

EXPERT OPINION PAPER

L'ADERENZA NELLA
GOVERNANCE DELLA
LONG-TERM CARE:
proposta di
indicatore
sintetico

A cura di

Daniela d'Angela
Graziano Onder
Massimiliano Orso
Barbara Polistena
Federico Spandonaro
Caterina Trevisan

EXPERT OPINION PAPER

L'ADERENZA NELLA GOVERNANCE LONG-TERM CARE: Proposta di indicatore sintetico

A cura di

Daniela d'Angela *Università Unicamillus, C.R.E.A. Sanità*

Graziano Onder *Istituto Superiore di Sanità*

Massimiliano Orso *C.R.E.A. Sanità*

Barbara Polistena *Università degli Studi di Roma Tor Vergata,
C.R.E.A. Sanità*

Federico Spandonaro *Università degli Studi di Roma Tor Vergata,
C.R.E.A. Sanità*

Caterina Trevisan *Università di Padova*

Impaginazione e grafica:

Flora Camporondo

Finito di stampare nel mese di Dicembre 2020

È vietata la riproduzione, la traduzione,
anche parziale o ad uso interno o didattico,
con qualsiasi mezzo effettuata, non autorizzata.

Indice

- 5 **PREFAZIONE**
a cura di Roberto Bernabei, Presidente Italia Longeva
- 7 **EXECUTIVE SUMMARY**
- 11 **Capitolo 1**
**INDICATORI DI ADERENZA PRESCRITTIVA NELLA
POPOLAZIONE ITALIANA: REVISIONE SISTEMATICA
DELLA LETTERATURA**
- Abbreviazioni
 - Abstract
 - Introduzione
 - Materiali e metodi
 - Risultati
 - Discussione
 - Conclusioni
 - Figura 1. Diagramma di flusso per la selezione degli studi
 - Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi per classe di farmaci considerata
 - Materiale supplementare
 - Tabella S1. Strategia di ricerca utilizzata per i database scientifici
 - Tabella S2. Lista dei websites di organizzazioni scientifiche, mediche, civili ed enti regionali
 - Bibliografia
- 45 **Capitolo 2**
**L'IMPATTO ECONOMICO DELLA NON ADERENZA
ALLE TERAPIE PER L'IPERTENSIONE, L'INSUFFICIENZA
CARDIACA E LA DISLIPIDEMIA: REVISIONE SISTEMATICA
DELLA LETTERATURA**
- Abbreviazioni
 - Credits
 - Abstract
 - Introduzione
 - Materiali e metodi
 - Risultati
 - Discussione
 - Conclusioni
 - Bibliografia
 - Allegato 1. Strategie di ricerca della letteratura
 - Allegato 2. Processo di selezione della letteratura
 - Allegato 3. Lista degli studi esclusi con motivazione
- 83 **Capitolo 3**
**CONCLUSIONI E PROPOSTA DI UN INDICATORE SINTETICO
DI ADERENZA FARMACOLOGICA PER LA POPOLAZIONE
ITALIANA**



PREFAZIONE

Sull'aderenza terapeutica molto è stato scritto. E' oggi evidente che l'aderenza al trattamento farmacologico sia un fattore che influenza fortemente la prognosi dei pazienti, il loro stato di salute e il rischio di ospedalizzazione, e che quindi abbia un impatto notevole sui costi dell'assistenza. E' altrettanto evidente che il livello di aderenza raggiunto nella popolazione italiana e in particolare in quella anziana che più fa uso di farmaci sia molto basso. L'ultimo rapporto OSMED ci dice che la bassa aderenza terapeutica (definita come copertura terapeutica inferiore al 40%) è estremamente comune nei pazienti che utilizzano farmaci per trattare patologie croniche: la percentuale di soggetti con bassa aderenza al trattamento con antidepressivi è del 27,2%, con antidiabetici del 28,3%, con antiipertensivi del 17,7%, con i farmaci per la BPCO del 49,9%.

E' innegabile quindi la necessità non solo di studi volti a misurare l'aderenza e i suoi effetti, ma anche di iniziative finalizzate a proporre soluzioni al problema della bassa aderenza. Un primo passo in questa direzione può essere rappresentato da questa pubblicazione che indica come l'aderenza terapeutica debba essere considerata un parame-

tro essenziale per garantire lo stato di salute della popolazione e in tal senso vada inserito tra gli indicatori monitorizzati nel Nuovo Sistema di Garanzia dei LEA.

Nella presente pubblicazione vengono infatti rivisti e sintetizzati gli oltre 60 diversi metodi ad oggi proposti e implementati in Italia per misurare l'aderenza, suggerendo come vi sia un'eterogeneità eccessiva nelle strategie di misurazione di questo parametro. Inoltre, viene valutato l'impatto economico della bassa aderenza e i possibili risparmi legati ad un miglioramento di questo fenomeno, aspetto questo non secondario nell'ottica di rendere più efficiente il Sistema Sanitario. Ma il vero passo in avanti rispetto ai fiumi di inchiostro scritti sul tema dell'aderenza è rappresentato dalla proposta di un indicatore sintetico, facilmente implementabile nella popolazione italiana, che possa rappresentare una strategia standardizzata di misurazione della aderenza in tutto il Paese. L'adozione di questo indicatore potrebbe rappresentare l'obiettivo misurabile e standardizzato verso cui indirizzare le future iniziative.

Roberto Bernabei
Presidente Italia Longeva

Italia Longeva - Associazione Nazionale per l'Invecchiamento e la Longevità Attiva - è l'organizzazione senza fini di lucro istituita nel 2011 dal Ministero della Salute con la Regione Marche e l'IRCCS INRCA, per consolidare la centralità degli anziani nelle politiche sanitarie e di welfare, e fronteggiare le crescenti esigenze di protezione della terza età, fascia di popolazione che la pandemia ha mostrato essere ancora più fragile di quanto si potesse nella più pessimistica delle ipotesi immaginare.

Italia Longeva opera con un approccio integrato correlando i punti di eccellenza nazionali ed internazionali e le expertise scientifiche, sanitarie, sociali, economiche e tecnologiche, con l'ambizione di essere interlocutore privilegiato in tutti i settori della società influenzati dalla "rivoluzione" della longevità diffusa. Ciò nella convinzione di base che sia indispensabile coniugare il mondo delle aziende e dei sistemi di assistenza e di cura perché il Paese e il SSN possano correre.

I CAMPI DI INTERESSE

- Il ripensamento dei modelli organizzativi e gestionali della Long-Term Care e dei setting assistenziali dell'anziano cronico, con l'obiettivo di avanzare ai decisori istituzionali proposte su modalità efficaci e sostenibili di presa in cura delle persone fragili;
- La prevenzione delle patologie e la lotta alla fragilità, perseguite attraverso approfondimento scientifico e attività di divulgazione e sensibilizzazione;
- L'assistenza domiciliare e la tecnoassistenza, ambiti diversi ma accomunati dall'obiettivo di assistere e curare l'anziano a casa propria, vicino ai suoi affetti e in continuità con le sue abitudini di vita;

- Il miglioramento dell'assistenza all'anziano mediante la promozione della cultura della qualità nelle Residenze Sanitarie Assistenziali.

Italia Longeva sostiene questa nuova visione dell'anziano anche sollecitando il mondo delle imprese e dei servizi affinché lavorino per questo segmento di popolazione, poiché l'Italia - con quasi quattordici milioni di over 65 - è il secondo Paese più anziano del mondo. Da qui una vera e propria vocazione produttiva, sinora poco valorizzata: quella per l'ideazione e la produzione di materiali, manufatti, dispositivi e servizi "a misura di anziano", esportabili in tutto l'Occidente che invecchia.

GLI OBIETTIVI E LE ATTIVITÀ

I progetti di Italia Longeva investono vari ambiti del target anziani e consistono in iniziative di comunicazione, sensibilizzazione e diffusione "culturale" verso istituzioni, aziende pubbliche e private del comparto sanitario, professionisti, pazienti, caregiver e media.

Con l'obiettivo di ideare e proporre nuovi approcci e soluzioni alle problematiche socio-sanitarie, economiche e di governance inerenti l'invecchiamento, Italia Longeva, in maniera inclusiva, riunisce stakeholder e key-player in rappresentanza di istituzioni e business community di riferimento in tavoli di lavoro, board scientifici, convegni, seminari e road show.

Per promuovere strategie e azioni volte a contrastare i deficit e i problemi che arrivano quando si invecchia, e diffondere la cultura dell'invecchiare bene, Italia Longeva realizza campagne televisive, pubblicazioni e iniziative rivolte all'opinione pubblica.



EXECUTIVE SUMMARY

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'aderenza come "la misura in cui il comportamento di una persona per l'assunzione di farmaci, la dieta e/o i cambiamenti nello stile di vita, corrisponde alle raccomandazioni concordate con un operatore sanitario".

La scarsa aderenza alle terapie rappresenta un rilevante problema di Sanità pubblica in quanto, potenzialmente, comporta il mancato raggiungimento degli outcomes di salute e di qualità della vita desiderati; ma la scarsa aderenza ha anche un risvolto economico, poiché genera un maggior utilizzo di servizi sanitari, derivante dalle complicanze cliniche legate ai comportamenti non corretti, e quindi un aumento dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale.

In tema di prescrizioni farmaceutiche, nei Paesi sviluppati, il tasso medio di non aderenza tra gli individui con patologie croniche raggiunge il 50% e tale percentuale è ancora maggiore nei Paesi in via di sviluppo (WHO, 2003).

La scarsa aderenza alle terapie è un problema con una eziologia multidimensionale, influenzato da numerosi determinanti: fattori sociali ed economici, fattori legati alla relazione medico-paziente, nonché alle specificità del sistema sanitario, alle caratteristiche e alla complessità della malattia. Per migliorare l'aderenza dei pazienti alle terapie è, quindi, necessario intervenire in modo multidimensionale.

In prima istanza (Capitolo 1) è stata condotta una revisione sistematica della letteratura considerando i lavori pubblicati negli ultimi 10 anni. In dettaglio, l'obiettivo della revisione è stato quello di identificare e valutare gli indicatori di aderenza alle terapie prescritte per patologie croniche nella popolazione italiana. Sono state analizzate le principali banche

dati di letteratura scientifica e la letteratura grigia. Gli indicatori di aderenza identificati dalla revisione sono stati raccolti sulla base della classe farmacologica considerata e, per ogni lavoro identificato, sono state estratte informazioni sul setting di studio e sulla stima di aderenza osservata.

Dai risultati della revisione è emerso che in due terzi dei casi, i documenti individuati presentavano dati estratti dalla popolazione generale, mentre in misura minore venivano riportati risultati dal contesto ambulatoriale (17,4%) e ospedaliero (7,2%). Dal punto di vista geografico, si è evidenziato come l'interesse al monitoraggio dell'aderenza terapeutica nel territorio italiano sia stato pressochè omogeneo nelle Regioni del Nord, Centro e Sud Italia, le quali hanno contribuito similmente a produrre documenti in merito. Dal punto di vista temporale, invece, nonostante la revisione abbia considerato documenti pubblicati negli ultimi 10 anni, la metà dei lavori presentavano dati raccolti tra il 2006 ed il 2013. Questo aspetto sottolinea come sia necessario supportare una più rapida diffusione di informazioni sull'utilizzo dell'aderenza a diverse terapie per una pronta pianificazione di interventi volti a migliorare l'uso dei farmaci.

Rispetto agli indicatori di aderenza terapeutica identificati, la maggior parte degli studi (73,9%) usava parametri ricavati dal numero di prescrizioni o unità distribuite per intervallo di tempo, espresse come Medical Possession Ratio (MPR) o Proportion of Days Covered (PDC). Per questi indicatori, valori $\geq 80\%$ venivano considerati come suggestivi di alta aderenza. Tra i lavori effettuati su contesti ambulatoriali o ospedalieri, invece, venivano usate prevalentemente scale o questionari somministrati al paziente.

Rispetto alle classi farmacologiche considerate, in più della metà dei lavori venivano valutati tratta-

menti per patologie cardiovascolari. Successivi a questa classe farmacologica per numero di studi inclusi nella revisione, vi erano i trattamenti per l'osteoporosi e per patologie respiratorie quali BPCO e asma.

Complessivamente, tuttavia, il confronto tra le stime di aderenza terapeutica rilevate per le diverse categorie di farmaci è risultato difficoltoso a causa dell'ampia variabilità ed eterogeneità tra gli studi. Questo aspetto supporta la necessità di sviluppare un approccio condiviso e specifico per setting di cura e tipo di trattamento per esprimere dati di aderenza terapeutica, al fine di fornire dati solidi e confrontabili.

Passando al versante economico (Capitolo 2), la "non aderenza" alle terapie è considerata una delle maggiori cause di inefficienza dei sistemi sanitari. Al fine di quantificarne l'impatto è stata elaborata una revisione sistematica delle evidenze disponibili in letteratura (periodo 2010-2020) sul tema; è stata, altresì, analizzata la costo-efficacia delle azioni che sono state proposte per incentivare una maggiore aderenza. In sintesi, l'obiettivo è stato quello di stimare i risparmi potenzialmente conseguibili da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano, con interventi mirati ad incentivare una maggiore aderenza, nel caso delle condizioni croniche più frequenti, quali insufficienza cardiaca, ipertensione e dislipidemia.

Dalle analisi condotte, pur evidenziandosi una notevole eterogeneità degli studi disponibili, e malgrado scarseggino analisi prodotte su dati prettamente italiani (solo due studi, riportati in bibliografia, prendono in considerazione in modo esplicito la popolazione italiana), le evidenze raccolte risultano complessivamente concordi nell'indicare come un aumento dell'aderenza dei pazienti, riduca notevolmente l'utilizzo dei servizi sanitari e, di conseguenza, i relativi costi. Infatti, sebbene una maggiore aderenza produca un aumento dei costi farmaceutici, la riduzione dei costi, in particolare relativi a visite mediche e ricoveri ospedalieri, comporta una più che proporzionale riduzione dei costi

sanitari diretti totali.

Risulta sufficientemente solida anche una valutazione positiva sulle diverse azioni proposte per aumentare l'aderenza. Le azioni maggiormente costo-efficaci risultano essere gli interventi educativi rivolti ai pazienti e al personale sanitario, il coinvolgimento delle farmacie e del personale sanitario, l'utilizzo di polipillole per semplificare la terapia, la riduzione dei costi farmaceutici out-of-pocket e il monitoraggio dell'aderenza tramite interventi ad hoc (si rimanda al Capitolo 2 per i dettagli).

Utilizzando, in prima approssimazione, i valori estremi dei range di risparmio desunti dalla letteratura, e applicandoli ai dati di "non aderenza" italiani (Rapporto Osmed 2013), emerge la ragguardevole dimensione del problema:

- nel caso dell'ipertensione, qualora fosse possibile raggiungere una aderenza alle terapie maggiore dell'80% in tutti i pazienti, si produrrebbe un risparmio mediano annuo di € 462 pro-capite (IQR € 414 – 1.020); in ogni caso, con interventi tesi ad aumentare l'aderenza (quali maggiore utilizzo di polipillole, interventi educativi rivolti ai pazienti e al personale sanitario etc.), a seconda dell'approccio prescelto si potrebbero produrre risparmi pro-capite annui realisticamente compresi fra € 93 e € 1.258;
- nel caso delle dislipidemie, qualora fosse possibile raggiungere una aderenza alle terapie maggiore dell'80% in tutti i pazienti, si produrrebbe un risparmio mediano annuo di € 659 pro-capite (IQR € 357 – 1.497); con gli interventi tesi ad aumentare l'aderenza, a seconda dell'approccio prescelto si potrebbero produrre risparmi pro-capite annui realisticamente compresi fra € 1.030 e € 5.607;
- nel caso della insufficienza cardiaca qualora fosse possibile raggiungere una aderenza alle terapie maggiore dell'80% in tutti i pazienti il potenziale risparmio mediano annuo sarebbe di € 572 pro-capite (IQR € 183 – 992).

Sebbene si tratti di stime che vanno considerate con cautela, in quanto utilizzano dati desunti da studi condotti in contesti diversi e con obiettivi e metodologie notevolmente differenti fra loro, la

non aderenza alle terapie per l'ipertensione, genera un costo totale annuo pari a € 898 mil. (IQR € 656 - 1.616 mil.) che diventa di € 522 mil. (IQR € 283 - 1.185 mil.) nel caso delle terapie per la dislipidemia. Sempre con i caveat precedentemente espressi, con azioni quali maggiore uso di polipillole, monitoraggio etc.), il potenziale risparmio annuo raggiungibile risulterebbe comunque significativo, pari a € 242 mil. (IQR € 197 - € 1.993 mil.) nel caso delle terapie per l'ipertensione e € 2.201 mil. (IQR € 815 - 4.011 mil.) per quelle per la dislipidemia.

Alla luce delle evidenze disponibili, incentivare le politiche tese ad aumentare l'aderenza dei pazienti, dovrebbe essere una delle priorità della Sanità pubblica: sia per gli effetti ottenibili sulla salute dei pazienti, che per il potenziale risparmio economico per il Servizio Sanitario Nazionale.

Passando dalla teoria alla pratica, appare propeudeuticamente opportuno riflettere sulle opportunità offerte dall'attuale governance del SSN, in tema di incentivazione delle politiche di sanità pubblica, e in particolare dell'aderenza.

In questa ottica, l'analisi condotta (Capitolo 3) porta a considerare come centrale il ruolo del Nuovo Sistema di Garanzia (ex Griglia LEA): il sistema di benchmarking su cui si basa, rappresenta la più chiara incentivazione esistente verso le Regioni in tema di azioni indirizzate a meglio tutelare la salute della popolazione, nonché ad adempiere alla valutazione ministeriale sul rispetto dell'erogazione dei LEA.

Se l'osservazione precedente vale in generale, sfortunatamente, nel Nuovo Sistema di Garanzia, risulta assente il tema dell'aderenza, facendo mancare l'incentivo alla Regioni, e a cascata sulle Aziende sanitarie, nell'investire in specifiche politiche di promozione dell'aderenza.

Per ovviare alla problematica descritta, sarebbe utile e opportuno sviluppare un indicatore capace di misurare i livelli complessivi di aderenza a livello regionale, da proporre per l'inserimento fra gli 88 criteri da rispettare in termini di garanzia di adempimento dei LEA.

Data la funzione istituzionale degli indicatori del Nuovo Sistema di Garanzia, è opportuno che l'elaborazione dell'indice sfrutti rilevazioni effettuate routinariamente nell'ambito delle attività informative del SSN: da questo punto di vista il riferimento "naturale" appare essere quello agli approfondimenti effettuati annualmente dall'OSMED, utilizzando il database amministrativo delle prescrizioni dei farmaci di classe A dispensati in assistenza convenzionata su tutto il territorio nazionale.

Per quanto concerne la scelta dell'indicatore, la ricerca condotta suggerisce l'utilizzo alternativamente dall'indicatore MPI o dal metodo tassonomico di Wraclow, per la cui descrizione si rimanda alla lettura del report.

La ricerca si è anche interrogata sulle esigenze di standardizzazione degli indicatori, necessaria per un corretto benchmarking regionale, per la quale il report propone alcune soluzioni operative.

La costruzione di un indicatore sintetico di aderenza nella popolazione, fissato un livello standard di adempimento, in coerenza con il funzionamento del Nuovo Sistema di Garanzia, ha la potenzialità di divenire un potente meccanismo di incentivazione delle azioni tese a promuovere l'aderenza a livello regionale.

In conclusione, la generale consapevolezza che l'inadeguata aderenza ai trattamenti farmaceutici sia una delle principali cause di inefficienza dell'investimento pubblico in Sanità, come anche fonte di iniquità, nella misura in cui le risorse sprecate potrebbero essere utilizzate in modo "migliore" per terapie utili ad altri pazienti, necessita di uscire dal novero delle questioni dibattute, per essere compiutamente affrontata.

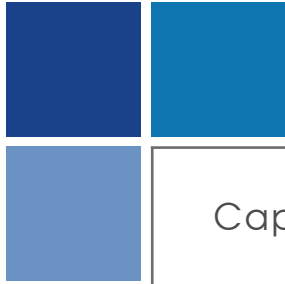
La ricerca condotta conferma che la problematica della non aderenza, malgrado la carenza di studi scientifici che ne abbiano quantificato l'impatto, in Italia è particolarmente significativa: in particolare per effetto di una popolazione in progressivo e rapido invecchiamento, caratterizzata da comorbilità e, quindi, schemi di terapia particolarmente complessi, che incidono negativamente sulla aderenza. Pertanto, l'inserimento della promozione dell'ade-



EXECUTIVE SUMMARY

renza fra le priorità regionali, dovrebbe essere un obiettivo strategico di sanità pubblica: a tal fine, il report elaborato ha sviluppato una proposta analitica per la costruzione di un indicatore del livello di aderenza nelle popolazioni regionali, finalizzato ad

un inserimento dell'aderenza fra i criteri di adempimento previsti dal Nuovo Sistema di Garanzia, che rimane l'elemento centrale dell'impegno istituzionale verso il monitoraggio e la verifica dei livelli di tutela pubblica della Salute.



Capitolo 1

Revisione sistematica
della letteratura

INDICATORI DI ADERENZA PRESCRITTIVA NELLA POPOLAZIONE ITALIANA

ABBREVIAZIONI

ACE-I	Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors
ARB	Angiotensin receptor blockers
DDD	Defined Daily Dose
MAQ	Medication Adherence Questionnaire
MMAS	Morisky Medication Adherence Scale
MPR	Medical Possession Ratio
NCD	Noncommunicable Diseases
PDC	Proportion of Days Covered
RAAS	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone

CREDITS

Graziano Onder, Direttore Dipartimento malattie cardiovascolari, endocrino-metaboliche e invecchiamento, Istituto Superiore di Sanità
Caterina Trevisan, Clinica Geriatrica, Dipartimento di Medicina, Università di Padova

ABSTRACT

Premessa

Dati epidemiologici suggeriscono come la prevalenza di scarsa aderenza terapeutica sia elevata soprattutto in pazienti affetti da patologie croniche definite noncommunicable diseases (es. malattie cardiovascolari, metaboliche, respiratorie), che risultano tra i principali responsabili di disabilità e mortalità nei Paesi sviluppati. Al fine di ottenere stime precise sul livello di aderenza terapeutica a diverse classi farmacologiche, numerosi autori negli ultimi anni hanno utilizzato diversi parametri. Tuttavia, l'identificazione degli indicatori di aderenza più appropriati per terapia e setting considerato, rimane un aspetto ancora poco approfondito.

Obiettivi

Questo lavoro ha l'obiettivo di identificare e valutare gli indicatori di aderenza alle terapie prescritte per patologie croniche, proposti per la popolazione italiana.

Metodologia

L'identificazione dei documenti rilevanti rispetto al tema in oggetto è stata effettuata mediante una ricerca sistematica della letteratura pubblicata da Gennaio 2010 a Maggio 2020. La ricerca è stata effettuata su database elettronici e siti web di rilevanza scientifica e di diverse organizzazioni mediche, civili ed enti regionali. Dai documenti identificati, sono stati estratti dati su classe di farmaci, setting di studio e misura di aderenza considerati. Le evidenze raccolte sono state quindi sottoposte a una sintesi qualitativa.

Risultati

La revisione sistematica ha permesso di selezionare 69 documenti, di cui il 75.4% presentava dati estratti dalla popolazione generale, il 17.4% dal contesto ambulatoriale e il 7.2% da pazienti ricoverati in ospedale. I lavori inclusi riportavano dati raccolti equamente dalle regioni di Nord, Centro e Sud Italia, nel 50% dei casi dal 2009 in poi. Rispetto agli

indicatori di aderenza terapeutica considerati, nel 73.9% dei casi erano state usate misure di aderenza basate sul numero di prescrizioni o unità distribuite per intervallo temporale, espresse generalmente come Medical Possession Ratio (MPR) o Proportion of Days Covered (PDC), considerando valori $\geq 80\%$ come suggestivi di alta aderenza. Una minore porzione di studi, soprattutto nei contesti ospedalieri, avevano usato scale o questionari somministrati al paziente. Tra le classi farmacologiche individuate, in più del 50% dei lavori inclusi erano stati studiati trattamenti per patologie cardiovascolari. Le stime di aderenza terapeutica complessive per le diverse categorie di farmaci mostravano ampia variabilità ed eterogeneità, risultando di difficile confronto tra esse.

Conclusioni

Nell'ultima decade, nella popolazione italiana, il livello di aderenza terapeutica è stato stimato principalmente mediante l'uso di dati amministrativi ed espresso come MPR o PDC, utilizzando un cut-off $\geq 80\%$ come indicatore di alta aderenza e focalizzando maggiormente sui trattamenti per le patologie cardiovascolari. L'uso di scale o questionari per valutare il livello di aderenza terapeutica è stato invece applicato al contesto ambulatoriale o ospedaliero. Le stime di aderenza terapeutica variabili ed eterogenee tra i diversi lavori rafforzano la necessità di un approccio condiviso e specifico per setting di cura e trattamento, al fine di fornire dati solidi e confrontabili.

INTRODUZIONE

Secondo la World Health Organization (WHO), l'aderenza terapeutica è "il grado di corrispondenza tra il comportamento individuale (nell'assumere farmaci, seguire indicazioni dietetiche o cambiamenti nello stile di vita) e le raccomandazioni concordate con il curante" [1]. Rispetto alle precedenti, questa definizione sottolinea come l'aderenza terapeutica sia determinata primariamente dall'atteggiamento attivo del paziente che condivide e decide di seguire le indicazioni del curante.

La comprensione del concetto di aderenza è fondamentale per poter interpretare gli scoraggianti dati epidemiologici che emergono su tale aspetto. Stime che rivelano una prevalenza di pazienti aderenti solo del 50% sono riportate per patologie croniche (cardiovascolari, metaboliche, respiratorie, etc.) definite noncommunicable diseases (NCD), soprattutto in quadri di multimorbidità e polifarmacoterapia [2]. Considerato che tali patologie sono responsabili dell'80% degli anni con disabilità [3] e di oltre 70% delle morti a livello mondiale [4], il soddisfacente controllo della sintomatologia e il rallentamento della progressione dei NCD sono attuali priorità di sanità pubblica. Tuttavia, tra le classi farmacologiche caratterizzate da minor aderenza, vi sono proprio alcune delle terapie comunemente usate per patologie croniche ad alta prevalenza, come antiaggreganti, antipertensivi, ipolipemizzanti, ipoglicemizzanti, ed antiosteoporotici [5-7].

Come riportato dalla WHO, i fattori che influenzano l'aderenza terapeutica sono molteplici, e possono dipendere dal paziente, dalla patologia di base, dalle caratteristiche della terapia prescritta, dal sistema sanitario e dallo stato socio-economico dell'individuo [1]. Questa grande varietà di aspetti fa della scarsa aderenza un fenomeno multidimensionale, che deve dunque essere affrontato con un approccio globale al fine di evitarne esiti negativi. Questi ultimi possono riguardare non solo la salute e qualità di vita del paziente, a causa del mancato controllo dei sintomi e del maggior rischio di ricadute di malattia, ma anche i costi sanitari, dato

che una minore aderenza al trattamento si associa ad un'aumentata necessità di ricoveri ospedalieri [8-11].

Negli ultimi decenni, numerosi autori hanno cercato di stimare il livello di aderenza terapeutica utilizzando diversi parametri, tra cui misure ricavate da dati amministrativi su prescrizioni/distribuzioni di farmaci, indici bioumorali, o informazioni autoriferite dal paziente. L'identificazione degli indicatori di aderenza terapeutica più appropriati per terapia e setting considerato, rimane tuttavia un aspetto ancora poco approfondito. Si tratta in realtà di un tema di estrema importanza dato che un preciso monitoraggio dell'aderenza terapeutica permetterebbe di riconoscere le popolazioni di pazienti che potrebbero trarre maggiore beneficio da interventi volti a migliorarla.

Alla luce di queste considerazioni, l'obiettivo di questo lavoro è quello di identificare e valutare gli indicatori di aderenza terapeutica proposti per la popolazione italiana mediante una revisione sistematica della letteratura.

