

# L'aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante

## Introduzione

Le malattie cardiovascolari su base aterosclerotica costituiscono tuttora la principale causa di morbilità e mortalità in tutti i paesi a più elevato tasso di industrializzazione. L'ipercolesterolemia dovuta a un aumento delle lipoproteine a bassa densità (LDL) rappresenta uno dei principali fattori di rischio associati allo sviluppo della malattia aterosclerotica. È stato, infatti, calcolato che circa un terzo di tutti i casi di cardiopatia ischemica sono da attribuire a elevati livelli di colesterolemia LDL (C-LDL) e che circa 2,6 milioni di decessi nel mondo (il 4,5% del totale) sono causati da quest'alterazione metabolica<sup>1</sup>. I farmaci che inibiscono l'attività dell'enzima HMG-CoA reduttasi, comunemente denominate statine, sono i più efficaci strumenti terapeutici per il controllo dell'ipercolesterolemia. L'efficacia si accompagna a un alto grado di maneggevolezza con un'incidenza di eventi indesiderati limitata<sup>2</sup>. Inoltre, numerosi studi clinici controllati hanno chiaramente dimostrato che questi farmaci sono in grado di prevenire un numero significativo di eventi ischemici coronari e cerebrovascolari sia in prevenzione primaria sia in prevenzione secondaria<sup>2</sup>. Di conseguenza, l'uso delle statine rappresenta oggi uno dei capisaldi della prevenzione cardiovascolare. Tuttavia, nonostante l'uso ormai molto diffuso, l'aderenza al trattamento con statine nella pratica clinica rimane ampiamente insoddisfacente. Migliorare l'aderenza al tratta-

mento ipocolesterolemizzante sarà sempre più un obiettivo fondamentale per tutti i sistemi sanitari. In quest'articolo si vuole esaminare il problema dell'aderenza al trattamento ipocolesterolemizzante valutandone i diversi aspetti clinici ed epidemiologici rivolgendo però una particolare attenzione alle implicazioni che la scelta della statina più appropriata può avere nel contrastare la non-aderenza alla terapia.

## La dimensione del problema della non-aderenza al trattamento con statine

I parametri per misurare l'aderenza (e quindi la non-aderenza) alle terapie farmacologiche, in generale, e a quella con le statine in particolare non sono univoci. Una discussione sui vantaggi o limitazioni dei vari approcci e metodologie impiegati va al di là dello scopo di questo articolo. Si può comunque affermare che i due parametri più diffusamente utilizzati sono il tasso di possesso del farmaco (*medication possession rate* o MPR) e il numero di giorni di copertura della terapia (*proportion of days covered* o PDC) che sono definiti come la percentuale di dosi possedute o dispensate in un definito intervallo rispetto a quelle previste. Valori di MPR o PDC  $\geq 80\%$  sono considerati come indicatori di un ottimo livello di aderenza alla terapia con statine.

Il tasso esatto di *non-aderenza* è difficile da confrontare nei diversi studi poiché esso

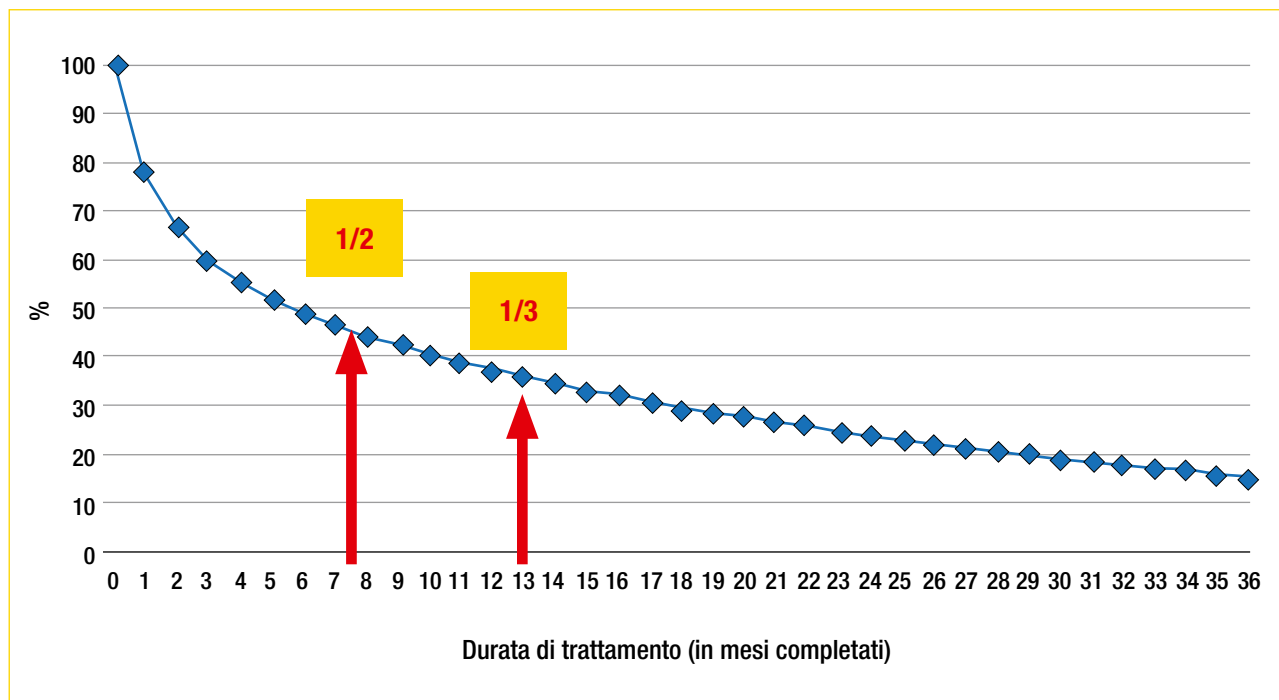
dipende fortemente dal contesto clinico, dalla tipologia dei pazienti, dalla fonte dei dati e dai metodi di misura. Tuttavia, nella maggior parte degli studi condotti su pazienti che avevano ricevuto una prescrizione di statine per il trattamento dell'ipercolesterolemia sono stati osservati elevati tassi di non-aderenza<sup>3-8</sup>. Ciò sembra essere molto legato all'elevato tasso di interruzione della terapia che si determina nei primi mesi dopo la somministrazione del farmaco. Infatti, è stato osservato che l'aderenza diminuisce notevolmente dopo i primi sei mesi di terapia e che tra il 25% e il 50% di nuovi utilizzatori di statine interrompe la terapia durante il primo anno (Fig. 1)<sup>3,4</sup>. Inoltre, questo fenomeno tende a peggiorare nel tempo. Infatti, in uno studio che ha considerato soggetti di età  $> 65$  anni è stato riportato che il tasso di aderenza dopo due anni era del 25,4% in pazienti in prevenzione primaria e solo leggermente migliore, 36,1 e 40,1%, nei pazienti con malattia coronarica cronica e sindrome coronarica acuta (prevenzione secondaria), rispettivamente<sup>9</sup>.

