

VOL 15 / ANNO 2020 / PAG 49-62

CLINICO ECONOMICS

ITALIAN ARTICLES ON OUTCOMES RESEARCH

L'aderenza a prodotti nutraceutici per la gestione dell'ipercolesterolemia



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research



ClinicoEconomics è una rivista peer-reviewed di farmacoeconomia e di outcomes research sulle conseguenze economiche e di politica sanitaria di dispositivi medici e strategie farmacologiche. Obiettivo della Rivista è quello di pubblicare in modo rapido e conciso lavori sull'impatto clinico ed economico in tutte le principali aree terapeutiche, valutazioni in tema di sicurezza, di efficacia nella pratica clinica, di costo-efficacia, di costo-utilità e di costo-beneficio nell'uso sostenibile dei farmaci e dei dispositivi medici.

www.clinicoeconomics.eu

Direttore Responsabile

Giorgio L. Colombo

Project Assistants

Ersilia Miglioli
M. Chiara Valentino

Editorial Board

Alberto Aronica
Giacomo M. Bruno
Mauro Caruggi
Davide Croce
Mauro De Rosa
Sergio Di Matteo
Franco Maggiolo

Maurizio Manto
Chiara Ottolini
Martino Recchia
Edgardo Somigliana
Enrico Torre
Pierluigi Viale

Progetto grafico e impaginazione

newattitude comunicazione



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.savestudi.it

© S.A.V.E. S.r.l. 2020

Volume n. 15 / 2020 alla Pubblicazione peer-reviewed open access

ClinicoEconomics Italian Articles on Outcomes Research (Print ISSN 2282-8087; Online ISSN 2282-8095) è una rivista annuale pubblicata da S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l. via G. Previati 74, 20149 Milano, Italia - www.clinicoeconomics.info

Registrazione del Tribunale di Milano n. 368 del 14/07/2011

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue.

Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi la fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte di S.A.V.E. S.r.l.

Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà tenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni od inesattezze nella stessa.



This is an Open Access article which permits unrestricted non commercial use, provided the original work is properly cited.

L'aderenza a prodotti nutraceutici per la gestione dell'ipercolesterolemia

G.M. Bruno^{1,3} | S. Di Matteo² | C. Martinotti² | M.C. Valentino² | G. Pieroni² | G.L. Colombo³

¹ Department of Management information and production Engineering, Bergamo University, Bergamo, Italy

² S.A.V.E. Studi Analisi Valutazioni Economiche S.r.l., Milano

³ Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università degli Studi di Pavia

ABSTRACT

Hypercholesterolemia is a metabolic disorder that appears to be among the major causes in the onset of cardiovascular diseases, such as stroke or heart attack. The prevention and treatment of this disorder are two important factors for the reduction of deaths related to this type of disease, which represents one of the first causes of death in the western world. The treatment of hypercholesterolemia consists of a drug therapy aimed at decreasing the absorption of cholesterol or inhibiting its endogenous synthesis. Even a therapy based on food supplements, to date, can represent a first approach where it is still possible to intervene through a non-pharmacological intervention. Like drug therapy, nutraceutical-based therapy must also be taken for a significant period of time in order to produce significant results on lipid concentration.

The purpose of this text is to evaluate the patient's degree of adherence to a nutraceutical therapy, through a retrospective study of an electronic database. The latter is composed of sales data from some pharmacies in central Italy, whose flow is derived from the use of loyalty cards. The data refer to the sales recorded in the period between 2015 and 2018. Adherence was calculated using the MPR (medical possession ratio) indicator or the ratio between the days

ABSTRACT

L'ipercolesterolemia è un disordine metabolico che risulta essere tra le maggiori cause nell'insorgenza di patologie cardiovascolari, come l'ictus o l'infarto. La prevenzione e la gestione di questo disturbo sono due importanti fattori per la riduzione dei decessi correlati a questo tipo di malattia, che rappresenta una delle prime cause di morte nel mondo occidentale. Il trattamento dell'ipercolesterolemia consiste in una terapia farmacologica atta a diminuire l'assorbimento del colesterolo o l'inibizione della sua sintesi endogena. Anche l'assunzione di integratori alimentari, ad oggi, può rappresentare un primo approccio laddove si possa ancora intervenire mediante un intervento non farmacologico. Come la terapia farmacologica, anche i nutraceutici devono essere assunti per un periodo di tempo significativo per poter produrre dei risultati significativi sulla concentrazione lipidica.

Lo scopo del presente testo è valutare il grado di aderenza del paziente a un nutraceutico, attraverso uno studio retrospettivo di un database elettronico. Quest'ultimo è composto dai dati di vendita provenienti da alcune farmacie del centro Italia, il cui flusso è derivato dall'utilizzo delle carte fedeltà. I dati si riferiscono alle vendite registrate nel periodo compreso tra il 2015 e il 2018. L'aderenza è stata calcolata attraverso

covered by the therapy and the days between the first purchase and the last one. The average value was researched over a maximum period of 365 days, then carrying out a survey after 60, 90 and 180 days from the start of therapy to evaluate the change in the result. The same variation was then analyzed excluding patients defined as occasional, i.e. those with an adherence value of less than 20%. The analysis carried out showed that the average adherence for a period of one year was 36%, with an average persistence of 63 days. The results obtained showed an overall scenario of low adherence, with an average value much lower than the set reference standard.

l'indicatore MPR (*medical possession ratio*) ovvero il rapporto tra i giorni coperti dal prodotto e i giorni intercorsi tra il primo acquisto e l'ultimo. Il valore medio è stato ricercato su un periodo massimo di 365 giorni, eseguendo poi un'indagine dopo 60, 90 e 180 giorni dall'inizio dell'assunzione del prodotto per valutare la variazione del risultato. La stessa variazione è stata poi analizzata escludendo i pazienti definiti occasionali, ovvero coloro che presentano un valore di aderenza inferiore al 20%. Dall'analisi effettuata è emerso che l'aderenza media per un periodo relativo a un anno è stata del 36%, con una persistenza media di 63 giorni. I risultati ottenuti hanno mostrato uno scenario complessivo di bassa aderenza, con un valore medio molto inferiore rispetto allo standard di riferimento fissato.

KEYWORDS: ipercolesterolemia, nutraceutico, aderenza, persistenza, cronicità, patologie cardiovascolari.

INTRODUZIONE

Il colesterolo è una molecola organica tetraciclica endogena, che viene assunta anche mediante la dieta. Ricopre ruoli fisiologici fondamentali, infatti rappresenta uno dei componenti della membrana cellulare ed è il precursore di numerose altre sostanze quali, ad esempio, gli ormoni steroidei.

