

Aderenza e persistenza alla terapia

La SITeCS organizza anche per l'anno prossimo il Congresso Nazionale che si terrà a Napoli dal 20 al 22 gennaio 2011. Come sempre si affrontano temi di largo impatto sulla medicina, cercando di distillare le informazioni più rilevanti per la pratica medica, individuare le novità che si prospettano, ma anche di aprire nuove frontiere su argomenti che potranno divenire di interesse per i colleghi. Il programma preliminare del meeting è consultabile sul sito della società www.sitecs.it.

Tra gli argomenti trattati trova ampio spazio l'utilizzo di database amministrativi per la valutazione dell'aderenza e persistenza alla terapia cronica. Un argomento che è ormai maturo e con il quale il medico dovrà confrontarsi nel prossimo futuro, forse anche nell'ottica di una valutazione del corretto utilizzo delle risorse disponibili. Infatti nel trattamento di molte condizioni patologiche croniche, come l'iperlipidemia o l'ipertensione, esiste un notevole divario tra le raccomandazioni *evidence-based* e la pratica reale¹. Le ragioni non sono sempre chiare, ma alcune componenti sono facilmente riconoscibili, tra cui la mancata identificazione dei pazienti bisognosi di terapia, un inizio non tempestivo del trattamento, errori nella scelta del farmaco o del dosaggio. Un ruolo significativo è però giocato dalla scarsa aderenza del paziente alle indicazioni del medico².

Gli studi riportano continuamente che molti soggetti in terapia farmacologica interrompono il trattamento molto prima che si possano realizzare effetti benefici sulla salute, oppure che assumono i farmaci in modo saltuario o diversamente da quanto indicato dal medico, compromettendo l'efficacia terapeutica ed esponendosi al rischio di eventi avversi^{3,4}. Perciò la misurazione e la comprensione del concetto di aderenza alla terapia non sono solo fattori critici per determinare l'efficacia e la sicurezza del farmaco, ma sono anche importanti per la creazione di programmi volti a migliorare la qualità dell'uso dei medicinali. È chiaro che, indipendentemente dalla terminologia, i benefici ottenibili da un trattamento farmacologico possono essere raggiunti solo se il paziente segue in modo sufficientemente preciso le indicazioni terapeutiche. Un livello di aderenza adeguato

identifica un comportamento corretto da parte del paziente e del medico che lo segue^{5,6}, consentendo a farmaci, che hanno dimostrato efficacia in trial clinici, di migliorare il quadro di salute anche nella pratica clinica quotidiana.

LE DEFINIZIONI

Alcuni studi⁶⁻⁸ hanno evidenziato l'influenza dei diversi metodi di misurazione sui valori di persistenza e le difficoltà nel confronto diretto dei dati di studi basati su definizioni diverse. Allo scopo di standardizzare la terminologia, l'International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Medication ha analizzato i termini e le definizioni presenti in letteratura e fornito alcune indicazioni⁹.

L'**aderenza** a una terapia si riferisce all'atto di conformarsi alle indicazioni dei professionisti sanitari in termini di tempistica, dosaggio, frequenza e durata di somministrazione dei farmaci prescritti. Il concetto può essere esteso

anche ai comportamenti e alle abitudini salutari indicati dai medici, che contribuiscono a trattare o a controllare un determinato stato patologico. Anche se l'ISPOR riconosce 'aderenza' e 'compliance' come sinonimi, recentemente gli autori hanno incoraggiato l'utilizzo di 'aderenza' come termine generale che descrive il comportamento dei pazienti e 'compliance' e 'persistenza' come misure specifiche che quantificano due diversi aspetti dell'adesione alla terapia.