## Le conseguenze della non-aderenza

L'aderenza è un fattore chiave per il successo di tutte le terapie farmacologiche. In particolare, i benefici in termini di protezione cardiovascolare delle statine si sono dimostrati essere strettamente legati, non solo all'entità della riduzione della C-LDL ma anche, se non

**FIGURA 1.**

La riduzione dell'aderenza alla terapia con statine inizia precocemente e tende a peggiorare nel tempo.



in misura maggiore, alla durata della terapia. Ad esempio, Law et al.<sup>10</sup> in un'importante meta-analisi che ha raccolto dati derivati da 49 studi randomizzati e controllati condotti con impiego di statine, hanno dimostrato che una marcata riduzione della C-LDL è in grado di determinare significativi benefici in termini di riduzione di eventi ischemici maggiori anche solo nel giro di un paio d'anni – da una parte – e – d'altra parte – che anche una moderata riduzione del C-LDL è in grado di ridurre il rischio cardiovascolare soprattutto se mantenuta a lungo, cioè per almeno 6 anni (Tab. I). Come conseguenza di ciò si

ha che l'ottenimento di un marcato effetto ipocolesterolemizzante associato ad una prolungata aderenza alla terapia (superiore a 6 anni) garantisce i più elevati benefici ottenibili con la terapia statinica.

Un corollario di quest'osservazione è che la non-aderenza alla terapia con statine può rappresentare un importante problema di salute pubblica e contribuisce ai costi di morbilità, mortalità e sanitari dei pazienti<sup>11</sup>. Infatti, è stato osservato che l'aderenza alla terapia con statine nei primi 2 anni di prescrizione può ridurre i tassi di ospedalizzazione e di spese mediche per l'anno

successivo<sup>12</sup>. Shroufi et al.<sup>13</sup> hanno recentemente realizzato uno studio di simulazione mostrando che migliorare l'aderenza alle statine del 50% (dal 50 al 75%) sarebbe di per sé in grado di ridurre del doppio i nuovi decessi rispetto a una strategia mirante ad abbassare la soglia del rischio cardiovascolare (dal 20 al 15,5% del rischio di CVD a 10 anni) per indicare la terapia con statine. Pertanto, il miglioramento dell'aderenza alla terapia con statine sarebbe non solo vantaggioso per i pazienti e gli operatori sanitari, ma anche per il contenimento dei costi del Sistema Sanitario Nazionale.

**TABELLA I.**

Riduzione (%) del rischio di eventi ischemici cardiaci (riduzione del rischio relativo) in 49 studi randomizzati\* secondo il numero di anni nello studio al tempo dell'evento e la riduzione della concentrazione del C-LDL (da Law et al., mod.)<sup>10</sup>.

| Riduzione C-LDL      |                         |                          |                         |         |
|----------------------|-------------------------|--------------------------|-------------------------|---------|
| Anni nello studio    | 7-19 mg/dL <sup>†</sup> | 20-54 mg/dL <sup>‡</sup> | ≥ 55 mg/dL <sup>‡</sup> | p       |
| 1° e 2° <sup>§</sup> | 6                       | 19                       | 33                      | 0,015   |
| 3°, 4° e 5°          | 19                      | 31                       | 50                      | < 0,001 |
| 6° e seguenti        | 21                      | 30                       | 52                      | 0,026   |

\* 21 studi, riduzione media 19 mg/dL; <sup>†</sup> 24 studi, riduzione media 39 mg/dL; <sup>‡</sup> 5 studi, riduzione media 62 mg/dL; <sup>§</sup> esclude 8 studi durati meno di un anno.