L'ipercolesterolemia, tuttavia, è una disfunzione metabolica che rappresenta uno dei maggiori fattori di rischio nell'insorgenza di patologie cardiovascolari: queste ultime sono considerate tra le prime cause di morte. Nel 2014, secondo dati ISTAT, si è stimato che siano avvenuti 220.200 decessi dovuti a eventi cardiovascolari.¹

Qualora venga assunto più colesterolo di quanto l'organismo ne richieda, si verifica l'accumulo in placche di cLDL; ne deriva una condizione definita aterosclerosi, responsabile dell'irrigidimento delle pareti dei vasi (Figura 1). Le placche aterosclerotiche rappresentano un rischio per la salute, non solo perché determinano un flusso errato di sangue, ma anche perché l'eventuale rottura delle placche può favorire la formazione di trombi che occludono i vasi. La chiusura del vaso, se in corrispondenza di quelli a lume minore, può determinare ictus (se si occlude un vaso cerebrale) e infarto (nel distretto cardiaco).

La diagnosi di ipercolesterolemia viene effettuata mediante il profilo lipidico sierico, un esame tramite il quale si valutano i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e colesterolo HDL. I valori desiderabili, entro i quali non vi è indice di scompenso, sono:

- » colesterolo totale: fino a 200 mg/dl;
- » colesterolo LDL: fino a 100 mg/dl;
- » colesterolo HDL: non inferiore a 50 mg/dl.

Le dislipidemie e, nello specifico, l'ipercolesterolemia, vengono trattate con diversi agenti che abbassano la concentrazione delle lipoproteine LDL o aumentano quella delle HDL. Sono terapie assunte in cronico e spesso in associazione. Per trattare questo disturbo

si può ricorrere a un intervento farmacologico o a uno a base di integratori alimentari (o nutraceutici) di tipo preventivo.

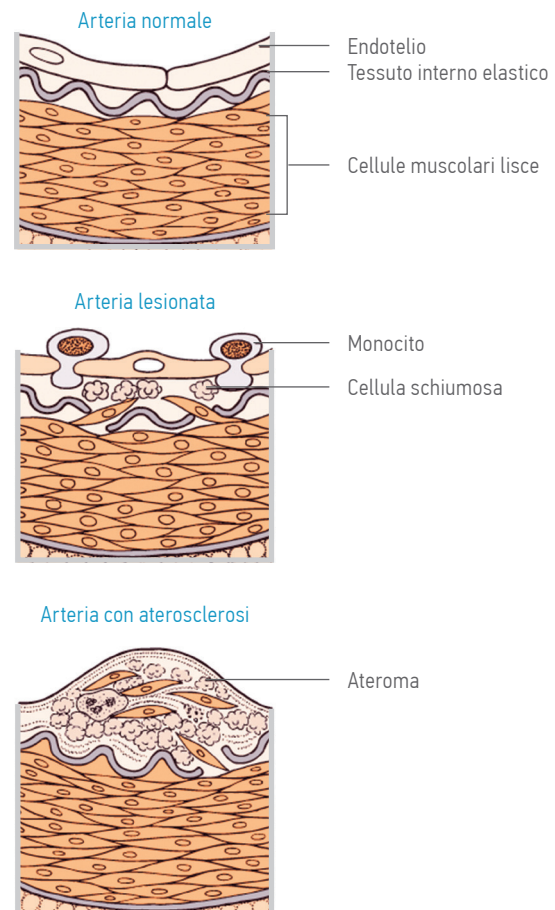
Nella terapia farmacologica vengono impiegati diversi principi attivi, tra cui:²

- » fibrati;
- » resine sequestranti gli acidi biliari;
- » ezetimibe e gli inibitori degli acidi biliari;
- » anticorpi monoclonali anti PCSK9;
- » acidi grassi omega 3;
- » inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi (Statine).

L'integratore alimentare o nutraceutico, per definizione fonte concentrata di sostanze nutritive e di altre sostanze aventi un effetto nutritivo e fisiologico, può svolgere

FIGURA 1

Formazione della placca aterosclerotica



un ruolo chiave nella fase della prevenzione primaria e nell'ambito di un corretto stile di vita, favorendo il mantenimento dello stato di salute. Non sono quindi solo integratori nutrizionali, ma sostanze con azione biologica.³

La maggior parte degli integratori per il benessere cardio metabolico sul mercato sono costituiti da Monacolina, un metabolita ottenuto dalla fermentazione del riso rosso. Vengono anche utilizzati policosanoli, berberina, e probiotici. Nel più ampio numero di prodotti in commercio, gli ingredienti funzionali o ingredienti chiave vengono anche utilizzati in associazione.

Differentemente dalla molecola di sintesi, l'effetto instaurato dall'integratore persiste in maniera minore; infatti gli effetti di questo prodotto sono comunque reversibili e potrebbero causare un aumento delle concentrazioni sieriche se ne venisse interrotto l'uso. Per questo motivo non sono considerati dei buoni candidati per il trattamento di tutti i pazienti. Sono state, pertanto, individuate delle categorie di soggetti suscettibili a un intervento di tipo pre-farmacologico:^{4,5}

- » individui di età intorno ai quarant'anni, nei quali non è possibile usare l'algoritmo SCORE che prevede l'uso di carte di valutazione del rischio (a causa di iperlipemie familiari, precedenti eventi clinici cardiovascolari o presenza di altre patologie metaboliche);
- » individui con rischio cardiovascolare inferiore all'1% in dieci anni. Tale categoria viene prima sottoposta all'algoritmo SCORE, di cui sopra;
- » individui intolleranti alle statine o che non stanno raggiungendo risultati significativi con la terapia con statine;
- » individui che richiedono una terapia farmacologica per l'abbassamento dei livelli della colesterolemia, ma che rifiutano il farmaco etico per credenze o ragioni personali;
- » soggetti affetti da sindrome metabolica con un basso rischio di eventi cardiovascolari.

In ogni caso l'uso di integratori è scoraggiata nella prevenzione secondaria o in pazienti con danno significativo all'apparato cardiovascolare.

Sia la terapia farmacologica che l'uso di integratori devono essere assunte dal paziente per periodi di tempo prolungati.

Nella gestione delle terapie croniche svolge un ruolo fondamentale il medico; egli ha il compito di tenere traccia della ripetitività nelle prescrizioni di una determinata terapia per verificare se, effettivamente, il soggetto sottoposto è costante nell'assunzione. Il ritorno presso il curante del paziente sarà indice della perseveranza di quest'ultimo.

Dal momento in cui le terapie in cronico ricoprono una fetta importante delle prescrizioni, si è vista la necessità di introdurre alcuni concetti in grado di rendere oggettive le osservazioni dei professionisti sanitari.

