

Raggiungimento del target terapeutico nei soggetti avviati al trattamento con statine in pratica clinica. Risultati dallo studio STAR (Statins Target Assessment in Real practice)

Achievement of therapeutic target in subjects on statin treatment in clinical practice. Results of the STAR (Statins Target Assessment in Real practice) study

Luca Degli Esposti¹, Diego Sangiorgi¹, Marcello Arca², Giovanni B. Vigna³, Stefano Buda¹, Ezio Degli Esposti¹

ABSTRACT: *Achievement of therapeutic target in subjects on statin treatment in clinical practice. Results of the STAR (Statins Target Assessment in Real practice) study. L. Degli Esposti, D. Sangiorgi, M. Arca, G.B. Vigna, S. Buda, E. Degli Esposti.*

The primary aim of the STAR Study (Statins Target Assessment in Real practice) was to determine the LDL-cholesterol reduction and to analyse patient's and therapeutic factors associated to LDL-cholesterol target attainment in newly treated subjects with statins in an unselected population in clinical practice setting. Administrative databases (including pharmaceutical prescriptions and hospital admissions) and laboratory test databases (including LDL-cholesterol values) of five Local Health Units, distributed in Emilia Romagna, Toscana and Umbria, were linked. A retrospective cohort study was conducted and all subjects aged ≥ 18 years with a first prescription for statins (newly treated subjects) between January 1st, 2007 and June 30th, 2008 were included. All statin prescriptions over a 12 months follow-up period

were considered and used to calculate adherence to treatment. Baseline and follow-up LDL-cholesterol, respectively, were defined according to the nearest determination to the first prescription for statins and to the end of the follow-up period. A total of 3.232 subjects was included, 1.516 males (47%) and 1.716 females (53%), with an average age equal to $65,9 \pm 11,3$ years. Among included subjects, 22,6% had a gap to LDL-cholesterol target $< 10\%$, 30,0% between 10 and 29%, 20,7% between 30 and 49%, and 26,7% $\geq 50\%$. Among those with a gap to target $\geq 50\%$, 30-49%, and 10-29%, respectively, LDL-cholesterol target was attained by 7,1%, 41,8%, and 62,3% of subjects. LDL-cholesterol target attainment was associated to gap to target, adherence with treatment, and type of statin.

Keywords: *hypercholesterolemia, therapeutic target, LDL-cholesterol, adherence treatment, clinical practice.*

Monaldi Arch Chest Dis 2011; 76: 160-167.

¹ CliCon S.r.l. Health, Economics and Outcomes Research, Ravenna.

² Centro Aterosclerosi. Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche. Università Sapienza, Roma.

³ U.O. di Medicina Interna Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Ferrara.

Corresponding author: Luca Degli Esposti; CliCon S.r.l. Via Salara, 36; I-48121, Ravenna Italy; Tel. +39/0544/38393; Fax +39/0544/212699; E-mail address: luca.degliesposti@clicon.it

Introduzione

L'uso continuativo dei farmaci inibitori dell'enzima HMG-CoA reduttasi (statine) si è dimostrato in grado di ridurre significativamente i livelli sierici di colesterolo LDL, ma con una efficacia non uniforme in quanto legata al tipo di statina utilizzato ed alla dose giornaliera assunta dal paziente [1]. In prevenzione secondaria, il calo del colesterolo LDL si accompagna a una significativa riduzione della morbilità e della mortalità cardiovascolare (CV) [1-3], anche in coorti particolari come i pazienti diabetici [4] e quelli con insufficienza renale cronica in terapia conservativa [5], mentre in prevenzione primaria, recenti meta-analisi hanno evi-

denziato risultati in parte discordanti [6, 7]. Inoltre, un trattamento più intensivo con statine non solo incrementa la riduzione del colesterolo LDL ma è in grado di ottenere una ulteriore significativa riduzione degli eventi CV maggiori [8]. Nell'usuale pratica clinica, tuttavia, l'aderenza al trattamento con statine (intesa come indicazione all'utilizzo e continuità di assunzione) è insoddisfacente [9]. Studi di farmacoutilizzazione hanno dimostrato la presenza di una relazione inversa fra aderenza al trattamento con statine e incidenza di eventi CV maggiori [10, 11] con conseguente incremento di costi legati alla degenza ospedaliera [12].

Gli studi di farmacoutilizzazione che hanno approfondito questi argomenti sono stati condotti at-

traverso analisi retrospettive di *database* di popolazione in grado di descrivere l'uso dei farmaci in condizioni di comune pratica clinica e di valutare l'effetto dell'aderenza al trattamento sulla incidenza di eventi CV in lunghi periodi di osservazione. Queste preziose fonti informative presentano alcune limitazioni determinate, in particolare, dall'assenza di parametri laboratoristici di efficacia: colesterolo totale (C-T), colesterolo HDL (C-HDL), colesterolo LDL (C-LDL), trigliceridi. Ciò impedisce la possibilità di effettuare ulteriori importanti valutazioni tra cui l'analisi dei fattori determinanti il raggiungimento del target terapeutico desiderato e l'appropriatezza prescrittiva sulla base delle caratteristiche del paziente.