## Le cause della non-aderenza

L'aderenza a un trattamento farmacologico è un fenomeno complesso determinato dall'interazione di diverse cause. Queste possono essere raggruppate in tre categorie principali: le cause dipendenti dal paziente, le cause dipendenti dal medico, e quelle dipendenti dall'organizzazione del sistema sanitario. Anche se questa categorizzazione è utile per la comprensione del fenomeno della non-aderenza, si deve tenere conto che queste diverse cause interagiscono sempre tra di loro nel condizionare l'aderenza nel singolo paziente.

In estrema sintesi si può affermare che quando le diverse cause di interruzione del trattamento ipocolesterolemizzante sono valutate in modo aggregato, emerge chiaramente come le cause legate al paziente mostrano di avere il maggiore potere nel predire l'aderenza alla terapia con statine. Tra queste spiccano per importanza la mancata comprensione della malattia, le riserve sull'efficacia del trattamento, i timori di effetti collaterali, la presenza di problemi psicologici o semplicemente il non gradimento dell'idea di prendere una pillola<sup>14</sup>. A tutto ciò si deve poi aggiungere che spesso i medici contribuiscono alla scarsa aderenza dei pazienti prescrivendo regimi terapeutici complessi, non riuscendo a spiegare adeguatamente i benefici e gli effetti collaterali di un farmaco, non prendendo in considerazione lo stile di vita del paziente o il costo dei farmaci, e avendo insoddisfacenti relazioni con i loro pazienti. Più in generale, i sistemi sanitari poi creano barriere all'aderenza limitando l'accesso alle cure sanitarie, imponendo costi elevati ai farmaci o formule di partecipazione da parte del paziente alla spesa farmaceutica (Tab. II).

## La consapevolezza dell'importanza dell'ipercolesterolemia e del rischio cardiovascolare

Un evidente ostacolo all'aderenza alla terapia con farmaci che curano patologie asintomatiche è la mancata consapevolezza della malattia (o della sua severità) che si associa spesso alla poca fiducia nell'efficacia del farmaco. A causa della mancanza di sintomi legati a livelli elevati di colesterolo, i pazienti

## TABELLA II.

*Possibili cause di non-aderenza alla terapia con statine.*

|                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mancata o scarsa comprensione della severità della malattia                                             |
| Riserve sull'efficacia del trattamento                                                                  |
| Timori di effetti collaterali                                                                           |
| La presenza di problemi psicologici o semplicemente il non gradimento dell'idea di prendere una pillola |
| Prescrizione di regimi terapeutici complessi                                                            |
| Limitato accesso alle cure sanitarie                                                                    |
| Costi elevati dei farmaci                                                                               |
| Formule di partecipazione da parte del paziente alla spesa farmaceutica                                 |

ipercolesterolemici non si sentono malati o si rendono conto che i loro livelli di colesterolemia dovrebbero essere corretti. Nel corso di indagini condotte in pazienti che hanno interrotto il trattamento ipocolesterolemizzante, è stato osservato che la maggior parte dei pazienti riteneva che le statine riducessero efficacemente i livelli di colesterolo e che avere un alto livello di colesterolo è pericoloso, ma molti hanno anche messo in dubbio il loro bisogno personale di ricevere la terapia con statine<sup>15</sup>. Un certo numero di partecipanti riteneva poi che i livelli di colesterolo erano abbastanza vicini agli obiettivi terapeutici e che le statine non sarebbero state di grande utilità per raggiungerli.

È intuitivo che l'aderenza può essere migliorata quando il paziente accetta la gravità della sua malattia, si fida del terapeuta e crede nell'efficacia delle misure terapeutiche raccomandate<sup>16</sup>. Infatti, Benner et al.<sup>17</sup> hanno osservato che la presenza di malattia cardiovascolare rappresenta un predittore di aderenza alla terapia: inoltre Ellis et al.<sup>18</sup> hanno rilevato un tasso di interruzione del trattamento con statine significativamente più alto tra i pazienti in prevenzione primaria rispetto a quelli trattati in prevenzione secondaria.

## La complessità dei regimi terapeutici

Poiché molti pazienti affetti da ipercolesterolemia possono essere contemporaneamente portatori di altri fattori di rischio o di malattie vascolari, i regimi terapeutici che sono loro prescritti spesso prevedono l'uso

di più farmaci e di frequenti somministrazioni al giorno. La complessità dei regimi terapeutici può costituire un serio limite per un'efficace gestione delle malattie croniche e anche dell'ipercolesterolemia. Uno studio condotto su un'ampia coorte di individui con malattie cardiovascolari che ricevevano prescrizioni di statine e di farmaci antiipertensivi ha dimostrato le difficoltà affrontate da questi pazienti<sup>19</sup>. Durante un periodo di 3 mesi, i pazienti avevano ricevuto prescrizioni per una media di 11,4 farmaci, corrispondenti in media a 5,9 diverse classi di farmaci. Più sorprendentemente, in questo stesso periodo di tempo, il 10% dei pazienti ha ricevuto prescrizioni per 23 o più farmaci, rappresentati da più di dodici farmaci unici e appartenenti a più di undici differenti classi; inoltre essi hanno ricevuto prescrizioni da quattro o più medici diversi, e compiuto più di undici visite in farmacia. È stato suggerito che la politerapia può avere un effetto negativo sull'aderenza perché i pazienti fanno spesso fatica a comprendere i diversi regimi di dosaggio complessi e/o a organizzare le schede di somministrazione. Come corollario di ciò, qualsiasi sforzo per semplificare gli schemi terapeutici indicando con precisione l'importanza delle diverse cure, può rappresentare un utile intervento per migliorare l'aderenza.