MATERIALI E METODI

Ricerca della letteratura

L'identificazione dei documenti rilevanti rispetto al tema in oggetto è stata effettuata mediante una ricerca sistematica della letteratura, in accordo con il Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses statement (PRISMA) [12] e considerando i seguenti criteri di selezione:

- Popolazione: adulti e anziani italiani.
- Interesse: aderenza alle terapie a lungo termine per patologie croniche (criterio di inclusione). Criterio di esclusione: aderenza a terapie topiche o non croniche, es. antibiotiche, antivirali/retrovirali, oncologiche.
- Disegno dello studio: studi osservazionali, studi di intervento, report.

Alla ricerca sono stati applicati limiti di tempo, includendo studi pubblicati dal 2010 al 2020, e spazio, includendo studi effettuati sulla popolazione italiana.

La ricerca è stata eseguita nei seguenti database scientifici: Cochrane Library, Pubmed, e Web of Science. Le parole chiave utilizzate per la strategia di ricerca sono state "adherence", "indicator", "medication", "adult/older people" e "Italy". I dettagli delle strategie di ricerca utilizzate sono riportati nella Tabella S1 del Materiale Supplementare. Al fine di individuare documenti potenzialmente eleggibili nella "letteratura grigia", sono state inoltre condotte ulteriori ricerche in siti web di rilevanza scientifica e di diverse organizzazioni mediche, di organizzazioni civili ed enti Regionali (Tabella S2 del Materiale Supplementare). In aggiunta, sono stati valutati i primi 100 risultati ottenuti con la ricerca "indicatore aderenza" tramite motore di ricerca generalista Google [13]. Infine, dalle liste di citazioni di lavori precedentemente identificati e di report o revisioni in tema è stato effettuato un ulteriore screening volto ad identificare lavori pertinenti.

Processo di selezione

Una prima selezione dei risultati della ricerca della letteratura e dei siti web è stata effettuata mediante valutazione delle informazioni presenti nel titolo ed abstract. Il testo completo degli studi selezionati in questa prima fase, è stato sottoposto ad una seconda fase di selezione considerando i criteri di inclusione ed esclusione della revisione.

Estrazione e sintesi dei dati

Per ciascun documento ritenuto eleggibile, i seguenti dati sono stati estratti e raccolti in tabelle strutturate: autore/i, anno di pubblicazione, misura di aderenza considerata, valore soglia per definire aderenza terapeutica, setting e periodo di studio, popolazione considerata, principali risultati. Una sintesi qualitativa dei dati estratti è stata effettuata da due revisori (GO e CT), e le informazioni sul livello di aderenza sono state riassunte per classe di farmaci, setting di studio e misura di aderenza usata.

RISULTATI

Il diagramma di flusso per il processo di selezione dei risultati della revisione è illustrato nella Figura 1. Dalla ricerca bibliografica sono stati identificati 1528 record, risultanti in 1284 documenti dopo la rimozione dei duplicati. La selezione effettuata sulla base di titoli ed abstract ha identificato 117 record, dei quali sono stati valutati i full-text. Alla luce dei criteri di inclusione, da questi documenti, ne sono stati esclusi 48 (dettagli sulle motivazioni di esclusione sono riportati nella Figura 1). Il processo di selezione ha permesso quindi di identificare 69 documenti, le cui caratteristiche principali sono riportate nella Tabella 1. Come segnalato, per 9 (13%) dei 69 documenti non è stato possibile risalire al full-text [14–22], mentre 3 non riportavano dettagliate informazioni sulla popolazione studiata [23–25]. Nonostante ciò, considerata la disponibilità di dati sulla misura di aderenza usata e la sua frequenza, tali documenti sono stati inclusi nella revisione.

Dei documenti identificati, 19 (27.5%) presentavano dati provenienti dalla popolazione generale italiana o da più regioni aggregate [23,25–42], 14 (20.3%) presentavano dati provenienti dalle regioni del nord Italia [15,24,43–54], 18 (26.1%) dalle regioni del centro Italia [16,55–71], e 18 (26.1%) dalle regioni del sud Italia [14,17–22,72–82]. Più dei due terzi dei documenti identificati riportavano dati estratti dalla popolazione generale (n=52, 75.4%), 12 studi (17.4%) erano stati condotti nel contesto ambulatoriale [22, 27, 33, 44, 48, 55, 62, 73, 75 – 77, 81], e 5 (7.2%) in pazienti ricoverati in ospedale [34,46,58,70,74]. Circa la metà dei documenti inclusi riportavano dati raccolti dal 2009 in poi (IQR: 2006-2013), variando dal 2000 al 2018.

Rispetto alle classi farmacologiche considerate, 64 documenti presentavano dati di aderenza riguardanti una sola classe di farmaci, mentre 5 riportavano dati per più categorie farmacologiche [23,24,26,72,80]. In totale, dei documenti identificati, 6 studi (8.7%) presentavano dati sull'aderenza per terapie antidiabetiche [23, 26, 36, 55, 72, 73], 8 (11.6%) si riferivano a terapie per patologie re-

spiratorie (asma/BPCO) [14–16, 23, 24, 64, 65, 80], 36 (52.2%) a farmaci per malattie cardiovascolari [17–22, 24–26, 37–40, 47–54, 56–60, 66–72, 80–82], 10 (14.5%) a terapie per l'osteoporosi [24,26,27, 37,41,42,51,61,72,80], 3 (4.3%) a terapie anti-infiammatorie croniche o per patologie reumatologiche [28,62,74], 3 (4.3%) a trattamenti per patologie metaboliche o renali [29,37,44], due (2.9%) a farmaci per patologie urologiche [37,80], 9 (13%) a terapie per malattie psichiatriche [26,30–34,37,63,75], e 7 (10.1%) a trattamenti per patologie croniche multiple non specificate [35,45,46,76–79].

Considerando la modalità di valutazione dell'aderenza terapeutica, nella maggioranza degli studi inclusi (73.9%) erano state usate misure di aderenza basate sul numero di prescrizioni o unità distribuite per intervallo temporale, espresse come Medical Possession Ratio (MPR) o Proportion of Days Covered (PDC) (n=45) [14, 15, 17, 19–23, 25, 26, 28, 29, 36–39, 41–43, 47, 49–51, 53, 54, 56, 57, 59–61, 64–66, 68, 69, 71, 78, 81, 82], o mediante altri indici numerici (n=7) [16, 24, 40, 52, 62, 67, 80]. In 10 studi era stato usato il Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) [27, 33, 35, 55, 58, 70, 73, 77–79], e in 7 altre scale [33, 34, 45, 46, 48, 75, 76]. Solo una minoranza valutava l'aderenza terapeutica mediante parametri antropometrici o biomorali [44,74]. In seguito saranno riassunti i risultati rilevati per classe farmacologica.

Farmaci antidiabetici

Dei 6 documenti sull'aderenza per farmaci antidiabetici, 4 sfruttavano dati amministrativi raccolti dalla popolazione generale ed usavano come indicatore di aderenza PDC [23,26] o MPR [36,72]. Due studi erano stati condotti su pazienti ambulatoriali e valutavano l'aderenza terapeutica mediante MMAS [55,73]. Rispetto ai farmaci considerati, 4 studi focalizzavano su ipoglicemizzanti orali [23,36,72,73], mentre due valutavano sia ipoglicemizzanti orali che insulina [26,55]. Il cut-off di aderenza più frequentemente usato per PDC e MPR era $\geq 80\%$, mentre in uno studio esclusivamente sulla popolazione anziana veniva usato il $\geq 40\%$ [26]. Rispetto al MMAS,

sono stati considerati i cut-off di 4 per la versione a 4-item (MMAS-4) [55] e di 8 per quella ad 8-item (MMAS-8) [73]. Complessivamente, la prevalenza di aderenza terapeutica misurata con PDC variava dal 37% per ipoglicemizzanti orali o insulina nella popolazione anziana usando il cut-off del 40%, al 63.4% nella popolazione generale solo per ipoglicemizzanti orali. Considerando i singoli farmaci, maggiori livelli di aderenza misurata con MPR si riscontravano per glimepiride (70.5%), pioglitazone (70.4%) e per le associazioni di metformina con rosiglitazone (74.2%) o pioglitazone (75.5%). Rispetto al MMAS, la proporzione di pazienti diabetici con alta aderenza era del 57.3% e del 18.9% quando venivano usate, rispettivamente, le scale a 4 e 8 item.

Farmaci per patologie respiratorie ostruttive (asma/BPCO)

Tutti gli 8 documenti sull'aderenza a terapie per patologie respiratorie ostruttive riportavano dati dalla popolazione generale mediante dati amministrativi. Di questi, 3 riportavano dati sul MPR [15,64,65], due sul PDC [14,23], e 3 consideravano altri indici numerici a partire dalle Defined Daily Dose (DDD) di farmaco consumate nell'arco di un anno [16,24,80]. I cut-off usati per MPR o PDC erano 80% e, in un caso, 75% [65]. L'aderenza stimata per questa classe farmacologica nel complesso è stata minore del 30%, variando dal 2.6% [14] al 29% [64]. Considerando i singoli farmaci, maggiore aderenza è stata osservata per tiotropio (54.4%), montelukast (39.8%), ed associazioni salmeterolo+fluticasone (37.8%) o formeterolo+budesonide (38.2%) [80].

Farmaci per malattie cardiovascolari

Dei 36 documenti identificati rispetto all'aderenza a terapie per patologie cardiovascolari, 15 consideravano più di una classe di farmaci [20, 22, 24, 37, 47, 51, 57, 59, 66–70, 80, 81]. Venti studi riportavano dati sull'aderenza a terapie ipolipemizzanti [19, 21, 24, 25, 37, 38, 42, 50, 53, 54, 56, 57, 59, 66, 68, 78, 80–82], 9 a farmaci agenti sul sistema RAAS (ACE-I/ARB)[20, 40, 47, 57, 59, 66, 68, 80, 81], 8 a beta-bloccanti [20, 40, 47, 57, 59, 60, 66, 68], 4 ad

antiaggreganti [57,59,66,80], e 4 ad altre classi farmacologiche [20,47,68,71]. In 12 studi veniva invece presentato un dato di aderenza non distinto per tipo specifico di farmaco [17,22,24,26,37,39,48,49,51,58,69,70]. Nel 77.8% dei documenti considerati, l'aderenza era espressa come MPR o PDC, in 5 studi (13.9%) venivano usati altri indici numerici derivati da dati amministrativi [24,40,52,67,80], mentre 3 usavano questionari validati (MMAS) [58,70] o non validati [48]. Il range entro cui variava l'aderenza complessiva alle terapie in atto andava da un minimo di 23.8% a un massimo di 63.1%, per antipertensivi (considerando diverse classi di farmaci) era tra 30.9% e 61.9%, per ACE-I/ARB era tra 48.5% e 72%, per beta-bloccanti tra 7.6% e 53.8%, per ipolipemizzanti tra 20.2% e 76.1%, e per antiaggreganti tra 65% e 81.9%.

Farmaci per l'osteoporosi

Dei 10 documenti che valutavano l'aderenza a terapie antiosteoporotiche, tutti consideravano farmaci antiriassorbitivi, 3 includevano anche analoghi del PTH [24,37,42], e 6 supplementazioni di vitamina D e calcio [24,27,41,42,61,80], associate o meno a bisfosfonati. Nove documenti riportavano dati amministrativi, dai quali l'aderenza era stata espressa in 5 studi come MPR [24,37,41,42,72], in 3 come PDC [26,43,61], e in un caso come numero di prescrizioni annue [80]. Nell'unico studio effettuato in pazienti ambulatoriali, era stato somministrato la MMAS-8 [27]. Considerando come cut-off l'80% di PDC o MPR, l'aderenza complessiva variava da 14.6% a 50.8%, mentre con un valore soglia del 40% risultava essere del 47.6% [26]. Stime maggiori (63.8%) sono state riportate considerando solo il numero di prescrizioni annue [80]. Dati contrastanti sono emersi rispetto a possibili differenze di genere o per classe di età. Focalizzando sui bisfosfonati, l'aderenza espressa come MPR o PDC variava tra 14.6% al 63.4%, mentre quella per vitamina D e calcio raggiungeva al massimo il 30%. Dalla valutazione mediante MMAS-8 è emersa una prevalenza di aderenza a supplementazione di vitamina D e calcio, e farmaci antiriassorbitivi a un anno del 28%

e del 39% in pazienti non naive e naive, rispettivamente [27].

Farmaci anti-infiammatori biologici/reumatici

Due dei documenti identificati riportavano dati di aderenza per farmaci anti-TNF alpha [28,62], mentre uno per idrossiloroquina (usata per pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico) [74]. Rispetto ai farmaci anti-TNF-alpha, in uno studio su dati amministrativi, l'aderenza veniva espressa come PDC>80% e variava dal 23% per adalimumab al 51% per infliximab [28]. In un altro studio su pazienti ambulatoriali veniva considerato il rapporto tra dose giornaliera ricevuta e prescritta (considerando come aderenza ottimale un valore pari a 1), riscontrando un range di valori tra 0.83 e 0.90 per i farmaci in esame [62]. Rispetto all'idrossiclorochina, venivano invece dosati livelli plasmatici del farmaco su pazienti ricoverati, riscontrando un 71% di aderenti definiti in base ad un cut-off ≥ 100 ng/ml [74].

Terapie per patologie metaboliche o renali

Dei tre documenti sull'aderenza a terapie per patologie metaboliche o renali, due si riferivano ad ipouricemizzanti [29,37], e uno ai trattamenti per l'insufficienza renale cronica [44]. Nel primo caso, a partire da dati amministrativi, venivano considerati MPR su una popolazione generale di utilizzatori di ipouricemizzanti [37], e PDC su una popolazione di soggetti con diagnosi di gotta [29], usando un cut-off dell' $\geq 80\%$. L'aderenza complessiva era del 6.3% nella popolazione generale, senza apparenti differenze per età e genere [37]; considerando pazienti con gotta, si evidenziava una riduzione dell'aderenza terapeutica nel tempo dal 45.9% nel primo mese, al 3.2% a 5-12 mesi [29]. Nell'unico studio che valutava l'aderenza terapeutica in pazienti dializzati, venivano usati parametri laboratoristici (kaliemia e fosfatemia) ed antropometrici (incremento ponderale) interdialisi con distinti cut-off ed un'aderenza stimata dal 69.8% al 92.5% [44].

Farmaci per patologie urologiche

Due tra i documenti identificati valutavano l'aderenza terapeutica per farmaci per l'ipertrofia prostatica. Entrambi questi studi usavano dati amministrativi derivando in un caso il MPR, categorizzato usando un cut-off di 80% [37], e nell'altro il numero di prescrizioni annue [80]. L'aderenza stimata con MPR era del 22.4% e non presentava sostanziali differenze in base all'età dei pazienti[37], mentre usando il numero di prescrizioni annue la stima saliva al 70% [80].

Farmaci per malattie psichiatriche

I documenti che valutavano l'aderenza a terapie per patologie psichiatriche erano 9 [26,30–34,37,63,75]. Di questi, 6 consideravano parametri quali MPR o PDC da dati amministrativi sulla popolazione generale [26,30–32,37,63], mentre 3 studi erano stati svolti nel contesto ambulatoriale-ospedaliero e usavano scale validate (Clinician Rating Scale, MMAS-8, Medication Adherence Questionnaire [SMAQ]) [33,34] e non [75]. I farmaci più studiati erano antidepressivi, in particolare inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI) e della noradrenalina (SNRI); 3 studi valutavano l'aderenza ad antipsicotici in pazienti con disturbo bipolare, depressivo e schizofrenico [33,34,75]. In quattro casi la popolazione studiata era prevalentemente anziana [26,30,31,37], mentre in 5 studi vi era una sostanziale rappresentazione anche di soggetti in età adulta [32–34,63,75].

L'aderenza misurata mediante MPR o PDC variava sensibilmente dal 16.7% all'85.6%, mentre la somministrazione di scale portava a stime da circa 40% al 78%.

Terapie per patologie croniche multiple non specificate

Sette tra i documenti identificati valutavano l'aderenza a terapie multiple per patologie croniche, considerando insieme diverse classi farmacologiche [45], o tutti i farmaci assunti dal paziente [35,46,76–79]. Quattro di questi studi erano stati condotti su popolazione generale [35,45,78,79], due

nel contesto ambulatoriale [76,77] e uno in pazienti dimessi dopo un ricovero ospedaliero[46]. In tutti i documenti, l'aderenza veniva misurata tramite scale, MMAS-4 [77,79], MMAS-8 [35,78], Medication Adherence Questionnaire (MAQ) [45] o in due casi mediante questionari non validati [46,76].

La maggioranza degli studi, come atteso, considerava principalmente soggetti in età geriatrica e l'aderenza riportata variava tra 0% (prevalenza di alta aderenza in pazienti in trattamento con almeno 4 farmaci, misurata con MMAS-8) [35] e 80.4% (MMAS-4) [79].

DISCUSSIONE

La revisione sistematica effettuata evidenzia che negli ultimi dieci anni l'aderenza terapeutica nella popolazione italiana è stata misurata sfruttando diversi indicatori selezionati in modo setting-specifico, e focalizzando principalmente su determinate classi farmacologiche, in primis i trattamenti per le patologie cardiovascolari.

Considerando la distribuzione geografica e temporale dei dati riportati dai documenti individuati, è possibile trarre alcune considerazioni rilevanti. Dal punto di vista geografico, si nota come l'interesse al monitoraggio dell'aderenza terapeutica nel territorio italiano sia stato pressochè omogeneo nelle regioni del nord, centro e sud Italia, le quali hanno mostrato simile propensione a fornire riscontri in merito. Dal punto di vista temporale, invece, si può osservare che nonostante siano stati inclusi nella revisione documenti pubblicati negli ultimi dieci anni, la metà dei lavori si riferiva in realtà a dati raccolti dal 2006 al 2013. Questo aspetto suggerisce che l'attuale finestra temporale tra il rilevamento di informazioni e la loro diffusione potrebbe non essere adeguata a permettere una pronta pianificazione ed implementazione di interventi volti a migliorare l'aderenza terapeutica. I rapidi avanzamenti delle evidenze scientifiche, nonchè i cambiamenti del mercato farmaceutico e della disponibilità di nuovi farmaci oggi supportano infatti la necessità

di fornire in tempi brevi informazioni sull'uso di farmaci e sul loro relativo livello di aderenza, come avviene già da parte di alcuni enti nazionali (es. AIFA). Nel valutare gli indicatori di aderenza terapeutica proposti, si è riscontrato che in circa due terzi dei lavori sono stati utilizzati dati amministrativi per ottenere stime relative alla dispensazione di farmaci nell'unità di tempo. In questi casi, il contesto di studio era rappresentato dalla popolazione generale. Al contrario, nella minoranza di studi effettuati in setting ambulatoriali o ospedalieri, l'aderenza terapeutica è stata misurata mediante scale (tra cui il MMAS è risultato essere lo strumento più frequentemente usato) o questionari validati e non.

Focalizzando sui dati amministrativi, gli indici di utilizzo più comune sono stati MPR e PDC. Entrambi questi indicatori stimano il consumo terapeutico a partire dal numero di dispensazioni di farmaco in un determinato arco temporale, ma presentano alcune sottili differenze. Il MPR, in particolare, è il rapporto tra il numero di unità di trattamento dispensate in un dato periodo di tempo e la durata del periodo stesso [83,84]. Il PDC è invece il rapporto tra il numero di giorni in cui il paziente è coperto da trattamento e la durata del periodo di osservazione [85]. In entrambi i casi, un rapporto del 100% corrisponde alla situazione ottimale in cui nell'intero arco temporale il paziente dispone del trattamento prescritto. Tuttavia, considerando il MPR, esiste la possibilità che tale rapporto superi il 100% nell'evenienza in cui, per esempio, il farmaco venga ritirato dal paziente prima della fine della terapia precedentemente dispensata. Questo problema non interessa il PDC, che conteggia una sola volta le unità di trattamento anche in caso di sovrapposizioni tra una dispensazione e quella successiva [85,86]. Come dimostrato da diversi lavori, ne consegue che le stime fornite da tali indicatori siano quasi identiche nel caso si esamini l'aderenza a una singola terapia, mentre il MPR tenderebbe a sovrastimare i livelli di aderenza soprattutto nel caso di switch ad altro farmaco in corso di trattamento, o di concomitante terapia con più farmaci della stessa classe [86]. Queste evenienze interessano frequentemente

pazienti in trattamento con antipsicotici [86] o soggetti in età geriatrica, i quali sono spesso sottoposti a politerapie o a modifiche dei trattamenti in atto [87,88]. Un'ulteriore considerazione di base rispetto a MPR e PDC, infine, riguarda il fatto che l'aderenza terapeutica in questi casi è stimata indirettamente a partire dalle dispensazioni di farmaci, che si suppone poi il paziente assuma. Nonostante sia stata osservata una concordanza tra dispensazione ed assunzione della terapia da parte del paziente [89], eventuali errori di somministrazione o discontinuazioni, che comunque influenzerebbero il livello di aderenza al trattamento, non sono quindi valutati da questi parametri.

Rispetto ai cut-off per gli indicatori di aderenza proposti, i lavori inclusi nella revisione si sono mostrati generalmente concordi nel considerare valori di MDR o PDC $\geq 80\%$ come suggestivi di alta aderenza terapeutica [90]. Sebbene non sia stata sottoposta a formali processi di validazione, diversi autori hanno studiato tale soglia rispetto al raggiungimento di un buon controllo di malattia [91,92], o come indice prognostico. A questo proposito, MPR o PDC $< 80\%$ sono stati associati ad un aumentato rischio di ospedalizzazioni e mortalità in pazienti con diverse patologie croniche [93–98]. Nello studio di Karve et al, in particolare, il cut-off di 80% sia per MPR che per PDC è stato dimostrato essere appropriato per predire il rischio di ricoveri per tutte le cause o per specifiche patologie in pazienti con schizofrenia, diabete, ipertensione, scompenso cardiaco congestizio o dislipidemia [93]. Ancora più sfavorevoli sembrerebbero inoltre gli esiti associati a livelli di aderenza terapeutici classificati come bassi o molto bassi, determinati da valori minori rispettivamente del 40%-50% o del 25% [26,38,49,51,53,54,56,60,65].

Negli studi che hanno somministrato la MMAS, invece, medio ed alto livello di aderenza sono stati definiti nella versione a 8 items usando generalmente i valori soglia di 6 e 8, corrispondenti ai punteggi di 3 e 4 per la versione a 4 items [99,100].

Per quanto riguarda le classi farmacologiche considerate, più della metà dei lavori inclusi si sono focalizzati su terapie per patologie cardiovascolari. Tra queste, particolare attenzione è stata dedicata ai trattamenti per dislipidemia, ipertensione, cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco. In quasi l'80% dei casi, il livello di aderenza a questi farmaci è stato espresso come MPR o PDC a partire da dati amministrativi. Come si evince dalla sintesi qualitativa dei risultati, le stime rilevate hanno mostrato un'ampia variabilità del livello di aderenza, che tuttavia risulta essere generalmente in linea con dati precedentemente pubblicati [101,102]. Riprendendo in dettaglio i singoli trattamenti, è stato osservato che per gli antipertensivi il range di aderenza terapeutica variava nel complesso tra 30.9% e 61.9%, mentre per i farmaci agenti sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-I o ARB) il range andava da 48.5% a 72%. Considerato che la maggioranza degli studi inclusi ha definito alta aderenza terapeutica come un valore di MPR o PDC $\geq 80\%$, e che tale soglia è stata precedentemente associata al raggiungimento di un buon controllo di malattia [91,92], si può stimare quindi che per più di uno su tre pazienti ipertesi il controllo pressorio possa non essere soddisfacente a causa di una scarsa aderenza al trattamento. Maggiore variabilità tra le stime di aderenza terapeutica è stata osservata per gli agenti ipolipemizzanti, riscontrando un range di valori dal 20.2% al 76.1%. I farmaci maggiormente studiati a questo riguardo sono state le statine, mentre solo in una minoranza di lavori è stato considerato anche l'ezetimibe. Dai dati rilevati, tuttavia, non è stato possibile confrontare i livelli di aderenza nel breve e nel lungo termine, o in prevenzione primaria o secondaria. Questi aspetti, insieme ad una molteplicità di caratteristiche sociodemografiche (età avanzata, genere, stato economico), mediche o legate all'utilizzo delle risorse sanitarie, hanno infatti dimostrato avere un'influenza sostanziale sull'aderenza terapeutica ad ipolipemizzanti [103,104]. Da tali riscontri, risulta dunque necessario identificare i profili di pazienti a maggior rischio di bassa aderenza al fine di massimizzare il beneficio

di tali trattamenti. Considerando insieme statine ed antipertensivi, è stato infatti stimato che quasi il 10% di nuovi eventi cardiovascolari in Europa potrebbe essere attribuibile esclusivamente ad una scarsa aderenza a tali terapie [101]. Infine, a differenza dei valori di aderenza relativamente alti riscontrati per gli antiaggreganti (range 65% - 81.9%), per i beta-bloccanti il range di aderenza al trattamento variava da 7% a 53.8%. Questi dati sono in linea con studi precedentemente pubblicati che sottolineano come l'aderenza terapeutica a tale classe farmacologica sia ancora non soddisfacente, soprattutto nel caso di trattamenti a lungo termine [105,106].

In aggiunta all'elevata prevalenza delle patologie cardiovascolari nella popolazione adulta ed anziana [107], lo spiccato interesse nel monitoraggio dell'aderenza a farmaci per patologie cardiovascolari è stato sostenuto dalle numerose evidenze che ne confermano un ruolo chiave nell'influenzare prognosi e complicanze di malattia [91,95-98]. Va inoltre sottolineato che i farmaci per il trattamento delle malattie cardiovascolari rappresentano una parte sostanziale del mercato farmaceutico nella popolazione italiana [23,37]. Appare pertanto evidente che, in considerazione dei volumi di utilizzo e delle evidenze scientifiche, la valutazione dell'aderenza terapeutica relativa a queste classi farmaceutiche possa rappresentare un valido indicatore per valutare l'appropriatezza di uso dei farmaci.

