

Analisi della persistenza e delle risorse allocate nel trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa



Luca Degli Esposti¹, Alessandro Capone², Ezio Degli Esposti³, Giorgio Valpiani¹,
Mirko Di Martino¹, Gianluca Baio⁴, Pierluigi Russo⁵, Stefano Buda¹,
Alessandra Sturani⁶, Luciano Caprino⁵

ABSTRACT

In this study, the persistence with treatment and resources allocated in antihypertensive pharmacotherapy has been evaluated. Administrative databases of the Local Health Unit of Ravenna listing patients baseline characteristics, drug prescriptions and hospital admissions were used to perform a population-based retrospective study. All new users 20 years old or over receiving a first prescription for diuretics, beta-blockers, calcium channel-blockers, ACE inhibitors or AII-Antagonists between January 1st, 1997 and December 31st, 1997 were included. A one-year follow-up for prescriptions of anti-hypertensive drugs were considered. According to duration of therapy, treated population was divided in persistent patients (continuers and switchers) and non-persistent patients. A total of 16,783 patients was included in the study of whom 64.9% were non-persistent. Persistence with treatment seems to be associated with the class of anti-hypertensive drug initially prescribed, and with patient-related factors. Patients initially prescribed for AII-Antagonists were more likely to persist than those starting on the other antihypertensive classes. Annual antihypertensive treatment cost accounted for • 1,076,053.55 of which 25.4% for non-persistent patients. An appropriate use of claims data may be considered as a powerful tool, providing detailed epidemiological and economic information concerning the antihypertensive treatment.

Farmeconomia e percorsi terapeutici 2002; 3 (3): 161 - 170

INTRODUZIONE

Nonostante numerosi studi abbiano dimostrato l'importanza della durata e della continuità del trattamento farmacologico nella riduzione del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare indotta dall'ipertensione arteriosa,(1-4) nella pratica clinica una percentuale molto alta di pazienti ipertesi interrompe il trattamento.(5-9) Ciò si riflette in un'allocazione dell'investimento in farmaci anti-ipertensivi non efficiente, sia nel breve termine, poiché la pressione arteriosa non è adeguatamente controllata, che nel lungo termine, perché non si raggiungono gli attesi obiettivi di riduzione degli eventi cardiovascolari.(10-11) Del resto, nel contesto degli studi sperimentali, la presenza di un insieme di misure artificiali che tendono a migliorare la persistenza del paziente al trattamento, privano i risultati di una connotazione rappresentativa della pratica clinica reale.(12-13) In quest'ultima condizione, infatti, l'interruzione

di un trattamento dimostratosi efficace negli studi sperimentali ha conseguenze cliniche ed economiche che assumono un carattere strategico per la valutazione dell'efficienza del management farmacologico e per una corretta pianificazione dell'utilizzo delle risorse.

L'obiettivo di questo studio era quello di esaminare la persistenza e di analizzare l'allocazione delle risorse nel trattamento farmacologico dell'ipertensione arteriosa in condizioni non sperimentali. Per questo motivo, sono stati utilizzati i database amministrativi dell'Azienda Sanitaria Locale (ASL) di Ravenna. La misura, ottenuta attraverso l'incrocio delle informazioni residenti in questi database, della persistenza e dell'allocazione delle risorse farmacologiche per il trattamento dell'ipertensione arteriosa rappresenta un indicatore indiretto degli esiti clinici ed economici potenzialmente raggiungibili. D'altronde la disponibilità di queste misure soddisfa le esigenze dei decision makers di valutare nel breve termine l'efficienza delle risorse impie-

1 CliCon Srl - Health, Economics and Outcomes Research, Ravenna.
2 Outcome Research Engineering Consultancy
3 Unità di valutazione dell'efficacia clinica dell'Azienda USL di Ravenna, Ravenna.
4 Dipartimento di Statistica "G. Parenti", Università di Firenze, Firenze
5 Dipartimento di Fisiologia Umana e Farmacologia, Università "La Sapienza", Roma
6 Centro Ipertensione, Dipartimento di Nefrologia. Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna.

gate. Un'esigenza che scaturisce dall'inconciabile rapporto esistente tra la brevità del periodo entro cui prendere le decisioni e la naturale evoluzione della patologia che determina esiti clinici rilevabili solo nel lungo termine.

MATERIALI E METODI

Fonte dei dati

I soggetti arruolati nello studio provenivano dal totale degli assistibili dell'ASL di Ravenna (circa 350.000 residenti). L'ASL di Ravenna, in qualità di terminale finanziario del Sistema Sanitario Nazionale (SSN), ha sviluppato una rete informativa per misurare il volume di spesa relativo al rimborso da corrispondere alle farmacie per i farmaci dispensati ai propri assistiti. Dal 1 gennaio 1996, il database farmaceutico è stato strutturato per contenere informazioni riconducibili al singolo paziente, vale a dire: codice sanitario individuale del paziente, codice del medico prescrittore, codice ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) del farmaco acquistato, numero delle confezioni prescritte, numero delle unità per confezione e relativo dosaggio, costo per confezione e data di compilazione della prescrizione.