## L'efficacia dell'effetto ipocolesterolemizzante come causa di non-aderenza

In molti paesi, il trattamento ipolipemizzante iniziale è dominato dalla monoterapia con

statine a basse dosi o a bassa potenza e raramente comprende terapie ipocolesterolemizzanti aggiuntive. Queste dosi di statine spesso non sono coerenti con il rischio cardiovascolare del paziente e con gli obiettivi terapeutici in termini di riduzione dei livelli della C-LDL. L'impiego di dosi inadeguate è generalmente riconosciuto come uno dei motivi per la bassa percentuale di successo terapeutico e indirettamente di aderenza alla terapia. Inoltre, la maggior parte dei pazienti che inizia il trattamento con statine rimane alle dosi iniziali nonostante l'incapacità di raggiungere il suo obiettivo terapeutico, un fenomeno noto come "inerzia clinica". Nel sondaggio LIPI-WATCH, il 77% dei pazienti è stato mantenuto alla dose iniziale, anche se non aveva raggiunto il target<sup>20</sup>. Un numero relativamente limitato di pazienti è stato trattato con dosaggi testati in studi o dosi necessarie per ottenere il raggiungimento dei target terapeutici che sono stati individuati in studi randomizzati. Allo stesso modo, in un altro studio, l'88% dei pazienti che non ha raggiunto il suo obiettivo di C-LDL è stato mantenuto alla stessa dose di statine per almeno 1 anno, e solo il 3% riceveva la dose massima del farmaco<sup>21</sup>. Molte evidenze suggeriscono che anche l'efficacia della terapia ipolipemizzante può influenzare in modo significativo l'aderenza alla terapia. Benner et al.<sup>22</sup> hanno

ipotizzato che il raggiungimento di risultati favorevoli durante le prime settimane di terapia può essere un elemento importante di autovalutazione dell'efficacia della terapia ipolipemizzante e può quindi influenzare l'aderenza a lungo termine. Per verificare questa ipotesi, questi autori hanno condotto uno studio retrospettivo che ha considerato un periodo di 3 anni in un gruppo di nuovi utilizzatori di statine, osservando che i pazienti che hanno mostrato la riduzione più piccola nei livelli di C-LDL mostravano le percentuali più basse di aderenza. Un'altra analisi, sempre condotta da Benner et al.<sup>17</sup> ha rilevato che, sebbene la storia di ictus, insufficienza cardiaca cronica, diabete o ipertensione rappresentavano i migliori predittori di aderenza alla terapia, i pazienti che avevano avuto un infarto miocardico dopo l'inizio della terapia con statine erano significativamente meno propensi a continuare il loro uso delle statine dopo l'evento, forse perché avevano percepito come inefficace il farmaco prescritto.

Le diverse statine che abbiamo oggi a disposizione presentano, quando usate in monoterapia, un ampio range di efficacia ipocolesterolemizzante. Ciò ha un profondo effetto nella possibilità che le diverse statine consentano di raggiungere nei diversi pazienti gli obiettivi terapeutici. Nello studio VOYAGER<sup>23</sup>, che ha raccolto dati di diversi

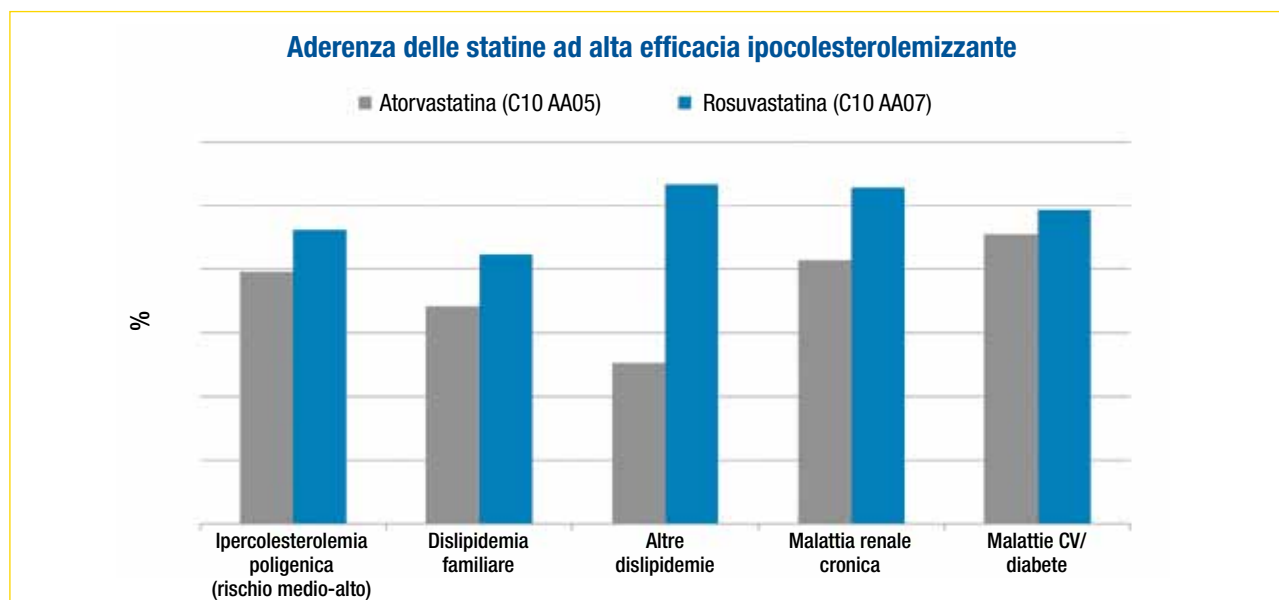
studi che hanno impiegato diverse statine, è stato dimostrato che l'utilizzo delle statine a più elevata potenza/efficacia (in modo particolare l'atorvastatina e la rosuvastatina) è associato con le percentuali più elevate di "successo terapeutico" (Tab. III). In particolare, la dose di rosuvastatina 20 e 40 mg si era dimostrata in grado di far raggiungere l'obiettivo terapeutico di C-LDL < 100 mg/dL in oltre il 60% dei pazienti. Si può quindi immaginare come anche la scelta della statina possa nettamente influenzare l'efficacia del trattamento e anche l'aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante.