Successivi a questa classe farmacologica rispetto al numero dei documenti identificati dalla presente revisione, sono i trattamenti per l'osteoporosi e per patologie respiratorie quali BPCO e asma. Anche in questi casi, le stime di aderenza terapeutiche sono state ottenute generalmente da dati amministrativi ed espresse come MPR o PDC. Per entrambe queste classi di farmaci i livelli di aderenza mostrano discreta variabilità, con valori tuttavia minori del 50%. Come già sottolineato da numerosi autori [108,109], la scarsa aderenza terapeutica dimostrata per questi trattamenti rende quindi necessaria l'implemen-

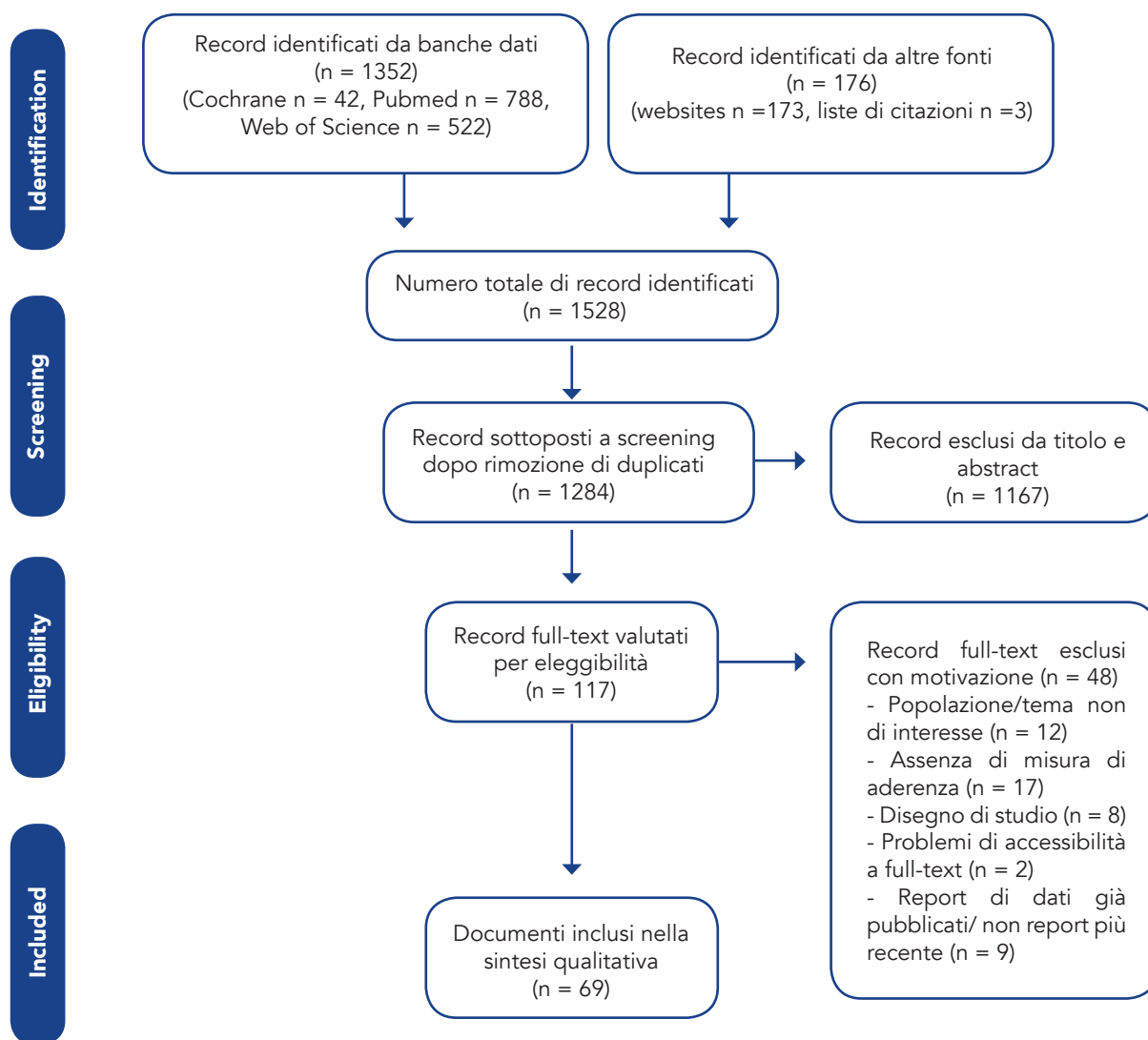
tazione di interventi volti a rimuovere ogni ostacolo per il raggiungimento di un'ottimale concordanza tra le raccomandazioni del curante ed il comportamento del paziente.

Un ulteriore campo di particolare interesse è rappresentato dai trattamenti per patologie psichiatriche. In questo contesto, i pazienti sono spesso in trattamento con politerapie e vengono sottoposti frequentemente a modifiche di dosaggio o tipologia di farmaco sulla base del controllo dei sintomi o dell'eventuale insorgenza di effetti avversi [86]. Nella presente revisione, l'aderenza terapeutica relativa ai trattamenti di tali patologie è stata valutata nei due terzi degli studi con indici ricavati da dati amministrativi, mentre in un terzo mediante scale o questionari. Il range di aderenza rilevata complessivamente per questa categoria di farmaci variava in modo sostanziale tra 16.7% e 85.6% quando espressa come MPR o PDC, e tra 40% e 78% quando valutata mediante scale e questionari. Questi dati ci suggeriscono che la stima del livello di aderenza per tali terapie potrebbe beneficiare di una misura combinata di aderenza, che consideri sia la dispensazione del farmaco che l'attitudine del paziente a seguire il trattamento.

Infine, la revisione sistematica effettuata evidenzia la necessità di alimentare le conoscenze rispetto a classi farmacologiche meno studiate, ma per le quali le conseguenze di una scarsa aderenza potrebbero portare a conseguenze per il paziente altrettanto sfavorevoli rispetto a quelle evidenziate per i trattamenti di patologie più considerate. Queste comprendono farmaci antireumatici ed antinfiammatori biologici, e trattamenti per patologie urologiche, renali e metaboliche (es. iperuricemia), che sono stati analizzati solo da una minoranza degli studi inclusi nella nostra revisione, tale da non permettere l'elaborazione di solide considerazioni.

CONCLUSIONI

La presente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che nell'ultima decade, nella popolazione italiana, il livello di aderenza terapeutica è stato stimato generalmente mediante l'uso di dati amministrativi ed espresso come MPR o PDC, utilizzando un cut-off $\geq 80\%$ come indicatore di alta aderenza. L'uso di scale o questionari per valutare il livello di aderenza ai trattamenti è stato invece proposto nel contesto ambulatoriale o ospedaliero. Tra le diverse classi farmacologiche, particolare attenzione è emersa per le terapie per le malattie cardiovascolari. Tali trattamenti costituiscono una parte sostanziale del mercato farmaceutico nella popolazione italiana, per cui la valutazione dell'aderenza terapeutica in tale contesto potrebbe rappresentare un utile indicatore anche di appropriatezza di uso dei farmaci. Le stime di aderenza terapeutica anche per i farmaci più studiati risultano tuttavia caratterizzate da un'ampia variabilità legata alla popolazione e all'indicatore considerati. Ciò suggerisce l'importanza di proporre un approccio condiviso e specifico per setting di cura e trattamento, al fine di fornire dati solidi, confrontabili e sintetizzabili.

Figura 1. Diagramma di flusso per la selezione degli studi ⁽¹⁾

⁽¹⁾ - Diagramma di flusso tradotto e adattato da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi per classe di farmaci considerata

AUTORE	INDICATORE ADERENZA	FARMACI	VALORE SOGLIA ADERENZA	SETTING; TEMPO	POPOLAZIONE	PREVALENZA DI ADERENZA
ANTIDIABETICI						
Marchini F, 2019[55]	MMAS-4	Ipotglicemizzanti orali, insulina	4 alta 2-3 media 0-1 bassa	Ambulatorio specialistico (Roma); 2018-2019	109 pazienti diabetici. Età media 56.1±15.3 anni 44% M	57.3% alta 33.3% media 9.4% bassa
Menditto E, 2018[72]	MPR	Antidiabetici orali (ATC A10B, escluso A10BD)	≥80%	Popolazione generale (Regione Campania); 2010	2,639 soggetti nuovi utilizzatori di antidiabetici orali. Età: 59.1% 65-75 anni; 34.6% 75-84 anni; 6.3% ≥65 anni. 41.4% M	28.2%
AIFA, 2016[23]	PDC	Ipotglicemizzanti orali	≥80	Popolazione generale (Italia); 2016	Soggetti con diabete trattati con ipotglicemizzanti orali.	63.4%
Leporini C, 2016[73]	MMAS-8	Ipotglicemizzanti orali (metformina, sulfaniluree/ meglitinidi, DPP-4i, GLP-1a)	8 alta 6-7 media <6 bassa	Ambulatorio specialistico/ MMG (Regione Calabria); 2013-2014	1389 pazienti diabetici. Età media 64 anni (range 54-75) 69% M	18.9% alta 42.4% media 38.7% bassa
Onder G, 2014[26]	PDC	Ipotglicemizzanti orali, insulina (ATC A10)	≥40%	Popolazione generale (Italia); 2011	146,094 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci antidiabetici. Età ≥65 anni	37% - Età 37% tra 65-74 anni 35.3% tra 75-84 anni 29.9% in ≥85 anni
Colombo GL, 2012[36]	MPR	Ipotglicemizzanti orali (ATC A10B)	≥80%	Popolazione generale (Italia - Osservatorio ARNO); 2008	169,375 soggetti in terapia con ipotglicemizzanti orali. Età media 68.9 anni 50.9% M	41.9% per metformina 63.1% per glibenclamide 54% per glipizide 57.1% per gliquidone 34.1% per glicazide 70.5% per glimepiride 62.2% per rosiglitazone 70.4% per pioglitazone 45.6% per repaglinide 48.6% per fenformina+sulfonamide 68.7% per metformina+sulfonamide 74.2% per metformina+rosiglitazone 75.5% per metformina+pioglitazone

AUTORE	INDICATORE ADERENZA	FARMACI	VALORE SOGLIA ADERENZA	SETTING; TEMPO	POPOLAZIONE	PREVALENZA DI ADERENZA
FARMACI PER ASMA/BPCO						
Maione MR, 2017*[14]	PDC	Beta2-agonisti a breve (SABA) e lunga durata d'azione (LABA), corticosteroidi inalatori (ICS), anticolinergici, metilxantine, antileucotrieni (ATC R03)	≥80%	Popolazione generale (ASP Catanzaro); 2015-2016	48.930 (2015) e 42.182 (2016) soggetti trattati con farmaci per patologie ostruttive delle vie aeree.	Totale: 2.32% (2015), 2.64% (2016) SABA/LABA: 5.19% (2015), 7.11% (2016) Anticolinergici: 20.54% (2015), 13.87% (2016)
Monciino R, 2017*[15]	MPR	SABA, LABA, ICS, anticolinergici, metilxantine (esclusi antileucotrieni, ATC R03DC)	>80%	Popolazione generale (ASL Vercelli); 2013-2015	10.100 soggetti trattati con farmaci per patologie ostruttive delle vie aeree (non asma). Età ≥40 anni	17.98%
Palmieri G, 2017*[16]	Copertura terapeutica calcolata come rapporto tra le DDD consumate nell'anno in esame e 365 giorni	Associazioni ICS+LABA	>80%	Popolazione generale (Senigallia); 2016	1,818 soggetti trattati con associazioni ICS+LABA.	15% (6% in ≤40 anni) 23% per fluticasone+vilanterolo
AIFA, 2016[23]	PDC	Adrenergici ed altri antiastmatici, anticolinergici, glicocorticoidi, SABA/LABA, antistaminici sistemici, combinazioni adrenergici-anticolinergici, antileucotrieni, derivati piperazinic	≥80%	Popolazione generale (Italia); 2016 (gennaio-settembre)	Pazienti in trattamento con farmaci per patologie ostruttive delle vie respiratorie. Età ≥40 anni	13.4%
Di Martino M, 2017[64]long-acting bronchodilators (LBs)	MPR	LABA, anti-muscarinici a lunga durata di azione (LAMA), ICS e SABA	>80%	Popolazione generale (regione Lazio); 2007-2011	13,178 pazienti dimessi con diagnosi di BPCO. Età: 82.9% ≥65 anni 54% M	29%
APSS Trento, 2015[24]	Aderenza calcolata come rapporto tra n. pazienti aderenti al trattamento (DDD/utizzatore >290/anno, 168/anno per ICS sul totale dei trattati	ICS (ATC R03BA), associazioni ICS/LABA, ICS/SABA, SABA/SAMA, LABA, LAMA	No cut-off	Popolazione generale (Provincia di Trento)	Soggetti di età ≥40 anni con BPCO o asma in trattamento farmacologico, estratti da una popolazione di 538,223 soggetti. Età: 21.1% con ≥65 anni	13.3%
Di Martino M, 2014[65]	MPR	LABA, tiotropio o combinazione fissa LABA/ICS	≥75% alta 50-74% intermedia <50% bassa	Popolazione generale (Regione Lazio); 2006-2008	11,452 soggetti dimessi con diagnosi di BPCO. Età media 73.6±9.6 anni 55.3% M	19.6% alta 7.1% intermedia 73.3% bassa
ASP Palermo, 2013[80]	Aderenza definita come numero di prescrizioni annue	Salmeterolo+ fluticasone, formoterolo+budesonide, formoterolo+ beclometasone, montelukast, tiotropio	- 4-14 (4-13 per tiotropio, 4-24 per combinazioni con formoterolo) aderenza (A); - <4 scarsa aderenza (SA); - >14 (>13 per tiotropio, >24 per combinazioni con formoterolo) iper-prescrizione (IP)	Popolazione generale (Palermo); 2013	Soggetti in trattamento con salmeterolo+ fluticasone (n=20481), formoterolo+budesonide (n=3723), formoterolo+ beclometasone (n=10550), montelukast (n=8769), tiotropio (n=9571).	- Salmeterolo+fluticasone: 37.8% A, 61.4% SA, 0.9% IP - Formoterolo+budesonide 38.2% A, 61.5% SA, 0.2% IP - Formoterolo+beclometasone 26.2% A, 73.7% SA, 0.1% IP - Montelukast 39.8% A, 59.7% SA, 0.5% IP - Tiotropio 54.4% A, 43.8% SA, 1.7% IP

AUTORE	INDICATORE ADERENZA	FARMACI	VALORE SOGLIA ADERENZA	SETTING; TEMPO	POPOLAZIONE	PREVALENZA DI ADERENZA
--------	---------------------	---------	------------------------	----------------	-------------	------------------------

FARMACI PER PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

Spreafico M, 2020[47]	- PDC - MPR - Patient Adherence Indicator (PAI), definito come rapporto tra numero di farmaci a cui il paziente era aderente, diviso per il numero delle tipologie di farmaci acquistati	ACE-I/ARB, beta-bloccanti [BB] ed antialdosteronici [AA]	≥80% per PDC e MPR ≥50% per PAI	Popolazione generale (Regione Friuli Venezia Giulia); 2009-2015	12,938 pazienti ricoverati con prima diagnosi di scompenso cardiaco e con ritiro di almeno un farmaco per lo scompenso post-ricovero (tra ACE-I, ARBs, BB, AA) Età media 80.77±9.62 anni 47% M	- Aderenza secondo PDC: 47.2% per ACE-I 39.7% per ARB 22.6% per BB 18.3% per AA 48.5% per ACE-I/ARB 41.7% (PAI ottimale) - Aderenza secondo MPR: 63% per ACE-I 58.5% per ARB 36% per BB 31.5% per AA 66% per ACE-I/ARB 59.5% (PAI ottimale)
AIFA, 2018[37]	MPR	Antipertensivi, diuretici, BB, calcio-antagonisti (CA) e ACE-I/ARBs	≥80	Popolazione generale (Italia); 2018	270,497 soggetti nuovi utilizzatori di antipertensivi. Età mediana 63 anni (IQR 55-73). 47.1% M	23.8% - Sesso: 21.4% F, 26.4% M - Età: 23.8% tra 45-54 anni 24.3% tra 55-64 anni 25% tra 65-74 anni 22.6% tra 75-84 anni 18.6% tra ≥85 anni
AIFA, 2018[37]	MPR	Statine	≥80	Popolazione generale (Italia); 2018	191,276 soggetti nuovi utilizzatori di statine. Età mediana 65 anni (IQR 59-75). 47.3% M	20.6% - Sesso: 15.6% F, 26.2% M - Età: 21.7% tra 45-54 anni 20.8% tra 55-64 anni 19.7% tra 65-74 anni 20.7% tra 75-84 anni 22.5% tra ≥85 anni
Avataneo V, 2018[48] therapeutic drug monitoring (TDM)	Questionario	Terapia con antipertensivi e almeno un diuretico (tra cui atenololo, clonidina, doxazosina, amlodipina, nifedipina, clortalidone, idroclorotiazide [ICT], ramipril, telmisartan, olmesartan)	9-10 alta 6-8 parziale 0-5 bassa	Ambulatorio specialistico (Torino); 2015-2016	50 pazienti con ipertensione resistente. Età mediana 56 (IQR: 52-63) anni 58% M	58% alta 24% parziale 18% bassa
Menditto E, 2018[72]	MPR	Ipolipemizzanti (ATC C10A)	≥80%	Popolazione generale (Regione Campania); 2010	2,639 soggetti nuovi utilizzatori di ipolipemizzanti. Età: 59.1% 65-75 anni; 34.6% 75-84 anni; 6.3% ≥65 anni. 41.4% M	33.2% ipolipemizzanti
Rea F, 2018[38]	PDC	Atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina	>80% alta 41-80% intermedia ≤40% bassa	Popolazione generale (Regioni Lombardia, Lazio, Toscana, e unità socio-sanitarie di Caserta e Treviso); 2002-2014	6,263 pazienti con almeno un ricovero per patologie cardiovascolari, con prima o seconda diagnosi di BPCO ed almeno due prescrizioni di statine. Età media 75±6.2 anni 69.8% M	39.7% alta 31.5% intermedia 28.8% bassa
Buda S, 2017[25]	MPR	Statine	≥80%	Popolazione generale (campione di ASL distribuite nel territorio italiano); 2015-2016	Soggetti in trattamento con statine.	Primo semestre 2015: 20.8%. Primo semestre 2016: 19.8%.
Casciotta A, 2017*[17]	PDC	ACE-I, sartani, diuretici, BB, CA, altri agenti sul RAAS	≥80%	Popolazione generale (ASL Napoli 2 Nord); (periodo di studio non specificato)	Soggetti in trattamento con farmaci antipertensivi.	61.9% 28.2% tra i nuovi utilizzatori di farmaci antipertensivi
Mingolla G, 2017*[18]	MPR	Statine, ezetimibe	≥80%	Popolazione generale (ASL Brindisi); 2016	42,476 soggetti in trattamento con ipolipemizzanti. Età media 69 anni (18.9% con >80 anni). 46.4% M	58.7%
Rosselli A, 2017*[19]	MPR	Statine (ATC C10AA)	80-100%	Popolazione generale (ASP Cosenza); 2016	63,976 soggetti in trattamento con statine. Età >65 anni nel 73% 46.7% M	31.3% 35.8% per atorvastatina

INDICATORI DI ADERENZA PRESCRITTIVA

Degli Esposti L, 2016[39]	PDC	ACE-I, sartani, diuretici, BB, CA, altri antipertensivi	≥80%	Popolazione generale (Italia); 2012-2014	4,607,442 adulti con almeno una prescrizione di antipertensivo. Età media 44 anni 48.5% M	- Anno 2012: 54.7% - Anno 2013: 55.3% - Anno 2014: 55.5% (57.4% M, 53.9% F)
Di Martino M, 2016[66]	MPR	Antiaggreganti, BB, ACE-I/ARBs e statine	≥0.75 per almeno tre delle quattro classi di farmaci considerate	Popolazione generale (Regione Lazio); 2007-2010	9,606 pazienti dimessi con diagnosi di IMA. Età media: 64±12 (M) e 72±12 anni (F) 68% M	- 63% per almeno tre classi farmacologiche - 28% per le quattro classi farmacologiche - 77% per antiaggreganti - 73% per statine - 67% per ACE-I/ ARBs - 53% per BB
APSS Trento, 2015[24]	Aderenza per statine calcolata come rapporto tra il n. soggetti in terapia continuativa per statine per almeno 270 giorni sul totale dei trattati. Aderenza per antipertensivi calcolata come n. di pazienti aderenti (DDD/utilizzatore/molecola >290/anno), sul totale dei trattati	Statine ed associazioni. Antipertensivi: diuretici, BB e associazioni, CA, ACE-I e associazioni, sartani e associazioni, altre sostanze attive sul RAAS	No cut-off	Popolazione generale (Provincia di Trento)	Soggetti in trattamento con statine estratti da una popolazione di 538,223 soggetti. Età: 21.1% con ≥65 anni	50.4% per statine 61.3% per antipertensivi
Buja A, 2016[40] and creatinine and electrolyte testing (CNK-T)	Aderenza definita come numero di prescrizioni annuali ed intervallo di tempo tra esse	ACE-I/ARBs, BB	≥2 prescrizioni/anno ad almeno 180 giorni di distanza	Popolazione generale (Regione Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Marche, Sicilia); 2009	24,997 soggetti con scompenso cardiaco cronico. Età: 87.7% con ≥65 anni 49.6% M	40.4% per BB 61.1% per ACE-I/ARBs
Corrao G, 2015[49]	PDC	Diuretici, ACE-I, ARBs, BB, CA	>75% alta 51-75% intermedia 26-50% bassa ≤25% molto bassa	Popolazione generale (Regione Lombardia); 2005	3732 soggetti nuovi utilizzatori di antipertensivi. Età media 67 anni. 54% M	30.9% alta 13.8% intermedia 13.3% bassa 42% molto bassa
D'avino M, 2015[81]	PDC	ACE-I/ARBs (ATC C09) e statine (ATC C10AA)	>80%	Ambulatorio MMG (ASL Benevento); 2012	3506 pazienti con diagnosi di cardiopatia ischemica. Età media 74±12.2 anni 47% M	72% per ACE-I/ARBs 47% per statine
Di Martino M, 2015[67]	PDC	Antiaggreganti, BB, ACE-I/ARBs e statine	>0.75 (>0.50 per BB)	Popolazione generale (Regione Lazio); 2006-2007	6,880 pazienti dimessi con diagnosi di IMA. Età media 72.5 (F) e 63.7 anni (M) 67.5% M	Probabilità di alta aderenza post-dimissione e a circa 4 anni: - da 85% a poco più di 40% per antiaggreganti - da 45% a 10% per BB - da 80% a 50% per ACE-I/ARBs - da 85% a 55% per statine
Lenzi J, 2015[68]	PDC	Antiaggreganti, BB, ACE-I/ARBs e statine (ATC C09, C07, B01AC, C10BX01, C10BX02, C10BX04, C10AA, C10BA, C10BX)	≥75%	Popolazione generale (Bologna); 2008-2011 (follow-up fino al 2012)	3963 soggetti ricoverati per IMA. Età media 77±9 anni 58.2% M	- Tipo di farmaco: 58.3% per ACE-I/ARBs 58.7% per antiaggreganti 17.5% BB 33.8% statine - Aderenza per n. farmaci e per età: 0 farmaci: 20.5% (12.1% <75 anni, 19.9% tra 75-84 anni, 37.6% ≥85 anni) 1 farmaco: 24.2% (20.3% <75 anni, 25.3% tra 75-84 anni, 29.6% ≥85 anni) 2 farmaci: 28% (29.2% <75 anni, 29.6% tra 75-84 anni, 23% ≥85 anni) 3 farmaci: 21% (28.8% <75 anni, 19.6% tra 75-84 anni, 8.7% ≥85 anni) 4 farmaci: 6.2% (9.6% <75 anni, 5.6% tra 75-84 anni, 1.1% ≥85 anni)
Perrone E, 2015[69]	PDC	ACE-I/sartani (ATC C09), BB (ATC C07), antiaggreganti (ATC B01AC, C10BX01, C10BX02, C10BX04), statine (ATC C10AA, C10BA, C10BX)	≥80% ad almeno tre dei quattro farmaci considerati	Popolazione generale (ASL Bologna); 2008-2011	4,828 pazienti dimessi con diagnosi di infarto miocardico acuto. Età: 74.1% con ≥64 anni 62.3%	31.6% aderenza
Corrao G, 2014[50]	PDC	Atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina	≥75% alta 50-74% intermedia 25-49% bassa <25% molto bassa	Popolazione generale (Regione Lombardia); 2003-2004	115,709 soggetti nuovi utilizzatori di statine. Età media 62 anni 49% M	24.4% alta 18.4% intermedia 20.2% bassa 37.1% molto bassa

Ferrajolo C, 2014[82]	MPR	Simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina, e combinazione simvastatina-ezetimibe	≥80%	Popolazione generale (Caserta); 2004-2010	12,980 pazienti afferenti ad ambulatori MMG con almeno una nuova prescrizione di statine. Età 63.5±11.8 anni 48.6% M	Prevalenza di alta aderenza a - 6 mesi: 43.1% - 12 mesi: 36.6% - 18 mesi: 33.5% - 24 mesi: 31.5% - 30 mesi: 30% - 36 mesi: 28.6% - 42 mesi: 28.1% - 48 mesi: 26.1%
La Sala R, 2014[70]	MMAS-8	Farmaci prescritti dopo ricovero per SCA (dettagli non specificati)	7-8 alta 5-6 media <5 bassa	Ospedale (Parma); 2011-2012	84 pazienti ricoverati per SCA. Età media 64.8±13.8 anni 66.7% M	63.1% alta 25% media 11.9% bassa
Mayer F, 2014[71]	PDC	ASA e clopidogrel	≥75%	Popolazione generale (Roma); 2006-2007	5,901 pazienti sottoposti a PCI. 58.3% con età ≥65 anni 76% M	65%
ASP Palermo, 2013[80]	Aderenza definita come numero di prescrizioni annue	Rosuvastatina, atorvastatina, simvastatina, simvastatina+ezetimibe, ezetimibe, omega 3 polienoici, clopidogrel, clopidogrel+ASA, olmesartan, olmesartan+ICT, telmisartan, telmisartan+ICT	N. prescrizioni/anno: - 4-13 aderenza (4-14 per rosuva/atorva/simvastatina; 5-13 per telmiartan + ICT; 4-56 per omega 3 polienoici (A); - <4 (<5 per telmisartan + ICT) scarsa aderenza (SA); - >13 (>14 per rosuva/atorva/simvastatina; >56 per omega 3 polienoici) iperprescrizione (IP)	Popolazione generale (Palermo); 2013	Soggetti in trattamento con rosuvastatina (n=23774), atorvastatina (n=37416), simvastatina (n=40148), simvastatina+ezetimibe (n=6170), ezetimibe (n=2109), omega 3 polienoici (n=17758), clopidogrel (n=14278), clopidogrel + ASA (n=3797), olmesartan (n=15495), olmesartan + ICT (n=9226), telmisartan (n=8929), telmisartan + ICT (n=5945).	- Rosuvastatina 77.9% A, 19.7% SA, 2.4% IP - Atorvastatina 66.2% A, 31.7% SA, 2.1% IP - Simvastatina 70.5% A, 25.5% SA, 4% IP - Simvastatina + ezetimibe 74.9% A, 21.8% SA, 3.3% IP - Ezetimibe 62.1% A, 35.3% SA, 2.6% IP - Omega 3 polienoici 76.9% A, 22.6% SA, 0.5% IP - Clopidogrel 65% A, 27.2% SA, 7.8% IP - Clopidogrel + ASA 64.7% A, 29.1% SA, 6.2% IP - Olmesartan 66% A, 20.7% SA, 13.3% IP - Olmesartan + ICT 64.3% A, 22.8% SA, 13% IP - Telmisartan 66.8% A, 19% SA, 14.2% IP - Telmisartan + ICT 62.9% A, 23.8% SA, 13.3% IP
Ferrante M, 2013*[20]	PDC	Statine, ACE-I/ARBs, antiaggreganti e statine	≥75%	Popolazione generale (Regione Sicilia); 2010-2011	Pazienti dimessi con diagnosi di IMA.	76% per statine 60% per ACE-I/ARBs 52% per antiaggreganti 7.6% per BB 32.4% per assunzione di almeno 3 dei 4 gruppi di farmaci in esame
Onder G, 2014[26]	PDC	Antipertensivi (ATC C02, C03, C07, C08, C09)	≥40%	Popolazione generale (Italia); 2011	388,079 soggetti nuovi utilizzatori di antipertensivi. Età ≥65 anni	53.6% - Età 56.8% tra 65-74 anni 52.8% tra 75-84 anni 43.9% in ≥85 anni
Scotti L, 2013[51]	PDC	Alfa-bloccanti, diuretici, BB, CA, inibitori RAAS	>75% alta 51-75% intermedia 26-50% bassa ≤25% molto bassa	Popolazione generale (Regione Lombardia); 2000-2001	209,650 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci antipertensivi. Età media 59.6±10.1 anni (range 40-79) 44.5% M	26.3% alta 29.3% intermedia 22.6% bassa 21.8% molto bassa
Cillo MR, 2012*[21]	MPR	Statine	≥80%	Popolazione generale (ASL Salerno); 2004-2007	7,081 soggetti con almeno una prescrizione di statina. 53.1% M	21.5%
De Sousa P, 2013[52]	Aderenza definita come numero di dispensazioni del farmaco	Antagonisti della vitamina K (acenocumarolo o warfarin; VKA)	≥1 dispensazione di un VKA	Popolazione generale (AAS3 Alto Friuli); 2009	509 pazienti dimessi con diagnosi di NVAf, di cui 112 con prescrizione di VKA alla dimissione. Età media 80±8 anni	29.6%: almeno un acquisto di VKA
Degli Esposti L, 2012[56]	PDC	Simvastatina, lovastatina, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina o rosuvastatina	>80% alta 61-80% intermedio-alta 41-60% intermedio-bassa 21%-40% bassa	Popolazione generale (Firenze); 2004-2006	19,232 soggetti nuovi utilizzatori di statine. Età media 66.5±11.4 anni 51.1% M	41.1% alta 19.7% intermedio-alta 16.2% intermedio-bassa 23% bassa