Quando si vuole descrivere il comportamento di un soggetto conforme alle linee guida di una certa terapia, lo si definisce "aderente".

Per aderenza si intende il grado con cui il paziente segue le indicazioni del medico; la persistenza è invece per quanto tempo egli continua ad approvvigionarsi del farmaco dall'inizio alla fine della terapia. L'aderenza viene classificata come aderenza primaria (che riguarda la prima prescrizione) e secondaria (che invece riguarda i successivi *refill*). Il concetto di persistenza, quindi, sarà vincolato a quello di aderenza primaria; il suo esistere è in relazione al ricevimento della prima prescrizione.⁶

Seppure i termini *aderenza* e *compliance* vengano usati come sinonimi, in realtà celano in loro una sfumatura particolare che li rende, pertanto, termini differenti. Un soggetto compliant, infatti, è colui che si limita a seguire le indicazioni del prescrittore in quanto soggetto con determinate caratteristiche sociali la cui opinione assume una certa valenza; contrariamente colui che viene definito "aderente" segue le indicazioni fornitegli in quanto cosciente della propria condizione di salute e riconosce il valore della terapia assegnatagli. L'aggettivo "aderente" indica, pertanto, un approccio più attivo al piano terapeutico.

Lo studio dell'aderenza è fondamentale anche per avere delle informazioni relative all'andamento della te-

rapia; una scarsa aderenza, infatti, aumenta il rischio di insuccessi terapeutici a cui potrebbe seguire la prescrizione di ulteriori farmaci o un aumento della dose. Tutto ciò, oltre che sulla salute del paziente, ha anche un impatto a livello economico. Infatti, qualsiasi terapia prescritta e non seguita precisamente dal paziente, comporta un costo per il Servizio Sanitario Nazionale che fornisce al paziente il farmaco di cui necessita. Non solo, una mancata cura della patologia cronica potrebbe peggiorare le condizioni di salute del soggetto e causarne l'ospedalizzazione o l'insorgenza di patologie secondarie che richiedono ulteriori trattamenti.

Il fenomeno della non aderenza è molto diffuso. Si è osservato che, nei Paesi industrializzati, l'aderenza alle terapie è di circa il 50%; il dato potrebbe essere migliorabile, visto che lo si contestualizza in un'area geografica nella quale i livelli di istruzione e la possibilità di informarsi, sono molto elevati. È un problema nel quale intervengono diversi fattori, tra cui quelli di tipo socio-economico, fattori legati al tipo di sistema sanitario o alle condizioni di salute del paziente e alle indicazioni terapeutiche; più esse sono complesse e maggiore sarà la probabilità di riscontrare un'interruzione della terapia da parte del paziente.⁷

Il secondo concetto introdotto per un migliore monitoraggio delle terapie croniche è la persistenza, ovvero quanto a lungo il regime terapeutico riesce a essere mantenuto nel tempo.⁸ Il paziente sarà persistente se rinnoverà la sua prescrizione in maniera costante nel tempo, mentre non lo è se richiede nuove prescrizioni in modo sporadico o non le richiede affatto. Ciò presuppone che esso non sia un paziente "occasionale", quindi con una sola prescrizione. La persistenza viene considerata come una funzione di MPR (*medical possession ratio*), indicatore usato per calcolare l'aderenza a una terapia.

Il monitoraggio dell'aderenza avviene tramite due tipologie di metodi di analisi. Il più efficace consiste nel dosaggio diretto del principio attivo o dei suoi metaboliti nel sangue; tale via non è sempre perseguibile, per questo sono maggiormente sfruttati altri metodi indiretti tra cui il conteggio della quantità di forma far-

maceutica residua nella confezione o l'indagine di database informatici, che si basano sul presupposto che il rifornimento del farmaco coincide esattamente con l'assunzione regolare dello stesso. Questi metodi, pur essendo maggiormente sfruttati, forniscono informazioni relative alla dispensazione o al prelievo del farmaco ma non dell'effettiva assunzione.⁹

Nella Tabella 1 riportata sono indicate le diverse metodologie applicate per lo svolgimento degli studi di monitoraggio. Come si può notare, l'uso dei database è estremamente conveniente in quanto molto semplice da usare e non invasivo.

L'uso dei sistemi informatici, tuttavia, è un metodo efficace che richiede una specifica terminologia. Per questo motivo sono stati introdotti degli indicatori che permettono di rendere maggiormente replicabili le misurazioni. Quelli più utilizzati sono *Medication Possession Ratio* (MPR) e *Proportion of Days Covered* (PDC). MPR è definito come la percentuale dei giorni di copertura terapeutica ottenuti durante un determinato periodo di osservazione. PDC, invece, è definito come il numero di giorni in cui il farmaco era disponibile diviso i giorni di cui si compone il periodo di osservazione.⁹

Come sostenuto precedentemente, seguire minuziosamente le indicazioni terapeutiche del medico è un importante fattore nella gestione della patologia e nel limitare l'insorgenza di complicanze.

Vista l'espansione del mercato nutraceutico, stimato in circa 3 miliardi di Euro l'anno (New Line Ricerche di Mercato, 2019) e, in particolar modo, la crescita dell'uso degli integratori per il controllo della colesterolemia, si è ritenuto necessario effettuare uno studio relativo all'aderenza del paziente all'assunzione di nutraceutici.

MATERIALI E METODI

Il progetto eseguito si basa sull'analisi statistica retrospettiva di un database contenente i dati di vendita, relativi ai prodotti a base di monacolina, di circa centosessanta farmacie indipendenti delle regioni del Centro Italia. Gli acquisti sono stati effettuati tra il 2015 e il 2018

TABELLA 1

Tabella riassuntiva metodi di monitoraggio aderenza⁹

Methods of assessment	Advantages	Disadvantages	Parameter measured
Direct			
Measurement of drug/metabolite levels	<ul style="list-style-type: none"> • Accurate • Objective, proving the ingestion of the drug 	<ul style="list-style-type: none"> • Costly • Invasive • Inter individual differences 	Concentration of the drug/metabolite
Indirect			
Pill counts	<ul style="list-style-type: none"> • Simple • Mostly used in clinical trials 	No evidence of ingested medication	Number of doses missed
Electronic databases	<ul style="list-style-type: none"> • Easy to use • Inexpensive • Non-invasive, patients not aware that they are being monitored • Especially specific to identify non-adherent patients 	Evidence of the drug being dispensed but not ingested	<ul style="list-style-type: none"> • Medication possession ration (MPR) • Proportion of days covered (PDC)
Self-reported (questionnaires, visual analogue scales)	<ul style="list-style-type: none"> • Easy to use • Inexpensive 	<ul style="list-style-type: none"> • Overestimate adherence • Subjective, influenced by recall or reporting bias 	A value that is interpreted in regards to a pre-established cut-off point
Electronic monitoring systems	<ul style="list-style-type: none"> • Objective • Additional information on degree of adherence • One of the most accurate methods 	<ul style="list-style-type: none"> • The patient is aware of the evaluation • No actual evidence that the medication is being ingested 	<ul style="list-style-type: none"> • Overall percentage of doses taken • Dosing regime

e hanno riguardato la vendita delle referenze relative a *Armolipid, Aterostar, Cardiolipid, Lactoflorene colesterolo, LFP Colestab, Liposcudil, Normolip 5, Zeta colest.*