A supporto di ciò si può citare il rapporto 2012 del Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei medicinali (Osmed)<sup>24</sup> che analizzando i dati italiani relativi all'uso delle statine di più elevata efficacia (atorvastatina e rosuvastatina) ha riportato come in diverse condizioni cliniche i livelli di aderenza sono risultati tendenzialmente maggiori per rosuvastatina rispetto ad atorvastatina (Fig. 2).

Alcuni di questi aspetti sono stati valutati in un recente studio condotto in Italia denominato STAR (*Statins Target Assessment in Real practice*)<sup>25</sup>. L'obiettivo primario dello studio STAR è stato quello di determinare la riduzione dei livelli della C-LDL e analizzare i fattori che consentono il raggiungimento del target terapeutico in pazienti che avevano

## FIGURA 2.

**Livelli di aderenza al trattamento più elevati con rosuvastatina rispetto ad atorvastatina.**



**TABELLA III.**

Meta-analisi sull'efficacia comparativa dell'incremento della dose di atorvastatina versus rosuvastatina versus simvastatina sulla riduzione dei livelli di lipidi aterogeni (da VOYAGER) (da Nicholls et al., 2010, mod.)<sup>23</sup>.

| Percentuale di pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo di C-LDL con dosi crescenti di statine |                            |                              |                            |                            |                              |                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Farmaci                                                                                        | C-LDL < 70 mg/dl           |                              |                            | C-LDL < 100 mg/dl          |                              |                            |
|                                                                                                | Baseline C-LDL < 130 mg/dL | Baseline C-LDL 130-160 mg/dL | Baseline C-LDL ≥ 160 mg/dL | Baseline C-LDL < 130 mg/dL | Baseline C-LDL 130-160 mg/dL | Baseline C-LDL ≥ 160 mg/dL |
| <b>Rosuvastatina (mg)</b>                                                                      |                            |                              |                            |                            |                              |                            |
| 5                                                                                              | NA                         | 0%*                          | 3,2%                       | NA                         | 66,7%*                       | 38,0%                      |
| 10                                                                                             | 47,2%                      | 33,0%                        | 11,4%                      | 82,0%                      | 75,9%                        | 56,8%                      |
| 20                                                                                             | 81,1%                      | 57,2%                        | 20,5%                      | 94,6%                      | 90,1%                        | 64,5%                      |
| 40                                                                                             | 83,5%                      | 67,6%                        | 31,7%                      | 97,3%                      | 95,4%                        | 74,1%                      |
| <b>Atorvastatina (mg)</b>                                                                      |                            |                              |                            |                            |                              |                            |
| 10                                                                                             | 28,4%                      | 8,8%                         | 2,0%                       | 74,1%                      | 62,1%                        | 28,7%                      |
| 20                                                                                             | 64,7%                      | 26,4%                        | 4,1%                       | 91,2%                      | 83,8%                        | 45,0%                      |
| 40                                                                                             | 72,8%                      | 45,2%                        | 9,8%                       | 97,4%                      | 91,1%                        | 56,6%                      |
| 80                                                                                             | 76,4%                      | 52,4%                        | 18,1%                      | 94,2%                      | 86,4%                        | 71,4%                      |
| <b>Simvastatina (mg)</b>                                                                       |                            |                              |                            |                            |                              |                            |
| 10                                                                                             | NA                         | 0%*                          | 0%                         | NA                         | 50,0%*                       | 8,8%                       |
| 20                                                                                             | 10,3%                      | 7,0%                         | 1,6%                       | 51,0%                      | 57,3%                        | 24,0%                      |
| 40                                                                                             | 31,3%                      | 19,9%                        | 1,5%                       | 87,5%                      | 76,7%                        | 34,2%                      |
| 80                                                                                             | NA                         | NA                           | 4,0%                       | NA                         | NA                           | 38,5%                      |

\* 32.258 pazienti inclusi nella meta-analisi.

**TABELLA IV.**

Raggiungimento del target terapeutico nei pazienti aderenti al trattamento con distanza dal target terapeutico ≥ 50% (da Degli Esposti et al., mod.)<sup>25</sup>.

| Statina                  | Pazienti (N) | Target (N) | Target (%) | Δ LDL (%) |
|--------------------------|--------------|------------|------------|-----------|
| Simvastatina             | 84           | 2          | 2,4        | -40,7     |
| Lovastatina              | 12           | 1          | 8,3        | -39,8     |
| Pravastatina             | 3            | 0          | 0,0        | -27,7     |
| Fluvastatina             | 6            | 0          | 0,0        | -33,9     |
| Atorvastatina            | 62           | 8          | 12,9       | -44,6     |
| Rosuvastatina            | 45           | 13         | 28,9       | -51,0     |
| Simvastatina + ezetimibe | 6            | 1          | 16,7       | -48,6     |
| Totale                   | 218          | 25         | 11,5       | -43,7     |

Δ LDL: riduzione percentuale del C-LDL rispetto al valore basale.