L'identificazione univoca del paziente (mediante codice sanitario), permette di incrociare le informazioni contenute nel database farmaceutico con quelle presenti nei database anagrafico e nosologico, definendone la storia longitudinale del trattamento. I codici ICD-9 che sono stati considerati per accertare la presenza di precedenti ricoveri ospedalieri per motivi cardiovascolari sono stati i seguenti: 401-405 ipertensione arteriosa, 410 infarto acuto del miocardio, 411-414 coronaropatie, 428 insufficienza cardiaca, 430-438 vasculopatie cerebrali, 440-442 lesioni aterosclerotiche dei grossi vasi e lesioni aneurismatiche e 585 insufficienza renale cronica.

Disegno dello studio

Studio retrospettivo di coorte che ha incluso solo i pazienti che avevano ricevuto una prima prescrizione per farmaci antipertensivi (pazienti incidenti). Tali pazienti, di età superiore o uguale ai 20 anni, dovevano aver ricevuto, nel periodo compreso tra il 1 gennaio 1997 e il 31 dicembre 1997, una prescrizione per uno dei seguenti farmaci anti-ipertensivi: diuretici (codice ATC: C03), beta-bloccanti (codice ATC: C07A), calcio antagonisti (codice ATC: C08), inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) (codice ATC: C09A) o antagonisti dell'angiotensina II (antagonisti-AII) (codice ATC: C09C). Duran-

te il periodo di studio, il losartan era il solo antagonista-AII incluso nel prontuario dell'SSN.

I pazienti incidenti sono stati definiti come coloro che non avevano ricevuto alcuna prescrizione per farmaci anti-ipertensivi nei 12 mesi che hanno preceduto il periodo di arruolamento. Sono stati esclusi dallo studio tutti i pazienti deceduti, trasferiti e inoltre, quei soggetti che avevano ricevuto prescrizioni per due o più classi di farmaci anti-ipertensivi o prodotti di associazione preconstituita.

L'identificazione dei pazienti con altre patologie, oltre all'ipertensione arteriosa, è avvenuta sulla base della presenza, nei 12 mesi che hanno preceduto la data dell'arruolamento, di tre o più prescrizioni per uno qualsiasi dei farmaci appartenenti alle seguenti categorie ATC: classe C01 (farmaci cardiovascolari), A10 (farmaci anti-diabetici) o R03 (farmaci anti-asmatici o per patologia polmonare cronica ostruttiva).

Il periodo di follow-up di ogni paziente valutato è stato di 12 mesi a partire dalla data di arruolamento.

Analisi della persistenza

Assumendo che ciascun paziente riceva un numero variabile n di prescrizioni, per ciascun individuo, è stata calcolata la persistenza al trattamento, espressa in giorni, utilizzando la seguente formula:

$$\text{Persistenza} = n.\text{giorni}(P_{x_1}, P_{x_n}) + \left(\frac{\text{Dose}_n}{\text{DMG}} \right)$$

dove $n.\text{giorni}(P_{x_1}, P_{x_n})$ rappresenta il numero di giorni intercorsi tra la prima e l'ultima prescrizione e DMG indica la dose media giornaliera. La DMG del farmaco acquistato, espressa in compresse, è stata calcolata utilizzando la seguente formula:

$$\text{DMG} = \frac{\sum_{i=P_{x_1}}^{P_{x_{(n-1)}}} \text{CPR}_i}{n.\text{giorni}(P_{x_1}, P_{x_n})}$$

dove CPR_i rappresenta il numero di compresse (unità standard) ricevute nella i -esima prescrizione. Il calcolo della DMG è condizionato dalla presenza di almeno due prescrizioni ($n \geq 2$ per tutti i pazienti considerati). La persistenza al trattamento è stata arbitrariamente definita come adeguata quando la durata del trattamento era superiore a 273 giorni, a partire dalla data di arruolamento. (14) In linea con i criteri

esposti sono state identificate tre categorie:

- 1) quella dei pazienti persistenti al trattamento con il farmaco prescritto all'arruolamento, da solo o in combinazione con altre classi ATC;
- 2) quella dei pazienti persistenti al trattamento che cambiano la classe prescritta all'arruolamento;
- 3) quella dei pazienti non persistenti, che assumono un farmaco anti-ipertensivo per meno di 273 giorni. Coerentemente con la prospettiva dell'ASL, i pazienti di cui ai punti 1 e 2 sono stati definiti come persistenti al trattamento anti-ipertensivo.

Analisi dei costi

L'analisi è stata condotta considerando i costi diretti dei farmaci anti-ipertensivi. Il costo unitario del farmaco corrispondeva al valore previsto a carico della ASL, e pari ad una quota parte del prezzo al pubblico. I costi sono stati espressi sia come valori totali che come valori medi per paziente. L'intervallo di confidenza è stato calcolato per ogni valore medio. La valuta di riferimento era l'euro.

La valutazione dell'allocazione delle risorse è stata effettuata in funzione di:

- analisi complessiva dei costi: il costo globale è stato diviso in base alla persistenza o meno al trattamento;
- analisi del costo medio annuale per paziente: è stato calcolato in base alla classe farmacologica prescritta all'arruolamento e al pattern di persistenza.