Obiettivo primario dello studio *Statins Target Assessment in Real practice (STAR)* è stato quello di determinare l'entità del calo desiderato di C-LDL, analizzando nel contempo i fattori che determinano il raggiungimento del target terapeutico in soggetti avviati per la prima volta al trattamento con statine in una popolazione non selezionata ed in condizioni di normale pratica clinica. Secondariamente, lo studio si è proposto di stratificare i soggetti in funzione della entità del calo atteso di colesterolo LDL e di valutare il tipo di statina utilizzata e la dose assunta dal paziente.

Pazienti e metodi

Fonte dei dati

I dati dei soggetti analizzati sono stati estratti da database amministrativi di cinque Aziende Sanitarie Locali (ASL), con sede in Emilia-Romagna, Toscana, Umbria e popolazione residente pari a 1.124.000

soggetti. L'ASL, allo scopo di tracciare le prestazioni assistenziali erogate ai propri assistibili, dispone di alcuni flussi informativi, cosiddetti *flussi amministrativi correnti*, relativi all'assistenza farmaceutica territoriale, alla farmaceutica in erogazione diretta, all'assistenza specialistica ambulatoriale, alle schede di dimissione ospedaliera ed ai decessi. In ognuno di tali flussi informativi, le prestazioni erogate sono riconducibili al paziente beneficiario. Attraverso opportune procedure di *data linkage* è possibile costruire una banca dati di popolazione contenente il profilo assistenziale individuale, analitico e cronologico, di tutti gli assistibili della ASL. Tali banche dati sono anche denominate *database amministrativi* e il loro uso ai fini delle analisi di farmacoutilizzazione è stato validato da numerosi precedenti studi [13-15]. Allo scopo di migliorare la completezza dei dati, i *flussi amministrativi correnti* sono stati integrati al *laboratorio analisi*, in particolare ai parametri lipidici individuali (Figura 1). Le ASL considerate presentano ciascuna un unico laboratorio analisi centralizzato e accreditato: pertanto gli eventuali accertamenti mancanti sono rappresentati da quelli effettuati presso laboratori di analisi privati. Tale metodologia di integrazione è stata validata in alcuni precedenti indagini [16, 17]. In ottemperanza alla normativa sulla privacy, il codice identificativo dell'assistibile è stato criptato e ai soggetti incaricati del trattamento di tali dati ai fini dell'analisi non è stato fornito alcun dato dal quale fosse possibile risalire in modo diretto o indiretto all'identità del paziente. In ottemperanza alla normativa vigente in materia di conduzione di analisi osservazionali, il presente studio è stato notificato al Comitato Etico Locale di ogni ASL partecipante.