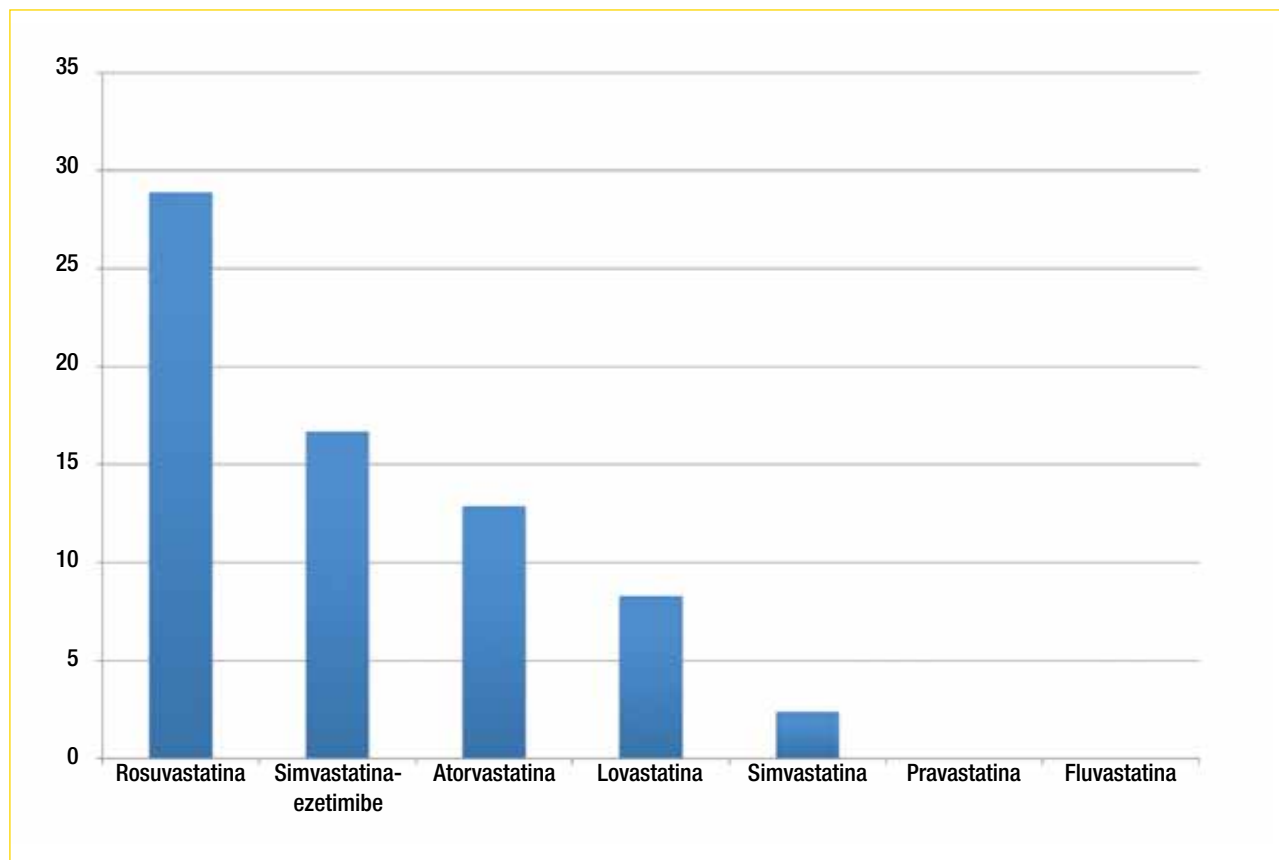
ricevuto per la prima volta il trattamento con statine (naïve) provenienti da una popolazione non selezionata e in condizioni di usuale pratica clinica. A questo scopo in cinque unità territoriali partecipanti al progetto (ASL con sede in Emilia Romagna, Toscana e Umbria) è stato possibile correlare attraverso procedure di data linkage i dati dei flussi amministrativi correnti (farmaceutica territoriale, erogazione diretta, specialistica ambulatoriale, nosologica ospedaliera) con i parametri ematochimici determinati da laboratori centralizzati. L'indagine, che è stata condotta impiegando un modello di studio di coorte retrospettivo, ha incluso tutti gli individui residenti di età  $\geq 18$  anni, nuovi trattati, con almeno una prescrizione di statine in un periodo indice di 18 mesi (1/1/2007 - 30/6/2008). È stato considerato l'assetto lipidico iniziale (precedente alla prima prescrizione) e finale (intorno all'ultima), valutando tutte le prescrizioni per statine nei 12 mesi successivi alla data di inclusione; è stata quindi calcolata