La **compliance** è generalmente definita come la misura in cui i pazienti assumono i farmaci secondo le indicazioni del medico. È calcolata su un periodo di tempo definito e viene riportata come percentuale. Operativamente questa definizione si concretizza nelle valutazioni prospettiche come dose assunta in relazione a quanto prescritto e in quelle retrospettive come numero di dosi dispensate in relazione al periodo di osservazione. Quest'ultimo parametro è chiamato *medication possession ratio* (MPR)¹⁰ o *proportion of days covered* (PDC)¹¹. Le analisi che sfruttano i database amministrativi delle prescrizioni si basano sull'assunto che l'acquisto del farmaco coincida con l'effettiva assunzione, per cui sono soggette ad una possibile sovrastima. I dati prescrittivi mancano di dettagli disponibili da monito-



raggi elettronici; tuttavia, spesso i database delle prescrizioni sono gli unici strumenti a disposizione per misurare i livelli di *compliance*.

La letteratura medica usa invece il termine **persistenza** per riferirsi alla durata complessiva di una terapia¹², cioè alla continuità del trattamento per la durata indicata dal medico. In altri termini, la persistenza può essere definita come "il tempo dall'inizio alla sospensione della terapia". Operativamente questa definizione può essere applicata sia in senso prospettico che retrospettivo, determinando l'inizio del trattamento, o un determinato istante nell'arco di un trattamento cronico, e un altro istante definito come la fine del periodo di osservazione, e misurando l'intervallo di tempo fino al momento in cui si evidenzia un periodo inaccettabile tra due prescrizioni successive. Le analisi di persistenza devono perciò prevedere un limite prespecificato del numero di giorni consentiti tra la fine della copertura di una prescrizione e la prescrizione successiva, il cosiddetto '*permissible gap*'. I metodi per la determinazione del gap dovrebbero essere basati sulle proprietà farmacologiche del medicinale e sulla condizione trattata^{13,14}. Per definizione, la persistenza è riportata come variabile continua, in termini di numero di giorni per i quali la terapia è disponibile.

I FATTORI DETERMINANTI E LE CONSEGUENZE

Una guida pubblicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità¹⁵ descrive l'aderenza come un concetto multidimensionale, determinato dall'interazione tra 5 gruppi di fattori: i) fattori economici e sociali; ii) sistema sanitario e fattori correlati; iii) fattori relativi alla condizione patologica e psicologica; iv) fattori relativi alla terapia; v) fattori relativi al paziente.

Sebbene la condizione socioeconomica non si sia dimostrata un predittore indipendente di aderenza, nei Paesi in via di sviluppo le scarse possibilità economiche possono mettere i pazienti nella necessità di scegliere tra diverse priorità. Alcuni studi hanno riportato che nella maggior parte dei casi i fattori organizzativi (tempo trascorso con il medico, continuità da parte dello stesso nel seguire la terapia, sua capacità di comunicare e di relazionarsi col paziente) sono maggiormente correlati all'aderenza rispetto ai fattori sociodemografici (sesso, stato coniugale, età, livello di educazione e stato di salute).

Le conoscenze del paziente e le sue convinzioni riguardo la malattia, le motivazioni e la propria capacità di seguire la terapia, le aspettative riguardanti i benefici del trattamento, la fiducia nel medico e le conseguenze di un uso non appropriato dei farmaci interagiscono nell'influenzare l'aderenza. La percezione della necessità del trattamento è condizionata da sintomi, aspettative, esperienze e consapevolezza della condizione patologica. L'ansietà riguardo alla terapia nasce tipicamente dalla preoccupazione per gli effetti collaterali, dal cambiamento dello stile di vita e dai timori di effetti a lungo termine e di dipendenza. È correlata

ad una visione negativa dei medicinali e al sospetto che i dottori tendano a prescrivere più farmaci del necessario.

I medici contribuiscono a ridurre l'aderenza prescrivendo terapie complesse, non spiegando adeguatamente i benefici e gli effetti collaterali dei medicinali, non tenendo in considerazione lo stile di vita del paziente o il costo dei farmaci, non promuovendo un adeguato rapporto con i suoi pazienti. Più in generale, i sistemi sanitari creano barriere all'aderenza, limitando l'accesso alle cure sanitarie, utilizzando un formulario ristretto o soggetto a frequenti modifiche, e prevedendo costi proibitivi per i farmaci o per le quote di partecipazione alla spesa sanitaria¹⁶.