INDICATORI DI ADERENZA PRESCRITTIVA

Belleudi V, 2011[57]	PDC calcolato da defined daily dose (PDC _{DDC}) o pill count (PDC _{PC})	Antiaggreganti, BB, ACE-I/ARBs e statine	≥80%	Popolazione generale (Roma); 2006-2007	3920 pazienti dimessi con diagnosi di IMA. Età media 64.6±10.6 anni 73.2% M	- PDC _{DDC} 81.9% per antiaggreganti 17.8% per BB 64.4% per ACE-I/ARBs 76.1% per statine 11.5% per politerapia - PDC _{PC} 82.9% per antiaggreganti 47.6% per BB 60.3% per ACE-I/ARBs 59.1% per statine 23.5% per politerapia
Berni A, 2011[58]	MMAS-8	ACE-I/ARB, BB, CA, diuretici	6-8 alta <6 medio-bassa	Ospedale (Firenze); 2007-2009	42 pazienti ricoverati, in trattamento antipertensivo cronico. Età media 70±10 anni 52.4% M	60%
Corrao G, 2011[53]	PDC	Atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, simvastatina	>75% alta 51-75% intermedia 26-50% bassa ≤25% molto bassa	Popolazione generale (Regione Lombardia); 2002-2003	84,262 pazienti ricoverati per IMA, nuovi utilizzatori di statine. Età media 62 anni (41.5% ≥65 anni) 40.2% M	20.2% alta (58.9% <65 anni vs 41.1% ≥65 anni; 55.5% F vs 45.5% M) 21.4% intermedia 25.3% bassa 33.1% molto bassa
Grosso G, 2011*[22]	PDC	Antipertensivi ed ipolipemizzanti	≥80%	Ambulatorio (Catania); 2007-2010	363 pazienti in trattamento con antipertensivi ed ipolipemizzanti.	39%
Kirchmayer U, 2011[59]	PDC	Antiaggreganti (ATC B01AC), BB (ATC C07), ACE-I/ARB (ATC C09) e statine (ATC C10AA)	≥80%	Popolazione generale (Roma); 2006-2007	3920 pazienti dimessi con diagnosi di IMA. Età >70 anni per 35.3% 73.2% M	81.9% per antiaggreganti 17.8% per BB 64.4% per ACEI/ARBs 76.1% per statine
Maio V, 2011[60]	PDC	BB	≥80% alta 50-79% moderata <50% scarsa	Popolazione generale (Regione Emilia Romagna); 2004-2007	24,367 pazienti dimessi con diagnosi di IMA, senza controindicazione a terapia con BB. Età 69.3% con ≥65 anni 64% M	- Aderenza a 6-mesi 64.5% nel 2004 62.2% nel 2005 60.3% nel 2006 58.4% nel 2007 - Aderenza a 12-mesi 59.3% nel 2004 57.3% nel 2005 55.2% nel 2006 53.8% nel 2007
Tosolini F, 2010[54]	MPR	Statine (ATC C10AA)	≥80% alta 50-79% intermedia 25-49% bassa <25% molto bassa	Popolazione generale (Regione Friuli Venezia Giulia); 2002-2006	53,840 soggetti utilizzatori non occasionali di statine, estratti da una popolazione generale di 140,357 soggetti con età ≥65 anni e sesso M per quasi il 50%	33% alta 20.1% intermedia 18.8% bassa 28.1% molto bassa - Sesso: MPR mediano 60% M, 48.1% F

AUTORE	INDICATORE ADERENZA	FARMACI	VALORE SOGLIA ADERENZA	SETTING; TEMPO	POPOLAZIONE	PREVALENZA DI ADERENZA
FARMACI PER OSTEOPOROSI						
AIFA, 2018[37]	MPR	Raloxifene, Bazedoxifene, Bisfosfonati, Bisfosfonati combinazioni, Teriparatide	≥80	Popolazione generale (Italia); 2018	18,111 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci antiosteoporotici. Età mediana 62 anni (IQR 56-70). 11.1% M	29.8% - Sesso: 28.7% F, 38.8% M - Età: 28.8% tra 45-54 anni 27.6% tra 55-64 anni 29.3% tra 65-74 anni 31.4% tra 75-84 anni 33.5% tra ≥85 anni
Menditto E, 2018[72]	MPR	Farmaci antiassorbitivi (ATC M05B, escluso M05BX)	≥80%	Popolazione generale (Regione Campania); 2010	2,639 soggetti nuovi utilizzatori di antiosteoporotici. Età: 59.1% 65-75 anni; 34.6% 75-84 anni; 6.3% ≥65 anni. 41.4% M	63.4%
Calabria S, 2016[41]	MPR	Alendronato (solo o in combinazione con colecalciferolo [fixed dose combination, FDC]) o risedronato, e supplementazioni di calcio e/o vitD (associate a terapia riassorbitiva)	≥80	Popolazione generale (Italia, Osservatorio ARNO); 2007-2009	40,003 soggetti nuovi utilizzatori delle classi di farmaci antiosteoporosi studiate. Età media 71±10 anni. 11.8% M	- Aderenza a 6 mesi: 33% per bifosfonati tot 51.7% per alendronato 55.6% per FDC 56% per risedronato 14.3% per calcio 62% per vitD 20.4% per vitD+calcio - Aderenza a 1 anno: 46% per bifosfonati tot 44.2% per alendronato 47.7% per FDC 48% per risedronato 8.2% per calcio 50.2% per vitD 12% per vitD+calcio - Aderenza a 3 anni: 54% per bifosfonati tot 31.9% per alendronato 33.8% per FDC 34.9% per risedronato 3% per calcio 23.2% per vitD 5% per vitD+calcio
APSS Trento, 2015[24]	MPR	Bisfosfonati e associazioni (ATC M05BA e M05BB, esclusi Nerixia 100 mg fl e Zometa 4 mg fl), stronzio ranelato (ATC M05BX), PTH ed analoghi (ATC H05AA), preparati a base di calcitonina (ATC H05BA), raloxifene (ATC G03XC), preparati a base di calcio e associazioni (ATC A12AA e A12AX), vitD ed analoghi (ATC A11CC)	≥80%	Popolazione generale (Provincia di Trento)	Donne >55 anni o uomini >65 anni con almeno un ricovero per frattura vertebrale o al femore, o in trattamento per almeno tre mesi con corticosteroidi (ATC H02), estratti da una popolazione di 538,223 soggetti. Età: 21.1% con ≥65 anni	50.8%
	MPR	Bisfosfonati (alendronato, alendronato+ colecalciferolo, risedronato, ibandronato), stronzio ranelato, raloxifen, ed analoghi PTH	≥80%	Popolazione generale (Italia, 10 ASL); 2007-2008	40,004 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci per osteoporosi. Età media 69.8 anni. 9.1% M	24.9% - Sesso: 25.8% F, 16.3% M
	PDC	Alendronato, risedronato	≥80%	Popolazione generale (Regione Lombardia); 2003-2004	28,558 donne nuove utilizzatrici di bisfosfonati. Età media 72±9.6 anni.	14.6%
	Aderenza definita come numero di prescrizioni annue	Associazione alendronato e colecalciferolo	N. prescrizioni/anno: 4-13 aderenza <4 scarsa aderenza >13 iperprescrizione	Popolazione generale (Palermo); 2013	10655 soggetti in trattamento con alendronato + colecalciferolo	63.8% aderenza 31.2% scarsa aderenza 5% iperprescrizione
Onder G, 2014[26]	PDC	Raloxifene, bisfosfonati (ATC G03XC01, M05BA, M05BB)	≥40%	Popolazione generale (Italia); 2011	108,037 soggetti nuovi utilizzatori di antiosteoporotici. Età ≥65 anni	47.6% - Età 51.3% tra 65-74 anni 46.6% tra 75-84 anni 36% in ≥85 anni

Tafaro L, 2013[61]	PDC	Bisfosfonati, calcio e vitD	No cut-off	Popolazione generale (Roma); 2001-2007	6,390 pazienti di MMG in trattamento con farmaci per osteoporosi. Età ≥ 50 anni. 8.4% M	PDC medio: 24.6% totale 40.3% per bisfosfonati orali (60.7% escludendo spot therapy = interruzione terapia entro i primi 30 giorni) 13.3% per bisfosfonati im (33% no spot therapy) 23.1% per calcio (57.4% no spot therapy) 33.1% per vitD (59.4% no spot therapy) 21.5% per calcio+vitD (47.1% no spot therapy)
Conti F, 2012[27]	MMAS-8	Supplementazione di calcio e vitD, farmaci antirassorbitivi	8 ideale 6-7 accettabile 0-5 non accettabile	Ambulatorio specialistico (Italia); 2010-2011	762 pazienti in trattamento per osteoporosi. Età media 66.9 (F) e 71.9 anni (M). 3.9% M	- Aderenza per pazienti non naive (T0=prima visita; T6=6 mesi; T12=12 mesi): Ideale: 24% (T0), 25% (T6), 28% (T12) Accettabile: 34% (T0), 47% (T6), 44% (T12) Non accettabile: 42% (T0), 28% (T6-12) - Pazienti naive: Ideale: 31% (T6), 39% (T12) Accettabile: 27% (T6), 33% (T12) Non accettabile: 42% (T6), 28% (T12)

AUTORE	INDICATORE ADERENZA	FARMACI	VALORE SOGLIA ADERENZA	SETTING; TEMPO	POPOLAZIONE	PREVALENZA DI ADERENZA
--------	---------------------	---------	------------------------	----------------	-------------	------------------------

ANTI-IFIAMMATORI BIOLOGICI/REUMATICI

Iudici M, 2018[74]	Livelli plasmatici	Idrossiclorochina (HCQ)	≥ 100 ng/ml	Ospedale (Napoli); 2014-2016	83 pazienti ricoverati con LES in remissione da almeno un anno e in trattamento con dose stabile di HCQ. Età media 41 ± 11 anni. 5% M	71%
Degli Esposti L, 2014[28]	PDC	Anti-TNF alpha (adalimumab, etanercept, infliximab)	>80%	Popolazione generale (Regioni Emilia-Romagna, Lazio, Toscana, Campania e Lombardia); 2009-2011.	1,219 soggetti nuovi utilizzatori di anti-TNF alpha. Età media 49.6 ± 14.6 anni. 47% M	51% per infliximab 27% per etanercept 23% per adalimumab
Santoleri F, 2014[62]	Aderenza definita come rapporto tra Received Daily Dose e Prescribed Daily Dose	Anti-TNF alpha (etanercept o adalimumab)	Aderenza ottimale = 1	Ambulatorio specialistico (Pescara); 2007-2012	87 pazienti con artrite reumatoide con almeno una prescrizione di anti-TNF alpha. Età mediana 50 anni (range 22-70) 29.8% M	0.88-0.97 per etanercept 0.83-0.90 per adalimumab

AUTORE	INDICATORE ADERENZA	FARMACI	VALORE SOGLIA ADERENZA	SETTING; TEMPO	POPOLAZIONE	PREVALENZA DI ADERENZA
--------	---------------------	---------	------------------------	----------------	-------------	------------------------

FARMACI PER PATOLOGIE METABOLICHE/RENALI

AIFA, 2018[37]	MPR	Farmaci inibenti la formazione di acido urico (ATC M04AA)	≥80	Popolazione generale (Italia); 2018	86,873 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci inibenti la formazione dell'acido urico. Età mediana 75 anni (IQR 66-82) 56.1% M	6.3% - Sesso: 6.7% F, 6.1% M - Età: 6.6% tra 45-54 anni 6.5% tra 55-64 anni 6.2% tra 65-74 anni 6.3% tra 75-84 anni 6.3% tra ≥85 anni
Mantarro S, 2015[29]	PDC	Allopurinolo	≥80%	Popolazione generale (Italia); 2002-2011	3,737 pazienti con gotta ed almeno una prescrizione di allopurinolo. Età media 65 anni 80% M	Aderenza per follow-up di: 0-29 giorni: 45.9% 20-89 giorni: 16.7% 90-149 giorni: 10% 150-365 giorni: 3.2%
Gerbino G, 2011[44]	Valori interdiali di K+ e P, ed incremento ponderale	Terapie per IRC (dettagli non specificati)	≤6 mEq/L K+ ≤5.5 mg/dL P ≤5.7% incremento ponderale	Ambulatorio specialistico (Torino); 2009	101 pazienti con IRC in trattamento dialitico. Età media 65.8±13.6 anni 56.4% M	83.6% K+ 69.8% P 92.5% incremento ponderale

AUTORE	INDICATORE ADERENZA	FARMACI	VALORE SOGLIA ADERENZA	SETTING; TEMPO	POPOLAZIONE	PREVALENZA DI ADERENZA
--------	---------------------	---------	------------------------	----------------	-------------	------------------------

FARMACI PER PATOLOGIE UROLOGICHE

AIFA, 2018[37]	MPR	Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna (ATC G04C)	≥80	Popolazione generale (Italia); 2018	93,607 soggetti nuovi utilizzatori di farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna. Età mediana 69 anni (IQR 62-77).	22.4% - Età: 21.9% tra 45-54 anni 23.2% tra 55-64 anni 22.7% tra 65-74 anni 21.7% tra 75-84 anni 21.2% tra ≥85 anni
ASP Palermo, 2013[80]	Aderenza definita come numero di prescrizioni annue	Dutasteride	N. prescrizioni/anno: 4-13 aderenza <4 scarsa aderenza >13 iperprescrizione	Popolazione generale (Palermo); 2013	12,050 soggetti in trattamento con dutasteride.	70% aderenza 27% scarsa aderenza 3% iperprescrizione

AUTORE	INDICATORE ADERENZA	FARMACI	VALORE SOGLIA ADERENZA	SETTING; TEMPO	POPOLAZIONE	PREVALENZA DI ADERENZA
--------	---------------------	---------	------------------------	----------------	-------------	------------------------

FARMACI PER PATOLOGIE PSICHIATRICHE

AIFA, 2018[37]	MPR	Farmaci antidepressivi (ATC N06A)	≥80	Popolazione generale (Italia); 2018	123,618 soggetti nuovi utilizzatori di antidepressivi. Età mediana 69 anni (IQR 57-79). 32.6% M	16.7% - Sesso: 15.9% F, 18.3% M - Età: 19.4% tra 45-54 anni 18.8% tra 55-64 anni 17.6% tra 65-74 anni 14.7% tra 75-84 anni 11.2% tra ≥85 anni
Biffi A, 2018[30]	PDC	Inibitori selettivi del reuptake della serotonina (SSRI), antidepressivi triciclici e antidepressivi atipici di nuova generazione	≥75	Popolazione generale (regione Lazio, Lombardia e Toscana; unità locali sanitarie di Caserta and Treviso); 2008-2010	29,845 soggetti nuovi utilizzatori di antidepressivi dopo ricovero per malattie cardiovascolari. Età 78.9±7.2 anni 43.3% M	20%

Iasevoli F, 2017[75]	Adherence-to Therapy (AtT) (scala basata su valutazione medica)	Antipsicotici	≥4 aderenza completa 2-3 parziale <2 bassa	Ambulatorio specialistico (Napoli); 2013-2015	61 pazienti ambulatoriali non-schizofrenici (NS; type I bipolar disorder, type II bipolar disorder not otherwise specified/ cyclothymic disorder, major depressive disorder, panic disorder, generalized anxiety disorder, other anxiety disorders), e 57 schizofrenici (S). Età 42.9 ± 13.6 anni (NS), 38.7 ± 9.8 (S) 55.7% M (NS), 64.9% (S)	Aderenza - completa: 48.1% (NS), 41.1% (S) - parziale: 30.8% (NS), 33.9% (S) - bassa: 21.2% (NS), 25% (S)
Marengoni A, 2016[31]	PDC	SSRI, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina e della noradrenalina (SNRI)	>80%	Popolazione generale (Italia); 2011-2013	Soggetti nuovi utilizzatori di SSRI o SNRI nel 2011 (n=348,880), 2012 (n=395,806) e 2013 (n=409,741). Età ≥65 anni (16% circa ≥85 anni) 28% M	Anno 2011: 40% - Sesso: 38.6% (M), 40.6% (F) - Età: 39.4% (65-74 anni), 40.7% (75-84 anni), 40.4% (84-94 anni), 31.2% (≥95 anni) Anno 2012: 40.1% - Sesso: 38.5% (M), 40.7% (F) - Età: 39.3% (65-74 anni), 40.8% (75-84 anni), 40.7% (84-94 anni), 31.9% (≥95 anni) Anno 2013: 41% - Sesso: 39.3% (M), 41.7% (F) - Età: 40.2% (65-74 anni), 41.8% (75-84 anni), 41.4% (84-94 anni), 34.6% (≥95 anni)
Degli Esposti L, 2015[32]	MPR	SSRI e SNRI (ATC N06AB, N06AX16, N06AX21)	≥80	Popolazione generale (Toscana e Sardegna); 2009	88,735 utilizzatori di antidepressivi. Età media 61.3±17.7 anni 29% M	29% in nuovi utilizzatori 58% in soggetti già in trattamento con SSRI/SNRI 39% in soggetti già in trattamento con antidepressivi non SSRI/SNRI
Poluzzi E, 2013[63]	Aderenza definita in base a durata di terapia, PDC ed intervallo di tempo tra prescrizioni consecutive	SSRI-SNRI (ATC N06AB-SSRIs, N06AX16-venlafaxina e N06AX21-duloxetine)	Durata terapia ≥120 giorni; PDC ≥80%; intervallo di tempo tra prescrizioni consecutive <3 mesi	Popolazione generale (Emilia Romagna); 2006-2011	347,615 nuovi utilizzatori di SSRI/SNRI. Età: 34.8% con 60-79 anni, 13.3 con ≥80 anni 30% M	23.8% aderenza in base ai tre parametri considerati (43.5% per durata terapia, 85.6% per PDC, 80.9% per intervallo di tempo tra prescrizioni). - Età: 24.7% tra 18-39 anni 23.5% tra 40-59 anni 23.5% tra 60-79 anni 24.1% per ≥80 anni
Fornaro M, 2013[33]	Clinician Rating Scale (CRS) e MMAS-8	Antidepressivi ed antipsicotici	MMAS-8≥5, CRS ≥5, ed esclusione di: mancata assunzione di una dose di qualsiasi farmaco nei precedenti 4 giorni o assunzione di dose eccessiva o di farmaco non prescritto	Ambulatorio specialistico (Catania, Genova, Pisa, Foggia); 2011-2013	220 soggetti con disturbo bipolare di II tipo ed episodio di depressione maggiore. Età: range 18-65; 26.45±7.66 anni in non-aderenti; 42.53±11.26 anni in aderenti. 41.4% M	78%
Onder G, 2014[26]	PDC	Antidepressivi (ATC N06A)	≥40%	Popolazione generale (Italia); 2011	315,015 soggetti nuovi utilizzatori di antidepressivi. Età ≥65 anni	36.1% - Età 37.4% tra 65-74 anni 37% tra 75-84 anni 30.4% in ≥85 anni
Barraco A, 2012[34]	Medication Adherence Questionnaire (SMAQ)	Antipsicotici	Risposta negativa a domande 1-4 e 6, o <2 dosi saltate nella settimana precedente, o <2 giorni di totale nonmedication nei 3 mesi precedenti	Ospedale/ ambulatorio specialistico (Italia); 2006-2007	650 pazienti con disturbo bipolare. Età media 44.6±13.1 (M), 49.4±12.7 (F) 41.2% M	39.9%

AUTORE	INDICATORE ADERENZA	FARMACI	VALORE SOGLIA ADERENZA	SETTING; TEMPO	POPOLAZIONE	PREVALENZA DI ADERENZA
POLITERAPIA PER PATOLOGIE CRONICHE						
Parente M, 2020[45]	Morisky, Green and Levine Medication Adherence Questionnaire (MAQ)	Metformina, atorvastatina	<2 risposte positive	Popolazione generale (Regione Piemonte); 2018	408 soggetti utilizzatori di metformina o atorvastatina (farmaci scelti per alta prevalenza di diabete ed ipertensione arteriosa tra le patologie croniche). Età media 69 anni; 74% con ≥ 65 anni 59% M	85% - Sesso: 84% F, 86% M - Età: 84% in <65 anni 88% tra 65-69 anni 86% tra 70-75 anni 83% in >75 anni
Di Giorgio C, 2018[76]	Questionario	Farmaci per patologie croniche (dettagli non specificati)	Autoriferito completo rispetto dello schema posologico prescritto	Ambulatorio specialistico (Palermo); 2013-2014	265 pazienti anziani (83% con ≥ 2 patologie croniche). Età: 34% tra 65-70 anni 43% tra 71-80 anni 23% tra 81-90 anni 56% M	91%
Cicolini G, 2016[35]	MMAS-8	Farmaci per patologie croniche (dettagli non specificati)	8 alta 6-7 media >6 bassa	Popolazione generale (Abruzzo, Marche, Puglia, Campania); 2012-2013	567 pazienti trattati con ≥ 4 farmaci per ≥ 2 mesi, affetti da >1 patologia cronica. Età 75.9 ± 6.9 anni 44.6% M	0% alta 53.6% media 46.4% bassa
Napolitano F, 2016[77]	MMAS-4 (assegnando i punteggi: si=1, no=0)	Farmaci per patologie croniche (dettagli non specificati)	0 alta	Ambulatorio specialistico (Napoli e Caserta); 2014	633 pazienti con almeno una patologia cronica (cardiovascolare, metabolica o respiratoria). Età media 63.2 ± 11.9 anni (range 18-96). 51.7% M	39.3%
Menditto E, 2015[78]	MMAS-8	Farmaci per patologie croniche (dettagli non specificati)	≥ 6 medio-alta	Popolazione generale (Regione Campania); 2013	312 adulti in trattamento farmacologico per almeno una patologia cronica. Età media 61.8 ± 11.1 anni. 42.6% M	40.1%
Regione Puglia, 2013[79]	MMAS-4	Farmaci per patologie croniche (dettagli non specificati)	3-4 alta	Popolazione generale (Regione Puglia); 2012-2013	2,074 soggetti con patologie croniche. Età >65 anni nel 57.6% 46.5% M	80.4%
Tarantino V, 2010[46]	Questionario	Farmaci per patologie croniche (dettagli non specificati) prescritti alla dimissione	Mantenimento della terapia consigliata alla dimissione	Ospedale (Feltre); (periodo di studio non specificato)	81 pazienti dimessi da un reparto di Medicina Generale. Età media 66.4 ± 14.6 anni 54.3% M	67% aderenti - Età: 45.2% in <65 anni 80% in ≥ 65 anni - Sesso: 70.5% in uomini 62.1% in donne

Abbreviazioni: DDD, defined daily dose; MMAS, Morisky Medication Adherence Scale; MPR, Medical Possession Ratio; PDC, Proportion of Days Covered. *Informazioni complete non rilevabili per mancanza di full-text

MATERIALE SUPPLEMENTARE

Tabella S1. Strategia di ricerca utilizzata per i database scientifici

STRATEGIA DI RICERCA PER PUBMED	
#1	adherence[Title/Abstract] OR non-adherence[Title/Abstract] OR nonadherence[Title/Abstract] OR Treatment Adherence and Compliance[MeSH Terms] OR Patient Compliance[MeSH Terms] OR Medication Adherence[MeSH Terms]
#2	medication* OR drug* OR treatment*
#3	measur*[Title/Abstract] OR monitor*[Title/Abstract] OR indicator*[Title/Abstract]
#4	adult* OR Adult[MeSH Terms] OR Middle Aged[MeSH Terms] OR older OR elder* OR "advanced age" OR ageing OR aging OR Aged[MeSH Terms] OR Aged, 80 and over[MeSH Terms]
#5	Italy OR Italy[MeSH Terms] OR Italian*
	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5, Filters: Publication date from 2010/01/01 to 2020/05/14
STRATEGIA DI RICERCA PER WEB OF SCIENCE	
#1	TOPIC: (adherence OR non-adherence OR nonadherence OR Compliance)
#2	ALL FIELDS: (medication* OR drug* OR treatment*)
#3	TOPIC: (measur* OR monitor* OR indicator)
#4	TOPIC: (adult* OR "Middle Age*" OR older OR elder* OR "advanced age" OR ageing OR aging OR Aged)
#5	ALL FIELDS: (Italy OR Italian*)
	Timespan: 2010-2020. Indexes: SCI-EXPANDED, SSCI, A&HCI, CPCI-S, CPCI-SSH, ESCI.
STRATEGIA DI RICERCA PER COCHRANE LIBRARY	
#1	adherence OR non-adherence OR nonadherence OR Compliance in Title Abstract Keyword
#2	medication* OR drug* OR treatment* in All Text
#3	measur* OR monitor* OR indicator* in Title Abstract Keyword
#4	adult* OR "Middle Age*" OR older OR elder* OR "advanced age" OR ageing OR aging OR Aged in Title Abstract Keyword
#5	Italy OR Italian* in All Text
	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5, with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and May 2020, in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)

Tabella S2. Lista dei websites di organizzazioni scientifiche, mediche, civili ed enti regionali

SIGLA	NOME E FONTE
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco Fonte: https://www.aifa.gov.it/
Cittadinanzattiva	Fonte: https://www.cittadinanzattiva.it/
FEDERFARMA	Federazione Nazionale Unitaria titolari di Farmacia Fonte: https://www.federfarma.it/
FNOPI	Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche Fonte: https://www.fnopi.it/
Giornale Italiano di Farmacia Clinica	Fonte: https://www.farmaciaclinica.it/
Giornale Italiano di Cardiologia	Fonte: https://www.giornaledicardiologia.it
SEFAP	Centro Interuniversitario di Epidemiologia e Farmacologia Preventiva Fonte: http://www.sefap.it/
SIF	Società Italiana di Farmacologia Fonte: http://www.sifweb.org/
SIFEIT	Società Italiana per Studi di Economia ed Etica sul Farmaco ed Interventi Terapeutici Fonte: https://www.sifeit.it/ Risultati: 0 (studi costo-efficacia)
SIFO	Società Italiana di Farmacologia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle aziende sanitarie Fonte: https://www.sifoweb.it/
SINS	Società Italiana di Neuroscienze Fonte: www.sins.it
SISF	Società Italiana di Scienze Farmaceutiche Fonte: www.sisf.it
SITOX	Società Italiana di Tossicologia Fonte: www.sitox.org
SIGG	Società Italiana di Geriatria e Gerontologia Fonte: http://www.sigg.it
SIGOT	Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio Fonte: https://www.sigot.org/
SIIA	Società Italiana di Geriatria Ospedale e Territorio Fonte: https://www.siiia.it/
SIMG	Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie Fonte: https://www.simg.it/
SIMI	Società Italiana di Medicina Interna Fonte: https://www.simi.it/
SIOMMMS	Società Italiana dell'Osteoporosi, del Metabolismo Minerale e delle Malattie dello Scheletro Fonte: https://www.siomms.it/
SISA	Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi Fonte: https://www.sisa.it/
SIU	Società Italiana di Urologia Fonte: https://www.siu.it/
Regione Veneto	Fonte: https://salute.regione.veneto.it/
Regione Friuli Venezia Giulia	Fonti: https://www.regione.fvg.it/rafvfg/cms/RAFVG/salute-sociale/sistema-sociale-sanitario/ http://www.fimmgtrieste.org/
Regione Trentino Alto Adige	Fonti: http://www.regione.taa.it/salute.aspx https://www.asdaa.it/it/default.asp (Azienda Sanitaria dell'Alto Adige) http://www.provincia.tn.it/argomenti/salute/ (provincia di Trento) http://www.provincia.bz.it/salute-benessere/salute/ (provincia di Bolzano)

Regione Lombardia	Fonti: https://www.regione.lombardia.it/wps/portal/istituzionale/HP/servizi-e-informazioni/cittadini/salute-e-prevenzione
Regione Valle d'Aosta	Fonti: https://www.regione.vda.it/
Regione Piemonte	Fonti: https://www.regione.piemonte.it/web/ http://www.farmaciacomunita.it/
Regione Liguria	Fonti: https://www.regione.liguria.it/
Regione Emilia Romagna	Fonti: https://www.regione.emilia-romagna.it/
Regione Toscana	Fonti: https://www.regione.toscana.it/
Regione Marche	Fonti: https://www.regione.marche.it/
Regione Lazio	Fonti: https://www.regione.lazio.it/ https://www.deplazio.net/
Regione Abruzzo	Fonti: https://www.regione.abruzzo.it/
Regione Umbria	Fonti: http://www.regione.umbria.it/
Regione Campania	Fonti: http://www.regione.campania.it/
Regione Molise	Fonti: http://www3.regione.molise.it/
Regione Puglia	Fonti: https://www.regione.puglia.it/
Regione Basilicata	Fonti: https://www.regione.basilicata.it/
Regione Calabria	Fonti: https://portale.regione.calabria.it/website/
Regione Sicilia	Fonti: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE https://www.dipartimentofarmaco.asppalermo.org https://pure.unipa.it/
Regione Sardegna	Fonti: https://www.regione.sardegna.it/ http://www.sardegna salute.it/

BIBLIOGRAFIA

- World Health Organization, Sabatè E, Burkhart P V, Sabaté E, Sabatè E. Adherence to long-term therapies: evidence for action [Internet]. *J. Nurs. Scholarsh. an Off. Publ. Sigma Theta Tau Int. Honor Soc. Nurs.* Geneva, Switzerland; 2003. Available from: https://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/
- Hughes CM. Medication Non-Adherence in the Elderly. *Drugs Aging* [Internet]. 2004 [cited 2019 Apr 18];21:793–811. Available from: <http://link.springer.com/10.2165/00002512-200421120-00004>
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA, USA; 2018.
- World Health Organization. Noncommunicable diseases [Internet]. [cited 2020 Jun 16]. Available from: https://www.who.int/health-topics/noncommunicable-diseases#tab=tab_1
- Fischer MA, Stedman MR, Lii J, Vogeli C, Shrank WH, Brookhart MA, et al. Primary medication non-adherence: Analysis of 195,930 electronic prescriptions. *J Gen Intern Med.* Springer; 2010;25:284–90.
- Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy.* John Wiley & Sons, Ltd; 2008;28:437–43.
- Sidorkiewicz S, Tran VT, Cousyn C, Perrodeau E, Ravaud P. Development and validation of an instrument to assess treatment adherence for each individual drug taken by a patient. *BMJ Open.* BMJ Publishing Group; 2016;6.
- Marcum ZA, Gellad WF. Medication adherence to multidrug regimens. *Clin Geriatr Med* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 18];28:287–300. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749069012000092>
- Marcum ZA, Pugh MJ V, Amuan ME, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, et al. Prevalence of potentially preventable unplanned hospitalizations caused by therapeutic failures and adverse drug withdrawal events among older veterans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. 2012 [cited 2019 Apr 18];67:867–74. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/geron/gls001>
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 [cited 2019 Apr 18];353:487–97. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra050100>
- DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care* [Internet]. 2002 [cited 2019 Apr 18];40:794–811. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12218770>
- Research I of M (US) C on S for SR of CE, Eden J, Levit L, Berg A, Morton S. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) Checklist. National Academies Press (US); 2011 [cited 2018 Jan 15]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK209508/>
- Adams RJ, Smart P, Huff AS. *Shades of Grey: Guidelines for Working with the Grey Literature in Systematic Reviews for Management and Organizational Studies.* Int J Manag Rev. Blackwell Publishing Ltd; 2017;19:432–54.
- Maione M, Porcaro T, Chiefalo C, Veraldi M, Vero A, Genovesi M, et al. Aderenza al trattamento dei disturbi ostruttivi delle vie respiratorie nel territorio dell'ASP di Catanzaro. *G Ital di Farm Clin.* 2017;31.
- Monciino R, Piras L, Galante M, Giacometti R, Ucciero A, Pisterna A. Farmaci per le sindromi ostruttive delle vie respiratorie. aderenza e occasionalità al trattamento come indicatori di appropriatezza d'uso. *G Ital di Farm Clin.* 2017;31.
- Palmieri G, Mancini R, Racca L. Analisi di farmacoutilizzazione delle associazioni ICS-LABA nell'area Vasta n.2, distretto di Senigallia (ex ZT4). *G Ital di Farm Clin.* 2017;31.