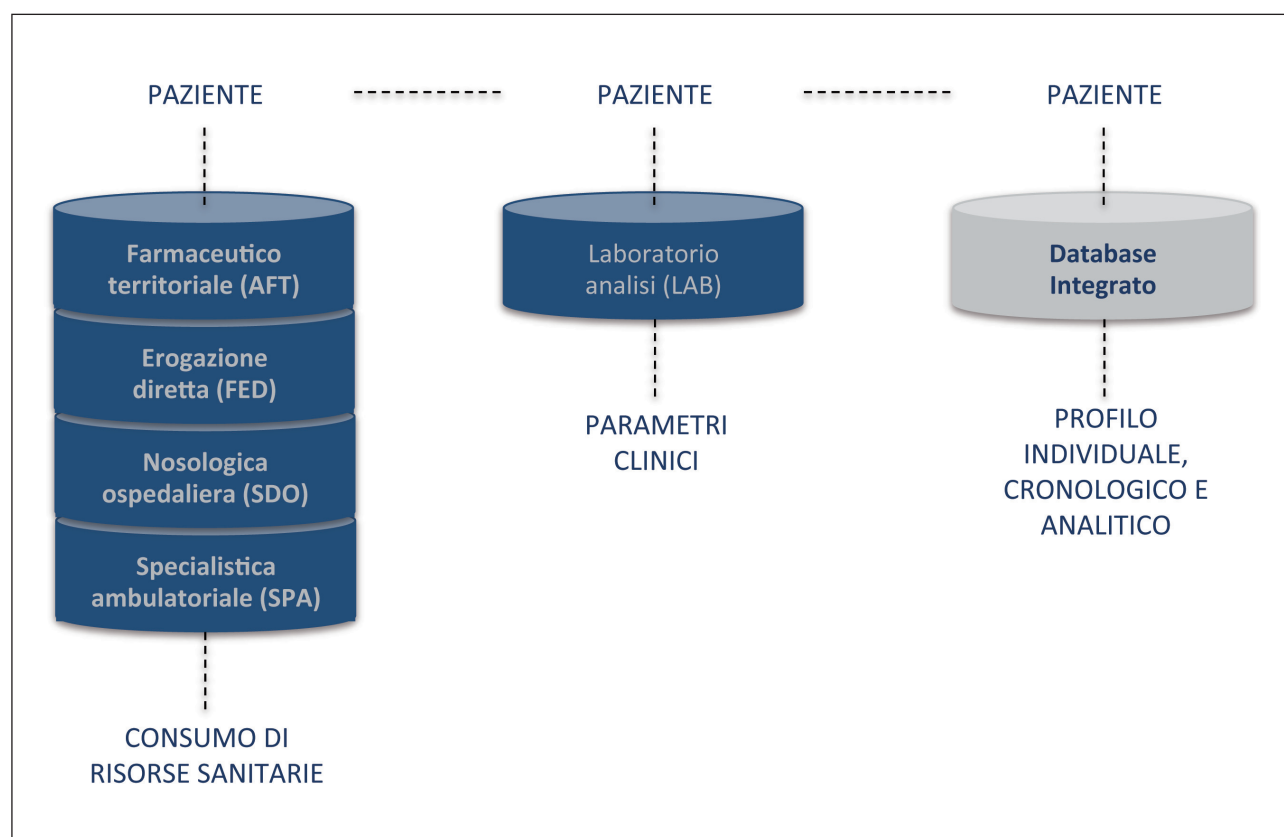


Figura 1. - Integrazione dei flussi amministrativi correnti per il consumo di risorse sanitarie ed il laboratorio analisi per i parametri clinici.

Disegno dello studio

È stato effettuato uno studio di coorte retrospettivo. Sono stati inclusi tutti i soggetti residenti di età ≥ 18 anni, con almeno una prescrizione di statine (simvastatina [codice ATC C10AA01], lovastatina [codice ATC C10AA02], pravastatina [codice ATC C10AA03], fluvastatina [codice ATC C10AA04], atorvastatina [codice ATC C10AA05], rosuvastatina [codice ATC C10AA07], simvastatina-ezetimibe [codice ATC C10BA02]) nel periodo 1 gennaio 2007 - 30 giugno 2008 (periodo di inclusione). La data della prima prescrizione di statine nel periodo di inclusione è stata definita come data di inclusione. Sono stati quindi considerati i soli soggetti avviati al trattamento per la prima volta (soggetti *naïve*), identificati dall'assenza di prescrizioni per statine nei 12 mesi precedenti alla data di inclusione. I soggetti deceduti o trasferiti presso altra ASL nei 12 mesi successivi alla data di inclusione (periodo di osservazione) sono stati esclusi dall'analisi.

Classificazione dei soggetti

I soggetti inclusi sono stati classificati come *diabetici* se presentavano almeno due prescrizioni di farmaci antidiabetici (codice ATC A10) o un ricovero con diagnosi di diabete (codice ICD9 250) nei 12 mesi precedenti alla data di inclusione; *affetti da pregressa malattia cardiovascolare* se presentavano almeno un ricovero per patologie cardio-cerebrovascolari [Infarto Miocardico (ICD9: 410, 412), Ischemia Cardiaca Acuta (ICD9: 411), Angina Pectoris (ICD9: 413), Ischemia Cardiaca Cronica (ICD9: 414); Emorragia Cerebrale (ICD9: 431); Occlusione Arterie Cerebrali (ICD9: 434); Ischemia Cerebrale Transitoria (ICD9: 435); Disturbi Circolatori Cerebrali (ICD9: 436); Aterosclerosi (ICD9: 440); Altre malattie vascolari periferiche (ICD9: 443)] oppure un trattamento con aspirina associata a betabloccanti e/o ACE Inibitori nei 12 mesi precedenti alla data di inclusione; *dislipidemic familiari* se presentavano un valore di colesterolo LDL ≥ 190 mg/dl (dislipidemia tipo Ipercolesterolemia Familiare, FH) o un valore di colesterolo LDL ≥ 160 mg/dl e trigliceridi > 200 mg/dl (iperlipemia combinata, IC) [18].

Ai fini dell'analisi, sono stati considerati i livelli dei parametri lipidici iniziali (intesi come ultima determinazione disponibile nei 6 mesi precedenti alla data di inclusione) e *finali* (intesi come la determinazione più vicina all'ultima prescrizione di statine, disponibile nei 6 mesi precedenti o successivi alla data di tale prescrizione). L'entità del calo terapeutico desiderato (*distanza dal target terapeutico*) è stata calcolata per il C-LDL con la seguente formula: $[(C\text{-}LDL_{\text{iniziale}} - C\text{-}LDL_{\text{finale}}) / C\text{-}LDL_{\text{iniziale}}] \times 100$. Il *target terapeutico* del colesterolo LDL è stato fissato a 70 mg/dl per i soggetti *dislipidemic familiari* e per i pazienti *diabetici* e *affetti da pregressa malattia cardiovascolare* e a 100 mg/dl per i pazienti *diabetici* e per i pazienti *affetti da pregressa malattia cardiovascolare*; infine, per i soggetti non appartenenti alle precedenti categorie, il *target terapeutico* è stato fissato a 130 mg/dl [19, 20]. È stata anche condotta un'analisi fissando il *target terapeutico* del colesterolo LDL dei pazienti *dislipidemic familiari* a 100 mg/dl.

Aderenza al trattamento

Sono state analizzate tutte le prescrizioni per statine nei 12 mesi successivi alla data di inclusione (periodo di osservazione). L'aderenza al trattamento è stata calcolata mediante il metodo di Catalan e LeLorier [21] che suddivide il periodo di farmacoutilizzazione in sotto-periodi individuati sulla base della data di acquisto del farmaco. La copertura terapeutica del sotto-periodo viene calcolata aggiungendo alla data di acquisto il numero di giorni coperti dai farmaci prescritti più un periodo di tolleranza. La prescrizione vicina alla fine del follow-up contribuisce solo per i giorni in cui il paziente è all'interno del periodo di studio. La copertura è calcolata sommando i sotto-periodi correttamente coperti, identificati sulla base dell'assunzione di una compressa al giorno, e dividendo per la durata del periodo di osservazione.