Le vendite sono state monitorate grazie al flusso dei dati proveniente dalle carte fedeltà che ogni farmacia può distribuire ai propri pazienti. Essa rappresenta uno strumento utile, dal momento in cui il suo utilizzo permette il controllo degli acquisti e fornisce quindi importanti informazioni sulla continuità terapeutica di chi usufruisce di prodotti che andrebbero assunti a lungo termine ma che, come quelli presi in esame, non richiedono prescrizione medica.

Per l'esecuzione dell'analisi ci si è basato sugli indicatori riportati nel *Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci* (edizione del 2018), presentato annualmente da AIFA. Nella pubblicazione viene esposta la spesa farmaceutica nazionale e, nel caso delle terapie croniche che richiedono prescrizioni ripetute, si calcolano anche aderenza e persistenza. I dati vengono raccolti dall'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed), il quale

si occupa di monitorare la spesa farmaceutica convenzionata mediante l'analisi delle prescrizioni.

Per il calcolo dell'aderenza, è stato usato l'indicatore *Medical Possession Ratio* (MPR), il quale viene calcolato come il rapporto tra i giorni di terapia e l'intervallo tra la prima e l'ultima prescrizione a cui vanno sommati i giorni coperti dall'ultimo *refill*.⁹

Si ricorda che, il prodotto nutraceutico non è soggetto a prescrizione medica né a detrazione fiscale a differenza di quanto accade per il farmaco, pertanto l'unico modo in cui si può monitorare l'aderenza è lo studio dei dati di vendita delle attività commerciali, che forniscono una traccia dei movimenti dei prodotti.

Sono stati monitorati 17.307 pazienti, che hanno effettuato l'acquisto dei prodotti di cui sopra.

Per l'analisi dei dati sono state utilizzate le ipotesi di lavoro di seguito descritte.

Prima di poter procedere al calcolo dell'aderenza, è necessario effettuare una selezione dei dati mediante un'o-

perazione di *data cleaning*; ciò si ritiene necessario in quanto non tutti i dati presenti sono analizzabili. Nel database iniziale sono presenti numeri estremamente elevati corrispondenti ad acquisti cumulativi come ad esempio quelli effettuati da centri benessere o strutture di cura; vi sono registrati anche acquisti negativi legati, probabilmente, a errate registrazioni o particolari offerte del prodotto in esame. Tali dati vengono pertanto eliminati.

Sono significativi ai fini dello studio quei pazienti che hanno ricevuto più di una prescrizione, quindi vengono esclusi, eliminandoli dal database, tutti coloro che hanno effettuato un singolo acquisto; si definiscono *pazienti occasionali*. Seguendo la suddetta procedura, è stato escluso anche l'acquisto di chi ha cambiato prodotto a seguito del primo contatto. Dal processo di *data cleaning* è emerso che un 1/3 circa dei 17.307 pazienti presenti nel database iniziale, si è recato nuovamente presso la propria farmacia di fiducia per effettuare il *refill* del prodotto, a seguito del primo acquisto. Questo risultato preliminare delinea un quadro in cui il 67% circa dei pazienti, probabilmente, si trova a interrompere la terapia a seguito del primo acquisto.

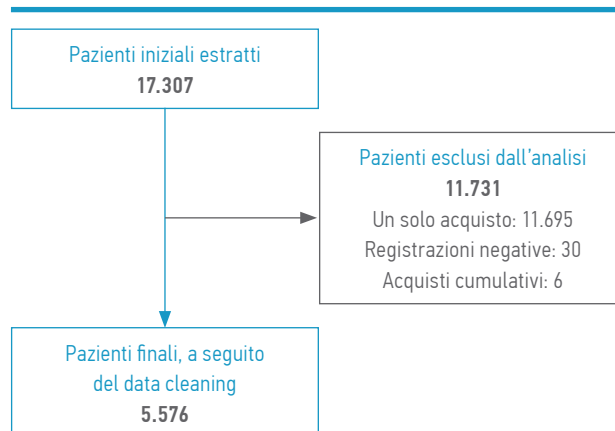
Come riportato in Figura 2, sulla base dei criteri riportati sopra, complessivamente sono stati esclusi 11.731 pazienti. Il principale principio di esclusione è stato la registrazione di un solo acquisto.

L'analisi è condotta su un periodo massimo di 365 giorni di *follow-up*. Un'ulteriore tempistica importante da definire è il *permissible gap* che si stabilisce essere di trenta giorni, dopo l'ultimo acquisto della terapia. Ciò permette di considerare il paziente ancora aderente, anche se non effettua il *refill* immediatamente in corrispondenza alla presunta fine della confezione acquistata. L'aderenza è stata calcolata tenendo conto per ogni soggetto dei giorni intercorsi tra il primo acquisto e l'ultimo registrato.

Gli acquisti ripetuti di ciascun paziente vengono suddivisi in intervalli che corrispondono a circa un mese di assunzione. Per ogni intervallo viene calcolata una data limite, la quale verrà confrontata con la data di acquisto successivo. La suddivisione è mostrata in Tabella 2.

FIGURA 2

Processo di selezione e inclusione dei dati



Il calcolo della data limite viene determinato come segue: alla prima data di acquisto sono stati sommati i giorni di copertura (ottenuti moltiplicando il numero di forma farmaceutica presente in confezione per la posologia indicata sulla stessa) e quelli del *permissible gap*. Se l'acquisto successivo è avvenuto entro la data ottenuta, il paziente sarà considerato ancora nell'analisi e verranno esplicitati i giorni di aderenza per ogni gruppo di date fino all'ultima disponibile, in cui il paziente smette di essere seguito. Per questo tipo di soggetto la copertura è calcolata sottraendo la data del primo acquisto alla data del gruppo in esame; verranno poi sommati i giorni coperti dall'ultima confezione acquistata, in cui si presuppone il paziente sia ancora aderente. Nel caso in cui l'acquisto avviene successivamente alla data limite, sarà escluso dall'analisi e verrà calcolata la sua *compliance* fino a quel determinato momento.