Per valutare l'appropriatezza dell'investimento economico sostenuto dalla ASL per il trattamento farmacologico dell'ipertensione, è stato definito un indice di efficienza dell'investimento (IEI), calcolato per ogni classe prescritta inizialmente, dato dal rapporto tra il costo dei pazienti persistenti ed il costo di tutti i pazienti arruolati. L'analisi della percentuale di costo per i pazienti persistenti è stata condotta trasformando i valori su scala logistica per evitare le distorsioni indotte dalla natura asimmetrica delle distribuzioni di costo.(15-17) Per ogni indice ottenuto è stato determinato il relativo intervallo di confidenza.

Analisi Statistica

Tutte le analisi statistiche sono state realizzate con SPSS-Windows versione 10.0 e MatLab.(16,18) I risultati sono espressi come valori medi (\pm deviazione standard) ed un valore inferiore a $p=0,05$ è stato considerato come significativo. Il test del Chi-quadro a due code è stato utilizzato per verificare le differenze di

frequenza relative a sesso, presenza di una condizione patologica (cardiopatía, diabete, asma), presenza di precedenti ospedalizzazioni, la coesistenza di due o più precedenti patologie e i costi tra i rispettivi gruppi di persistenza al trattamento.

Il confronto tra le differenze di età media, sia tra i gruppi di persistenza al trattamento che tra le classi farmacologiche prescritte all'arruolamento, è stato condotto mediante l'ANOVA ad una via.(17) Il livello di significatività è stato calcolato applicando la correzione di Bonferroni.

La persistenza al trattamento è stata valutata tramite le metodiche di analisi della sopravvivenza.(19) Verificato l'assunto di proporzionalità dei rischi, è stato utilizzato il modello di regressione di Cox per stimare l'impatto di diversi fattori di rischio e delle variabili di confondimento. I soggetti risultati ancora in trattamento dopo il 273° giorno sono stati considerati come censiti; inoltre, sono state prese in esame le seguenti variabili di controllo: età del paziente, sesso del paziente, presenza/assenza di cardiopatía, presenza/assenza di diabete, presenza/assenza di asma, presenza/assenza di precedenti ricoveri, presenza/assenza di due o più patologie concomitanti e la classe di farmaco prescritta all'arruolamento.

RISULTATI

Su un totale di 19.124 pazienti eleggibili, 16.783 rispondevano ai criteri di inclusione dello studio. In Tabella 1, sono mostrate le caratteristiche demografiche della coorte valutata rispetto alla classe farmacologica dell'anti-ipertensivo prescritto inizialmente. Gli ACE-inibitori sono stati i farmaci più comunemente prescritti (29,7%), seguiti dai calcio-antagonisti (27,9%) e dai diuretici (25,9%). I beta-bloccanti sono stati prescritti più frequentemente ai pazienti più giovani mentre, al contrario, i diuretici, gli ACE-inibitori e gli antagonisti-AII sono stati prescritti a pazienti con un'età media più elevata. I diuretici e i beta-bloccanti sono state le classi farmacologiche più frequentemente prescritte nelle donne.

Ai cardiopatici è stato prescritto più frequentemente un diuretico ($p<0,005$), ai diabetici gli ACE-inibitori ($p<0,001$), agli asmatici i diuretici ($p<0,001$), ai pazienti con precedenti ospedalizzazioni i calcio-antagonisti ($p<0,001$) ed, infine, ai pazienti con due o più patologie concomitanti ancora i diuretici ($p<0,001$).

Analisi della persistenza

Nella popolazione osservata, il 64,9% dei pazienti ha interrotto il trattamento, il 26,9% ha

		Diuretici	β -bloccanti	Calcioantagonisti	ACE-inibitori	Antagonisti-AII
Pazienti	n (%)	4.341 (25,9)	2.459 (14,6)	4.680 (27,9)	4.986 (29,7)	317 (1,9)
Età media§	anni \pm DS	59,4 \pm 19,5	51,4 \pm 15,7	55,3 \pm 18,5	56,0 \pm 17,7	57,9 \pm 16,7
Sesso§	% maschi	37,0	39,6	49,5	47,5	45,7
Pazienti cardiopatici*	%	1,9	0,7	1,2	1,3	0,9
Diabetici§	%	1,1	0,5	1,4	2,1	1,3
Asmatici§	%	3,2	1,3	1,6	1,2	1,3
Precedenti ricoveri per eventi cardiovascolari§	%	6,7	6,0	8,7	7,9	8,2
Pazienti con 2 o più comorbidità §	%	4,1	1,1	1,9	1,6	3,2

§ $p < 0,001$

* $p < 0,005$

Tabella 1

Aspetti demografici e caratteristiche dei pazienti per classe farmacologica dell'anti-ipertensivo prescritto all'arruolamento

continuato il trattamento e l'8,2% lo ha cambiato (Tabella 2). Tra i pazienti non persistenti al trattamento, l'82,9% ha interrotto l'anti-ipertensivo dopo una singola prescrizione. Tra i pazienti che hanno continuato il trattamento (i.e., 26,9%), l'80,9% mantiene la terapia prescritta all'arruolamento senza alcuna combinazione. I pazienti non persistenti sono significativamente più giovani di quelli persistenti ($p < 0,001$). Inoltre, tra i non persistenti è presente una più bassa frequenza di cardiopatici, diabetici, asmatici, di pazienti con precedenti

ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari e con 2 o più co-morbidità ($p < 0,001$).