l'aderenza al trattamento. Sono stati inclusi 3.232 soggetti (1.516 maschi, 47%, e 1.716 femmine, 53%), con età media di  $65,9 \pm 11,3$  anni. Questa coorte comprendeva pazienti in prevenzione primaria e secondaria. Infatti, i pazienti con pregresso evento cardiovascolare sono risultati essere il 18,5%, i pazienti con diabete il 12,9%, i pazienti con entrambe le patologie il 5,4%, i soggetti con dislipidemia familiare il 26,4%. In 1.189 soggetti (36,8%) non è stata identificata nessuna delle condizioni cliniche precedentemente descritte. Un primo dato di rilievo emerso da questo studio è quello secondo il quale, rispetto ai livelli iniziali di C-LDL, il 22,6% dei soggetti ha evidenziato una distanza dal target terapeutico  $< 10\%$ , il 30,0% tra 10 e 29%, il 20,7% tra 30 e 49% e il 26,7%  $\geq 50\%$ . Ciò conferma che anche in un gruppo di pazienti non particolarmente selezionato, circa 1/4 dei pazienti richiede un intervento ipocolesterolemizzante di elevata potenza. Pur tuttavia, a conferma dell'esistenza di una certa "iner-

zia clinica" solo il 48% dei soggetti con entità del calo desiderato della C-LDL  $\geq 50\%$  ha ricevuto prescrizioni di statine a elevata potenza. Per quanto riguarda l'atorvastatina l'80% dei soggetti trattati ha ricevuto una dose di 10 o 20 mg/die e per quanto riguarda la rosuvastatina il 92% dei soggetti trattati ha ricevuto una dose di 5 o 10 mg/die. Tra coloro che richiedevano una riduzione di C-LDL  $\geq 50\%$ , oppure di 30-49% e di 10-29%, il target terapeutico è stato raggiunto nel 7,1, 41,8 e 62,3% rispettivamente; il raggiungimento del target terapeutico è stato condizionato dall'aderenza al trattamento, dall'entità della riduzione attesa di C-LDL e dal tipo di statina utilizzata. Nei soggetti con entità del calo atteso di C-LDL  $\geq 50\%$ , il target terapeutico è stato raggiunto nel 7,1% dei soggetti, con una riduzione media di C-LDL del 34,5% e una percentuale di soggetti aderenti al trattamento del 25,3%. Il target terapeutico è stato raggiunto nel 15,1% dei soggetti trattati con rosuvastatina, nel 10,5% dei

### FIGURA 3.

Percentuale dei pazienti che necessitano di una riduzione del C-LDL  $> 50\%$  che ha raggiunto il target terapeutico con le diverse statine.



trattati con l'associazione simvastatina-ezetimibe e in percentuali inferiori al 10% nei trattati con altre statine. Le riduzioni più elevate di C-LDL sono state osservate nei soggetti trattati con l'associazione simvastatina-ezetimibe (-43,2%), con rosuvastatina (-39,4%), con atorvastatina (-38,3%). Nella Tabella IV sono riportati i dati dell'analisi condotta solo sui soggetti aderenti al trattamento: questa evidenza l'efficacia di rosuvastatina, dell'associazione simvastatina-ezetimibe e di atorvastatina nel portare al target desiderato i soggetti (Fig. 3) (28,9, 16,7, 12,9% rispettivamente) e nell'indurre le maggiori variazioni di C-LDL (-51, -48,6, -44,6%, rispettivamente).

Riconoscendo l'importanza dell'aderenza a lungo termine della terapia ipolipemizzante, numerose linee guida raccomandano che i pazienti ritornino per la rivalutazione della terapia 6-8 settimane dall'inizio del trattamento e aggiustamento del dosaggio o il cambiamento del farmaco, e ogni 4 a 6 mesi una volta gli obiettivi del trattamento siano stati raggiunti. Gli obiettivi primari di uno stretto monitoraggio sono non solo quelli di monitorare l'efficacia della terapia

farmacologica ma anche quelli di promuovere la *compliance* del paziente. Tuttavia, la necessità di numerosi controlli clinici e più ancora la necessità di numerose correzioni della posologia o del farmaco possono essere degli elementi in grado di rappresentare un ostacolo alla migliore aderenza alla terapia. Si può facilmente immaginare che la statina che consenta di ottenere più rapidamente e con maggiore probabilità il raggiungimento del target terapeutico possa rappresentare la scelta ottimale anche per migliorare l'aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante con un'implicita ricaduta sui costi delle prestazioni e sull'impegno richiesto agli operatori sanitari.

## Conclusioni

Le motivazioni che sono alla base della mancata o ridotta aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante sono molteplici e in molti casi dipendenti dal paziente. Queste includono la semplice dimenticanza, un atteggiamento negativo verso i farmaci, la frustrazione con scarse risposte terapeutiche, e le credenze preconconcette in materia di

salute e farmaci. Inoltre, una scarsa comprensione dei vantaggi della terapia, tra cui la mancanza di comprensione del beneficio del farmaco e la paura di eventi avversi correlati al farmaco, possono ulteriormente contribuire alla non adesione del paziente. È tuttavia indubitabile che l'"inerzia terapeutica" svolga un ruolo importante nel problema della non-aderenza.

Non esistono soluzioni semplici per motivare i pazienti a una maggiore aderenza a lungo termine alla terapia con statine. Allo stato attuale delle nostre conoscenze le soluzioni più ragionevoli impongono che il medico e il paziente debbono costituire una sorta di alleanza per comunicare l'importanza del trattamento con statine, stabilire gli obiettivi per la terapia e individuare fin dall'inizio potenziali fattori di non-aderenza. In questo contesto anche la scelta del farmaco che consenta di ottenere il più rapidamente possibile e con maggiore probabilità il "successo terapeutico" può rappresentare un'utile strategia per migliorare l'aderenza individuale alla terapia ipocolesterolemizzante.