Dopo aver calcolato per quanti giorni il paziente è stato aderente, li si rapporta a quelli totali ottenendo così un valore percentuale. I giorni di aderenza rappresenteranno l'indicatore "persistenza", ovvero le giornate continuative in cui il paziente assume la sua terapia. Essi consentono di poter comprendere al meglio il comportamento dello stesso, indicando per quanto ininterrottamente egli è stato coperto dalla terapia prescrittagli. Dai calcoli effettuati durante lo studio, si ottengono delle percentuali per ogni singolo paziente, attraverso i quali

TABELLA 2

Suddivisione dati in gruppi corrispondenti a un mese di terapia

	Consumato	Entro questa data è aderente	Aderente?	GG aderenza Sì	GG aderenza NO
Armolipid Plus 20 cpr	3	30/08/2015	NO	-	20
	11	25/06/2015	NO	-	20
	14	15/03/2015	NO	-	20
	25	02/05/2015	Sì	67	-
	33	10/05/2015	NO	-	20
	34	17/05/2015	NO	-	20
	39	06/05/2015	NO	-	20
	46	31/03/2015	NO	-	40
	56	14/03/2015	Sì	101	-
	77	21/06/2015	NO	-	20
	98	30/05/2016	NO	-	40

viene calcolato il valore medio di aderenza. Quest'ultimo sarà il risultato relativo all'aderenza media in un anno di assunzione del prodotto.

Tenendo come riferimento gli standard ufficiali, vengono calcolate le percentuali dei pazienti con alta aderenza e bassa aderenza; vengono analizzati anche quelli che presentano un valore medio di *compliance* e si stabilisce che il paziente è definito aderente se la sua terapia copre il 75% dell'intero anno. Il valore stabilito scaturisce dall'esigenza di fissare un cut-off elastico

Dopo aver ottenuto questo primo risultato medio, si procede alla valutazione dei valori di aderenza media ipotizzando di effettuare il richiamo del paziente dopo sessanta, novanta e centottanta giorni dal primo acquisto della terapia.

Successivamente si studiano i pazienti con percentuale di aderenza superiore al 20% e si calcola il valore medio anche per questo campione. Si stabilisce che, i soggetti riportanti un valore inferiore a quello sopraccitato, sono anch'essi considerati occasionali.

Si sceglie di eseguire l'analisi anche sul campione esteso, ovvero sull'intero periodo riportato nel database. Si ripetono, pertanto, le analisi precedentemente descritte.

I risultati vengono riportati su dei grafici, che permet-

tono di visualizzare l'andamento dell'assunzione della terapia e le sue variazioni nel tempo.

RISULTATI

I 5.576 pazienti finali sono stati identificati come il campione di analisi in quanto registrati più di una volta nel database informatico, rendendoli così significativi ai fini dello studio.

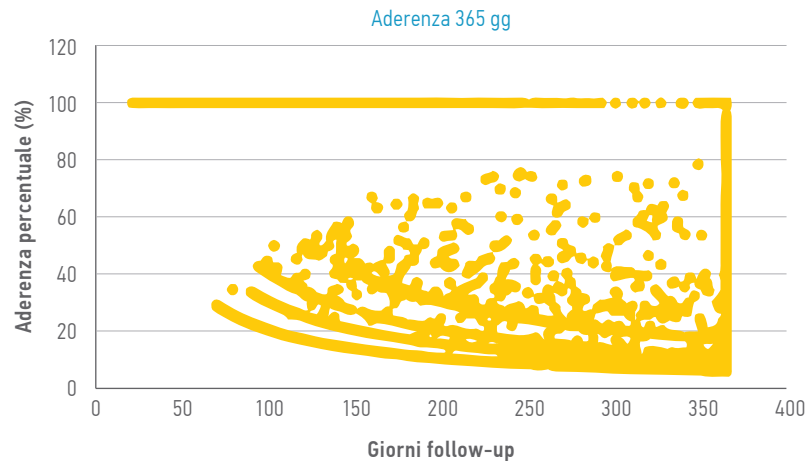
Dall'analisi effettuata è emerso che l'aderenza media, per un periodo relativo a un anno, è stata del 36%, con una persistenza media di 63 giorni.

Come mostrato in Figura 3, le percentuali relative a ogni paziente sono maggiormente concentrate in prossimità di valori più bassi; inoltre, all'aumentare del *follow-up* emerge un rapporto di proporzionalità inversa tra il tempo e l'aderenza. Una piccola parte dei pazienti è aderente al 100%, ma solo per la prima parte dell'anno. Il valore medio ottenuto risulta essere nettamente inferiore rispetto all'aderenza ottimale che deve essere maggiore o uguale al 75% del periodo in esame. Dall'analisi è emerso che i pazienti rispondenti al suddetto criterio di giudizio sono 1.251 sul totale. Pertanto, il 22% circa degli assistiti è aderente in misura ottimale e presenta 112 giorni come parametro di persistenza.

Un'ulteriore valutazione sul periodo dell'anno ha riguar-

FIGURA 3

Dispersione percentuali di aderenza in un anno



dato la variazione dell'aderenza media, ipotizzando di richiamare il paziente dopo 60, 90 e 180 giorni dall'inizio della terapia. Dallo studio è emerso che la percentuale media diminuisce con il trascorrere del tempo, come si può osservare nella Tabella 3. Da quest'ultima si può constatare anche che restano invece quasi invariati i giorni di copertura; essi, che corrispondono alla persistenza del paziente in terapia, ammontano a 63 giorni continuativi in totale, per poi subire un leggero aumento che rimane costante alle successive variazioni temporali. Per poter visualizzare in modo più opportuno le correlazioni tra l'andamento delle variazioni nell'aderenza e nella persistenza, i dati sono stati plottati in un diagramma presente in Figura 4.

L'ipotesi di introdurre un richiamo dopo il primo mese di terapia ha avuto effetti anche sul numero dei pazienti che è diminuito col trascorrere del tempo, come mostrato in Tabella 4.

Dalla suddivisione in gruppi del campione analizzato, invece, è emersa una tendenza peculiare. Il gruppo pre-

ponderante è risultato essere quello dei basso aderenti, ovvero coloro che hanno una aderenza inferiore al 40% del tempo totale. Coloro che hanno aderito per l'80% (alto aderenti), invece, risultano essere una piccola parte del campione. Una percentuale molto bassa è quella relativa alla classe media. Si assiste pertanto a una polarizzazione delle tendenze, in quanto la classe media, generalmente la più abbondante, è quasi inesistente e viene sovrastata dal gruppo dei basso aderenti. Con il trascorrere del tempo, inoltre, si avrà un aumento di quest'ultima e una diminuzione significativa dei pazienti virtuosi. Tali dati sono esplicitati nella Figura 5.