Come evidenziato nella Tabella 3, i tassi di persistenza al trattamento variavano da un minimo del 30,2%, registrato con i diuretici, ad un massimo del 58,0%, registrato con gli antagonisti-AII. Tuttavia, confrontando la composizione percentuale dei persistenti (ottenuta combinando coloro che continuano il trattamento presente all'arruolamento con coloro che pur continuando hanno cambiato farmaco) rispetto a quella dei non persistenti sono emerse

		Persistenti che continuano	Persistenti che cambiano terapia	Non persistenti
Pazienti	n (%)	4.508 (26,9)	1.381 (8,2)	10.894 (64,9)
Età media§	anni \pm DS	63,4 \pm 15,1	62,6 \pm 14,9	52,2 \pm 18,7
Sesso§	% maschi	44,4	42,2	44,3
Pazienti cardiopatici*	%	2,1	2,7	0,8
Diabetici§	%	2,2	2,3	1,0
Asmatici§	%	2,1	2,5	1,7
Precedenti ricoveri per eventi cardiovascolari§	%	12,6	9,7	5,1
Pazienti con 2 o più comorbidità §	%	4,4	2,8	1,4

§ $p < 0,001$

* $p < 0,05$

Tabella 2

Aspetti demografici e caratteristiche dei pazienti per pattern di persistenza

differenze significative tra le cinque classi analizzate ($p < 0,001$). In particolare, i pazienti che avevano iniziato con antagonisti-AII mostravano una più alta percentuale di cambio verso un altro trattamento ($p < 0,001$) e un più basso tasso di interruzione del trattamento ($p < 0,001$), rispetto a quelli inizialmente trattati con altre classi farmacologiche.

Il modello di regressione di Cox ha evidenziato i predittori di carattere clinico, terapeutico e demografico che risultano significativamente correlati con la persistenza al trattamento anti-ipertensivo (Tabella 4). In particolare, i pazienti più anziani, quelli con un trattamento cronico concomitante per cardiopatie o diabete, quelli che avevano avuto un precedente ricovero per ragioni cardiovascolari e quelli che presentavano due o più patologie concomitanti mostravano una maggiore persistenza del trattamento.

Per ciò che concerne il trattamento farmacologico, i pazienti che hanno inizialmente ricevuto antagonisti-AII hanno evidenziato una maggiore persistenza al trattamento anti-ipertensivo rispetto a coloro che, secondo un ordine decrescente di persistenza, al momento dell'arruolamento avevano ricevuto beta-bloccanti, ACE-inibitori, calcio-antagonisti o diuretici. Il sesso e la presenza di una terapia farmacologica per l'asma risultano, invece, non significativamente correlati con la persistenza al trattamento.

Analisi dei costi farmacologici della terapia antipertensiva

La spesa complessiva per farmaci anti-ipertensivi ammontava a euro 1.076.053,55 ed è stata ripartita per il 74,6% ai pazienti persistenti e per il 25,4% a quelli non persistenti (Tabella 5). Del costo sostenuto per i pazienti che iniziano il trattamento con antagonisti-AII, una quota pari al 85,2% è stata utilizzata per pazienti che sono risultati persistenti alla terapia anti-ipertensiva. Al contrario, il 30,6% del costo del trattamento

con calcio-antagonisti è stato sostenuto per il trattamento di pazienti non persistenti.

Tra i pazienti persistenti, i costi medi annuali variavano tra euro 65,05, nei pazienti che assumevano inizialmente diuretici fino, a euro 270,36 in quelli che assumevano antagonisti-AII (Figura 1). Per i costi medi sono state riscontrate differenze significative ($p < 0,001$), ad esclusione del confronto tra le medie dei pazienti trattati con ACE-inibitori e calcio-antagonisti ($p > 0,05$).

Nel confronto tra le cinque classi di farmaci, era presente un maggiore variabilità del costo medio annuale nei pazienti che continuavano ad assumere lo stesso farmaco (da un minimo di euro 30,40 per i diuretici ad un massimo di euro 279,87 per gli antagonisti-AII), rispetto ai pazienti persistenti che associavano un altro farmaco (da un minimo di euro 128,28 per i diuretici ad un massimo di euro 336,71 per gli antagonisti-AII) o a quelli che cambiavano la terapia inizialmente prescritta (da un minimo di euro 123,56 per i diuretici ad un massimo di euro 237,76 per gli antagonisti-AII) (Figura 1).

La Figura 2 riporta gli indici di efficienza dell'investimento sostenuto per il trattamento dei pazienti persistenti ed i relativi intervalli di confidenza. I pazienti che hanno iniziato il trattamento con gli antagonisti-AII hanno mostrato risultati associati al miglior IEI (0,73) rispetto a coloro che hanno iniziato con ACE-inibitori (0,62), calcio-antagonisti (0,53), beta-bloccanti (0,49) e diuretici (0,40).