Analisi statistica

Le variabili continue vengono riportate come media \pm deviazione standard; le variabili categoriche vengono riportate come numero assoluto e percentuali.

Per valutare quali variabili fossero correlate al raggiungimento del target terapeutico, è stato implementato un modello di regressione logistica multivariata. La capacità discriminante del modello è stata valutata tramite c-statistic, mentre il bilanciamento del modello è stato verificato tramite test di Hosmer-Lemeshow. Per questa analisi sono state inserite come variabili aggiuntive la presenza di prescrizioni nei 12 mesi antecedenti alla data di inclusione di: farmaci antiipertensivi (codice ATC C02, C03, C07, C08, C09), farmaci ipoglicemizzanti (codici ATC A10), farmaci antiaggreganti (codice ATC B01), farmaci cardiovascolari (codice ATC C01), farmaci respiratori (codice ATC R03), farmaci antiinfiammatori (codice ATC M01).

Valori di P inferiori a 0,05 sono stati considerati statisticamente significativi. Tutte le analisi sono state svolte utilizzando SPSS-Windows versione 18.0.

Risultati

Nell'analisi sono stati inclusi 3.232 soggetti, di cui 1.516 maschi (47,0% dei soggetti inclusi) e 1.716 femmine (53,0%), con un'età media pari a $65,9 \pm 11,3$ anni. I pazienti con pregresso evento cardiovascolare sono risultati essere 599 (18,5%), i pazienti con diabete 417 (12,9%), i pazienti con entrambe le patologie 173 (5,4%), i soggetti con dislipidemia familiare 854 (26,4%). In 1.189 soggetti (36,8%) non è stata identificata nessuna delle condizioni cliniche precedentemente descritte. La stratificazione dei soggetti inclusi in relazione alla distanza dal target terapeutico è riportata nella Tabella 1.

Raggiungimento del target terapeutico

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% (Tabella 2), Il target terapeutico è stato raggiunto nel 15,1% dei soggetti trattati con rosuvastatina, nel 10,5% dei trattati con l'associazione

Tabella 1. - Stratificazione dei pazienti in relazione alla distanza dal target terapeutico

Distanza dal target	Pts (Nr., %)
<10%	729 (22.6)
10-29%	970 (30.0)
30-49%	670 (20.7)
≥50%	863 (26.7)
Totale	3,232

Tabella 2. - Raggiungimento del target terapeutico nei pazienti con distanza dal target terapeutico ≥50%

Statina	Pazienti (N)	Target (N)	Target (%)	Δ LDL (%)	PGC ≥80% (%)
Simvastatina	322	12	3.7	-32.3	26.1
Lovastatina	57	1	1.8	-26.3	21.1
Pravastatina	38	0	0.0	-21.8	7.9
Fluvastatina	28	0	0.0	-27.1	21.4
Atorvastatina	194	15	7.7	-38.3	32.0
Rosuvastatina	205	31	15.1	-39.4	22.0
Simvastatina+Ezetimibe	19	2	10.5	-43.2	31.6
Totale	863	61	7.1	-34.5	25.3

Δ LDL: riduzione percentuale del colesterolo LDL rispetto al valore al basale
PGC ≥80%: pazienti con copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione

Tabella 3. - Raggiungimento del target terapeutico nei pazienti aderenti al trattamento con distanza dal target terapeutico ≥50%

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 colesterolo LDL rispetto al valore al basale
PGC ≥80%: pazienti con copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione

simvastatina-ezetimibe ed 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%).

La più elevata quota di soggetti aderenti al trattamento è stata osservata nei trattati con atorvastatina, con l'associazione simvastatina-ezetimibe e con simvastatina (32.0%, 31.6%, 26.1% rispettivamente). Ai fini dell'interpretazione di risultati si ricorda che tale analisi è stata condotta senza prendere in considerazione i singoli dosaggi. Tuttavia, considerando il limitato uso dei dosaggi "elevati" (Figura

2), tali risultati risultano maggiormente espressione dei dosaggi "ridotti". L'analisi condotta solo sui soggetti aderenti al trattamento (Tabella 3) evidenzia l'efficacia di rosuvastatina, della associazione simvastatina-ezetimibe e di atorvastatina nel portare al target desiderato i soggetti (28.9%, 16.7%, 12.9% rispettivamente) e nell'indurre le maggiori variazioni di C-LDL (-51.0%, -48.6%, -44.6% rispettivamente). Solo il 48% dei soggetti con entità del calo desiderato di C-LDL ≥50% ha ricevuto prescrizioni di statine ad elevata potenza (Figura 2a). Per quanto riguarda atorvastatina l'80% dei soggetti trattati ha

ricevuto una dose di 10 o 20 mg/die (Figura 2b) e per quanto riguarda rosuvastatina il 92% dei soggetti trattati ha ricevuto una dose di 5 o 10 mg/die.