## Messaggi chiave

1. Una percentuale elevata di pazienti (25-50%) risulta non aderente alla terapia ipocolesterolemizzante con le statine. La mancata aderenza alla terapia con le statine è già evidente nei primi mesi di trattamento e aumenta nel corso degli anni
2. La non-aderenza alla terapia con statine limita l'efficacia della prevenzione cardiovascolare. Migliorare l'aderenza alle statine del 50% (dal 50 al 75%) sarebbe di per sé in grado di ridurre del doppio i nuovi decessi legati alle complicanze cardiovascolari
3. Le cause della mancata aderenza sono molteplici e implicano la responsabilità del medico, del paziente e del sistema sanitario
4. Molte evidenze suggeriscono che anche l'efficacia della terapia ipolipemizzante può influenzare in modo significativo l'aderenza alla terapia. La scelta di statine a elevata e pronta efficacia può migliorare la persistenza dei pazienti in terapia e ridurre i costi e l'impegno del trattamento

## Bibliografia

- 1 World Health Organization. *Global Status Report on Noncommunicable Diseases*. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: [http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/). Ultimo accesso 20 gennaio 2014.
- 2 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. *Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins*. Lancet 2005;366:1267-78.
- 3 Corrao G, Conti V, Merlino L, et al. *Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy*. Clin Ther 2010;32:300-10.
- 4 Lemstra M, Blackburn D. *Nonadherence to statin therapy: discontinuation after a single fill*. Can J Cardiol 2012;28:567-73.
- 5 Perreault S, Blais L, Dragomir A, et al. *Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease*. Eur J Clin Pharmacol 2005;61:667-74.
- 6 Simons LA, Ortiz M, Calcino G. *Long term persistence with statin therapy—experience in Australia 2006-2010*. Aust Fam Physician 2011;40:319-22.
- 7 Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Korhonen MJ, et al. *Long-term persistence with statin therapy: a nationwide register study in Finland*. Clin Ther 2008;30:2228-40.
- 8 Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, et al. *Long term persistence with statin treatment in daily medical practice*. Heart 2004;90:1065-6.
- 9 Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. *Adherence with statin therapy in elderly*

- patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288:462-7.
- <sup>10</sup> 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.* *BMJ* 2003;326:1423.
  - <sup>11</sup> Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. *Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences.* *Eur Heart J* 2013;34:2940-8.
  - <sup>12</sup> Aubert RE, Yao J, Xia F, et al. *Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization?* *Am J Manag Care* 2010;16:459-66.
  - <sup>13</sup> Shroufi A, Powles JW. *Adherence and chemoprevention in major cardiovascular disease: a simulation study of the benefits of additional use of statins.* *J Epidemiol Community Health* 2010;64:109-13.
  - <sup>14</sup> Maningat P, Gordon BR, Breslow JL. *How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy?* *Curr Atheroscler Rep* 2013;15:291.
  - <sup>15</sup> Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. *Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study.* *JAMA* 1998;279:1458-62.
  - <sup>16</sup> Bardel A, Wallander MA, Svärdsudd K. *Factors associated with adherence to drug therapy: a population-based study.* *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:307-14.
  - <sup>17</sup> Benner JS, Chapman RH, Petrilla AA, et al. *Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy.* *Am J Health Syst Pharm* 2009;66:1471-7.
  - <sup>18</sup> Ellis JJ, Erickson SR, Stevenson JG, et al. *Suboptimal statin adherence and discontinuation in primary and secondary prevention populations.* *J Gen Intern Med* 2004;19:638-45.
  - <sup>19</sup> Choudhry NK, Fischer MA, Avorn J, et al. *The implications of therapeutic complexity on adherence to cardiovascular medications.* *Arch Intern Med* 2011;171:814-22.
  - <sup>20</sup> Muls E, De Bbacker G, De Bacquer D, et al.; for LIPI-WATCH Investigators. *LIPI-WATCH, a Belgian/Luxembourg survey on achievement of European Atherosclerosis Society lipid goals.* *Clin Drug Invest* 2000;19:219-29.
  - <sup>21</sup> Marcelino JJ, Feingold KR. *Inadequate treatment with HMG-CoA reductase inhibitors by health care providers.* *Am J Med* 1996;100:605-10.
  - <sup>22</sup> Benner JS, Pollack MF, Smith TW, et al. *Association between short-term effectiveness of statins and long-term adherence to lipid-lowering therapy.* *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:1468-75.
  - <sup>23</sup> Nicholls SJ, Brandrup-Wognsen G, Palmer M, et al. *Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of atorvastatin versus rosuvastatin versus simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER).* *Am J Cardiol* 2010;105:69-76.
  - <sup>24</sup> Gruppo di lavoro dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (Osmed). *L'uso dei Farmaci in Italia Rapporto Nazionale Anno 2012.* Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Roma, settembre 2013. [www.agenziafarmaco.gov.it](http://www.agenziafarmaco.gov.it)
  - <sup>25</sup> Degli Esposti L, Sangiorgi D, Arca M, et al. *Achievement of therapeutic target in subjects on statin treatment in clinical practice. Results of the STAR (Statins Target Assessment in Real practice) study.* *Monaldi Arch Chest Dis* 2011;76:160-7.