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio evidenziano che nei pazienti con diagnosi iniziale di ipertensione arteriosa l'obiettivo della persistenza al trattamento non è stato raggiunto, in effetti il 64,9% della popolazione analizzata ha interrotto il trattamento prescritto. Inoltre, le modalità di trattamento dell'ipertensione arteriosa, segui-

	Che continuano (1)	Che cambiano (2)	Persistenti (1)+(2)	Non persistenti
Diuretici	23,1	7,1	30,2	69,8
β -bloccanti	30,9	6,7	37,6	62,4
Calcio-antagonisti	23,7	7,6	31,4	68,7
ACE-inibitori	30,7	9,4	40,1	59,9
Antagonisti-AII	33,4	24,6	58,0§	42,0
Totale	26,9	8,2	35,1	64,9

§ $p < 0,0001$ versus ogni altra classe

Tabella 3

Pattern di persistenza al trattamento in base alla classe farmacologica dell'anti-ipertensivo prescritto all'arruolamento

Predittori		Coefficienti	Valore di p	Rapporto di rischio§ (IC 95%)
Età		-0,018*	<0,0001	0,982 (0,981 a 0,983)
Pazienti cardiopatici	(Presente)	0,426	0,0001	1,531 (1,238 a 1,894)
Diabete	(Presente)	0,411	<0,0001	1,509 (1,242 a 1,834)
Precedenti ricoveri per eventi cardiovascolari	(Presente)	0,422	<0,0001	1,524 (1,394 a 1,667)
Pazienti con 2 o più co-morbidità	(Presente)	0,452	<0,0001	1,571 (1,334 a 1,851)
Classe farmacologica all'arruolamento	(Antagonisti-AII)	-	<0,0001	-
β -bloccanti		0,422	<0,0001	1,525 (1,272 a 1,829)
ACE-inibitori		0,528	<0,0001	1,695 (1,419 a 2,025)
Calcio-antagonisti		0,648	<0,0001	1,913 (1,602 a 2,284)
Diuretici		0,893	<0,0001	2,442 (2,044 a 2,917)

Nelle parentesi sono riportate la categoria di riferimento per le variabili categoriali (Hazard Ratio = 1)
 * Relativo all'incremento di 1 anno di età
 § Corretto per le altre variabili elencate nella tabella
 Chi-quadro complessivo del modello = 1746,817; p<0,0001

Tabella 4
 Predittori della persistenza alla terapia anti-ipertensiva analizzati mediante regressione di Cox

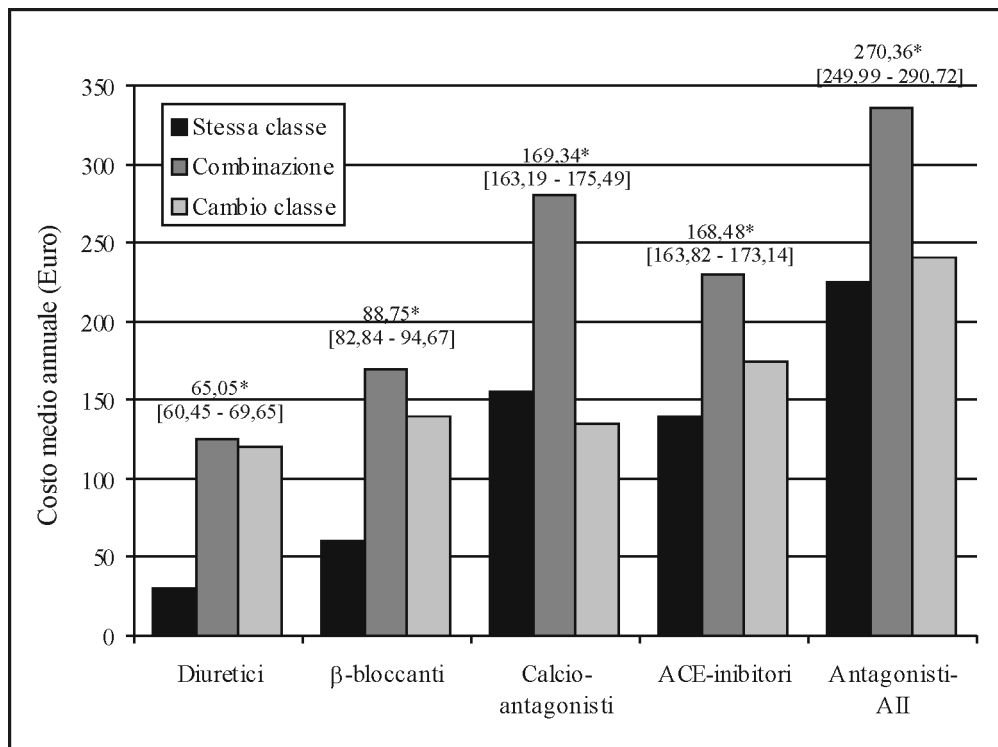


Figura 1
 Costi medi annuali e relativi intervalli di confidenza dei pazienti persistenti al trattamento anti-ipertensivo per ogni classe farmacologica

Stessa classe: pazienti che continuavano il trattamento con la stessa classe farmacologica presente all'arruolamento;
Combinazione: pazienti che continuavano il trattamento con la stessa classe farmacologica presente all'arruolamento e combinando altre classi;
Cambio di classe: pazienti che continuavano il trattamento ma con una nuova classe farmacologica distinta da quella presente all'arruolamento.