17. Casciotta A, Balestrieri M, Cavallaro A, Rostan S, D'Agostino V. Antipertensivi-aderenza ed appropriatezza prescrittiva. *G Ital di Farm Clin.* 2017;31.
18. Mingolla G, Pastore M, De Rosa S, Amendolagine S, Digiorgio P. Il rischio cardiovascolare tra linee guida, nota AIFA 13 e pratica clinica. *G Ital di Farm Clin.* 2017;31.
19. Rosselli A, Altimari I, Sconza I, Vulnera M, Franco De Gregorio P, Piro B. Monitoraggio dell'appropriatezza prescrittiva e dell'aderenza all'utilizzo di statine. *G Ital di Farm Clin.* 2017;31.
20. Ferrante M. L'aderenza alla terapia farmacologica evidence-based dopo dimissione ospedaliera a seguito di infarto miocardico acuto (IMA) in Sicilia [Internet]. 2014. Available from: <https://pure.unipa.it/it/publications/laderenza-alla-terapia-farmacologica-evidence-based-dopo-dimissio-2>
21. Cillo MR, Barra M, Sansone P, Santoni L, Furneri G. L'aderenza alla terapia con statine: Un'analisi dai database amministrativi della ASL di Salerno. *G Ital di Farm Clin.* 2012;26:31–42.
22. Grosso G, Raciti T, Marventano S, Romeo I, Mistrretta A. [Adherence to antihypertensive and lipid-lowering medications: a problem of public health, not yet resolved]. *Ann Di Ig Med Prev E Di Comunita* [Internet]. 2011;23:173–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21770233>
23. AIFA. L'uso dei Farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2016 [Internet]. 2017. Available from: www.agenziafarmaco.gov.it
24. Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento. L'uso dei farmaci in Trentino - Rapporto 2015 [Internet]. 2015. Available from: <http://arno.cineca.it/portal/wp-content/uploads/2016/12/Rapporto-sulluso-dei-farmaci-anno-2015.pdf>
25. Buda S, Perrone V, Sangiorgi D, Degli Esposti L. Appropriatezza e aderenza nell'uso delle statine. *SPS n. 4* [Internet]. 2017. Available from: https://issuu.com/pensiero/docs/sup_p_20ps_4-2017_web
26. Onder G, Bonassi S, Abbatecola AAM, Folino-Gallo P, Lapi F, Marchionni N, et al. High Prevalence of Poor Quality Drug Prescribing in Older Individuals: A Nationwide Report From the Italian Medicines Agency (AIFA). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* [Internet]. Narnia; 2014 [cited 2019 Oct 19];69:430–7. Available from: <https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/glt118>
27. Conti F, Piscitelli P, Italiano G, Parma A, Caffetti MC, Giolli L, et al. Adherence to Calcium and Vitamin D supplementations: results from the ADVICE Survey. *Clin Cases Miner Bone Metab Off J Ital Soc Osteoporosis, Miner Metab Skelet Dis* [Internet]. 2012;9:157–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23289030>
28. Degli Esposti L, Sangiorgi D, Perrone V, Radice S, Perone F, Perone F, et al. Adherence and resource use among patients treated with biologic drugs: Findings from BEETLE study. *Clin Outcomes Res.* Dove Medical Press Ltd; 2014;6:401–7.
29. Mantarro S, Capogrosso-Sansone A, Tuccori M, Blandizzi C, Montagnani S, Convertino I, et al. Allopurinol adherence among patients with gout: an Italian general practice database study. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2015;69:757–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25683693>
30. Biffi A, Scotti L, Rea F, Lucenteforte E, Chinellato A, Vetrano DL, et al. Adherence to Antidepressants and Mortality in Elderly Patients with Cardiovascular Disease. *Clin Drug Investig.* Springer International Publishing; 2018;38:593–602.
31. Marengoni A, Onder G, Esposti LD, Russo P, Sangiorgi D, Buda S, et al. Adherence to selective serotonin and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor prescriptions affects overall medication adherence in older persons: Evidence from the Italian nationwide osmed health-db database. *J Clin Psychiatry.* Physicians Postgraduate Press Inc.; 2016;77:1712–8.
32. Degli Esposti L, Piccinni C, Sangiorgi D, Fagiolini A, Buda S. Patterns of Antidepressant Use in Italy: Therapy Duration, Adherence and Switching. *Clin Drug Investig.* Springer Internatio-

- nal Publishing; 2015;35:735–42.
33. Fornaro M, De Berardis D, Iasevoli F, Pistorio ML, D'Angelo E, Mungo S, et al. Treatment adherence towards prescribed medications in bipolar-II acute depressed patients: relationship with cyclothymic temperament and "therapeutic sensation seeking" in response towards subjective intolerance to pain. *J Affect Disord* [Internet]. 2013;151:596–604. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23906864>
 34. Barraco A, Rossi A, Nicolò G, Group ES. Description of study population and analysis of factors influencing adherence in the observational Italian study "Evaluation of Pharmacotherapy Adherence in Bipolar Disorder" (EPHAR). *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2012;18:110–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21199448>
 35. Cicolini G, Comparcini D, Flacco ME, Capasso L, Masucci C, Simonetti V. Self-reported medication adherence and beliefs among elderly in multi-treatment: A cross-sectional study. *Appl Nurs Res*. W.B. Saunders; 2016;30:131–6.
 36. Colombo GL, Rossi E, De Rosa M, Benedetto D, Gaddi A V. Antidiabetic therapy in real practice: indicators for adherence and treatment cost. *Patient Prefer Adherence*. 2012;6:653–61.
 37. AIFA. L'uso dei Farmaci in Italia - Rapporto Nazionale Anno 2018 [Internet]. 2019. Available from: www.agenziafarmaco.gov.it
 38. Rea F, Calusi G, Franchi M, Vetrano DL, Roberto G, Bonassi S, et al. Adherence of Elderly Patients with Cardiovascular Disease to Statins and the Risk of Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Evidence from an Italian Real-World Investigation. *Drugs Aging* [Internet]. 2018;35:1099–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30361806>
 39. Degli Esposti L, Degli Esposti E. Role of the Pharmacoeconomic Aspects in the Clinical Management of Hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev Off J Ital Soc Hypertens* [Internet]. 2016;23:151–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27160719>
 40. Buja A, Solinas G, Visca M, Federico B, Gini R, Baldo V, et al. Prevalence of Heart Failure and Adherence to Process Indicators: Which Socio-Demographic Determinants are Involved? *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2016;13:238. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26907316>
 41. Calabria S, Cinconze E, Rossini M, Rossi E, Maggioni AP, Pedrini A, et al. Adherence to alendronic or risedronic acid treatment, combined or not to calcium and vitamin D, and related determinants in Italian patients with osteoporosis. *Patient Prefer Adherence*. Dove Medical Press Ltd.; 2016;10:523–30.
 42. Casula M, Catapano AL, Piccinelli R, Menditto E, Manzoli L, De Fendi L, et al. Assessment and potential determinants of compliance and persistence to antiosteoporosis therapy in Italy. *Am J Manag Care* [Internet]. 2014;20:e138-145. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25326928>
 43. Scotti L, Arfè A, Zambon A, Merlino L, Corrao G. Cost-effectiveness of enhancing adherence with oral bisphosphonates treatment in osteoporotic women: an empirical approach based on healthcare utilisation databases. *BMJ Open* [Internet]. 2014;4:e003758. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24662445>
 44. Gerbino G, Dimonte V, Albasi C, Lasorsa C, Vitale C, Marangella M. [Adherence to therapy in patients on hemodialysis]. *G Ital Di Nefrol Organo Uff Della Soc Ital Di Nefrol* [Internet]. 2011;28:416–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21809311>
 45. Parente M, Pignata I, Gnani R, Spadea T, Di Martino M, Baratta F, et al. Assessment of non-adherence to oral metformin and atorvastatin therapies: A cross-sectional survey in piedmont (Italy). *Patient Prefer Adherence*. Dove Medical Press Ltd.; 2020;14:261–6.
 46. Tarantino V, Cappellari G, Cardaioli C, Rumiati R, Savadori L, Barilli E, et al. Sociocognitive factors associated with nonadherence to medication after hospital discharge. *Behav Med* [In-

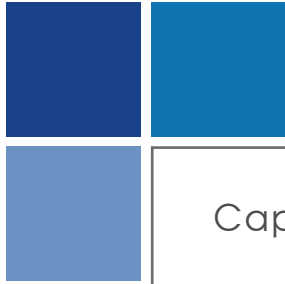
- ternet]. 2010;36:100–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20801758>
47. Spreafico M, Gasperoni F, Barbati G, Ieva F, Scagnetto A, Zanier L, et al. Adherence to Disease-Modifying Therapy in Patients Hospitalized for HF: Findings from a Community-Based Study. *Am J Cardiovasc DRUGS*. 2020;20:179–90.
48. Avataneo V, De Nicolò A, Rabbia F, Perlo E, Burrello J, Berra E, et al. Therapeutic drug monitoring-guided definition of adherence profiles in resistant hypertension and identification of predictors of poor adherence. *Br J Clin Pharmacol [Internet]*. 2018;84:2535–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29971815>
49. Corrao G, Rea F, Ghirardi A, Soranna D, Merlino L, Mancina G. Adherence with antihypertensive drug therapy and the risk of heart failure in clinical practice. *Hypertens (Dallas, Tex 1979) [Internet]*. 2015;66:742–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26222709>
50. Corrao G, Ibrahim B, Nicotra F, Soranna D, Merlino L, Catapano AL, et al. Statins and the risk of diabetes: evidence from a large population-based cohort study. *Diabetes Care [Internet]*. 2014;37:2225–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24969582>
51. Scotti L, Baio G, Merlino L, Cesana G, Mancina G, Corrao G. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with blood pressure-lowering drugs in the setting of primary cardiovascular prevention. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res [Internet]*. 2013;16:318–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23538184>
52. Pereira de Sousa L, Burba I, Ruperto C, Latuada L, Barbone F, Di Chiara A. Vitamin K antagonists in patients with nonvalvular atrial fibrillation: appropriateness and quality of treatment in an Italian cohort. *J Cardiovasc Med (Hagerstown) [Internet]*. 2013;14:534–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23328227>
53. Corrao G, Scotti L, Zambon A, Baio G, Nicotra F, Conti V, et al. Cost-effectiveness of enhancing adherence to therapy with statins in the setting of primary cardiovascular prevention. Evidence from an empirical approach based on administrative databases. *Atherosclerosis [Internet]*. 2011;217:479–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21592477>
54. Tosolini F, Clagnan E, Morsanutto A, Pilotto L, Miolo R, Picco F, et al. Aderenza e persistenza alla terapia con ipolipemizzanti in relazione agli esiti clinici in una popolazione in prevenzione cardiovascolare nella Regione Friuli Venezia Giulia. *G Ital Cardiol*. 2010;11:85S-91S.
55. Marchini F, Langher V, Caputo A, Napoli A. Correlazione tra depressione e aderenza al trattamento: indagine in un campione di persone con diabete. Azienda Ospedaliera Sant'Andrea di Roma (2018-19). *Boll Epidemiol Naz*. 2019;
56. Degli Esposti L, Saragoni S, Batacchi P, Benei S, Geppetti P, Sturani A, 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.
57. Belleudi V, Fusco D, Kirchmayer U, Agabiti N, Di Martino M, Narduzzi S, et al. Definition of patients treated with evidence based drugs in absence of prescribed daily doses: the example of acute myocardial infarction. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20:169–76.
58. Berni A, Ciani E, Cecioni I, Poggese L, Abbate R, Boddi M. Adherence to antihypertensive therapy affects Ambulatory Arterial Stiffness Index. *Eur J Intern Med [Internet]*. 2011;22:93–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21238902>
59. Kirchmayer U, Agabiti N, Belleudi V, Davoli M, Fusco D, Stafoggia M, et al. Socio-demographic differences in adherence to evidence-based drug therapy after hospital discharge from acute myocardial infarction: a population-based cohort study in Rome, Italy. *J Clin Pharm Ther [Internet]*. 2012;37:37–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- pubmed/21294760
60. Maio V, Marino M, Robeson M, Gagne JJ. Beta-blocker initiation and adherence after hospitalization for acute myocardial infarction. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011;18:438–45.
 61. Tafaro L, Nati G, Leoni E, Baldini R, Cattaruzza MS, Mei M, et al. Adherence to anti-osteoporotic therapies: Role and determinants of “spot therapy.” *Osteoporos Int*. 2013;24:2319–23.
 62. Santoleri F, Sorice P, Lasala R, Rizzo RC, Costantini A. Medication adherence and persistence in the treatment of rheumatoid arthritis with adalimumab and etanercept. Six years of analysis. *J Med Econ* [Internet]. 2014;17:320–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641160>
 63. Poluzzi E, Piccinni C, Sangiorgi E, Clo M, Tarricone I, Menchetti M, et al. Trend in SSRI-SNRI antidepressants prescription over a 6-year period and predictors of poor adherence. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69:2095–101.
 64. Di Martino M, Ventura M, Cappai G, Lallo A, Davoli M, Agabiti N, et al. Adherence to Long-Acting Bronchodilators After Discharge for COPD: How Much of the Geographic Variation is Attributable to the Hospital of Discharge and How Much to the Primary Care Providers? *COPD* [Internet]. 2017;14:86–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27419396>
 65. Di Martino M, Agabiti N, Bauleo L, Kirchmayer U, Cascini S, Pistelli R, et al. Use patterns of long-acting bronchodilators in routine COPD care: the OUTPUT study. *COPD* [Internet]. 2014;11:414–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24090036>
 66. Di Martino M, Alagna M, Cappai G, Mataloni F, Lallo A, Perucci CA, et al. Adherence to evidence-based drug therapies after myocardial infarction: is geographic variation related to hospital of discharge or primary care providers? A cross-classified multilevel design. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6:e010926. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27044584>
 67. Di Martino M, Kirchmayer U, Agabiti N, Bauleo L, Fusco D, Perucci CA, et al. The impact of time-window bias on the assessment of the long-term effect of medication adherence: the case of secondary prevention after myocardial infarction. *BMJ Open* [Internet]. 2015;5:e007866. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26063569>
 68. Lenzi J, Rucci P, Castaldini I, Protonotari A, Di Pasquale G, Di Martino M, et al. Does age modify the relationship between adherence to secondary prevention medications and mortality after acute myocardial infarction? A nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. Springer Verlag; 2015;71:243–50.
 69. Perrone E, Lenzi J, Avalidi VM, Castaldini I, Protonotari A, Rucci P, et al. [Organisational determinants of adherence to secondary prevention medications after acute myocardial infarction]. *Epidemiol Prev* [Internet]. 2015;39:106–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26036739>
 70. La Sala R, Foà C, Artioli G, Mancini T, Sarli L. Therapeutic adherence and health outcomes in acute coronary syndrome (SCA) patient: the role of nursing. *Acta Bio-Medica Atenei Parm* [Internet]. 2014;85:14–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25265440>
 71. Mayer F, Bargagli AM, Belleudi V, Agabiti N, Fusco D, Pinnarelli L, et al. [Socioeconomic position and appropriate antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention: a population-based cohort study in Rome (Lazio Region, Central Italy)]. *Epidemiol Prev* [Internet]. 2014;38:123–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24986411>
 72. Menditto E, Cahir C, Aza-Pascual-Salcedo M, Bruzzese D, Poblador-Plou B, Malo S, et al. Adherence to chronic medication in older populations: application of a common protocol among three European cohorts. *Patient Prefer Adherence* [Internet]. 2018;12:1975–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30323567>

73. Leporini C, Piro R, Ursini F, Maida F, Palleria C, Arturi F, et al. Monitoring safety and use of old and new treatment options for type 2 diabetic patients: a two-year (2013-2016) analysis. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2016;15:17–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27718744>
74. Iudici M, Pantano I, Fasano S, Pierro L, Charlier B, Pingeon M, et al. Health status and concomitant prescription of immunosuppressants are risk factors for hydroxychloroquine non-adherence in systemic lupus patients with prolonged inactive disease. *Lupus* [Internet]. 2018;27:265–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28659047>
75. Iasevoli F, Fagiolini A, Formato MV, Prinzivalli E, Giordano S, Balletta R, et al. Assessing patient-rated vs. clinician-rated adherence to the therapy in treatment resistant schizophrenia, schizophrenia responders, and non-schizophrenia patients. *Psychiatry Res* [Internet]. 2017;249:159–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28104562>
76. Di Giorgio C, Provenzani A, Polidori P. [Potentially inappropriate prescriptions in elderly outpatients. Results of implicit criteria applied by clinical pharmacists.]. *Recenti Prog Med* [Internet]. 2018;109:242–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29689040>
77. Napolitano F, Napolitano P, Angelillo IF, Group CW. Medication adherence among patients with chronic conditions in Italy. *Eur J Public Health* [Internet]. 2016;26:48–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26268628>
78. Menditto E, Guerriero F, Orlando V, Crola C, Di Somma C, Illario M, et al. Self-Assessment of Adherence to Medication: A Case Study in Campania Region Community-Dwelling Population. *J Aging Res* [Internet]. 2015;2015:682503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26346487>
79. Puglia R. Evidenze epidemiologiche per nuovi modelli organizzativi dell'assistenza - Poat salute 2007 - 2013 [Internet]. 2013. Available from: <http://www.quadernidellasalute.it/portale/temi/documenti/investimenti/4bBD.pdf>
80. Palermo ASP di. Dossier sull'aderenza terapeutica - anno 2013 [Internet]. 2013. Available from: <https://www.dipartimentofarmaco.asppalermo.org/mostradocumento.aspx?id-doc=958062>
81. D'Avino M, Caruso G, Buonomo G, Menditto E, Scala D. L'aderenza alle prescrizioni terapeutiche dei pazienti con patologia ischemica cardiaca cronica. *Riv Soc Ital di Med Gen.* 2015;1:22–5.
82. Ferrajolo C, Arcoraci V, Sullo MG, Rafaniello C, Sportiello L, Ferrara R, et al. Pattern of statin use in southern italian primary care: can prescription databases be used for monitoring long-term adherence to the treatment? *PLoS One* [Internet]. 2014;9:e102146. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25072244>
83. Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases [Internet]. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2020 Sep 4]. p. 565–74. Available from: <https://onlinelibrary-wiley-com.proxy.kib.ki.se/doi/full/10.1002/pds.1230>
84. Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: A proposal for standard definitions and preferred measures [Internet]. *Ann. Pharmacother.* Ann Pharmacother; 2006 [cited 2020 Sep 4]. p. 1280–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16868217/>
85. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *J Am Med Assoc* [Internet]. American Medical Association; 2002 [cited 2020 Sep 4];288:455–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12132975/>
86. Martin BC, Wiley-Exley EK, Richards S, Domino ME, Carey TS, Sleath BL. Contrasting measures of adherence with simple drug use, medica-

- tion switching, and therapeutic duplication. *Ann Pharmacother* [Internet]. *Ann Pharmacother*; 2009 [cited 2020 Sep 4];43:36–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19126828/>
87. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: Results from the SHELTER study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci* [Internet]. Oxford Academic; 2012 [cited 2020 Sep 5];67 A:698–704. Available from: <https://academic.oup.com/blomedgerontology/article/67A/6/698/583187>
 88. Morin L, Johnell K, Laroche M-L, Fastbom J, Wastesson JW. The epidemiology of polypharmacy in older adults: register-based prospective cohort study. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jun 25];Volume 10:289–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29559811>
 89. Grymonpre R, Cheang M, Fraser M, Metge C, Sitar DS. Validity of a prescription claims database to estimate medication adherence in older persons. *Med Care* [Internet]. *Med Care*; 2006 [cited 2020 Sep 4];44:471–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16641666/>
 90. Sattler ELP, Lee JS, Perri M. Medication (Re)fill adherence measures derived from pharmacy claims data in older Americans: A review of the literature. *Drugs and Aging* [Internet]. *Drugs Aging*; 2013 [cited 2020 Sep 4];30:383–99. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.kib.ki.se/23553512/>
 91. Sackett DL, Gibson ES, Wayne Taylor D, Brian Haynes R, Hackett BC, Roberts RS, et al. RANDOMISED CLINICAL TRIAL OF STRATEGIES FOR IMPROVING MEDICATION COMPLIANCE IN PRIMARY HYPERTENSION. *Lancet* [Internet]. *Lancet*; 1975 [cited 2020 Sep 4];305:1205–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/48832/>
 92. Steiner JF, Earnest MA. The language of medication-taking [Internet]. *Ann. Intern. Med.* American College of Physicians; 2000 [cited 2020 Sep 4]. p. 926–30. Available from: pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10836931/
 93. Karve S, Cleves MA, Helm M, Hudson TJ, West DS, Martin BC. Good and poor adherence: optimal cut-point for adherence measures using administrative claims data. *Curr Med Res Opin* [Internet]. Taylor & Francis; 2009 [cited 2020 Sep 4];25:2303–10. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007990903126833>
 94. Lau DT, Nau DP. Oral antihyperglycemic medication nonadherence and subsequent hospitalization among individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. *Diabetes Care*; 2004 [cited 2020 Sep 4];27:2149–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15333476/>
 95. Shin S, Song H, Oh SK, Choi KE, Kim H, Jang S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013 [cited 2020 Sep 4];36:1000–5. Available from: www.nature.com/hr
 96. Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, Olson KL, Maddox TM, Peterson PN, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* [Internet]. *Am Heart J*; 2008 [cited 2020 Sep 4];155:772–9. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.kib.ki.se/18371492/>
 97. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, Filippi A, Sessa E, Immordino V, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* [Internet]. *Circulation*; 2009 [cited 2020 Sep 4];120:1598–605. Available from: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.kib.ki.se/19805653/>
 98. Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *J Am Med Assoc* [Internet]. *JAMA*; 2007 [cited 2020 Sep 4];297:177–86. Available from: [https://pubmed-](https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.kib.ki.se/19805653/)

- ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/17213401/
99. Tan X, Patel I, Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Inov Pharm* [Internet]. University of Minnesota; 2014 [cited 2020 Sep 5];5. Available from: <https://pubs.lib.umn.edu/index.php/innovations/article/view/347>
100. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2008 [cited 2020 Sep 5];10:348–54. Available from: <https://pubmed-ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/18453793/>
101. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, et al. Adherence to cardiovascular therapy: A meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* [Internet]. Oxford Academic; 2013 [cited 2020 Sep 5];34:2940–8. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/34/38/2940/442773>
102. Naderi SH, Bestwick JP, Wald DS. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376,162 patients. *Am J Med* [Internet]. Elsevier Inc.; 2012 [cited 2020 Sep 6];125:882-887.e1. Available from: <https://pubmed-ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/22748400/>
103. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: A systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother* [Internet]. SAGE PublicationsSage CA: Los Angeles, CA; 2010 [cited 2020 Sep 6];44:1410–21. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1P150>
104. Ofori-Asenso R, Jakhu A, Curtis AJ, Zomer E, Gambhir M, Jaana Korhonen M, et al. A Systematic Review and Meta-analysis of the Factors Associated with Nonadherence and Discontinuation of Statins among People Aged ≥ 65 Years [Internet]. *Journals Gerontol. - Ser. A Biol. Sci. Med. Sci.* Oxford University Press; 2018 [cited 2020 Sep 6]. p. 798–805. Available from: [https://academic.oup.com/biomedgeronto-](https://academic.oup.com/biomedgeronto-logy/article/73/6/798/4817895)
105. Kramer JM, Hammill B, Anstrom KJ, Fetterolf D, Snyder R, Charde JP, et al. National evaluation of adherence to β -blocker therapy for 1 year after acute myocardial infarction in patients with commercial health insurance. *Am Heart J.* Mosby Inc.; 2006;152:454.e1-454.e8.
106. Kociánová E, Václavík J, Tomková J, Ondra P, Jarkovský J, Benešová K, et al. Heart rate is a useful marker of adherence to beta-blocker treatment in hypertension. *Blood Press* [Internet]. Taylor and Francis Ltd; 2017 [cited 2020 Sep 5];26:311–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/08037051.2017.1346458>
107. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 18];139:e56–528. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30700139>
108. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Adherence to Drug Therapy for Osteoporosis. *Mayo Clin Proc.* Elsevier Ltd; 2007;82:1493–501.
109. Cramer JA, Bradley-Kennedy C, Scalera A. Treatment persistence and compliance with medications for chronic obstructive pulmonary disease. *Can Respir J* [Internet]. Hindawi Limited; 2007 [cited 2020 Sep 5];14:25–9. Available from: <https://pubmed-ncbi.nlm.nih.gov.proxy.kib.ki.se/17315055/>



