dopo una sindrome coronarica acuta²⁶, al 40% dopo 1 anno da un ictus²⁷, al 50% entro 1 anno dalla prima prescrizione in una popolazione di diabetici afferenti a strutture ambulatoriali²⁸. In queste casistiche la mancata aderenza sarebbe riconducibile nella gran parte dei casi ad

Tabella 2. Fattori predittivi di non aderenza terapeutica.

Correlati al paziente	Correlati alla condizione clinica	Correlati alla terapia	Correlati al sistema sanitario	Correlati al sistema socio-economico
Età avanzata	Patologia cronica	Frequenza delle somministrazioni	Autorevolezza del curante	Scolarità
Sesso femminile	Comorbilità multiple	Posologia dei farmaci	Adeguatezza dell'informazione sulla patologia e sui farmaci	Stato coniugale
Deficit cognitivi, visivi, acustici		Numero di farmaci	Chiarezza circa la durata del trattamento	Reddito
Stress e depressione		Efficacia	Tempo dedicato al paziente	Compartecipazione alla spesa sanitaria
		Effetti collaterali	Cadenza dei follow-up	

una decisione unilaterale e intenzionale del paziente. Come nel caso degli antipertensivi, anche i pazienti che continuano ad assumere i farmaci possono però seguire il trattamento in modo irregolare e discontinuo in circa la metà dei casi²⁹.

L'interruzione del trattamento o l'assunzione intermittente sono determinate da vari fattori, sia inerenti al paziente sia esterni ad esso. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità le cause di mancata aderenza si dividono in cinque categorie (Tabella 2).

Nel mondo reale, i pazienti maggiormente aderenti ai trattamenti farmacologici cardiovascolari hanno una prognosi sostanzialmente migliore rispetto ai soggetti che interrompono la terapia o riducono le dosi in modo incongruo²⁰. Questo vale sia in un contesto di prevenzione primaria che secondaria. Nei fatti la non aderenza si configura come un fattore di rischio aggiuntivo, che comporta un rischio di eventi cardiovascolari sfavorevoli significativamente aumentato.

Bibliografia

1. Bramlage P, Thoenes M, Kirch W, Lenfant C. Clinical practice and recent recommendations in hypertension management - reporting a gap in a global survey of 1259 primary care physicians in 17 countries. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 783-91.
2. Schwiesow SJ, Nappi JM, Ragucci KR. Assessment of compliance with lipid guidelines in an academic medical center. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 27-31.
3. Winkelmayr WC, Fischer MA, Schneeweiss S, Wang PS, Levin R, Avorn J. Underuse of ACE inhibitors and angiotensin II receptor blockers in elderly patients with diabetes. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1080-7.
4. Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al, for the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2006; 295: 180-9.
5. Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation* 2006; 113: 203-12.
6. Okonofua EC, Simpson KN, Jesri A, Rehman SU, Durkalski VL, Egan BM. Therapeutic inertia is an impediment to achieving the Healthy People 2010 blood pressure control goals. *Hypertension* 2006; 47: 345-51.
7. Yan AT, Yan RT, Tan M, et al, for the Canadian ACS Registries Investigators. Optimal medical therapy at discharge in patients with acute coronary syndromes: temporal changes, characteristics, and 1-year outcome. *Am Heart J* 2007; 154: 1108-15.
8. Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, Mitchell KR, Normand SL. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *Circulation* 2005; 111: 1703-12.
9. Blomkalns AL, Roe MT, Peterson ED, Ohman EM, Fraulo ES, Gibler WB. Guideline implementation research: exploring the gap between evidence and practice in the CRUSADE Quality Improvement Initiative. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 949-54.
10. Goldberg KC, Melnyk SD, Simel DL. Overcoming inertia: improvement in achieving target low-density lipoprotein cholesterol. *Am J Manag Care* 2007; 13: 530-4.
11. Heidenreich PA. Patient adherence: the next frontier in quality improvement. *Am J Med* 2004; 117: 130-2.
12. Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-30.
13. Patel MX, David AS. Medication adherence: predictive factors and enhancement strategies. *Psychiatry* 2004; 3: 41-4.
14. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15.
15. Halpern MT, Khan ZM, Schmier JK, et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data. *Hypertension* 2006; 47: 1039-48.
16. Krousel-Wood M, Thomasa S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol* 2004; 19: 357-62.
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
18. MacLaughlin EJ, Raehl CL, Treadway AK, Sterling TL, Zoller DP, Bond CA. Assessing medication adherence in the elderly: which tools to use in clinical practice? *Drugs Aging* 2005; 22: 231-55.
19. Kopjar B, Sales AE, Pineros SL, Sun H, Li YF, Hedeem AN. Adherence with statin therapy in secondary prevention of coronary heart disease in Veterans Administration male population. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1106-8.
20. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028-35.
21. Perreault S, Lamarre D, Blais L, et al. Persistence with treatment in newly treated middle-aged patients with essential hypertension. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1401-8.
22. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005; 23: 2093-100.
23. Mann DM, Allegrante JP, Natarajan S, Halm EA, Charlson M. Predictors of adherence to statins for primary prevention. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007; 21: 311-6.
24. Penning-van Best FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 154-9.
25. Deambrosio P, Saramin C, Terrazzani G, et al. Evaluation of the prescription and utilization patterns of statins in an Italian local health unit during the period 1994-2003. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 197-203.
26. Colivicchi F, Guido V, Ficili S, et al. Withdrawal of statin therapy is associated with an adverse outcome after non-ST elevation acute coronary syndrome [abstract]. *Eur Heart J* 2004; 25 (Suppl): 49.
27. Colivicchi F, Bassi A, Santini M, Caltagirone C. Discontinuation of statin therapy and clinical outcome after ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 2652-7.
28. Colivicchi F, Ugucioni M, Ragonese M, et al. Cardiovascular risk factor control among diabetic patients attending community-based diabetic care clinics in Italy. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 75: 176-83.
29. Schroeder K, Fahey T. Improving adherence to drugs for hypertension. *BMJ* 2007; 335: 1002-3.