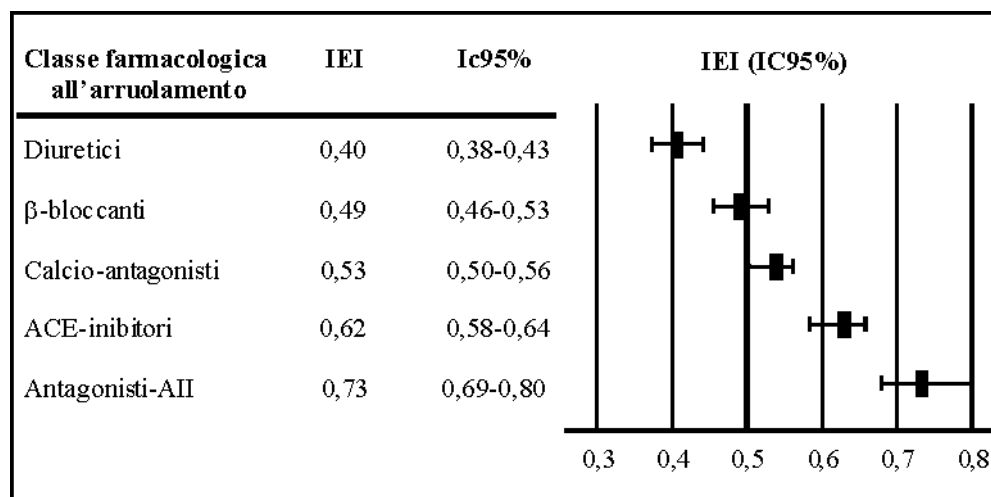


Figura 2
Indice di efficienza dell'investimento (IEI) per ogni classe di farmaci anti-ipertensivi prescritti all'arruolamento

te nei trial clinici randomizzati, divergono notevolmente da quelle registrate nella pratica clinica reale,(8,14,20-21) in accordo con quanto è stato precedentemente riportato in altri studi condotti con differenti approcci metodologici.(22-23)

La persistenza al trattamento si è dimostrata correlata alla classe farmacologica dell'anti-ipertensivo inizialmente prescritto e a fattori connessi con il paziente (età, contemporanea presenza di trattamenti per altre condizioni patologiche croniche, la presenza/assenza di precedenti ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari). Anche se i fattori dipendenti dal paziente erano rappresentati differentemente nell'ambito delle cinque classi farmacologiche prese in esame, la relazione tra la persistenza e la classe dell'anti-ipertensivo inizialmente prescritto rimane statisticamente significativa anche dopo la correzione della stima per le variabili di confondimento.

Sebbene in questo studio non sia stato possibile stabilire le ragioni dell'interruzione, è riconosciuto che gli anti-ipertensivi possano indurre una modificazione della qualità di vita del paziente, secondaria dalla comparsa di

effetti collaterali,(24) che può comportare l'abbandono della terapia.(25-26) In effetti, è ragionevole ritenere che la tollerabilità di un medicamento possa essere un fattore determinante nel favorire l'adesione del paziente ad un trattamento anti-ipertensivo.(21,27)

In precedenti trial clinici, il losartan, un antagonista-AII, ha dimostrato di possedere un profilo di tollerabilità migliore rispetto agli altri farmaci anti-ipertensivi,(28-30) e ciò potrebbe rappresentare una delle ragioni per spiegare il maggiore livello di persistenza dei pazienti arruolati con tali farmaci. Tuttavia, questa ipotesi richiede ulteriori conferme da conseguire con studi specificamente diretti a valutare proprio questo obiettivo.

La scelta iniziale della terapia anti-ipertensiva non sembra, invece, avere influenza sul passaggio ad un farmaco appartenente ad una differente classe farmacologica. Il tasso di trasferimento verso un'altra classe risultava, infatti, compreso tra il 6,7% e il 9,4%. L'unica eccezione era rappresentata dagli antagonisti-AII in cui si osservava una percentuale di trasferimento decisamente maggiore rispetto a quello delle altre classi e pari al 24,6%. Tale differenza, così mar-

	Costi totali dei pazienti persistenti		Costi totali dei pazienti non persistenti		Costi totali	
	Euro	%	Euro	%	Euro	%
Diuretici	85.279,48	76,8	25.712,53	23,2	110.992,01	100,0
β-bloccanti	82.008,86	75,2	27.046,80	24,8	109.055,66	100,0
Calcio-antagonisti	248.763,29	69,4	109.735,94	30,6	358.499,23	100,0
ACE-inibitori	337.126,59	76,8	102.006,95	23,2	439.133,54	100,0
Antagonisti-AII	49.754,59	85,2§	8.627,52	14,8	58.373,11	100,0
Totale	802.923,82	74,6	273.129,73	25,4	1.076.053,55	100,0

§ $p < 0,007$ versus ogni altra classe

Tabella 5
Costi totali per pattern di persistenza e per classe farmacologica del trattamento anti-ipertensivo prescritto all'arruolamento

cata, appare tuttavia poco chiara, specialmente se la si confronta con i risultati di altri studi.(20,31) Una possibile spiegazione potrebbe essere data l'introduzione da parte del Ministero della Sanità di limiti della rimborsabilità del losartan introdotta nel febbraio del 1998, ossia proprio in corrispondenza del periodo di follow-up dello studio. L'adozione di tale misura restrittiva della prescrizione potrebbe aver favorito il passaggio di pazienti verso altre classi farmacologiche. Se successivi studi confermeranno questa ipotesi, l'approccio analitico adottato in questo studio potrebbe consentire di calcolare il potenziale effetto di distorsione del mercato (espresso in termini di farmacoutilizzazione e di allocazione delle risorse), indotto da scelte di politica del farmaco.