Capitolo 2

Revisione sistematica
della letteratura

L'IMPATTO ECONOMICO DELLA NON ADERENZA ALLE TERAPIE PER L'IPERTENSIONE, L'INSUFFICIENZA CARDIACA E LA DISLIPIDEMIA

ABBREVIAZIONI

ABMS	Sincronizzazione farmacologica su appuntamento
ACE	Enzima di conversione dell'angiotensina
AIFA	Agenzia italiana del farmaco
AML	Amlodipine
ARB	Bloccanti del recettore per l'angiotensina
AUD	Dollari australiani
BB	Beta-bloccanti
BMT	Migliore terapia medica
BPCO	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
CAD	Dollari canadesi
CBP	Calendar blister pack
CCB	Calcium channel blocker
CHF	Franchi svizzeri
CHW	Operatori sanitari della comunità
CVD	Eventi cardiovascolari acuti
DALY	Disability-adjusted life year
DCCBs	Dihydropyridine calcium channel blocker
DFC	Doppia combinazione libera
DHP-CCB	Bloccante dei canali del calcio diidropiridinico

DID	Difference In Difference	PMPM	Per member per month
DM	Diabete mellito	PPPM	Per-patient-per-month
DS	Deviazione standard	PPPY	Per-person-per-year
DYS	Dislipidemia	PS	Propensity Score
ECG	Elettrocardiogramma	QALY	Quality-adjusted life year
ED	Emergency department	RCT	Trial clinico randomizzato
EMP	Dispositivi elettronici per il confezionamento dei farmaci	ROI	Ritorno sull'investimento
ER	Emergency room	ROPC	Riduzione dei costi out-of-pocket
EUR	Euro	SPC	Combinazione in singola pillola
FC	Combinazione libera	TDM	Therapeutic drug monitoring
FEC	Componenti a libera equivalenza	UK	Regno Unito
FFS	Fee-for-service	USA	Stati Uniti d'America
GBP	Sterlina britannica	USD	Dollari statunitensi
GLM	Modelli lineari generalizzati	VBID	Value-based insurance design
HCT	Hydrochlorothiazide	vs	versus
HF	Insufficienza cardiaca		
HIV/AIDS	Virus dell'immunodeficienza umana / sindrome da immunodeficienza acquisita		
HYP	Ipertensione		
IC	Intervallo di confidenza		
ICD-9	International Classification of Diseases - 9th revision		
ICER	Rapporto costo-efficacia incrementale		
IQR	Range interquartile		
IRR	Incident rate ratio		
ISTAT	Istituto nazionale di statistica		
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry		
MD	Mean difference		
mil.	Milioni		
mln.	Miliardi		
MPR	Medication Possession Ratio		
MTM	Medication therapy management		
MYR	Malaysian Ringgit		
NBP	Normal blister pack		
NMS	New Medicine Service		
NS	Non significativo		
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità		
OPCS	Outpatient pharmacy clinical service		
OR	Odds ratio		
p	p-value		
PDC	Proportion of Days Covered		

Credits

Daniela d'Angela,
Università Unicamillus, C.R.E.A. Sanità
Massimiliano Orso,
C.R.E.A. Sanità
Barbara Polistena,
Università degli Studi di Roma Tor Vergata,
C.R.E.A. Sanità
Federico Spandonaro,
Università degli Studi di Roma Tor Vergata,
C.R.E.A. Sanità

ABSTRACT

Premessa

L'Organizzazione Mondiale della Sanità definisce l'aderenza come "la misura in cui il comportamento di una persona - l'assunzione di farmaci, la dieta e/o i cambiamenti nello stile di vita, corrisponde alle raccomandazioni concordate con un operatore sanitario". La scarsa aderenza alle terapie croniche comporta il mancato raggiungimento degli outcome sanitari desiderati, con un peggioramento degli outcome di salute e della qualità della vita dei pazienti e, anche, con un conseguente maggior utilizzo dei servizi sanitari, e dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale, conseguenti a complicanze cliniche legate alla non corretta assunzione del farmaco. I costi provocati dalla "non aderenza" sono considerati una delle maggiori cause di inefficienza dei sistemi sanitari.

Obiettivi

Il presente lavoro ha l'obiettivo di effettuare una analisi critica delle evidenze disponibili sui costi associati alla "non aderenza", nonché sulla efficacia delle azioni tese a ridurla, nell'ottica di stimare i potenziali risparmi perseguibili da parte del Servizio Sanitario Nazionale italiano, con un focus specifico alle condizioni croniche di insufficienza cardiaca, ipertensione e dislipidemia.

Metodologia

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura, analizzando i principali database elettronici; le ricerche hanno preso in considerazione il periodo compreso tra gennaio 2010 e marzo 2020. Le evidenze della letteratura sono state oggetto di simulazioni tese a descrivere scenari di risparmio per il SSN.

Risultati

Pur evidenziandosi una notevole eterogeneità degli studi, e scarseggino analisi prodotte su dati italiani, l'insieme delle evidenze di letteratura reperite risulta concorde nell'indicare che, con un aumento

dell'aderenza nei pazienti con ipertensione, dislipidemia e insufficienza cardiaca, sarebbe possibile ridurre notevolmente l'utilizzo dei servizi sanitari e, di conseguenza, i relativi costi.

In particolare, gli studi hanno evidenziato che, seppure a fronte di un aumento dei costi dei farmaci dovuti all'aumento dell'aderenza, la riduzione dei costi delle visite mediche e dei ricoveri ospedalieri connessi all'insorgenza di patologie cardiovascolari, comporterebbe una complessiva riduzione dei costi sanitari totali.

La letteratura appare anche concorde nel valutare come efficaci e costo-efficaci le azioni proposte per aumentare l'aderenza. Quelli che hanno ottenuto risultati maggiormente costo-efficaci sono l'utilizzo di polipillole, gli interventi educativi rivolti ai pazienti e al personale sanitario, il coinvolgimento delle farmacie e del personale sanitario, la riduzione dei costi farmaceutici out-of-pocket e il monitoraggio dell'aderenza tramite interventi ad hoc.

Qualora si applicassero i valori estremi dei range di risparmio desunti dalla letteratura, ai dati di "non aderenza" italiani, così come desumibili dal Rapporto Osmed 2013, otterremmo (in via di prima approssimazione e senza considerare l'esistenza di diversi livelli di non aderenza) un possibile risparmio totale annuo pari a 898 mil. € (IQR 656 - 1.616 mil. €) per l'ipertensione e 522 mil. € (IQR 283 - 1.185 mil. €) per la dislipidemia. Per quanto riguarda gli interventi mirati ad aumentare l'aderenza, otterremmo un possibile risparmio totale annuo pari a 242 mil. € (IQR 197 - 1.993 mil. €) per l'ipertensione e 2.201 mil. € (IQR 815 - 4.011 mil. €) per la dislipidemia.

Conclusioni

La revisione della letteratura, oggetto del presente lavoro, dimostra l'importanza delle politiche tese a contrastare la "non aderenza", che si esalta per l'Italia, che è Paese caratterizzato da un rapido invecchiamento della popolazione, da cui consegue un aumento della prevalenza delle patologie croniche maggiormente esposte al problema.

Estrapolando i risultati della letteratura al dato di "non aderenza italiano" si conferma e apprezza

l'importanza quantitativa del problema per il Servizio Sanitario Nazionale italiano. I principali limiti dello studio discendono dalla eterogeneità degli studi effettuati a livello internazionale, e dalla scarsità di studi condotti specificatamente sulla popolazione italiana e nel contesto organizzativo del Servizio Sanitario Nazionale, che sarebbe opportuno colmare.

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce l'aderenza come "la misura in cui il comportamento di una persona - l'assunzione di farmaci, la dieta e/o i cambiamenti nello stile di vita, corrisponde alle raccomandazioni concordate con un operatore sanitario" [1]. I termini aderenza e compliance vengono spesso usati come sinonimi, anche se esiste una differenza concettuale: l'aderenza si riferisce all'accordo del paziente con le prescrizioni ricevute, e quindi richiede un'attitudine proattiva di quest'ultimo, mentre il termine compliance si riferisce genericamente alle condizioni che condizionano l'aderenza alle prescrizioni.

Sempre secondo l'OMS, la non aderenza costituisce un problema mondiale di straordinaria importanza. Nei Paesi sviluppati, il tasso medio di non aderenza ai farmaci tra gli individui con patologie croniche raggiunge il 50% e tale percentuale è ancora maggiore nei Paesi in via di sviluppo [1].

La scarsa aderenza alle terapie croniche comporta il mancato raggiungimento degli outcome sanitari desiderati, con un peggioramento delle condizioni di salute e della qualità della vita dei pazienti e un conseguente maggior utilizzo dei servizi sanitari, e quindi dei costi per il Servizio Sanitario Nazionale, legato a complicanze cliniche legate alla non corretta assunzione del farmaco. L'aderenza alle terapie è un fenomeno multidimensionale, influenzato da numerosi determinanti: fattori sociali ed economici, fattori legati alla relazione medico-paziente o alle caratteristiche del sistema sanitario, alle caratteristiche della malattia, alla complessità della terapia, fattori legati al paziente. Per migliorare l'aderenza dei pazienti alle terapie è necessario, quindi, intervenire su ciascuno di questi aspetti.

Il presente lavoro ha l'obiettivo di quantificare i costi associati alla non aderenza, e quindi di stimare i potenziali risparmi per il Servizio Sanitario Nazionale di interventi che la migliorino; in particolare è stato fatto un focus sulle condizioni croniche dell'insufficienza cardiaca, ipertensione e della dislipidemia.

MATERIALI E METODI

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura, analizzando i principali database elettronici: in particolare sono stati utilizzati Pubmed, Embase e la Cochrane Library, mentre per la ricerca della letteratura grigia è stato utilizzato Google Scholar. Le ricerche hanno preso in considerazione il periodo gennaio 2010 fino a marzo 2020.

Le strategie di ricerca della letteratura sono descritte in dettaglio nell'Allegato 1.

Nella selezione degli articoli di interesse sono stati inclusi gli articoli in lingua inglese o italiana riguardanti l'impatto economico della non aderenza alle terapie per l'ipertensione, per l'insufficienza cardiaca e per la dislipidemia, con particolare riferimento ai risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza; sono stati esclusi gli articoli che non avevano un focus su una delle tre patologie/condizioni suddette o che non presentavano una stima dei potenziali risparmi derivanti dalla migliore aderenza alle terapie.

Dopo aver esaminato i records identificati dalla ricerca bibliografica sulla base della lettura del titolo e dell'abstract, i full-text dei records potenzialmente rilevanti sono stati valutati per l'inclusione.

Sono stati inclusi nella descrizione finale gli studi che, dopo l'analisi dei full-text, hanno soddisfatto i criteri di inclusione ed esclusione predefiniti.

Gli studi esclusi in seguito all'analisi del full-text sono elencati insieme ai motivi di esclusione nell'Allegato 3. L'estrazione dei dati dagli studi inclusi è stata eseguita utilizzando un modulo standard precedentemente predisposto; i dati estratti riguardano:

- i riferimenti dello studio (primo autore, anno di pubblicazione e referenza bibliografica)
- il tipo di patologia/condizione clinica presa in considerazione (ipertensione, insufficienza cardiaca, dislipidemia)
- il tipo di studio con riferimento al suo disegno (revisione, studio di analisi economica, etc.)
- la misura considerata per valutare la non aderenza (es. Medication Possession Ratio - MPR; proportion of days covered - PDC) e i valori di cut-off

- le fonti informative utilizzate (database amministrativi, prescrizioni farmaceutiche, etc.)
- il tipo di costi (visite mediche, costi di ricovero, costi dei farmaci, costi totali) considerati
- la stima dei costi e dei risparmi potenziali ottenibili migliorando l'aderenza alle terapie.

RISULTATI

La revisione della letteratura ha inizialmente identificato 994 lavori potenzialmente eleggibili. Dopo la rimozione dei duplicati, 928 records sono stati esaminati per titolo e abstract e, di questi, 68 articoli sono stati analizzati in full-text per l'inclusione.

Alla fine del processo di selezione della letteratura sono stati inclusi 43 articoli [2-44] nell'analisi finale. Il processo di selezione della letteratura è illustrato nell'Allegato 2, mentre gli studi esclusi e i motivi di esclusione sono elencati nell'Allegato 3.

Le caratteristiche degli studi sono descritte nella Tabella 1. Gli articoli inclusi sono stati pubblicati tra il 2005 e il 2019. Venticinque studi (58%) sono stati condotti in USA, 7 (16%) in Europa, 2 (5%) in Canada, 2 (5%) in Asia, 1 in Australia e 1 in Sudafrica. La maggior parte degli studi (24/43; 56%) ha un disegno osservazionale retrospettivo; 8 (19%) studi sono analisi economiche; 5 (12%) revisioni sistematiche, di cui una con metanalisi; gli ultimi 6 studi sono revisioni della letteratura con analisi economica, uno studio cross-sectional, uno studio pre-post intervento, una survey, un trial randomizzato (RCT) e uno studio quasi-sperimentale.

Oltre a quelle oggetto della revisione sistematiche, gli studi riguardano anche altre patologie croniche (non considerate nel presente lavoro); in particolare: ipertensione 30 (70%), dislipidemia 15 (35%), insufficienza cardiaca 9 (21%), diabete 10 (23%), altre patologie 4 (9%). Diversi studi riguardano più di una patologia.

Per quanto riguarda le stime dei risparmi potenziali ottenibili con un miglioramento dell'aderenza, il 23% degli studi (10/43) li hanno stimati sulla base di dati presenti in letteratura o da flussi di dati cor-

renti; il 21% (9) ha usato modelli lineari generalizzati (GLM); il 19% (8) modelli di predizione /analisi multivariate; il 9% (4) un modello di Markov.

I vari studi reperiti hanno preso in considerazione un'ampia gamma di costi attribuibili alla non aderenza, peraltro calcolandoli in modi diversi.

Le misure più comunemente utilizzate per misurare i livelli di aderenza sono il Medication Possession Ratio (MPR) e il Proportion of Days Covered (PDC). La soglia di non aderenza alla prescrizione considerata è per lo più dell'80%. Alcuni studi hanno elaborato risultati per classi di aderenza, es. bassa <60%, moderata 60-79% e alta \geq 80%.

Gli studi reperiti utilizzano, nella maggior parte dei casi, come fonte quantitativa i database amministrativi (negli USA i cosiddetti "claims database", in particolare di Medicare e Medicaid).

Diversi studi hanno confrontato due o più interventi per il miglioramento dell'aderenza ed hanno stimato i risparmi potenziali per il Sistema Sanitario. Interventi (descritti nel seguito) confrontati con il trattamento standard sono stati il:

- Therapeutic drug monitoring (TDM)
- Community pharmacy-led intervention
- Value-based insurance design (VBID)
- Single pill combination (SPC)
- Calendar blister pack (CBP)
- la verifica dei livelli di aderenza tramite la liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS).

Diversi studi hanno confrontato gli outcome clinici con l'utilizzo delle risorse sanitarie e i relativi costi, per le diverse classi di aderenza.

I risultati degli studi sono sintetizzati nella Tabella 1 e descritti di seguito in dettaglio, seguendo l'ordine alfabetico.

Lo studio di Aubert 2010 (USA) [2] è stato condotto con l'obiettivo di valutare se l'aderenza alla terapia con statine durante i primi 2 anni fosse associata a minori tassi di ospedalizzazione e a minori costi medici diretti durante il terzo anno. Rispetto ai pazienti con bassa aderenza, per i pazienti aderenti, durante il terzo anno, si registrano un numero signifi-

cativamente inferiore di ricoveri (16% vs 19%) e costi medici diretti totali più bassi (stime aggiustate: 4.040 \$ vs 4.908 \$ annui per paziente; differenza -868 \$, $p < 0,01$ per entrambe le stime), escluso quello del costo della terapia con statine. Considerando i costi medici totali più i costi delle statine, la differenza si riduce a -382 \$ (USD, anno 2002).

Lo studio di Chapman 2010 (USA) [3] ha confrontato il rapporto costo-efficacia di diversi interventi volti a migliorare l'aderenza nella terapia antiipertensiva e ipolipemizzante, applicando un modello sviluppato precedentemente che considera il peso della non aderenza in tre diversi scenari (nessun trattamento, aderenza ideale, aderenza effettiva), a dati di letteratura relativi a studi che confrontano interventi per migliorare l'aderenza. L'auto-monitoraggio, l'utilizzo di promemoria e di materiale educativo, rispetto a nessun intervento per migliorare l'aderenza, hanno comportato un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) di 4.984 \$ per QALY guadagnato, di 22.406 \$ per evento cardiovascolare evitato e di 3.642 \$ per anno di vita guadagnato. Il Programma che prevede il coinvolgimento dei farmacisti/infermieri, rispetto all'auto-monitoraggio, ai promemoria e all'istruzione, ha comportato un ICER di 6.358 \$ per QALY guadagnato, 54.766 \$ per evento cardiovascolare evitato e 4.973 \$ per anno di vita guadagnato (USD, anno 2007).

Lo studio di Chung 2014 (Germania) [4] è stato condotto con l'obiettivo di determinare i benefici, i costi e il rapporto costo-efficacia della terapia ottimizzata per il monitoraggio della terapia farmacologica (TDM) come alternativa alla migliore terapia medica standard (BMT) in pazienti con ipertensione resistente ai farmaci. Nella fascia di età di 60 anni, il TDM ha guadagnato 1,07 QALY negli uomini e 0,97 QALY nelle donne a costi incrementali, rispettivamente, di 3.854 € e 3.922 €; l'ICER negli uomini risulta di 3.602 €/QALY, mentre nelle donne di 4.043 €/QALY (EUR, anno 2014). Assumendo una soglia di disponibilità a pagare di 35.000 € per QALY guadagnato, la probabilità che il TDM fosse costo-efficacia-

ce risulta $\geq 95\%$ in tutte le fasce di età da 30 a 90 anni.

L'obiettivo della revisione sistematica di Cutler 2018 [5] è quello di determinare l'impatto economico della non aderenza ai farmaci tra più gruppi di malattie e, in secondo luogo, di rivedere e valutare criticamente la letteratura per identificare i principali problemi metodologici che potrebbero spiegare le differenze tra i reports nel calcolo dei costi e nella classificazione della non aderenza. Cutler 2018 [4] riporta che il costo economico annuo della non aderenza, negli studi inclusi nella revisione, varia da 3.347 \$ a 19.472 \$ (USD, anno 2015). I costi non aggiustati per fattori di confondimento, come ad esempio le comorbidità, sono stati misurati in sei studi con i costi sanitari totali annui e/o i costi totali della non aderenza compresi tra 1.433 \$ e 8.377 \$.

La revisione considera 12 studi destinati a misurare l'impatto economico della non aderenza ai farmaci per le malattie cardiovascolari. Di questi, 9 studi [2, 9-11, 29, 30, 36, 44, 45] sono già stati identificati e descritti nel presente lavoro, uno studio [46] riguarda la fibrillazione atriale (patologia non considerata nel presente lavoro) e altri due studi (Rizzo 1997 [47] e Stroupe 2006 [48]) vengono descritti di seguito.

Lo studio di Rizzo 1997 (USA) [47] è stato condotto con l'obiettivo di studiare le variazioni nell'aderenza a quattro classi di agenti antiipertensivi (inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina - ACE, beta-bloccanti, calcio-antagonisti e diuretici) e i costi dell'assistenza sanitaria associabili a pazienti con vari gradi di aderenza. Il costo sanitario totale stimato è stato di 341 \$ pro capite nei soggetti con aderenza MPR $\geq 80\%$, di 694 \$ nei soggetti con aderenza MPR 30-79% e di 735 \$ nei soggetti con aderenza MPR $<30\%$ (USD, anno 1994).

L'obiettivo dello studio di Stroupe 2006 (USA) [48] è quello di determinare i tassi di somministrazione insufficiente (undersupply, MPR $<80\%$), adeguata e in eccesso (oversupply, MPR $>120\%$) di farmaci antiipertensivi, misurati mediante l'aderenza alle

prescrizioni farmaceutiche, sia tra pazienti con ipertensione complicata, che semplice; inoltre, vuole esaminare l'associazione tra aderenza e i costi di ospedalizzazione e assistenza sanitaria. I costi sanitari totali della non aderenza (undersupply e oversupply) sono risultati di 6.032,5 \$, i costi di ricovero 2.067 \$, i costi ambulatoriali 3.965 \$ e i costi dei farmaci 130 \$ (USD, anno 2002).

Lo studio di Cutler 2019 (Australia) [6] stima indirettamente il costo della non aderenza ai farmaci per l'ipertensione, la dislipidemia e la depressione in Australia, confrontando il costo prima e dopo un intervento che prevedeva il coinvolgimento delle farmacie territoriali. Il costo nazionale totale della non aderenza ai farmaci per l'ipertensione, la dislipidemia e la depressione prima dell'intervento risulta di 10,4 miliardi di \$ (AUD), pari a 517 \$ per adulto. In seguito all'intervento, il costo per adulto è diminuito di 95 \$, con un risparmio per il sistema sanitario australiano e per i pazienti di 1,9 miliardi \$ annui. In particolare, per quanto riguarda l'ipertensione, i costi della non aderenza risultano variare da 2.386 \$ a 13.493 \$; la stima conservativa, cioè basata sui valori più bassi riportati in letteratura, del risparmio pre-post intervento è di 368 milioni di \$, ma secondo gli autori potrebbe arrivare a 2.082 miliardi di \$, basandosi sui valori più alti trovati in letteratura. Per quanto riguarda la dislipidemia, i costi della non aderenza risultano variare da 8.125 \$ a 14.631 \$; la stima conservativa del risparmio pre-post intervento è di 1.151 miliardi di \$, con la possibilità di arrivare a 2.074 miliardi di \$ (AUD, anno 2018).

Lo studio di Dall 2013 (USA) [7] stima l'impatto del programma Medicare parte D e di un migliore utilizzo dei farmaci per l'insufficienza cardiaca congestizia in termini di risparmi per le spese mediche. Lo studio valuta che portando l'aderenza a PDC $\geq 80\%$ si risparmi 600 \$ per ciascun beneficiario Medicare, mentre i risparmi totali per tutti i beneficiari con insufficienza cardiaca siano di 2,2 mld. \$ (USD, anno 2012).

La revisione sistematica di Deshpande 2017 [8] è stata condotta con l'obiettivo di identificare e valutare studi tesi a misurare l'aderenza o la persistenza in terapia con statine, per riassumere i loro metodi, punti di forza e di debolezza e per sintetizzare le prove che collegano l'aderenza / persistenza con il rischio di eventi cardiovascolari. La revisione ha incluso 84 studi in un contesto di real-world che hanno riportato dati sull'aderenza o la persistenza alle statine. La maggior parte degli studi ha concluso che una buona aderenza/persistenza era associata alla riduzione degli eventi cardiovascolari e della mortalità. Tra gli studi inclusi, la revisione ha identificato 3 studi che valutano l'utilizzo dei servizi sanitari e i relativi costi associati ad una migliore aderenza alle statine: Pittman 2011 [30] (descritto successivamente), Wu 2011 [45] e Balu 2009 [49].

Lo studio di Wu 2011 [45] (USA) studia l'aderenza alle statine e valuta l'utilizzo dei servizi sanitari e dei costi associati nei pazienti con diabete di tipo 2, sulla base del database nazionale Medicaid. Lo studio riporta che i pazienti diabetici aderenti alle statine hanno mostrato minori rischi di ricovero (OR 0,80; IC 95% 0,64 - 0,97) e visite in urgenza (OR 0,71; IC 95% 0,52 - 0,81), una riduzione dei costi medici per tutte le cause del 15% ($p < 0,05$), nonché dei costi medici correlati all'iperlipidemia del 12% ($p < 0,05$). In particolare, i costi totali annui per paziente sono stati di 14.495 \$ per gli aderenti vs 17.807 \$ per i non aderenti, con una differenza di -3.312 \$ ($p = 0,028$); per i costi dei farmaci abbiamo 7.182 \$ (aderenti) vs 4.915 \$ (non aderenti), differenza +2.267 \$ ($p < 0,001$); per i costi medici 7.313 \$ (aderenti) vs 12.892 \$ (non aderenti), differenza -5.579 \$ ($p < 0,001$). I costi totali connessi all'iperlipidemia sono stati di 2.281 \$ per gli aderenti vs 2.789 \$ per i non aderenti, con una differenza di -508 \$ ($p = 0,257$); i costi delle statine sono stati di 1.136 \$ (aderenti) vs 489 \$ (non aderenti), differenza +647 \$ ($p < 0,001$); i costi medici 1.145 \$ (aderenti) vs 2.300 \$ (non aderenti), differenza -1.155 \$ ($p = 0,01$) (USD, anno 2005).

Lo studio di Balu 2009 [49] (USA) ha confrontato l'a-

derenza ai farmaci tra i pazienti con dislipidemia che iniziano una terapia con combinazione a dose fissa rispetto ad una terapia combinata multi-pillole e valutato l'associazione tra l'aderenza ottimale ($MPR \geq 80\%$) e l'utilizzo ottimale delle risorse sanitarie e dei costi associati alle malattie cardiovascolari. I pazienti con un'aderenza $\geq 80\%$ registrano una riduzione dell'8% dell'utilizzo annuo di risorse sanitarie attribuibile alle malattie cardiovascolari [incident rate ratio (IRR) 0,92 (IC 95%: 0,86-0,99); $p = 0,023$] e del 40% dei costi sanitari [IRR 0,60 (IC 95%: 0,43-0,85); $p = 0,003$] rispetto ai pazienti con un livello di aderenza non ottimale ($< 80\%$) (USD, anno 2008).

Lo studio di Dilokthornsakul 2012 (Thailandia) [9] aveva l'obiettivo di determinare gli effetti delle forniture di farmaci sui costi sanitari e sui ricoveri nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica in trattamento con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o bloccanti del recettore dell'angiotensina. Nell'articolo si stima che i costi totali annui dei pazienti con insufficiente somministrazione di farmaci (undersupply, $MPR < 80\%$) siano di 1.157 \$ pro capite (253.328 \$ per l'intera popolazione); i costi totali annui dei pazienti con eccesso di somministrazione (oversupply, $MPR > 120\%$) siano di 224 \$ pro capite (1.344 \$ per l'intera popolazione); e i costi totali annui dei pazienti con somministrazione adeguata siano invece di 480 \$ pro capite (80.654 \$ per l'intera popolazione). Rispetto al gruppo con fornitura adeguata, i gruppi undersupply e oversupply tendevano ad avere costi significativamente più elevati, una volta aggiustati per le covariate. In media, rispetto ai pazienti con fornitura adeguata, i pazienti appartenenti al gruppo di oversupply hanno sostenuto un costo aggiuntivo di 103 \$ (IC 95% 32,0-173,4), mentre il gruppo undersupply ha sostenuto un costo aggiuntivo di 49 \$ (IC 95% 31,8-66,0) (USD, anno 2004).

Lo studio di Dragomir 2010a (Canada) [10] è stato condotto con l'obiettivo di valutare l'impatto della bassa aderenza ai farmaci antiipertensivi sugli esiti cardiovascolari e sui relativi costi di ospeda-

lizzazione. La spesa media in eccesso relativa alla ospedalizzazione dei pazienti ricoverati con bassa aderenza è risultata di 3.574 CAD pro capite in un periodo di 3 anni (CAD, anno 2006). Sull'intera coorte, un paziente con bassa aderenza costa in media 1.354 CAD in più rispetto a un paziente con un livello di aderenza elevato. Nell'intera popolazione con bassa aderenza (n=18.679) i costi totali attesi (evitabili) attribuibili alla bassa aderenza risultano di 25,291 mil. di CAD, mentre nella popolazione con alta aderenza (n=38.217) i risparmi totali attribuibili all'alta aderenza (intendendo quelli in cui si incorrerebbe in caso di non aderenza) risultano di 51,746 mil. di CAD.