Un'ulteriore analisi sul campione è stata effettuata calcolando l'aderenza media sugli utilizzatori totali, esclusi gli occasionali (aderenza <20%). Da questa indagine è emerso che l'aderenza subisce un notevole incremento, a discapito del numero di pazienti in trial che diminuisce sensibilmente. I risultati ottenuti sono riportati in Tabella 5.

Visti i risultati ottenuti dall'analisi svolta su 365 giorni, si è reputato interessante effettuarla anche sull'intero periodo coperto dal database, ovvero circa quattro anni.

È stata utilizzata la stessa metodologia impiegata precedentemente. Ampliando l'indagine si è ottenuto che l'aderenza media è stata del 34%, con una persistenza di 64 giorni.

Le stesse osservazioni riscontrate sull'anno, sono state rintracciate anche sulla valutazione qui descritta. L'a-

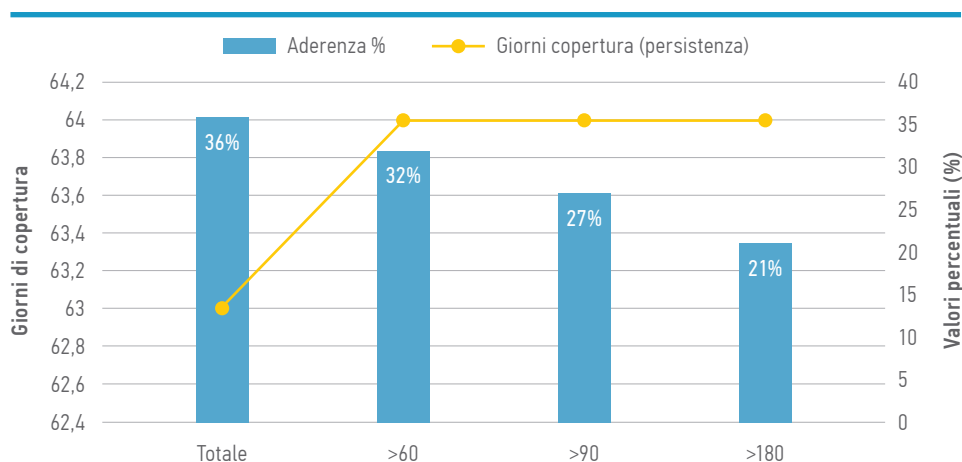
TABELLA 3

Variazione di aderenza al variare del tempo al primo controllo

FU (Follow-up)	Aderenza %	Giorni copertura (persistenza)
Totale	36%	63
>60	32%	64
>90	27%	64
>180	21%	64

FIGURA 4

Nel grafico sono riportati simultaneamente i giorni di copertura e i valori di aderenza



Sull'asse delle ordinate sono riportati i valori ottenuti di persistenza (nel grafico, a sinistra) e i valori medi di aderenza percentuale (a destra); sull'asse delle ascisse i quattro momenti di indagine. La rappresentazione illustra la tendenza del valore medio di aderenza percentuale a decrescere all'aumentare del periodo osservazionale minimo. Al contrario, come si può arguire dalla linea arancione all'interno del piano cartesiano, i giorni di copertura subiscono un leggero aumento a sessanta giorni di controllo per poi rimanere costante per i restanti periodi.

derenza è diminuita con il trascorrere del tempo, raggiungendo il picco più basso dopo 724 giorni. I dati sono descritti in Tabella 6.

Come evidenziato dalla Tabella 7, anche in questo caso il gruppo preponderante è rappresentato dai basso aderenti, che corrispondono a una percentuale maggiore del 72%.

Come nel caso precedente, calcolando l'aderenza escludendo i soggetti ritenuti occasionali, si assiste a un importante aumento del valore a discapito del numero di soggetti in trial. Infatti, la Tabella 8 dimostra che i pazienti non occasionali corrispondono al 44% del campione totale.

DISCUSSIONE DEI RISULTATI

I risultati che abbiamo fin qui riportato possono essere

TABELLA 4

Variazione dei pazienti al variare del follow-up

FU (Follow-up)	Num. pazienti
Totale	5.576
>60	5.216
>90	4.756
>180	3.711

ritenuti attendibili, tenendo conto che sono stati ottenuti con un metodo che presenta dei pregi e dei difetti.

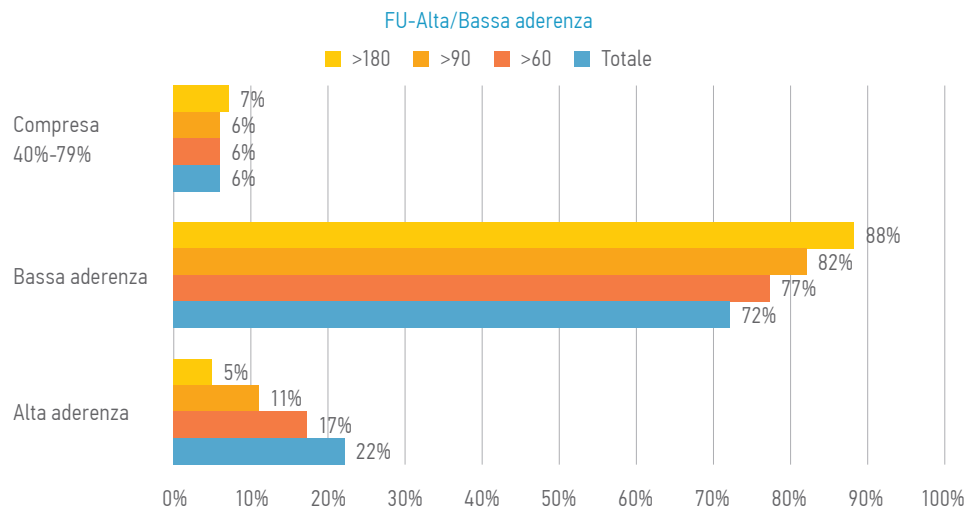
Come abbiamo analizzato in precedenza, l'analisi dei database elettronici è un metodo indiretto per il monitoraggio dell'aderenza pertanto fornisce indicazioni relative all'avvenuta dispensazione del prodotto, ma non sulla effettiva assunzione della stessa. In particolare, quello analizzato non fornisce precise indicazioni sulle informazioni anagrafiche del paziente, come ad esempio il sesso o la data di nascita, per la tutela della privacy. Questo potrebbe rappresentare uno svantaggio nel caso in cui si volesse effettuare un'analisi specifica, ad esempio, su precisi gruppi di età.