La regressione logistica multivariata ha evidenziato che, nei soggetti con entità del calo atteso di C-LDL ≥50%, il raggiungimento del target terapeutico è significativamente condizionato dal tipo di statina (Tabella 4). In particolare, rispetto ai soggetti trattati con rosuvastatina, solamente i soggetti trattati con l'associazione simvastatina-ezetimibe hanno una probabilità non inferiore di raggiungimento del target terapeutico. Tali risultati sono stati confermati anche dall'analisi in cui il *target terapeutico* del colesterolo LDL dei pazienti *dislipidemicici familiari* è stato fissato a 100 mg/dl (rispetto ai pazienti trattati con rosuvastatina, i pazienti trattati con l'associazione simvastatina-ezetimibe e atorvastatina hanno mostrato una probabilità di raggiungimento del target, rispettivamente, del 18% superiore, non significativo, e del 59% inferiore, significativo).

Nei soggetti con entità del calo atteso di colesterolo fra 30-49%, il target terapeutico è stato raggiunto nel 41.8% dei soggetti trattati con una variabilità che oscilla fra 18.6% nei trattati con lovastatina e 55.2% nei trattati

con rosuvastatina (Tabella 5). La riduzione media di C-LDL è stata -31.8% con variazioni fra -21.5% nei trattati con lovastatina e fluvastatina e -36.7% nei trattati con rosuvastatina. La quota media di aderenti al trattamento è stata di 32.3% con variazioni fra 0% dei trattati con pravastatina e 39.8% dei trattati con atorvastatina. L'analisi condotta solo sui soggetti aderenti al trattamento (Tabella 6) ha evidenziato un raggiungimento del target terapeutico nel 60.6% dei trattati con una riduzione media di C-LDL di -42.6%.

La regressione logistica multivariata, condotta su soggetti con una distanza dal target terapeutico fra 30-49%, (Tabella 7) ha evidenziato un ruolo si-

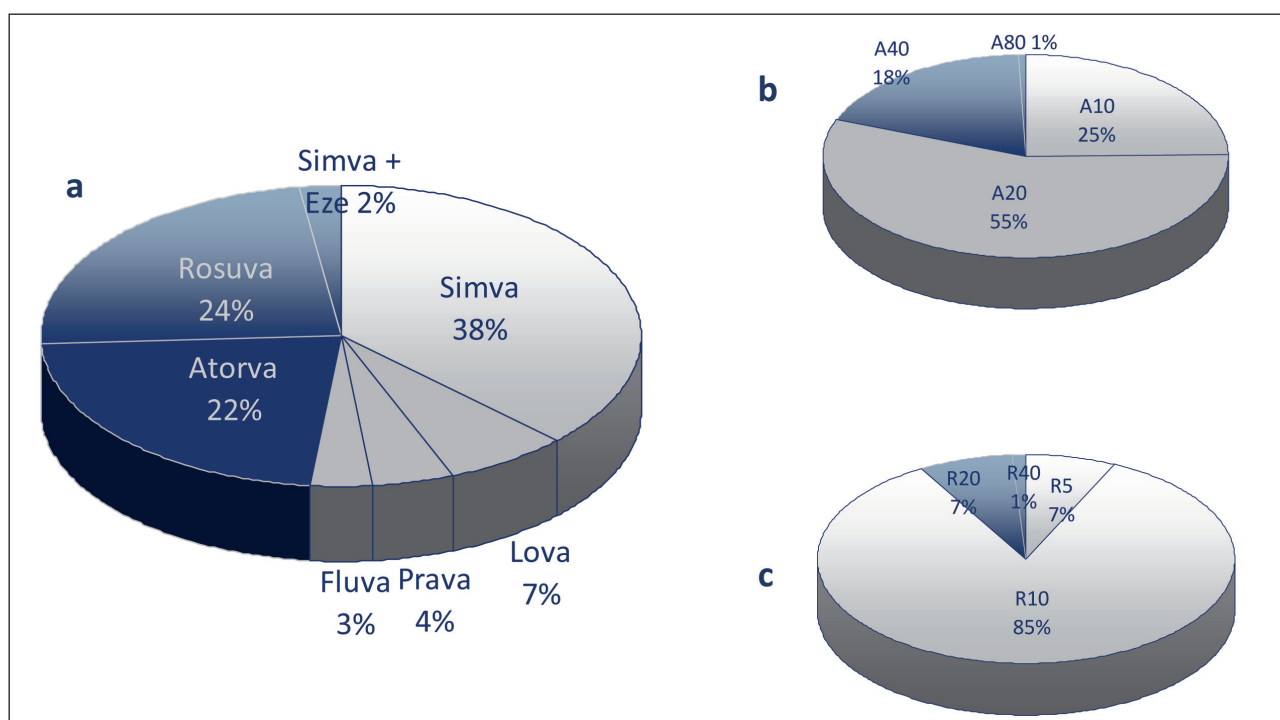


Figura 2. - Tipo di statina e dosaggio utilizzato nei pazienti con distanza dal target terapeutico uguale o superiore al 50%.