Lo studio di Dragomir 2010b (Canada) [11] è stato condotto con l'obiettivo di valutare l'impatto della bassa aderenza alle statine sugli esiti clinici e sui costi sanitari diretti. I costi medi di ricovero in eccesso dovuti alla bassa aderenza fra i pazienti erano di 1.064 CAD pro capite in un periodo di 3 anni (CAD, anno 2005). Per l'intera coorte analizzata, un paziente con bassa aderenza si stima costi in media 359 CAD in più rispetto a un paziente con un livello di aderenza elevato. Nell'intera popolazione con bassa aderenza (n= 26.585) i costi totali attesi attribuibili alla bassa aderenza risultano di 9,544 milioni di CAD, tale per cui nella popolazione con alta aderenza (n= 28.549) si determinano risparmi totali di 10,249 milioni di CAD.

Lo studio di Elliott 2017 (Regno Unito) [12] valuta l'efficacia dell'English community pharmacy New Medicine Service (NMS) rispetto alla normale pratica, combinando gli effetti in termini di miglioramento dell'aderenza e di costi di intervento. Nei pazienti ipertesi in terapia con amlodipina e ramipril, il NMS confrontato con la normale pratica clinica registra un ICER medio di -115 £ (£, anno 2014), con una probabilità del 93% di risultare costo-efficace con una disponibilità a pagare di 20.000 £ per QALY.

Lo studio di Esposito 2009 (USA) [13] esamina l'associazione tra l'aderenza ai farmaci e l'utilizzo dei

servizi sanitari, e con i relativi costi, tra i beneficiari di Medicaid con insufficienza cardiaca congestizia. Le differenze tra i costi dei pazienti aderenti e non aderenti risultano, sui costi totali, farmaci inclusi, di - 5.910 \$ (-23%); escludendo i farmaci di - 6.763 \$ (-29%) essendoci un incremento del costo dei farmaci di +1.194 \$ (+51%); la differenza di costo nei pazienti ricoverati è di -2.877 \$ (-27%), quello dei pazienti ambulatoriali di -1.501 \$ (-16%) (USD, anni 1998-1999).

Lo studio di Gaziano 2014 (Sudafrica) [14] è stato condotto con l'obiettivo di determinare se sia economicamente conveniente formare gli operatori sanitari della comunità (CHW) sull'ipertensione, al fine di migliorare l'aderenza ai farmaci. La formazione dei CHW, rispetto alla normale pratica clinica, ha mostrato un costo incrementale annuo di +6,56 \$, un DALY incrementale evitato di 0,0205, una costo-efficacia (\$/DALY) di 152,05 e un ICER di 320 \$/DALY evitato (USD, anno 2012).

Lo studio di Gibson 2011 [15] (USA) valuta l'efficacia della progettazione assicurativa basata sul valore value-based insurance design - VBID), in uno studio osservazionale retrospettivo sui dipendenti di una grande azienda farmaceutica. Nel confronto tra VBID e gruppo di controllo, per l'utilizzo dei farmaci per le patologie cardiovascolari, nel secondo anno si registra una spesa sanitaria media inferiore di 2.122 \$ nel gruppo VBID che ha mostrato una maggiore aderenza rispetto al gruppo di controllo, e nel terzo anno una spesa inferiore del gruppo VBID di 3.722 \$ (USD, anno 2007).

La revisione sistematica di Gourzoulidis 2017 [16] si è proposta di determinare l'associazione tra partecipazione, aderenza ai farmaci e outcome clinici nei pazienti con insufficienza cardiaca (HF) e diabete mellito (DM). Tra gli studi inclusi nella revisione, 4 studi [11, 13, 20, 36] hanno riguardato l'insufficienza cardiaca e analizzato l'impatto economico dell'aderenza ai farmaci e sono stati descritti separatamente nel presente lavoro.

Lo studio di Kockaya 2011 [17] (USA) valuta il costo diretto dei pazienti non aderenti ai farmaci per l'ipertensione nel sistema sanitario americano. Lo studio ha stimato la riduzione dei costi in uno scenario in cui i pazienti fossero aderenti al 100% alla terapia farmacologica per l'ipertensione: la riduzione dei costi per la riduzione dell'ictus ammonterebbe a 12 miliardi \$; quelli per la riduzione dell'attacco cardiaco a 14.4 miliardi \$; quelli per la riduzione delle patologie renali 5.9 miliardi \$; per la riduzione dell'insufficienza cardiaca 43 miliardi \$; in totale i costi totali si ridurrebbero di 72 miliardi \$ (USD, anni 2007-2010).

Lo studio di Kymes 2016 [18] (USA) esamina l'eterogeneità nei livelli di aderenza in relazione alla comorbidità, e i potenziali risparmi nella spesa sanitaria in seguito ai cambiamenti nei livelli. I risparmi stimati annui per i pazienti che da non aderenti diventano aderenti risultano di 766 \$ per l'ipertensione e di 26 \$ per l'ipercolesterolemia. Per quanto riguarda la presenza di comorbidità, nei pazienti con ulteriori 1-2 condizioni morbili, i risparmi stimati sono di 124 \$ per l'ipertensione, mentre per l'ipercolesterolemia è stata riscontrata una spesa aggiuntiva di 365 \$; per i pazienti con ≥ 3 condizioni si è stimato un risparmio di 4.423 \$ per l'ipertensione e di 2.081 \$ per l'ipercolesterolemia (USD, anno 2013).

Lo studio di Lloyd 2019 [19] (USA) applica un approccio quantitativo per ottenere stime a livello di popolazione dell'impatto della non aderenza ai farmaci tra i beneficiari Medicare con condizioni croniche (diabete, insufficienza cardiaca, ipertensione e iperlipidemia). Lo studio riporta che, aumentando l'aderenza, i risparmi annui stimati per persona sarebbero di 7.893 \$ per l'insufficienza cardiaca, 5.824 \$ per l'ipertensione e 1.847 \$ per la dislipidemia. I costi sanitari annui totali evitabili relativi alla non aderenza ai farmaci tra i beneficiari di Medicare fee-for-service (FFS) sarebbero di 5,6 miliardi di \$ per l'insufficienza cardiaca, 13,7 miliardi di \$ per l'ipertensione e di 5,1 miliardi di \$ per la dislipidemia (USD, anno 2013).

Lo studio di Lopert 2012 [20] (USA) misura l'utilizzo e l'aderenza ai farmaci per l'insufficienza cardiaca e valuta se una migliore aderenza sia associata a una spesa Medicare inferiore. Lo studio riporta che con il 10% di aumento nel numero medio di pillole giornaliere assunte, le stime non aggiustate dei risparmi annui sono di 508 \$ per gli ACE-inibitori o ARB, 608 \$ per i beta-bloccanti, 1.244 \$ per i glicosidi cardiaci, mentre per i diuretici è stato osservato un aumento della spesa di 250 \$. Le stime aggiustate, cioè che tenevano in considerazione come covariate le caratteristiche di base dei pazienti (es. stato generale di salute, indice di massa corporea, presenza di comorbidità, etc.), mostrano un risparmio di 390 \$ per gli ACE-inibitori o ARB, 510 \$ per i beta-bloccanti, 923 \$ per i glicosidi cardiaci e 13 \$ per i diuretici (USD, anno 2006).

Lo studio di Machnicki 2015 [21] (USA) è stato condotto con l'obiettivo di determinare se la terapia per l'ipertensione in combinazione di amlodipina / valsartan / idroclorotiazide in singola pillola (SPC) sia associata a una migliore persistenza, aderenza e riduzione dell'utilizzo e dei costi sanitari rispetto alla corrispondente combinazione libera (FC). I risultati dello studio hanno mostrato un risparmio annuo per paziente della SPC rispetto alla FC di 190 \$ (-5,5%) sui costi di ricovero per tutte le cause, 65 \$ (-41,4%) sui costi di ricovero per ipertensione, 119 \$ (-21,6%) sui costi per visite di emergenza (tutte le cause), 25 \$ (-14,2%) sui costi per visite di emergenza (per ipertensione), 212 \$ (-2,8%) sui costi ambulatoriali (tutte le cause), 83 \$ (-7,1%) sui costi ambulatoriali (per ipertensione), 521 \$ (-4,5%) sui costi medici (tutte le cause), 174 \$ (-11,6%) sui costi medici (per ipertensione), 507 \$ (-3,1%) sui costi totali sanitari (tutte le cause), ed un aumento di 15 \$ (+0,3%) per i costi per le prescrizioni farmaceutiche (tutte le cause) (USD, anni 2008-2012).

Lo studio di Malesker 2010 [22] (USA) ha confrontato gli esiti clinici ed economici associati all'uso di amlodipina / valsartan in singola pillola (SPC) rispetto alla terapia convenzionale in pazienti ipertesi

che non rispondono alla monoterapia iniziale con un bloccante dei canali del calcio diidropiridinico (DHP-CCB) o un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB). Lo studio ha mostrato che la SPC rispetto alla terapia standard comporta nel periodo di follow-up, di 6 mesi, una riduzione dei costi per le visite mediche di 761 \$, degli ECG di 39 \$, di test di laboratorio di 68 \$, un aumento del costo dei farmaci di 112 \$ e una riduzione dei costi sanitari totali di 756 \$ (USD, anno 2009).

Lo studio di Mennini 2015 [23] (Italia) è stato condotto con l'obiettivo di stimare i costi relativi all'ipertensione e l'impatto economico di un'aumentata aderenza alla terapia antiipertensiva in cinque paesi europei (Italia, Germania, Francia, Spagna e Inghilterra). Lo studio ha stimato che, aumentando al 70% l'aderenza al trattamento in tutti i Paesi, sarebbe possibile ridurre i costi sanitari diretti per l'ipertensione di circa 332 mil. € (IC 95%: da -319 a -346 euro) in 10 anni, con 82.235 eventi cardiovascolari in meno (24.058 in Italia, 7.870 in Germania, 18.870 in Spagna, 24.855 in Francia e 6.553 in Inghilterra). Per quanto riguarda i risparmi potenziali nei singoli Paesi, gli autori stimano che, in virtù di un aumento dell'aderenza al 70%, possano essere ottenuti risparmi nei 5 Paesi considerati (valori espressi come milioni di € risparmiati in 10 anni), pari a: Italia 94,955 €, Germania 26,718 €, Francia 93,640 €, Spagna 80,871, Inghilterra 36,184 (EUR, anno 2011).

Lo studio di Musich 2015 [24] (USA) valuta l'aderenza ai farmaci, l'utilizzo dei servizi sanitari e le spese mediche e farmaceutiche associate ad un programma VBIID e di educazione sanitaria per il diabete e l'ipertensione attuati da un grande datore di lavoro. Rispetto al gruppo di controllo, i pazienti con ipertensione che si sono sottoposti al programma hanno mostrato una maggiore aderenza e maggiori spese sanitarie che, in base al tipo di analisi statistica utilizzata (stime aggiustate e non aggiustate), variano dal 12% al 14% (MPR) e dai 70 \$ ai 76 \$ mensili per paziente, rispettivamente (USD, anno 2013).

La revisione sistematica di Njie 2015 [25] ha l'obiettivo di esaminare l'efficacia, in termini di miglioramento dell'aderenza e degli outcome clinici, legati alla riduzione dei costi out-of-pocket (ROPC) per i pazienti con ipertensione e iperlipidemia. La revisione include 18 studi nell'analisi, mostrando che gli interventi ROPC hanno portato ad una maggiore aderenza ai farmaci di una media del 3%; la percentuale di pazienti che ha raggiunto l'80% di aderenza ai farmaci è aumentata del 5%. La revisione inoltre include 9 studi che analizzano i costi di intervento, i costi sanitari e i benefici netti dei costi out-of-pocket per i farmaci per l'ipertensione e la dislipidemia. Tutti i 9 studi hanno riportato i costi out-of-pocket per paziente per anno, con una mediana di 172 \$ (range interquartile 70-529 \$); 7 studi hanno riportato i costi sanitari per paziente per anno con una mediana di -127 \$ (range interquartile: da -632 \$ a -18 \$); tre studi hanno riportato il beneficio netto per paziente per anno, di cui 2 studi hanno riscontrato che il costo dell'intervento ha superato i costi sanitari evitati di 337 \$ e 90 \$ per paziente all'anno, rispettivamente, e il terzo ha riscontrato che l'intervento era costo-neutrale (USD, anni variabili tra gli studi inclusi).

Lo studio di Panjabi 2013 [26] (USA) valuta l'impatto della complessità dei trattamenti farmacologici antiipertensivi sull'aderenza e sugli esiti clinici ed economici nei pazienti con ipertensione, che ricevono una tripla combinazione di farmaci. Lo studio ha mostrato che i pazienti che assumevano due pillole, rispetto ai pazienti che assumevano 3 pillole, avevano maggiori probabilità di essere aderenti e meno probabilità di interrompere il trattamento in tutte le coorti. Delle tre classi di farmaci considerate (ACE-inibitori, bloccanti del recettore per l'angiotensina, beta-bloccanti), solo i beta-bloccanti hanno fatto registrare una riduzione dei costi complessivi per tutte le cause nel gruppo con un regime di 2 pillole rispetto al gruppo con un regime di 3 pillole (cost ratio 0,86; p=0,019). Anche per quanto riguarda i costi sanitari attribuibili all'ipertensione, i beta-bloccanti con regime di 2 pillole hanno mo-

strato una riduzione statisticamente significativa dei costi rispetto al regime di 3 pillole (cost ratio 0.74; $p < 0,01$) (USD, anno 2009).

Lo studio di Patterson 2016 [27] (USA) valuta il rapporto costi-benefici della sincronizzazione farmacologica su appuntamento (ABMS), offerta nelle farmacie comunitarie per i pazienti che assumono farmaci cronici per prevenire esiti negativi associati a iperlipidemia, ipertensione e diabete. Lo studio ha valutato i costi medici e farmaceutici per i pazienti con ipertensione e iperlipidemia con vari livelli di aderenza. Per l'ipertensione, i costi medici dei pazienti non aderenti variavano da 8.716 \$ (PDC 0-20%) a 9.462 \$ (PDC 61-80%), rispetto agli 8.949 \$ dei pazienti aderenti (PDC 81-100%), mentre i costi dei farmaci aumentavano con l'aumentare dell'aderenza (dai 45 \$ dei pazienti meno aderenti ai 249 \$ dei pazienti più aderenti). Per l'iperlipidemia, i costi medici dei pazienti non aderenti variavano da 12.245 \$ (PDC 0-20%) a 8.879 \$ (PDC 61-80%), rispetto agli 5.617 \$ dei pazienti aderenti (PDC 81-100%), mentre i costi dei farmaci aumentavano con l'aumentare dell'aderenza (dai 104 \$ dei pazienti meno aderenti ai 571 \$ dei pazienti più aderenti). Gli autori registrano un risparmio per ogni dollaro aggiuntivo speso in farmaci di 1,25 \$ per i tiazidici, 10,77 \$ per le statine, 1,72 \$ per gli ACE-inibitori / ARB, 3,53 \$ per i beta-bloccanti e 3,13 \$ per i calcio-antagonisti diidropiridinici (USD, anno 2015).

Lo studio di Pesa 2012 [28] (USA) valuta l'impatto della compartecipazione ai costi per i farmaci antiipertensivi da parte dei pazienti, sull'aderenza, l'utilizzo dei servizi sanitari e le relative spese dei pazienti con differenti livelli di comorbidità. Lo studio ha mostrato che per ogni aumento di 1 \$ della compartecipazione ai costi, l'aderenza misurata tramite il PDC è diminuita di 1,1 giorni ($p < 0,001$). Inoltre, tramite modelli predittivi, lo studio ha evidenziato che con l'aumento di 1 giorno del numero totale di giorni aderenti ai farmaci antiipertensivi ci sarebbe una riduzione dello 0,13% dei costi medici totali (USD, anni 2007-2008).

Lo studio di Pittman 2010 [29] (USA) è stato condotto con l'obiettivo di valutare la relazione tra aderenza ai farmaci antiipertensivi e successivi ricoveri, visite al pronto soccorso (ED) e costi sanitari. Lo studio ha mostrato che secondo le stime non aggiustate effettuate, i costi sanitari medi totali sono più bassi nei pazienti con aderenza alta (7.261 \$), che nei pazienti con aderenza moderata (7.530 \$) o bassa (7.370 \$). Le stime aggiustate hanno evidenziato dei costi ancora inferiori per i pazienti con alta aderenza (7.182 \$) rispetto ai pazienti con aderenza moderata (7.560 \$) o bassa (7.995 \$) (USD, anno 2008).

Un ulteriore studio di Pittman 2011 [30] (USA) ha valutato l'aderenza alle statine a 12 mesi, per determinare l'incidenza sui costi sanitari e sui ricoveri cardiovascolari nei 18 mesi successivi. Lo studio ha evidenziato che i costi sanitari totali per tutte le cause nei pazienti con alta aderenza (10.198 \$) risultano inferiori ai costi dei pazienti con aderenza moderata (10.609 \$) o con bassa aderenza (11.102 \$) (USD, anno 2009).

Lo studio di Pringle 2014 [31] (USA) affronta il Pennsylvania Project, uno studio dimostrativo su larga scala nelle farmacie territoriali, che ha valutato l'impatto di un intervento basato sull'aderenza a cinque classi di farmaci per le patologie croniche. Lo studio ha mostrato nel gruppo di intervento un aumento dell'aderenza e una riduzione statisticamente significativa della spesa sanitaria annua per i pazienti che assumono statine (-241 \$) e farmaci per il diabete orale (-341 \$), mentre c'erano differenze non significative per i calcio-antagonisti (+21 \$), i beta-bloccanti (-19 \$) e per gli antagonisti del sistema dell'angiotensina renina (-91 \$) (USD, anni 2010 e 2011).

Lo studio di Roebuck 2011 [32] (USA) esamina la relazione tra aderenza ai farmaci e l'uso e il costo dei servizi sanitari nei pazienti che presentano una o più delle seguenti quattro condizioni croniche: insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, diabete

e dislipidemia. Nei pazienti aderenti rispetto ai non aderenti si è osservata una riduzione delle spese mediche (insufficienza cardiaca - 8,881 \$, ipertensione - 4.337 \$, dislipidemia - 1.860 \$), un aumento delle spese farmaceutiche (insufficienza cardiaca + 1.058 \$, ipertensione + 429 \$, dislipidemia + 601 \$) e una riduzione delle spese sanitarie totali (insufficienza cardiaca -7.823 \$, ipertensione - 3.908 \$, dislipidemia - 1.258 \$). I rapporti costi-benefici, inteso come il rapporto tra la diminuzione delle spese mediche e l'aumento dei costi dei farmaci, erano di 8,4/1 per l'insufficienza cardiaca, di 10,1/1 per l'ipertensione e di 3,1/1 per la dislipidemia (USD, anni 2005-2008).

Lo studio di Schäfer 2013 [33] (Svizzera) confronta la terapia per l'ipertensione con combinazione in pillola singola (SPC) rispetto alla doppia combinazione libera (DFC) e valuta le differenze nell'aderenza e nei costi sanitari. Lo studio ha stimato che la terapia con combinazione SPC, rispetto alla combinazione DFC, produrrebbe dei risparmi potenziali annui di 604.607 CHF (franchi svizzeri) dovuti ad una migliore aderenza nella popolazione dello studio (3.489 persone), con una proiezione di un risparmio nell'intera popolazione svizzera (221.500 pazienti) di 38.383.000 CHF (CHF, anno 2012).

La revisione sistematica e metanalisi di Sherrill 2011 [34] ha confrontato i costi sanitari, l'aderenza e la persistenza tra gruppi di pazienti che assumono antiipertensivi come combinazioni in pillola singola (SPC) rispetto a componenti a libera equivalenza (FEC). La revisione ha incluso 12 studi osservazionali che confrontano le due combinazioni terapeutiche (SPC vs FEC). Una metanalisi di 4 studi ha mostrato una riduzione media dei costi sanitari totali annui di -2.039 \$ attribuibile alla SPC. Una metanalisi di 3 studi ha mostrato una riduzione media dei costi sanitari annui dovuti all'ipertensione / malattie cardiovascolari di -710 \$ per la SPC. La metanalisi di tutti i 7 studi ha mostrato una riduzione totale dei costi annui di -1.357 \$ per la SPC. Infine, una metanalisi di 6 studi ha mostrato dei costi farmaceutici ridotti per

la SPC di -335 \$ (USD, anno 2009). Tutte le metanalisi hanno, però, evidenziato un'alta eterogeneità degli studi.

Lo studio di Sicras-Mainar 2018 [35] (Spagna) è stato condotto con l'obiettivo di fornire prove di real-world evidence della persistenza e dell'aderenza al trattamento e delle loro conseguenze sugli esiti sanitari dei pazienti e sui costi delle statine generiche rispetto a quelle di marca normalmente utilizzate per trattare i livelli elevati di colesterolo. Lo studio ha mostrato che sia la persistenza (Hazard Ratio aggiustato 0,86; IC 95% 0,82-0,91) che l'aderenza (MPR 61,5% vs 65,1%; $p < 0,001$) erano inferiori per i farmaci generici rispetto ai farmaci di marca. Lo studio ha inoltre evidenziato che il costo sanitario medio aggiustato per paziente era più elevato con le statine generiche rispetto a quelle di marca: 9.118 € rispetto a 7.980 € (differenza aggiustata: 1.137 €, $p < 0,001$). Anche i costi totali sono risultati maggiori nel gruppo statine generiche: 11.574 € rispetto a 12.978 €; differenza: - 1404 € ($p = 0,001$) nei 60 mesi di follow-up (EUR, anno 2016).

Lo studio di Sokol 2005 [36] (USA) ha valutato l'impatto dell'aderenza ai farmaci sull'utilizzo dei servizi sanitari e sui costi di 4 condizioni croniche che sono i principali fattori di spesa farmaceutica: diabete, ipertensione, ipercolesterolemia e insufficienza congestizia. Per l'ipertensione, i costi medici correlati alle patologie dei pazienti con alta aderenza (80-100%) erano più bassi (4.383 \$) dei costi dei pazienti con livelli di aderenza minori, anche se una differenza statisticamente significativa è stata osservata solo nei confronti del gruppo con aderenza 20-39% (5.973 \$), mentre i costi dei farmaci aumentavano con l'aumentare dell'aderenza. Anche per l'ipercolesterolemia è stato osservato un trend simile, con costi medici ridotti in modo statisticamente significativo per i pazienti più aderenti rispetto a tutte le altre classi di aderenza, tranne la classe 40-59%, e costi farmaceutici crescenti col crescere dell'aderenza. Per l'insufficienza cardiaca non sono state osservate differenze statisticamente significative

dei costi al variare dell'aderenza (USD, anno 1998).

Lo studio di Stuart 2013 [37] (USA) ha analizzato un ampio campione casuale di iscritti a Medicare Parte D con diabete, insufficienza cardiaca e BPCO, per verificare se la scarsa aderenza ai farmaci raccomandati fosse associata a costi più elevati. Tra gli utilizzatori di beta-bloccanti con insufficienza cardiaca, i costi mensili in eccesso, associati a scarsa aderenza ai farmaci, risultano significativamente più alti nei pazienti utilizzatori regolari ma con livelli di aderenza più bassi (range dei costi in eccesso: 399-639 \$) e nei pazienti utilizzatori occasionali (range dei costi in eccesso: 396-840 \$), rispetto ai pazienti costantemente aderenti (USD, anni 2006-2008).

Lo studio di Summaria 2013 [38] (Italia) è stato condotto con l'obiettivo di valutare il costo della mancanza di persistenza alla terapia con statine, insieme all'identificazione e alla stima dei costi di scarsa aderenza. La stima dei costi farmaceutici per livello di aderenza ha mostrato che 1.137 € pro capite sono stati spesi per gli utilizzatori non occasionali con alta aderenza (n=172), 491 € pro capite per gli utilizzatori non occasionali con bassa aderenza (n=116) e 70 € pro capite per gli utilizzatori occasionali (n=40). La spesa farmaceutica per i pazienti con bassa aderenza o utilizzatori occasionali viene però considerata una perdita economica, in quanto questi pazienti non raggiungono l'aderenza necessaria per ottenere gli esiti clinici desiderati (EUR, anni 2005-2008).

Lo studio randomizzato di Tan 2017 [39] (Malaysia) ha valutato l'efficacia e i costi di un intervento di confezionamento in blister con calendario utilizzato per migliorare l'aderenza ai farmaci. Lo studio ha mostrato che nel gruppo con il blister a calendario si è registrata una riduzione media totale dei costi di -516 MYR (Malaysian Ringgit) per paziente, corrispondenti a circa -124 \$ (USD, anno 2015), rispetto al gruppo di controllo.

Lo studio di van Schoonhoven 2018 [40] (Regno Unito) valuta la costo-efficacia dell'esecuzione di analisi di cromatografia liquida con spettrometria di massa tandem (LC-MS/MS) per monitorare e migliorare l'aderenza nei pazienti con ipertensione. Lo studio ha confrontato la verifica dell'aderenza tramite la LC-MS/MS, effettuata sulle urine, e la successiva discussione dei risultati coi pazienti rispetto alla corrente pratica clinica. Il caso di studio era rappresentato da uomini di 65 anni. Lo studio ha stimato che i pazienti nel gruppo di intervento guadagnerebbero 0,020 QALYs (Quality Adjusted Life Years), con un risparmio di 495 £, suggerendo che l'intervento è dominante rispetto alle cure standard. L'analisi di sensibilità probabilistica, supponendo una soglia di willingness to pay di 20.000 £ per QALY, ha stimato che il test LC-MS/MS è stato costo-efficace nel 95,4% delle iterazioni (GBP, anni 2015-2016).

Lo studio di Yang 2010 [41] (USA) confronta l'aderenza, la persistenza, l'utilizzo delle risorse sanitarie e i costi associati alle terapie di combinazione a pillola singola (SPC) rispetto alle terapie a combinazione libera (FC) tra i pazienti adulti con ipertensione. Sono state valutate le terapie di combinazione con bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB) + bloccante dei canali del calcio, ARB + idroclorotiazide e inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina + idroclorotiazide. Rispetto al gruppo con FC, i pazienti con SPC hanno mostrato una maggiore aderenza e riduzioni statisticamente significative dei costi medici per tutte le cause di -208 \$ (IC 95%: -302 \$, -114 \$), ma con maggiori costi dei farmaci per l'ipertensione di 53 \$ (IC 95%: 51 \$, 55 \$) (USD, anno 2008).

Un ulteriore studio di Yang 2011 [42] (USA) ha valutato la relazione tra il livello di compartecipazione farmaceutica, e la persistenza e l'utilizzo dei servizi sanitari, nonché i costi, per pazienti adulti ipertesi sottoposti a terapia a pillola singola (SPC). Lo studio ha mostrato che la non persistenza è risultata associata nei 3 mesi di follow-up ad aumenti significativi del costo dei servizi medici per tutte le cause di 277 \$ (IC 95%: 225 \$, 329 \$), ma con minori costi dei

farmaci di - 81 \$ (IC 95%: - 85 \$, - 76 \$) (USD, anno 2008).

Lo studio di Yang 2016 [43] (USA) ha valutato, tra i beneficiari di Medicaid, l'impatto dell'aderenza ai farmaci antipertensivi sull'incidenza di eventi cardiovascolari acuti (CVD) e sui costi associati. Combinando i costi relativi a malattie cardiovascolari, i costi per tutte le cause e i costi per visite di emergenza e ricoveri, i 3 gruppi di aderenza hanno fatto registrare costi totali aggiustati correlati alle malattie cardiovascolari simili (1091 \$, 1083 \$ e 1007 \$ per paziente all'anno per aderenza bassa, moderata e alta; $p < 0,01$). I costi aggiustati per tutte le cause per i pazienti con aderenza bassa, moderata e alta sono stati rispettivamente di 5.697 \$, 4.997 \$ e 5.154 \$ ($p < 0,01$) (USD, anno 2011).