Il decision maker ha la necessità di valutare la gestione della spesa per il trattamento dei pazienti ipertesi su di un breve orizzonte temporale (abituamente il budget di una Unità Sanitaria Locale ha una calendarizzazione annuale). In questa prospettiva, a causa dello sviluppo a lungo termine degli eventi cardiovascolari maggiori, è estremamente improbabile la fattibilità di un'analisi economica annuale dei benefici derivanti dalla terapia anti-ipertensiva. Al contrario, la persistenza al trattamento, intesa come esito intermedio, per effetto della sua relazione con l'efficacia terapeutica potrebbe rappresentare una voce di costo facilmente controllabile nel breve periodo.

L'obiettivo di questo studio è stato proprio quello di focalizzare l'attenzione sui costi farmacologici in rapporto al dato di persistenza. Al riguardo due esiti economici emergono da questa analisi. Il primo è rappresentato dall'elevata spesa per farmaci anti-ipertensivi registrata tra i pazienti che interrompono il trattamento (approssimativamente il 25% della spesa totale). Una tale allocazione delle risorse può essere considerata inefficiente perché i livelli pressori restano elevati, ma soprattutto perché la comparsa degli eventi cardiovascolari provoca un incremento significativo della spesa.(10,27,32)

Il secondo fa riferimento alla considerevole variabilità annuale media dei costi di trattamento espressa in funzione della classe di farmaco inizialmente prescritta e del pattern di persistenza. Spesso la spesa media annuale è calcolata come rapporto tra i costi complessivamente sostenuti e l'intera popolazione assistita. La ragione per cui questo calcolo viene eseguito deriva dall'impossibilità di attribuire i costi ai pazienti e di stratificarli in funzione delle loro caratteristiche individuali. I risultati riportati in questo studio confermano l'inadeguatezza di usare un valore forfettario di spesa, indiscriminatamente distribuito sull'intera popolazione, e la possibilità di esprimere un valore di costo medio (limitatamente variabile), at-

traverso una opportuna suddivisione delle determinanti di costo in relazione ai pazienti. L'utilizzo di questo approccio potrebbe consentire una maggior aderenza dei processi di budgeting alla situazione riscontrabile nella pratica clinica.

Gli indici di efficienza dell'investimento hanno dimostrato come l'appropriatezza della spesa per la terapia anti-ipertensiva sia risultata diversa in relazione alla classe del farmaco con cui è stato iniziato il trattamento (Figura 2). Questo risultato, direttamente correlato ai tassi di persistenza, traduce, in termini economici, la potenzialità di una classe nel contribuire al raggiungimento della continuità del trattamento, quantificando l'efficienza dell'investimento della farmacoterapia iniziale. Contrariamente alle altre classi, gli antagonisti-AII hanno evidenziato un intervallo di confidenza dell'IEI più ampio. La spiegazione potrebbe essere trovata nella ridotta dimensione del campione di pazienti esposto al trattamento e, quindi, nella minore capacità di ammortizzare valori anomali di costo determinati dall'alta percentuale di cambi.

Alcuni aspetti metodologici dello studio necessitano di essere approfonditi. I database amministrativi dovrebbero essere considerati come un efficiente strumento di valutazione degli esiti sanitari che è complementare a quello dei trial clinici randomizzati.(33-34) Per quanto privi di una precisa rilevazione diagnostica e di misure di esito intermedio (valori pressori), le informazioni contenute nella banca dati della ASL di Ravenna hanno permesso di valutare la farmacoutilizzazione, la farmacoepidemiologia e l'allocazione delle risorse in una popolazione di grandi dimensioni nella pratica clinica reale.

La mancanza della diagnosi di ipertensione nel database amministrativo potrebbe aver prodotto un'errata classificazione dei soggetti con elevati valori pressori. Tuttavia, tale limite è associato solo ai pazienti con prescrizione singola, poiché è ragionevole presumere che i medici non proseguano un trattamento anti-ipertensivo senza una diagnosi certa di ipertensione arteriosa. In ogni caso, la caratterizzazione dei pazienti effettuata sulla base della presenza di altre patologie che avrebbero potuto richiedere l'uso dei farmaci in studio, suggerisce che la distorsione potenzialmente indotta da un utilizzo non specifico dei farmaci anti-ipertensivi dovrebbe essere stata notevolmente ridotta.

In conclusione, la priorità per gli studi futuri sul trattamento dell'ipertensione arteriosa è rappresentata dall'integrazione degli esiti clinici delle diverse opzioni terapeutiche con la dinamica prescrittiva originata dalla pratica clinica. Ciò permetterà di effettuare una precisa valutazione di "effectiveness" della terapia farmacologica dell'ipertensione arteriosa ed una analisi delle cause del fenomeno della non persistenza.