Tabella 4. – Regressione logistica multivariata per l'analisi del raggiungimento del target terapeutico nei pazienti con distanza dal target terapeutico >50%

	OR	95% CI		p
Età	1.00	0.97	1.02	0.772
Maschi	0.78	0.41	1.47	0.447
Ricoveri CV prec.	2.23	0.93	5.32	0.071
Diabete	0.97	0.27	3.57	0.967
Statina				
– Rosuvastatina	REF.			
– Simvastatina	0.18	0.09	0.39	<0.001
– Lovastatina	0.08	0.01	0.63	0.016
– Pravastatina	*			
– Fluvastatina	*			
– Atorvastatina	0.26	0.12	0.56	0.001
– Simvastatina+Ezetimibe	0.59	0.11	3.06	0.527
Aderenza>80%	1.73	0.95	3.16	0.073
LDL baseline	1.00	0.98	1.01	0.618

* Escluso dal modello per problemi di convergenza (nessun paziente a target nel gruppo)

Sono stati inoltre considerati nel modello i seguenti trattamenti (qui non mostrati): anti-iperlipemizzanti, ipoglicemizzanti, antiaggreganti, terapia cardiovascolare, antiinfiammatori, terapia per ostruzione delle vie respiratorie; solamente la terapia cardiovascolare è risultata correlata al raggiungimento del target terapeutico (OR=5.17 95%CI: 2.43-11.03, p<0.001)

gnificativo dell'aderenza al trattamento per il raggiungimento del target terapeutico; inoltre, anche atorvastatina, così come l'associazione simvastatina-ezetimibe, non risulta significativamente inferiore a rosuvastatina nel raggiungimento del target terapeutico.

Nei soggetti con entità di un calo atteso di colesterolo fra 10-29%, il target terapeutico è stato raggiunto nel 62.3% dei soggetti trattati, con una variabilità tra 45.2% (trattati con lovastatina) e 80.0% (trattati con l'associazione simvastatina-ezetimibe, Tabella 8). La

riduzione media di C-LDL è stata di -26.5% con variazioni fra -17.8% (trattati con pravastatina) e -42.4% (trattati con l'associazione simvastatina-ezetimibe). La quota media di aderenti al trattamento è stata di 32.0%, con variazioni fra 14.8% (trattati con fluvastatina) e 36.5% (trattati con atorvastatina). L'analisi condotta solo sui soggetti aderenti al trattamento (Tabella 9) ha evidenziato un raggiungimento del target terapeutico nel 82.9% dei trattati con una riduzione media di C-LDL pari a -35.8%.

La regressione logistica multivariata condotta su soggetti con una distanza dal target terapeutico fra 10-29% (Tabella 10) ha evidenziato il ruolo significativo dell'aderenza al trattamento per il raggiungimento del target terapeutico e ha evidenziato l'equivalenza delle diverse statine nel raggiungimento del target stesso.

Discussione

Il *linkage* fra l'archivio relativo alla dispensazione territoriale del farmaco, l'archivio dei ricoveri ospedalieri e l'archivio dei dati di laboratorio, ha permesso di caratterizzare i soggetti in trattamento per la prima volta con statine e di definire alcuni aspetti della farmacoutilizzazione delle statine (tipologia del farmaco e dose somministrata) in relazione alla entità desiderata della riduzione del C-LDL ed al livello di target realmente raggiunto. La conoscenza di questi dati, fondamentale negli studi clini-

Tabella 5. - Raggiungimento del target terapeutico nei pazienti con distanza dal target terapeutico fra 30-49%

Statina	Pazienti (N)	Target (N)	Target (%)	Δ LDL (%)	PGC ≥80% (%)
Simvastatina	257	88	34.2	-29.8	30.4
Lovastatina	43	8	18.6	-22.5	23.3
Pravastatina	27	6	22.2	-21.5	0.0
Fluvastatina	12	3	25.0	-21.5	33.3
Atorvastatina	176	90	51.1	-35.6	39.8
Rosuvastatina	143	79	55.2	-36.7	35.0
Simvastatina+Ezetimibe	12	6	50.0	-28.6	33.3
Totale	670	280	41.8	-31.8	32.3

Δ LDL: riduzione percentuale del colesterolo LDL rispetto al valore al basale
PGC ≥80%: pazienti con copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione

Tabella 6. - Raggiungimento del target terapeutico nei pazienti aderenti al trattamento con distanza dal target terapeutico fra 30-49%

Statina	Pazienti (N)	Target (N)	Target (%)	Δ LDL (%)
Simvastatina	78	36	46.2	-39.0
Lovastatina	10	0	0.0	-24.8
Pravastatina	0	/	/	/
Fluvastatina	4	2	50.0	-34.4
Atorvastatina	70	54	77.1	-45.3
Rosuvastatina	50	36	72.0	-47.9
Simvastatina+Ezetimibe	4	3	75.0	-49.8
Totale	216	131	60.6	-42.6

Δ LDL: riduzione percentuale del colesterolo LDL rispetto al valore al basale
PGC ≥80%: pazienti con copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione

Tabella 7. - Regressione logistica multivariata per l'analisi del raggiungimento del target terapeutico nei pazienti con distanza dal target terapeutico fra 30-49%

	OR	95% CI	P
Età	1.00	0.99 1.02	0.612
Maschi	1.21	0.84 1.75	0.307
Ricoveri CV prec.	0.11	0.06 0.20	<0.001
Diabete	0.14	0.05 0.37	<0.001
Statina			
- Rosuvastatina	REF.		
- Simvastatina	0.39	0.24 0.61	<0.001
- Lovastatina	0.15	0.06 0.38	<0.001
- Pravastatina	0.30	0.11 0.86	0.024
- Fluvastatina	0.16	0.04 0.73	0.017
- Atorvastatina	0.78	0.47 1.27	0.317
- Simvastatina+Ezetimibe	0.97	0.26 3.63	0.959
Aderenza >80%	3.38	2.32 4.94	<0.001
LDL baseline	0.96	0.95 0.97	<0.001