La complessità del regime è inversamente correlata all'aderenza¹⁷: l'evidenza che l'aderenza in un regime che prevede un'unica somministrazione giornaliera sia significativamente più alta che nei regimi con 3 o 4 assunzioni al giorno rafforza il principio della semplicità. I medici, quando possibile, dovrebbero preferire nella scelta della terapia le formulazioni che prevedono una somministrazione giornaliera. È necessario che i pazienti conoscano il concetto di durata d'azione dei farmaci affinché capiscano perché le dosi devono essere assunte a determinati intervalli di tempo. Ciò è particolarmente importante per i farmaci con una durata d'azione inferiore alle 24 ore. Il mancato rispetto degli intervalli di somministrazione può portare a livelli inadeguati del farmaco in alcuni momenti della giornata, con conseguente riduzione dell'efficacia terapeutica. D'altra parte, assunzioni troppo ravvicinate possono causare effetti avversi.

Il ruolo fondamentale rivestito dall'aderenza alle terapie farmacologiche è anche spiegato dalle possibili conseguenze di un trattamento seguito in maniera non corretta o abbandonato precocemente. Una scarsa aderenza può esitare in:

- peggioramento o aggravamento della patologia,
- ridotta qualità della vita,
- necessità di test diagnostici addizionali,
- ulteriori disagi al paziente,
- effetti avversi sulla salute del paziente,
- aumento dei costi per il paziente e per il sistema sanitario,
- logoramento del rapporto medico-paziente.

PRINCIPALI PREDITTORI DI SCARSA ADERENZA ALLA TERAPIA

Gli indicatori di scarsa aderenza¹⁸ sono un'utile risorsa per i medici per identificare pazienti che potrebbero richiedere particolari interventi volti al miglioramento dell'aderenza.

I principali sono:

- presenza di problemi psicologici, soprattutto depressione,
- presenza di menomazioni cognitive,
- trattamento di patologie asintomatiche,
- effetti collaterali del farmaco,
- mancanza di fiducia da parte del paziente nel potenziale benefico del trattamento,

- scarsa percezione della malattia da parte del paziente,
- inadeguato rapporto medico-paziente,
- appuntamenti mancati,
- complessità del trattamento,
- costo dei farmaci.

La presenza di questi fattori è indicativa della possibilità che il comportamento del paziente non sia perfettamente aderente alle raccomandazioni del medico; tuttavia, anche in assenza di queste evidenze, quando il paziente non risponde alla terapia va ipotizzata in prima istanza un'insufficiente aderenza.

STRATEGIE PER MIGLIORARE L'ADERENZA AD UN REGIME TERAPEUTICO

Nonostante l'importanza che riveste nella pratica clinica, l'aderenza alla terapia è spesso difficile da misurare, monitorare e migliorare. I fattori in gioco sono molteplici, comprendendo alcune caratteristiche del paziente (età avanzata, compromissione cognitiva e depressione, atteggiamenti e convinzioni circa l'importanza del farmaco, la malattia da trattare e la possibilità di effetti negativi), del farmaco (eventuali effetti negativi, la politerapia, l'assunzione frequente e i costi elevati) e del sistema sanitario (l'accesso insufficiente alla consulenza medica, la mancanza di fiducia tra medico e paziente, talvolta gli atteggiamenti negativi dei medici e la conoscenza inadeguata della malattia e delle linee guida terapeutiche^{18,19}). Data questa complessità, la situazione è difficile da studiare e i livelli di aderenza si sono spesso dimostrati refrattari ai tentativi di miglioramento. Gli interventi devono essere indirizzati a tutti i fattori descritti¹⁵. La tendenza a focalizzarsi su fattori unidimensionali (soprattutto quelli relativi ai pazienti) può spiegare in parte il fallimento o la scarsa efficacia di molti degli interventi già messi in atto.