BIBLIOGRAFIA

1. MacMahon SW, Cutler JA, Furberg CD, et al. *The effect of drug treatment for hypertension on morbidity and mortality from cardiovascular disease: a review of randomised clinical trials*. Prog Cardiovasc Dis 1986;29(suppl 1):99-118.
2. Dahlof B, Lindholm LH, Hansson L, et al. *Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)*. Lancet 1991;338:1281-85.
3. SHEP Cooperative Research Group: *Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)*. JAMA 1991;265:3255-64.
4. Medical Research Council Working Party. *MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results*. BMJ 1985;291:97-104.
5. *Hypertension prevalence and the status of awareness, treatment, and control in the United States*. Final report of the Subcommittee on Definition and Prevalence of the 1984 Joint National Committee. Hypertension 1985;7:457-68.
6. Jones JK, Gorkun L, Lian JR et al. *Discontinuation of and changes in the treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population*. BMJ 1995;311:293-95.
7. Mancia G, Sega R, Milesi C et al. *Blood pressure control in the hypertensive population*. Lancet 1997;349:454-7.
8. Caro JJ, Salas M, Speakman JL et al. *Persistence with treatment for hypertension in actual practice*. Can Med Assoc J 1999;160:31-7.
9. Bloom BS. *Daily regimen and compliance with treatment*. BMJ 2000;323:647.
10. McCombs JS, Nichol MB, Newman CM, Sclar DA. *The costs of interrupting antihypertensive drug therapy in a Medicaid population*. Med Care 1994;32:214-26.
11. Skaer TL, Sclar DA, Robinson LM. *Noncompliance with antihypertensive therapy: economic consequences*. Pharmacoeconomics 1996;9(1):1-4.
12. Pablos-Méndez A, Barr G, Shea S et al. *Run-in periods in clinical trials*. JAMA 1998;279:222-5.
13. Birnbaum HG, Cremieux PY, Greenberg PE et al. *Using healthcare claims data for outcome research and pharmaco-economic analyses*. Pharmacoeconomics 1999;16:1-8.
14. Degli Esposti E, Sturani A, Degli Esposti L et al. *Pharmacoutilization of antihypertensive drugs: a model of analysis*. Int J Clin Pharm Th 2001;39:251-8.
15. Black N. *Developing high quality clinical databases*. BMJ 1997;315(7119):1323-4.
16. SPSS Inc., Chicago, USA.
17. Scardovi I., Monari P., *Metodologia statistica in biologia e medicina*, UTET, 1993.
18. The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA.
19. Marubini E., Valsecchi M.G., Emmerson M., *Analysing Survival Data from Clinical Trials and Observational Studies*, John Wiley & Sons, June 1995.
20. Bloom BS. *Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy*. Clin Ther 1998;20(4):671-81.
21. Caro JJ, Salas M, Speakman JL et al. *Effects of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data*. Can Med Assoc J 1999;160:41-6.
22. Steiner JF, Prochazka AV. *The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications*. J Clin Epidemiol 1997;50(1):105-16.
23. Sclar DA, Skaer TL, Chin A et al. *Utility of transdermal delivery system for antihypertensive therapy*. Am J Med 1991;91(suppl. A):57S-60S.
24. Curb JD, Borhani NO, Blaszkowski TP et al. *Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs*. JAMA 1985;253:3263-8.
25. Haines RB. *A critical review of the "determinants" of patient compliance with therapeutic regimens*. In: Sackett DL, Haynes RB, eds. Compliance with therapeutic regimens. Baltimore: The Johns Hopkins University Press 1976: 26-39.
26. Rudd P. *Clinicians and patients with hypertension: unsettles issues about compliance*. Am Heart J 1995;130:572-9.

27. Col N, Fanale JE, Kronholm P. *The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly.* Arch Intern Med 1990;150:841.
28. Oparil S, Barr E, Elkins M et al. *Efficacy, tolerability, and effects on quality of life of losartan, alone or with hydrochlorothiazide, versus amlodipine, alone or with hydrochlorothiazide, in patients with essential hypertension.* Clin Ther 1996;18:608-25.
29. Goldberg AI, Dunlay MC, Sweet CS et al. *Safety and tolerability of losartan potassium, an angiotensin II receptor antagonist, compared to hydrochlorothiazide, atenolol, felodipine ER, and angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of systemic hypertension.* Am J Cardiol 1995;75:793-5.
30. Dahlof B, Keller SE, Makris L et al. *Efficacy and tolerability of losartan potassium and atenolol in patients with mild to moderate essential hypertension.* Am J Hypertens 1995;8:578-83.
31. Moore MA, Edelman JM, Gazdick LP et al. *Choice of initial antihypertensive medication may influence the extent to which patients stay on therapy: a community-based study of losartan-based regimen vs usual care.* High Blood Pressure 1998;7:156-67.
32. Hughes D, McGuire A. *The direct costs to the NHS of discontinuing and switching prescriptions for hypertension.* J Hum Hypertens 1998;12:533-7.
33. Quam L, Ellis LBM, Venus P et al. *Using claims data for epidemiologic research.* Med Care 1993;31(6):498-507.
34. Mitchell JB, Bubolz T, Paul JE et al. *Using Medicare claims for outcome research.* Med Care 1994;32(suppl. 7):JS38-JS51.