Sono stati inoltre considerati nel modello i seguenti trattamenti (qui non mostrati): antiipertensivi, ipoglicemizzanti, antiaggreganti, terapia cardiovascolare, antiinfiammatori, terapia per ostruzione delle vie respiratorie; terapia con ipoglicemizzanti (OR=2.36, 95%CI: 1.01-5.55, p=0.048) e antiaggreganti (OR=1.83, 95%CI: 1.18-2.82, p=0.007) sono risultati correlati al raggiungimento del target terapeutico

ci controllati per stabile l'efficacia delle statine [1, 8] e per definire le linee guida per il trattamento delle dislipidemie [19, 20] e, nella comune pratica clinica, per definire i criteri di rimborsabilità dei trattamenti con statine [18], manca nella gestione del mondo sanitario reale privando quindi i decisori di informazioni utili alla definizione della appropriatezza d'uso dei farmaci ed alla corretta spesa farmacologica.

I risultati del presente studio hanno evidenziato una insoddisfacciente farmacoutilizzazione delle statine in un contesto di popolazione generale, come già evidenziato in altri studi [10-12]. Il raggiungimento del target terapeutico è apparso però condizionato non solo dalla aderenza al trattamento ma anche dalla entità del calo di C-LDL atteso (tanto maggiore è la distanza dal target tanto minore è la probabilità di raggiungerlo) e dal tipo di statina utilizzata. In relazione a quest'ultimo aspetto viene evidenziato che le indicazioni terapeutiche sulla scelta del tipo di statina in rapporto alle caratteristiche del paziente ed alla entità del calo desiderato di colesterolo, è spesso disatteso: è frequente sia una sovrastima di trattamento (prescrizioni di statine ad elevata potenza a soggetti che necessitano di una riduzione modesta di C-LDL) sia una sottostima (prescrizioni di statine a bassa potenza a soggetti che richiedono una importante diminuzione dei livelli di C-LDL). Facendo specifico riferimento ai soggetti con distanza dal target terapeutico superiore al 50%, contrariamente alle indicazioni terapeutiche espresse dalle Linee Guida [19, 20] e dalla Nota Ministeriale [18], l'uso delle statine di secondo livello (atorvastatina e rosuvastatina) è risultato limitato. Solamente il 50% di tali soggetti, infatti, hanno ricevuto prescrizioni di atorvastatina, rosuvastatina o dell'associazione preconstituita simvastatina-ezetimibe.

Lo studio, inoltre, ha messo in evidenza una forte tendenza alla utilizzazione di dosi di statine al di sotto delle dosi che garantiscono la massima efficacia, come dimostrato dagli studi cli-

Tabella 8. - Raggiungimento del target terapeutico nei pazienti con distanza dal target terapeutico fra 10-29%

Statina	Pazienti (N)	Target (N)	Target (%)	Δ LDL (%)	PGC ≥80% (%)
Simvastatina	388	254	65.5	-26.7	32.5
Lovastatina	42	19	45.2	-18.9	21.4
Pravastatina	54	25	46.3	-17.8	16.7
Fluvastatina	27	13	48.1	-19.4	14.8
Atorvastatina	271	170	62.7	-28.0	36.5
Rosuvastatina	183	119	65.0	-28.6	33.9
Simvastatina+Ezetimibe	5	4	80.0	-42.4	20.0
Totale	970	604	62.3	-26.5	32.0

Δ LDL: riduzione percentuale del colesterolo LDL rispetto al valore al basale
PGC ≥80%: pazienti con copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione

Tabella 9. - Raggiungimento del target terapeutico nei pazienti aderenti al trattamento con distanza dal target terapeutico fra 10-29%

Statina	Pazienti (N)	Target (N)	Target (%)	Δ LDL (%)
Simvastatina	126	108	85.7	-34.4
Lovastatina	9	5	55.6	-23.8
Pravastatina	9	5	55.6	-25.3
Fluvastatina	4	3	75.0	-31.1
Atorvastatina	99	84	84.8	-38.5
Rosuvastatina	62	51	82.3	-37.7
Simvastatina+Ezetimibe	1	1	100.0	-63.8
Totale	310	257	82.9	-35.8

Δ LDL: riduzione percentuale del colesterolo LDL rispetto al valore al basale
PGC ≥80%: pazienti con copertura terapeutica ≥80% del periodo di osservazione

Tabella 10. - Regressione logistica multivariata per l'analisi del raggiungimento del target terapeutico nei pazienti con distanza dal target terapeutico fra 10-29%

	OR	95% CI		P
Età	0.99	0.98	1.01	0.220
Maschi	1.14	0.85	1.52	0.397
Ricoveri CV prec.	0.24	0.13	0.44	<0.001
Diabete	0.59	0.26	1.34	0.209
Statina				
- Rosuvastatina				0.122
- Simvastatina	1.03	0.70	1.53	0.873
- Lovastatina	0.46	0.22	0.94	0.033
- Pravastatina	0.58	0.30	1.12	0.104
- Fluvastatina	0.60	0.25	1.42	0.245
- Atorvastatina	0.85	0.55	1.29	0.439
- Simvastatina+Ezetimibe	1.90	0.20	18.17	0.578
Aderenza >80%	4.37	3.07	6.20	<0.001
LDL baseline	0.98	0.97	0.99	0.005