Inoltre, il database non permette di venire a conoscenza di eventuali uscite dallo studio nel caso di morte o trasferimento in altra città, pertanto potrebbe essere che i risultati ottenuti siano stati sottostimati.

Tuttavia, questo metodo permette l'analisi di un importante quantitativo di dati e il monitoraggio di numerosi pazienti che, previa altri metodi analitici, non potrebbe avvenire. Inoltre, richiede un modesto investimento di risorse e permette di ottenere i risultati in tempi piuttosto brevi, rispetto ad altri trial clinici che richiedono investimenti maggiori.

FIGURA 5

Suddivisione in gruppi di alta e bassa aderenza



I risultati ottenuti dall'analisi del database in esame, quindi, ha prodotto dei risultati che si propongono di esemplificare la tendenza di approccio del paziente nei confronti della gestione della patologia cronica.

Già dal primo processo di *data cleaning* emerge che l'atteggiamento del paziente è tendenzialmente occasionale, in quanto più del 67% di essi non si reca a effettuare il secondo acquisto della terapia.

TABELLA 5

Aderenza pazienti aderenti esclusi occasionali

Suddivisione	Aderenza %	Num. utilizzatori
Utilizzatori totali	36%	5.576
Esclusi <20%	64%	2.696
	28,0%	-2.880
		48%

Le ipotesi per cui non si accingano a effettuare il *refill* sono varie. L'idea principale è data dal fatto che l'integratore alimentare sia rintracciabile sul mercato anche mediante altri organismi di distribuzione come ad esempio la Grande Distribuzione Organizzata (GDO), ovvero ipermercati e supermercati; alcuni acquisti possono essere effettuati anche attraverso internet. Questi metodi alternativi di approvvigionamento potrebbero garantire un maggiore risparmio economico, e per questo potrebbero essere preferiti, non tenendo comunque conto del valore fondamentale del consiglio specialistico del farmacista. Tuttavia si deve considerare che il cliente, nel caso analizzato, ha a sua disposizione una carta fedeltà che gli permette di accedere a premi e benefici di cui può godere in seguito all'accumulo di punti che ogni acquisto comporta.

TABELLA 6

Variatione aderenza sul periodo totale

FU	Aderenza %	Giorni copertura (persistenza)
Totale	34%	64
>60	29%	65
>90	24%	66
>180	17%	66
>724	7%	65

TABELLA 7

Alto, basso, medio aderenti sul periodo totale

Suddivisione	Percentuale	Numero pazienti
Alto aderenti (aderenza >80%)	21,20%	1.204
Basso aderenti (aderenza <40%)	72,60%	4.121
Medio aderenti (tra il 40% e il 79%)	6%	300

TABELLA 8

Aderenza esclusi occasionali

Suddivisione	Aderenza	Numero pazienti
Consumatori totali	34%	5.576
Esclusi occasionali (<20%)	65%	2.474
	31%	-3.102
		44%

L'occasionalità del trattamento con terapie non farmacologiche è rintracciabile anche dal valore medio ottenuto dallo studio sull'anno. Esso infatti, pari al 36%, dimostra che i pazienti riescono a permanere in terapia per un periodo medio di quattro mesi sul totale di dodici. Rispetto quindi al valore standard, che è equivalente al 75%, ci si trova davanti a un livello nettamente inferiore che delinea un profilo di bassa aderenza, sia su brevi periodi che su quelli più elevati.

Il concetto è stato rimarcato dall'analisi svolta sui pazienti aderenti totali, esclusi gli occasionali. Da questa è emerso chiaramente che i soggetti aventi una percentuale di aderenza inferiore al 20% rappresentano più della metà (circa il 52%) dei soggetti analizzati.

Un ulteriore interessante fenomeno riscontrato riguarda la distribuzione delle percentuali che descrivono il comportamento del campione. In genere, negli studi di mercato, ci si trova dinanzi a un'importante quota di consumatori che sono ascrivibili a un valore medio. Nel caso del lavoro presentato, invece, si assiste a una polarizzazione delle tendenze, ovvero il valore medio di consumatori è quasi inesistente, mentre è preponderante il gruppo di chi presenta una bassa aderenza; resiste a basse percentuali il gruppo di chi invece segue la terapia per un tempo maggiore o uguale all'80% del totale.

L'assunzione di un prodotto nutraceutico, si è detto in precedenza, dovrebbe essere inteso come un approccio cronico, al pari dell'adozione da parte del paziente di un corretto stile di vita. Per tale motivo si è scelto di analizzare i dati di mercato secondo le modalità riportate nei documenti AIFA ufficiali. Visti i risultati ottenuti dall'analisi presentata in questo scritto, ci si è concentrati sul confronto con ciò che è riportato sul "Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci" pubblicato da AIFA. Il rapporto delinea il comportamento del soggetto nei confronti della terapia farmacologica con statine.

Le Tabelle 9 e 10 riportate evidenziano un importante fenomeno: coloro tra i soggetti dello studio che risultano essere alto aderenti lo sono sia per l'assunzione di nutraceutici che per una terapia farmacologica. Le percentuali riscontrate, infatti, segnalano che il 22%

dei soggetti appartenenti allo studio sul nutraceutico presentano una percentuale superiore all'80%, contro il 20,6% dello studio di AIFA.¹⁰ Una rilevante discrepanza emerge invece in chi rappresenta la categoria dei basso aderenti. Nell'analisi effettuata sulla terapia con statine, essi risultano essere un numero inferiore rispetto a quanto analizzato in questo lavoro. Stando a quanto riportato dalla pubblicazione dell'ente, infatti, rappresentano il 41,6% mentre nel caso analizzato nel presente testo corrispondono al 72% del totale.

Come si evince dal confronto appena effettuato, la terapia farmacologica ha un maggiore grado di consenso e ciò può essere associato a una valenza sociale del farmaco diversa rispetto a quella dell'integratore, i cui benefici viene talvolta sottovalutata. Tuttavia è un fatto noto che, il prodotto, sia spesso associato a una prevenzione e non a una vera e propria terapia; è importante sottolineare questo concetto in quanto l'interruzione

TABELLA 9

Suddivisione pazienti in alto e basso aderenti, nel Rapporto Nazionale sull'uso dei farmaci

Età (anni)	Bassa aderenza (%)	Alta aderenza (%)
45-54	40,4	21,7
55-64	41,0	20,8
65-74	42,1	19,7
75-84	42,3	20,7
≥85	41,1	22,5
Donne	46,2	15,6
Uomini	36,4	26,2
Totale	41,6	20,6

Fonte: Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.