Tutti e cinque gli ambiti (fattori socioeconomici, relativi al sistema sanitario, alla terapia, alla condizione del paziente e al paziente stesso) devono essere presi in considerazione nell'indagine sistematica dei fattori influenzanti l'aderenza e gli interventi volti a migliorarla.

Interventi sociali ed economici

Coloro che a livello politico hanno le maggiori responsabilità nella gestione del sistema sanitario e nell'erogazione dei servizi dovrebbero prestare attenzione all'influenza dei fattori sociali ed economici: programmi di sostegno economico, organizzazioni comunitarie di supporto, educazione dei pazienti e coinvolgimento delle famiglie possono avere effetti positivi sull'aderenza alla terapia.

Interventi riguardanti il sistema sanitario

Il modo di operare del sistema sanitario, i tipi di servizi e le risorse disponibili e accessibili per la popolazione e l'attività dei professionisti sanitari sono fattori di primaria importanza. Il si-

stema sanitario e i medici devono sviluppare i mezzi per determinare in modo accurato non solo l'aderenza, ma anche i fattori causali. È stata sottolineata l'importanza del coinvolgimento del paziente nelle scelte terapeutiche e del completo supporto professionale da parte del personale sanitario: ciò richiede un approccio multidisciplinare per educare il paziente, ascoltare i suoi dubbi e i suoi timori e, per quanto possibile, cercare un accordo.

Interventi correlati alla terapia

Le barriere principali all'aderenza sono la frequenza della dose e l'incidenza di effetti collaterali. I medici dovrebbero cercare di semplificare il regime terapeutico, ascoltare il paziente e, per quanto possibile, personalizzare il regime in accordo con le sue necessità. Qualora l'aderenza fosse insoddisfacente, sarebbe opportuno considerare farmaci per i quali l'efficacia è scarsamente influenzata da assunzioni ritardate o mancate.

Interventi correlati alla condizione psico-fisica del paziente

È importante identificare le condizioni concomitanti che possono ostacolare l'aderenza alla terapia ed intervenire ove possibile. D'altra parte, i medici dovrebbero controllare che le implicazioni della terapia non abbiano conseguenze sul paziente e sul suo stile di vita tali da inficiare l'aderenza stessa.

Interventi correlati al paziente

I pazienti hanno bisogno di essere informati, motivati e messi in condizione di seguire la terapia. Inoltre può essere rilevante enfatizzare l'importanza della terapia e gli effetti dell'aderenza, fornire al paziente istruzioni scritte in aggiunta alle indicazioni orali ed evidenziare i comportamenti ed i risultati positivi. Sebbene i medici svolgano un ruolo importante nel promuovere la fiducia e l'entusiasmo del paziente e nell'incoraggiare il mantenimento di un comportamento salutare, potrebbero essere efficacemente affiancati da programmi di educazione o di supporto alla terapia. Sono stati sperimentati molti interventi diversi^{18, 20-22}, da soli o in combinazione, con alcuni aspetti in comune, come miglioramento dell'istruzione al paziente (orale o tramite materiale scritto); potenziamento della comunicazione e dei servizi di counselling; diversi sistemi per aumentare la praticità (fornitura sul luogo di lavoro, semplificazione del dosaggio); maggior coinvolgimento del paziente attraverso il controllo a casa di parametri come la pressione sanguigna o la funzione respiratoria; accorgimenti che favoriscano la memoria e la metodicità (adattamento del regime terapeutico alle abitudini giornaliere; confezioni speciali; solleciti per gli appuntamenti e il rinnovo delle prescrizioni); gratificazioni in caso di aumento dell'aderenza e di risposta alla terapia. Gli approcci efficaci sono impegnativi da attuare e richiedono una strategia articolata. I farmacisti possono essere coinvolti nella valutazione dell'aderenza e nella consulenza per i medici allo scopo di semplificare e migliorare la terapia²³⁻²⁵.