Sono stati inoltre considerati nel modello i seguenti trattamenti (qui non mostrati): antiipertensivi, ipoglicemizzanti, antiaggreganti, terapia cardiovascolare, antiinfiammatori, terapia per ostruzione delle vie respiratorie; solamente la terapia con antiipertensivi è risultata correlata al raggiungimento del target terapeutico (OR=1.84 95%CI: 1.31-2.58, p<0.001)

nici controllati [1, 8]. L'uso di dosaggi tendenzialmente "ridotti" appare la spiegazione più ragionevole del mancato raggiungimento del target terapeutico in soggetti con entità del calo atteso di C-LDL ≥50% in trattamento con atorvastatina e nei soggetti con entità del calo di C-LDL compreso tra il 30 ed il 49% in trattamento con simvastatina. Tali molecole, infatti, si sono mostrate sperimentalmente in grado di raggiungere il target terapeutico nei soggetti con entità della riduzione attesa di C-LDL rispettivamente ≥50% e 30 - 49%, qualora utilizzate a dosaggi "elevati" (atorvastatina alla posologia di 40 e 80 mg e simvastatina a quella di 20 e 40 mg). È dunque necessario valutare se in un contesto di ordinaria pratica clinica sia maggiormente fattibile, ai fini del raggiungimento del target terapeutico, insistere sulla prescrizione degli "elevati" dosaggi (spesso gravati da un elevato tasso di effetti indesiderati [22, 23]) oppure preferire l'utilizzo di molecole, come rosuvastatina o dell'associazione preconstituita simvastatina-ezetimibe, che, ancorché utilizzate a dosaggi inferiori a quelli raccomandati, permettono, per effetto di una generale maggiore efficacia, il raggiungimento del target terapeutico stesso.

Riassunto

Obiettivo primario dello studio STAR (Statins Target Assessment in Real practice) è stato quello di determinare la riduzione dei livelli di colesterolo LDL (C-LDL) ed analizzare i fattori che consentono il raggiungimento del target terapeutico, nei nuovi trattati (naïve) con statine, provenienti da una popolazione non selezionata ed in condizioni di usuale pratica clinica. In cinque unità territoriali partecipanti al progetto (ASL, con sede in Emilia Romagna, Toscana ed 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 (studio di coorte retrospettivo) ha incluso tutti gli individui residenti di età ≥ 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; 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% ed il 26,7% $\geq 50\%$. 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 risultato condizionato dall'aderenza al trattamento, dall'entità della riduzione attesa di C-LDL e dal tipo di statina utilizzata.

Parole chiave: ipercolesterolemia, target terapeutico, colesterolo LDL, aderenza al trattamento, pratica clinica.

Ringraziamenti: Lo studio ha ricevuto un grant incondizionato da AstraZeneca Italia S.p.A.

Bibliografia

- 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; 326:1423-27.
- Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004; 164:1427-36.
- 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.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18.686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371:117-25.
- Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 2:Cd007784.
- Tonelli M, Lloyd A, Clemen F, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011. DOI:10.1503/cmaj.101290.
- Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65.229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170:1024-31.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170.000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-81.
- L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto nazionale 2010. Accessibile a: www.agenziadelfarmaco.gov.it/sites/default/files/rapporto_osmed_2010.pdf
- Penning-van Beest FJA, Termorshuizen F, Goettsch WG, et al. 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.
- Degli Esposti L, Saragoni S, Battacchi P, et al. Adherence to statin treatment and health outcomes in an Italian cohort of newly treated patients. Results from an administrative database analysis. *Clin Ther* 2012; 34:190-9.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and health care cost. *Med Care* 2005; 43:521-30.
- Motheral BR, Fairman KA. The use of claims databases for antihypertensive drugs and associated hospitalization. *Clin Ther* 1997; 19:346-66.
- Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE, et al. Using health care expenditures for healthcare claims data for outcome research and pharmaco-economic analyses. *Pharmacoeconomics* 1999; 16:1-8.
- Degli Esposti L, Valpiani G, Baio GL. Valutare l'efficacia degli interventi in sanità. Guida alla raccolta ed alla gestione dei dati clinici ed amministrativi. Il Pensiero Scientifico. Roma (2002).
- Degli Esposti L, Saragoni S, Buda S, et al. The awareness of albuminuria in an Italian population-based cohort of subjects treated with hypoglycaemic drugs. *Journal of Nephrology*. In press.
- Degli Esposti L, Sangiorgi D, Di Pasquale G, et al. Adherence to treatment and anticoagulation control in vitamin K antagonists-treated patients: an administrative databases analysis in a large Italian population. *Farmeconomia e Percorsi Terapeutici* 2011; 12:63-9.
- Nota Ministeriale AIFA 13.
- Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; 2001.
- Grundy SM, Cleeman JI, Bairey Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
- Catalan VS, LeLorier J. Predictors of long-term persistence on statins in a subsidized clinical population. *Value Health* 2000; 3:417-26.
- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients - The PRIMO Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403-14.
- Brown WV. Safety of statins. *Curr Opin Lipidol* 2008; 19: 558-62.