TABELLA 10

Suddivisione pazienti in basso, alto e medio aderenti nel progetto presentato

Suddivisione	Valori percentuali
Alto aderenti	22%
Basso aderenti	72%
Medio aderenti	6%

dell'assunzione del prodotto nutraceutico potrebbe essere legato anche a una risoluzione del dismetabolismo o a una inefficacia terapeutica, dovuta all'aggravamento delle condizioni di salute causato, magari, dall'instaurarsi di ulteriori fenomeni cardiovascolari; tale evento potrebbe risultare più frequente soprattutto in prevenzione secondaria.

Ci si interroga, quindi, su quali possano essere i fattori che influenzano chi si trova ad approcciarsi a una terapia.

In uno studio condotto su dei pazienti in cura con statine in USA, si è evidenziato che uno dei fattori condizionanti il cliente è il *co-payment*. Come si evidenzia dallo studio, all'aumentare del contributo dovuto dal paziente, diminuisce il suo grado di aderenza.¹¹

Si può immaginare che la stessa dinamica possa verificarsi nell'utilizzo continuativo di nutraceutici, nel caso del quale la spesa è totalmente a carico dell'assistito e non soggetto a detrazione fiscale.

CONCLUSIONI

Il trattamento delle patologie croniche è un punto chiave per il miglioramento della salute pubblica, in quanto esse rappresentano una delle affezioni più diffuse nell'epoca moderna.

Per poter arginare le complicità e poter migliorare la qualità della vita è importante che operatori del settore sanitario e pazienti collaborino in virtù di un interesse comune, rintracciabile nella salute.

Come si è visto nel corso della trattazione, l'aderenza e la persistenza sono due parametri fondamentali che vanno monitorati costantemente. L'atteggiamento più comune è quello di tenere maggiormente controllato il comportamento dei pazienti dinanzi a una terapia farmacologica, tuttavia andrebbe valutato e approfondito anche l'atteggiamento dell'utenza nei confronti di un utilizzo di nutraceutici; ad oggi, infatti, si cerca di impostare nel paziente delle abitudini diverse puntando a educare lo stesso a non aspettare che si manifesti una certa patologia per cercare di ripristinare il proprio sta-

to omeostatico. Questo approccio è possibile tramite gli integratori alimentari che, uniti ad un corretto stile di vita, possono essere utilizzati come uno strumento per evitare la progressione di patologia a stadi di rischio più avanzato.

È fondamentale, per un miglioramento della qualità della vita, che si comprenda la necessità di agire sui fattori di rischio (quali l'ipercolesterolemia, ad esempio) nei tempi più brevi possibili per poter prevenire l'insorgere di fenomeni, soprattutto cardiovascolari, che ledano gravemente alle condizioni di esistenza del soggetto.

Anche se assumono dei valori bassi, i dati analizzati rappresentano una buona base da cui partire per poter prendere delle decisioni volte a migliorare il grado di adesione del paziente.

In questi casi è fondamentale impostare delle strategie efficaci, in grado di coinvolgere il paziente e renderlo maggiormente attivo e partecipe nelle scelte terapeutiche.¹¹ Il dialogo tra le parti, quindi, dovrebbe essere posto al centro di ogni buon rapporto *medico-paziente* o *farmacista-paziente*. Gli operatori del settore farmaceutico e sanitario dovrebbero, infatti, informare al meglio l'interlocutore riguardo le caratteristiche del prodotto, sottolineando che per sua natura non potrà apportare dei benefici significativi nell'immediato futuro ma mostrerà un riscontro positivo più a lungo termine. È di fondamentale importanza sottolineare questo concetto, poiché quanto emerge dai dati studiati il problema principale consiste nell'interruzione della terapia a poco tempo dall'inizio della stessa o subito dopo averne assunta per un mese.

Una buona comunicazione e l'instaurarsi di un rapporto di fiducia con il proprio curante (sia esso il farmacista o il medico) in cui il paziente è posto nella condizione di comprendere cosa è meglio per se stesso, potrebbero essere un ottimo inizio per sovvertire la tendenza emersa in questa analisi.

DISCLOSURE

Con il contributo incondizionato di Mylan Italia s.r.l.

BIBLIOGRAFIA E SITOGRAFIA

1. www.salute.gov.it - ALLEANZA ITALIANA PER LE MALATTIE CARDIO-CEREBROVASCOLARI; Documento di Strategia; 18 maggio 2017.
2. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker; "Goodman & Gilman's – The pharmacological basis of therapeutics- eleventh edition"; McGRAW-HILL medical publishing division; 2006.
3. Marina Polacco, Cesare Greco, Carlo Gaudio (Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Respiratorie, Nefrologiche e Geriatriche, Policlinico Umberto I. Università "Sapienza" Roma); "Utilizzo dei nutraceutici in pazienti intolleranti alle statine"; Il Caduceo Rivista di aggiornamento scientifico e cultura medica; vol 14, n. 3. 2012.
4. Pirro M, Vetrani C, Bianchi C, Mannarino MR, Bernini F, Rivellese AA. Joint position statement on "Nutraceuticals for the treatment of hypercholesterolemia" of the Italian Society of Diabetology (SID) and of the Italian Society for the Study of Arteriosclerosis (SISA). *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(1):2-17.
5. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk *European Heart Journal* (2019) 00, 1-78 ESC/EAS GUIDELINES doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
6. Marsha A. Raebel, Julie Schmittiel, Andrew J. Karter, Jennifer L. Konieczny, and John F. Steiner; "Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research employing Electronic Databases"; *Med Care.* 2013 Aug; 51(8 0 3): S11–S21.
7. World Health Organisation. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organisation; 2003.
8. Giampiero Mazzaglia, Ovidio Brignoli, Achille P. Caputi, Claudio Cricelli; "Aderenza e persistenza: due elementi chiave per la determinazione dell'efficacia terapeutica in usual care"; *Farmeconomia e percorsi terapeutici*; 2011.
9. Anghel LA, Farcas AM, Oprean RN. "An overview of the common methods used to measure treatment adherence"; *Med Pharm Rep.* 2019;92(2):117–122.
10. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 2019.
11. Ella Danielson, Christina Melin-Johansson, Mahnaz Modanloo; "Adherence to Treatment in Patients with Chronic Diseases: From Alertness to Persistence"; *Int J Community Based Nurs Midwifery.* 2019 Oct; 7(4): 248–257.



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it



CENTRO DI RICERCA | STUDI ANALISI VALUTAZIONI ECONOMICHE
Health Economics & Outcomes Research

www.clinicoeconomics.eu | www.savestudi.it | www.savedigital.it