CONCLUSIONI

Gli outcome clinici di una terapia farmacologica dipendono strettamente dal comportamento del paziente, che dovrebbe seguire le indicazioni mediche in modo corretto e continuo. Perciò è opportuno definire e misurare separatamente *compliance* e persistenza per caratterizzare in maniera esaustiva l'atteggiamento del paziente. Attraverso la conoscenza di questi parametri e gli interventi attuati su più fronti e volti a correggere i diversi fattori che ostacolano l'aderenza, è possibile ottenere benefici per il paziente, in termini di aumento dell'efficacia della terapia e riduzione degli effetti collaterali, e ridurre i costi a carico del sistema sanitario, riducendo il numero di eventi e le disabilità conseguenti alla malattia. SITeCS in collaborazione con SEFAP è largamente impegnata in programmi a livello regionale e nazionale per affrontare a tutto tondo questo problema e per portare a conoscenza della classe medica un problema che non tarderà a divenire uno dei benchmark sui quali consolidare la valutazione della professionalità del medico.

Alberico L. Catapano
Presidente SITeCS

BIBLIOGRAFIA

- Pearson T, Kopin L, Bridging the treatment gap: improving compliance with lipid-modifying agents and therapeutic lifestyle changes. *Prev Cardiol* 2003; 6: 204-211.
- O'Connor PJ, Improving medication adherence: challenges for physicians, payers, and policy makers, *Arch Intern Med* 2006; 166: 1802-1804.
- Cramer JA, Relationship between medication compliance and medical outcomes. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52 (14 Suppl 3): S27-29.
- DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW, Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* 2002; 40: 794-811.
- Granger BB, Swedberg K, Ekman I et al, Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005-2011.
- Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al, A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15.
- Hudson M, Rahme E, Richard H, Pilote L, Comparison of measures of medication persistency using a prescription drug database. *Am Heart J* 2007; 153 (1): 59-65.
- Karve S, Cleves MA, Helm M et al, An empirical basis for standardizing adherence measures derived from administrative claims data among diabetic patients. *Med Care* 2008; 46: 1125-1133.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A et al, Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-47.
- Steiner JF, Prochazka AV, The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 105-116.
- Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC, Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: a proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 1280-1288.
- Caetano PA, Lam JM, Morgan SG, Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther* 2006; 28: 1411-1424.
- Burrell A, Wong P, Ollendorf DA et al, Defining compliance/adherence and persistence: ISPOR Special Interest Working Group. *Value Health* 2005; 8: A194-A195.
- Peterson AM, Nau DP, Cramer JA et al, A checklist for medication compliance and persistence studies using retrospective databases. *Value Health* 2007; 10: 3-12.
- Sabate E, Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
- Stuart B, Zacker C, Who bears the burden of Medicaid drug copayment policies? *Health Aff (Millwood)*, 1999; 18: 201-212.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C, A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-1310.
- Osterberg L, Blaschke T, Adherence to medication. *NEJM* 2005; 353: 487-497.
- Petrilla AA, Benner JS, Battleman DS, Tierce JC, Hazard EH, Evidence-based interventions to improve patient compliance with antihypertensive and lipid-lowering medications. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1441-1451.
- Haynes RB, McDonald HP, Garg AX, Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880-2883.
- McDonald HP, Garg AX, Haynes RB, Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002; 288: 2868-2879.
- Roumie CL, Elasy TA, Greevy R et al, Improving blood pressure control through provider education, provider alerts, and patient education: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2006; 145: 165-175.
- Ali F, Laurin MY, Lariviere C, Tremblay D, Cloutier D, The effect of pharmacist intervention and patient education on lipid-lowering medication compliance and plasma cholesterol levels. *Can J Clin Pharmacol* 2003; 10: 101-106.
- Bubalo J, Clark RK Jr, Jiing SS et al, Medication adherence: pharmacist perspective. *J Am Pharm Assoc* 2003; 50: 394-406.
- Rehring TF, Stolcpart RS, Sandhoff BG, Merenich JA, Hollis HW Jr., Effect of a clinical pharmacy service on lipid control in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2006; 43: 1205-1210.