Lo studio di Zhao 2014 [44] (USA) valuta le associazioni tra livello di aderenza, i costi dell'assistenza sanitaria, i ricoveri ospedalieri e le visite al pronto soccorso (ER) dopo un anno di terapia con statine. Lo studio ha mostrato che, l'anno successivo alla data indice, i costi sanitari totali medi per livello di aderenza erano superiori nei pazienti con aderenza maggiore (MPR 40-100%: range 5.713 \$ - 6.536 \$) rispetto al gruppo con l'aderenza minore (MPR <40%: 5.249 \$). Il modello lineare generalizzato ha mostrato che tutti i rapporti tra i costi sanitari (tra tutte le fasce di aderenza tranne la fascia 70-79%) erano > 1 e statisticamente significativi rispetto al gruppo di riferimento con MPR <40%, suggerendo che quei gruppi avevano costi sanitari più elevati rispetto al gruppo di riferimento con il livello di aderenza più basso (USD, anni 2008-2011).

Tabella 1. Caratteristiche degli studi inclusi

PRIMO AUTORE, ANNO	DISEGNO DI STUDIO	TIPO DI FARMACI / CONDIZIONE CLINICA	PAESI	TIPO DI MODELLO ECONOMICO	LIVELLO DI ADERENZA IPOTIZZATO	STIMA DEI COSTI E DEI RISPARMI POTENZIALI VALUTA, ANNO
Aubert 2010 [2]	Studio osservazionale retrospettivo	Statine	USA	Generalized linear model	MPR \geq 80%	<p>Aderenti vs non aderenti</p> <ul style="list-style-type: none"> Costi medici totali (per paziente per anno): 4.040 \$ (IC 95%, 3.601 \$ - 4.478 \$) vs 4.908 \$ (IC 95%, 4.594 \$ - 5.222 \$); differenza -868 \$ ($p < 0,01$); Costi medici totali + costi farmaci: 4.909 \$ (IC 95%, 4.470 \$ - 5.347 \$) vs 5.290 \$ (IC 95%, 4.976 \$ - 5.604 \$); differenza -382 \$ ($p < 0,01$). <p>Valuta: USD 2002.</p>
Chapman 2010 [3]	Revisione letteratura e analisi economica	Farmaci antipertensivi e ipolipemizzanti	USA	Analisi di costo-efficacia [Incremental cost-effectiveness ratio (ICER)]	PDC \geq 80%	<ul style="list-style-type: none"> Nessun intervento di aderenza: costi 17.325 \$. L'auto-monitoraggio, i promemoria e il materiale educativo comportano costi sanitari totali di 17.520 \$ e, rispetto a nessun intervento di aderenza, hanno avuto un rapporto costo-efficacia incrementale (ICER) di 4.984 \$ per QALY guadagnato, di 22.406 \$ per evento cardiovascolare evitato e di 3.642 \$ per anno di vita guadagnato. Il Programma che prevede il coinvolgimento dei farmacisti / infermieri ha sostenuto costi sanitari complessivi di 17.896 \$ e, rispetto all'auto-monitoraggio, ai promemoria e all'istruzione, ha ottenuto un ICER di 6.358 \$ per QALY guadagnato, 54.766 \$ per evento cardiovascolare evitato e 4.973 \$ per anno di vita guadagnato. <p>Valuta: USD 2007.</p>
Chung 2014 [4]	Analisi economica	Ipertensione resistente	Germania	Markov model	Non definito	<p>Monitoraggio della terapia farmacologica (TDM) vs migliore terapia medica (BTM)</p> <ul style="list-style-type: none"> Uomini, 60 anni: 1.07 QALYs; costo aggiuntivo 3.854 €; ICER 3.602 €/QA LY. Donne, 60 anni: 0.97 QALYs, costo aggiuntivo 3.922 €; ICER 4.043 €/QALY. <p>Valuta: EUR 2013.</p>

PRIMO AUTORE, ANNO	DISEGNO DI STUDIO	TIPO DI FARMACI / CONDIZIONE CLINICA	PAESI	TIPO DI MODELLO ECONOMICO	LIVELLO DI ADERENZA IPOTIZZATO	STIMA DEI COSTI E DEI RISPARMI POTENZIALI VALUTA, ANNO
Cutler 2018 [5]	Revisione sistematica	Patologie cardiovascolari, salute mentale, diabete, osteoporosi, malattie respiratorie, epilessia, HIV/AIDS, Parkinson, neoplasie, dipendenze	-	-	Variabile tra gli studi inclusi	<p>Patologie cardiovascolari: 12 studi inclusi valutano i costi della non aderenza. Dei 12 studi, 9 studi [2, 9-11, 29, 30, 36, 44, 45] sono già descritti nel presente lavoro, uno studio riguarda la fibrillazione atriale [46], e i rimanenti 2 studi vengono descritti di seguito:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rizzo 1997 [47]: Costo totale della non aderenza (tutte le cause): aderenza MPR \geq 80%: 341 \$; aderenza MPR 30-79%: 694 \$; aderenza MPR <30%: 735 \$ (USD 1994). Stroupe 2006 [48]: Costi sanitari totali della non aderenza (undersupply MPR<80%; oversupply MPR>120%): 6.032,5 \$; Costi di ricovero: 2.067 \$; Costi ambulatoriali: 3.965 \$; Costi farmaci: 130 \$ (USD 2002).
Cutler 2019 [6]	Studio osservazionale retrospettivo con un'analisi dei costi della non aderenza per il Servizio Sanitario australiano	Iperensione, dislipidemia, depressione	Australia	Stima dei costi della non aderenza a livello nazionale basata su dati presenti in letteratura	PDC \geq 80%	<p>Lo studio fa una stima dei costi pre- e post- intervento basato sul coinvolgimento delle farmacie territoriali.</p> <ul style="list-style-type: none"> Iperensione: costi della non aderenza (range 2.386-13.493 \$AUD). Stima conservativa del risparmio pre-post intervento: 368.174.975 \$. Stima radicale: 2.082.055.716 \$. Dislipidemia: costi della non aderenza (range 8.125-14.631 \$). Stima conservativa del risparmio pre-post intervento: 1.151.893.145 \$. Stima radicale: 2.074.258.290 \$. <p>Valuta: AUD 2018.</p>
Dall 2013 [7]	Analisi economica	Insufficienza cardiaca	USA	Modello di simulazione basato su dati presenti in letteratura	PDC \geq 80%	<ul style="list-style-type: none"> Risparmi totali migliorando l'aderenza a PDC \geq 80%: Risparmi per ciascun beneficiario con insufficienza cardiaca: 600 \$; Risparmi totali: 2,2 mld. \$. Spese Medicare: Risparmi per ciascun beneficiario con insufficienza cardiaca: 528 \$; Risparmi totali: 1,9 mld. \$. Spese di Terze Parti e out-of-pocket: Risparmi per ciascun beneficiario con insufficienza cardiaca: 71 \$; Risparmi totali 258 mln \$. <p>Valuta: USD 2012.</p>
Deshpande 2017 [8]	Revisione sistematica	Statine	-	-	MPR \geq 80%	<p>La revisione ha identificato 3 studi che valutano l'utilizzo dei servizi sanitari e i relativi costi associati ad una migliore aderenza alle statine:</p> <ul style="list-style-type: none"> Balu 2009 [49]: i pazienti con aderenza ottimale (MPR > 80%) hanno mostrato una riduzione dell'8% (IRR 0,92, IC 95%: 0,86 - 0,98) nell'utilizzo annuale totale delle risorse mediche attribuibile a CVD e del 40% dei costi sanitari totali (IRR 0,60, IC 95%: 0,43-0,85); p = 0,003] rispetto a pazienti che dimostrano aderenza subottimale (MPR <80%) (Valuta: USD 2008). Wu 2011 [45]: i pazienti diabetici aderenti alle statine hanno mostrato minori rischi di ricovero (OR 0,80; IC 95% 0,64 - 0,97) e visite ED (OR 0,71; IC 95% 0,52 - 0,81) e una riduzione dei costi medici per tutte le cause del 15% (p <0,05) e i costi medici correlati all'iperlipidemia del 12% (p <0,05) (Valuta: USD 2005). Pittman 2011 [30] (descritto a parte in questa tabella).
Dilokthornsakul 2012 [9]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Insufficienza cardiaca	Thailandia	Stima dei costi diretti in una prospettiva ospedaliera	Undersupply: MPR <80%; Appropriate supply: MPR 0.8-1.2; Oversupply: MPR > 1.2	<ul style="list-style-type: none"> Costi totali annui dei pazienti con undersupply: 253.328 \$ (1.157 \$ per paziente; costo aggiuntivo di 49 \$ rispetto ai pazienti con fornitura adeguata); Costi totali annui dei pazienti con oversupply: 1.344 \$ (224 \$ per paziente; costo aggiuntivo di 103 \$ rispetto ai pazienti con fornitura adeguata); Costi totali annui dei pazienti con appropriate-supply: 80.654 \$ (480 \$ per paziente). <p>Valuta: USD 2004.</p>

PRIMO AUTORE, ANNO	DISEGNO DI STUDIO	TIPO DI FARMACI / CONDIZIONE CLINICA	PAESI	TIPO DI MODELLO ECONOMICO	LIVELLO DI ADERENZA IPOTIZZATO	STIMA DEI COSTI E DEI RISPARMI POTENZIALI VALUTA, ANNO
Dragomir 2010a [10]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Ipertensione	Provincia di Québec, Canada	Modello di predizione	MPR \geq 80%	La spesa media in eccesso dei costi di ricovero previsti tra i pazienti ricoverati era di 3.574 \$CAD per persona in un periodo di 3 anni. Per l'intera coorte, un paziente con bassa aderenza dovrebbe costare in media 1.354 \$ in più rispetto a un paziente con un livello di aderenza elevato. Stime dei costi totali <ul style="list-style-type: none"> Gruppo con bassa aderenza (n=18.679): Costi totali attesi attribuibili alla bassa aderenza: 25,291 mil. \$. Gruppo con alta aderenza (n=38.217): Risparmi totali nei costi attribuibili all'alta aderenza: 51,746 mil. \$. Valuta: CAD 2006.
Dragomir 2010b [11]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Dislipidemia	Provincia di Québec, Canada	Modello di predizione	MPR \geq 80%	La spesa media in eccesso dei costi di ricovero previsti tra i pazienti ricoverati era di 1.064 \$CAD per persona in un periodo di 3 anni. Per l'intera coorte, un paziente con bassa aderenza dovrebbe costare in media 359 \$ in più rispetto a un paziente con un livello di aderenza elevato. Stime dei costi totali <ul style="list-style-type: none"> Gruppo con bassa aderenza (n= 26.585): Costi totali attesi attribuibili alla bassa aderenza: 9,544 mil. \$. Gruppo con alta aderenza (n= 28.549): Risparmi totali nei costi attribuibili all'alta aderenza: 10,249 mil. \$. Valuta: CAD 2005.
Elliott 2017 [12]	Analisi economica	Ipertensione, asma, BPCO, diabete, aspirina	UK	Markov model	80% di aderenza (non specificata la misura)	<ul style="list-style-type: none"> New Medicine Service (NMS) confrontato con la normale pratica clinica: Ipertensione (amlodipine + ramipril): ICERs medi -115 £. Valuta: GBP 2014.
Esposito 2009 [13]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Insufficienza cardiaca	USA	Generalized linear model	MPR \geq 80%	Differenza tra i costi dei pazienti aderenti e non aderenti: <ul style="list-style-type: none"> Costi totali, farmaci inclusi: - 5.910 \$ (-23%); Costi totali, farmaci esclusi: - 6.763 \$ (-29%); Costo dei farmaci: +1.194 \$ (+51%); Costo dei pazienti ricoverati: -2.877 \$ (-27%); Costo dei pazienti ambulatoriali: -1.501 \$ (-16%). Valuta: USD 1998-1999.
Gaziano 2014 [14]	Analisi economica	Ipertensione	Sudafrica	Markov model	Non definito	Training community health workers (CHWs) confrontato con la normale pratica clinica: <ul style="list-style-type: none"> CHW vs standard: costo incrementale annuo: +6,56 \$; DALY incrementale evitato: 0,0205; cost-effectiveness (\$/DALY) CHW: 152,05; ICER: 320 \$/DALY evitato. Valuta: USD 2012.
Gibson 2011 [15]	Studio osservazionale retrospettivo	Ipertensione, asma, diabete	USA	Multivariate generalized estimating equations	PDC \geq 80%	Confronto tra value-based insurance design (VBID) vs gruppo di controllo (farmaci per patologie cardiovascolari) <ul style="list-style-type: none"> Secondo anno: la spesa media è stata inferiore di 2.122 \$ nel gruppo VBID rispetto al gruppo di controllo; Terzo anno: la spesa media è stata inferiore di 3.722 \$ nel gruppo VBID rispetto al gruppo di controllo. Valuta: USD 2007.
Gourzoulidis 2017 [16]	Revisione sistematica	Insufficienza cardiaca, diabete	-	-	Variabile tra gli studi inclusi	Gli studi inclusi riguardanti l'insufficienza cardiaca e con un'analisi dell'impatto economico dell'aderenza sono: <ul style="list-style-type: none"> Dragomir 2010b [11]: descritto in tabella; Esposito 2009 [13]: descritto in tabella; Lopert 2012 [20]: già incluso in questa revisione e descritto in tabella; Sokol 2005 [36]: descritto in tabella.

PRIMO AUTORE, ANNO	DISEGNO DI STUDIO	TIPO DI FARMACI / CONDIZIONE CLINICA	PAESI	TIPO DI MODELLO ECONOMICO	LIVELLO DI ADERENZA IPOTIZZATO	STIMA DEI COSTI E DEI RISPARMI POTENZIALI VALUTA, ANNO
Kockaya 2011 [17]	Analisi economica	Iperensione	USA	Stima dei costi della non aderenza basata su dati della letteratura	Aderenza teorica massima del 100%	È stata stimata la riduzione dei costi delle malattie legate all'ipertensione ipotizzando un'aderenza del 100% alle terapie: <ul style="list-style-type: none"> • Costi per la riduzione dell'ictus: 12 miliardi \$; • Costi per la riduzione dell'attacco cardiaco: 14,4 miliardi \$; • Costi per la riduzione delle patologie renali: 5,9 miliardi \$; • Costi per la riduzione dell'insufficienza cardiaca: 43 miliardi \$; • Costi totali: 72 miliardi \$. Valuta: USD 2007-2010.
Kymes 2016 [18]	Studio osservazionale retrospettivo	Iperensione, ipercolesterolemia, diabete	USA	Generalized linear models	MPR ≥ 80%	Stima dei risparmi dei pazienti che da non aderenti diventano aderenti <ul style="list-style-type: none"> • Tutti i pazienti: ipertensione -766 \$, ipercolesterolemia -26 \$; • Pazienti con 1-2 condizioni: ipertensione -124 \$, ipercolesterolemia +365 \$; • Pazienti con ≥3 condizioni: ipertensione -4.423 \$, ipercolesterolemia -2.081 \$. Valuta: USD 2013.
Lloyd 2019 [19]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Insufficienza cardiaca, ipertensione, dislipidemia diabete	USA	Stima dei costi della non aderenza basata su dati della letteratura	MPR ≥ 80%	Stime dei risparmi annui per persona: <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza cardiaca: 7.893 \$; • ipertensione: 5.824 \$; • dislipidemia: 1.847 \$. Costi sanitari annui evitabili relativi alla non aderenza ai farmaci tra i beneficiari di Medicare fee-for-service (FFS): <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza cardiaca: 5,6 miliardi \$; • ipertensione: 13,7 miliardi \$; • dislipidemia: 5,1 miliardi \$. Valuta: USD 2013.
Lopert 2012 [20]	Cross-sectional	Insufficienza cardiaca	USA	Generalized linear model	Aumento del 10% del numero di pillole giornaliere assunte	Stime non aggiustate: <ul style="list-style-type: none"> • ACE-inibitori o ARBs: -508 \$ (non significativo [NS]); • beta-bloccanti: -608 \$ (NS); • diuretici: +250 \$ (NS); • glicosidi cardiaci: -1.244 \$ (P <0.05). Stime aggiustate: <ul style="list-style-type: none"> • ACE-inibitori o ARBs: -390 \$ (NS); • beta-bloccanti: -510 \$ (P <0.05); • diuretici: -13 \$ (NS); • glicosidi cardiaci: -923 \$ (P <0.01). Valuta: USD 2006.
Machnicki 2015 [21]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Iperensione	USA	Analisi multivariata	Sono stati calcolati PDC, MPR e persistenza per i due interventi	Amlodipine/valsartan/HCT single pill combination (SPC) vs free combination (FC) <ul style="list-style-type: none"> • Costi di ricovero (tutte le cause): -190 \$ (-5,5%); • Costi di ricovero (per ipertensione): -65 \$ (-41,4%); • Costi per visite di emergenza (tutte le cause): -119 \$ (-21,6%); • Costi per visite di emergenza (per ipertensione): -25 \$ (-14,2%); • Costi ambulatoriali (tutte le cause): -212 \$ (-2,8%); • Costi ambulatoriali (per ipertensione): -83 \$ (-7,1%); • Costi medici (tutte le cause): -521 \$ (-4,5%); • Costi medici (per ipertensione): -174 \$ (-11,6%); • Costi per le prescrizioni farmaceutiche (tutte le cause): +15 \$ (+0,3%); • Costi totali sanitari (tutte le cause): -507 \$ (-3,1%). Valuta: USD 2008-2012.

PRIMO AUTORE, ANNO	DISEGNO DI STUDIO	TIPO DI FARMACI / CONDIZIONE CLINICA	PAESI	TIPO DI MODELLO ECONOMICO	LIVELLO DI ADERENZA IPOTIZZATO	STIMA DEI COSTI E DEI RISPARMI POTENZIALI VALUTA, ANNO
Malesker 2010 [22]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Iperensione	USA	Stima dei costi sulla base di dati correnti	Sono stati considerati non-compliant i pazienti che hanno smesso di riempire una prescrizione, come documentato nella cartella clinica	Amlodipine/valsartan/HCT single pill combination (SPC) vs standard care <ul style="list-style-type: none"> • Costi delle visite mediche: 1.539 \$ (SPC) vs 2.300 \$ (Control); differenza: -761 \$ (p=0.001); • Costi ECG: 221\$ (SPC) vs 260 \$ (Control); differenza: -39 \$; • Costi test laboratorio: 495 \$ (SPC) vs 563 \$ (Control); differenza: -68 \$; • Costi farmaci: 479 \$ (SPC) vs 367 \$ (Control); differenza: +112 \$; • Costi totali: 2.734 \$ (SPC) vs 3.490 \$ (Control); differenza: -756 \$ (p=0.024). Valuta: USD 2009.
Mennini 2015 [23]	Analisi economica	Farmaci anti-pertensivi	Italia, Germania, Francia, Spagna, Inghilterra.	Probabilistic prevalence-based decision tree model	Il 70% dei pazienti assumono almeno l'80% del regime farmaceutico	Stima dei costi evitati grazie ad un aumento dell'aderenza al 70% (valori espressi come milioni di € risparmiati in 10 anni): <ul style="list-style-type: none"> • Italia: 94,955 M € • Germania: 26,718 M € • Francia: 93,640 M € • Spagna: 80,871 M € • Inghilterra: 36,184 M € Valuta: EUR 2011.
Musich 2015 [24]	Pre/post participant and nonparticipant comparison group	Iperensione, diabete	USA	Stime dei costi pre- e post- intervento	MPR misurato prima e dopo l'intervento (VBID)	Iperensione value-based insurance design (VBID) <ul style="list-style-type: none"> • Spese mediche combinate (pagate): Difference In Difference (DID) per member per month (PMPM) • Descriptive Unadjusted: + 74.98 \$ (p=0.02) • Descriptive Weighted by Propensity Score (PS): + 70.08 \$ (p=0.03) • Spese mediche: + 30.41 \$ (p=0.34) • Spese farmaceutiche: + 39.72 \$ (p=< 0.0001) • Regression Adjusted Weighted by PS: + 75.91 \$ (p=0.11). Valuta: USD 2013.
Njie 2015 [25]	Revisione sistematica	Iperensione, dislipidemia	-	-	MPR PDC ≥ 80%	La revisione include 9 studi che analizzano i costi di intervento, costi sanitari e benefici netti dei Patient Out-of-Pocket Costs (ROPC) per i farmaci per il trattamento dell'iperensione e della dislipidemia. <ul style="list-style-type: none"> • Costo di ROPC per i farmaci Per Patient Per Year (9 studi): mediana 172 \$ (range interquartile da 70 \$ a 529 \$); • Costi sanitari per paziente per anno (7 studi): mediana = -127 \$ (range interquartile: da -632 \$ a -18 \$); • Net benefit per paziente per anno: tre studi riportano il dato (Wertz 2012: -337 \$; Kelly 2009: -90 \$; Maciejewski 2014: 0 \$, cost-neutral). Valuta: USD (anni variabili tra gli studi inclusi).
Panjabi 2013 [26]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Farmaci antiipertensivi	USA	Stima dei costi sulla base di dati correnti	PDC ≥ 80%	3 pillole vs 2 pillole Media (DS) Costi sanitari per tutte le cause, per-patient-per-month (PPPM) <ul style="list-style-type: none"> • Costi totali: ARB 988 \$ (1747 \$) vs 953 \$ (1457 \$), cost ratio 0.99 (0.90-1.08); ACE-inibitori 760 \$ (1270 \$) vs 772 \$ (1358 \$), cost ratio 1.02 (0.95- 1.10); BB 831 \$ (1139 \$) vs 815 \$ (1926 \$), cost ratio 0.86 (0.76-0.98). Media (DS) Costi sanitari attribuibili all'iperensione, PPPM <ul style="list-style-type: none"> • Costi totali: ARB 416 \$ (1230 \$) vs 383 \$ (953 \$), cost ratio 0.97 (0.84-1.11); ACE-inibitori 315 \$ (835 \$) vs 296 \$ (808 \$), cost ratio 0.96 (0.86- 1.06); BB 356 \$ (734 \$) vs 283 \$ (802 \$), cost ratio 0.74 (0.62-0.89). Valuta: USD 2009.

PRIMO AUTORE, ANNO	DISEGNO DI STUDIO	TIPO DI FARMACI / CONDIZIONE CLINICA	PAESI	TIPO DI MODELLO ECONOMICO	LIVELLO DI ADERENZA IPOTIZZATO	STIMA DEI COSTI E DEI RISPARMI POTENZIALI VALUTA, ANNO
Patterson 2016 [27]	Analisi economica	Ipertensione, dislipidemia, diabete	USA	Decision-tree analysis basata su dati della letteratura e dati correnti (cost-benefit ratios)	Vari livelli di PDC	Appointment-based medication synchronization (ABMS) vs servizi farmaceutici standard Ipertensione (HYP) e Dislipidemia (DYS) Livelli di aderenza: costi medici/costi del farmaco <ul style="list-style-type: none"> • PDC 0-20%: 8.716 \$/45 \$ (HYP); 12.245\$/104\$ (DYS); • PDC 21-40%: 10.740 \$/91 \$ (HYP); 8.608\$/208\$ (DYS); • PDC 41-60%: 9.194 \$/136 \$ (HYP); 6.207\$/311\$ (DYS); • PDC 61-80%: 9.462 \$/181 \$ (HYP); 8.879\$/415\$ (DYS); • PDC 81-100%: 8.949 \$/249 \$ (HYP); 5.617\$/571\$ (DYS). Cost-Benefit Ratios (Risparmi per ogni dollaro aggiuntivo speso in farmaci): Thiazides 1,25 \$; Statine 10,77 \$; ACE-inibitori/ARBs 1,72 \$; Beta-bloccanti 3,53 \$; dihydropyridine calcium channel blocker (DCCBs) 3,13 \$. Valuta: USD 2015.
Pesa 2012 [28]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Farmaci antiipertensivi	USA	Modelli di predizione	Vengono descritti i livelli di PDC pre-index e post-index (index=data di diagnosi di ipertensione)	I modelli predittivi per le stime dei costi hanno evidenziato, con l'aumento di 1 giorno del numero totale di giorni aderenti ai farmaci antiipertensivi, una riduzione dello 0,13% dei costi medici totali (dati completi non mostrati nell'articolo). Valuta: USD 2007-2008.
Pittman 2010 [29]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Farmaci antiipertensivi	USA	General linear models	MPR \geq 80%	Costi sanitari per paziente con ipertensione <u>Stime non aggiustate: costi sanitari totali, media (DS)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aderenza bassa (MPR 0%-59%): 7.370 \$ (22.206)* • Aderenza moderata (MPR 60%-79%): 7.530 \$ (22.601)* • Aderenza alta (MPR \geq80%): 7.261 \$ (18.709) <u>Stime aggiustate: costi sanitari totali, media (DS)</u> <ul style="list-style-type: none"> • Aderenza bassa (MPR 0%-59%): 7.995 \$ (73)* • Aderenza moderata (MPR 60%-79%): 7.560 \$ (59)* • Aderenza alta (MPR \geq80%): 7.182 \$ (27) * I costi sono significativi rispetto al gruppo aderente (MPR 80% -100%) (P <0,001). Valuta: USD 2008.
Pittman 2011 [30]	Studio osservazionale retrospettivo	Statine	USA	Generalized linear models	Tre livelli di aderenza: bassa (0%-59% MPR), moderata (60%- 79% MPR), e alta (80%-100% MPR)	Costi totali sanitari per tutte le cause <ul style="list-style-type: none"> • Bassa aderenza (MPR 0-59%): 11.102 \$ (84,3) (p <0.001); • Aderenza moderata (MPR 60-79%): 10.609 \$ (77,7) (p <0.001); • Aderente (80-100%): 10.198 \$ (39,4). Valuta: USD 2009.
Pringle 2014 [31]	Studio quasi-sperimentale	Farmaci antiipertensivi e anti-diabetici orali	USA	Doubly robust propensity score models	PDC \geq 80%	Gruppo di intervento pharmacy-based vs gruppo di controllo Spesa annua per paziente: <ul style="list-style-type: none"> • Calcium channel blockers: + 21 \$; • Oral diabetes medications: - 341 \$ (p < 0,01); • Beta-blockers: -19 \$; • Statins: -241 \$ (p < 0,05); • Renin angiotensin system antagonists: -91 \$. Valuta: USD 2010-2011.

PRIMO AUTORE, ANNO	DISEGNO DI STUDIO	TIPO DI FARMACI / CONDIZIONE CLINICA	PAESI	TIPO DI MODELLO ECONOMICO	LIVELLO DI ADERENZA IPOTIZZATO	STIMA DEI COSTI E DEI RISPARMI POTENZIALI VALUTA, ANNO
Roebuck 2011 [32]	Studio osservazionale retrospettivo	Insufficienza cardiaca, ipertensione, dislipidemia, diabete	USA	Tecnica econometrica avanzata	MPR \geq 80%	Aderenti vs non aderenti <ul style="list-style-type: none"> • Spese farmaceutiche: Insufficienza cardiaca + 1.058 \$; Ipertensione + 429 \$; Dislipidemia + 601 \$. • Spese mediche: Insufficienza cardiaca - 8,881 \$; Ipertensione - 4.337 \$; Dislipidemia - 1.860 \$. • Spese sanitarie totali: Insufficienza cardiaca -7.823 \$; Ipertensione - 3.908 \$; Dislipidemia - 1.258 \$. • Benefit-cost ratios: Insufficienza cardiaca: 8,4/1; Ipertensione: 10,1/1; Dislipidemia: 3,1/1. Valuta: USD 2005-2008.
Schäfer 2013 [33]	Survey	Ipertensione	Svizzera	Stima dei costi della non aderenza basata su dati presenti in letteratura	Non definito	Single pill combination (SPC) vs dual free combination (DFC) <ul style="list-style-type: none"> • Potenziali risparmi annui dovuti ad una migliore aderenza nella popolazione dello studio (3.489 persone): 604.607 CHF. • Proiezioni dei potenziali risparmi annui dovuti ad una migliore aderenza in tutta la popolazione svizzera (221.500 persone) 38.383.000 CHF. Valuta: CHF 2012.
Sherrill 2011 [34]	Revisione sistematica e metanalisi	Ipertensione	-	-	Variabile tra gli studi inclusi	Single-pill combinations (SPCs) vs free-equivalent components (FEC) <ul style="list-style-type: none"> • Costi sanitari totali annui (metanalisi di 4 studi): Mean Difference (MD) -2.039 \$ (-3.048, -1.031), I² 89%. • Costi sanitari dovuti all'ipertensione / malattie cardiovascolari (metanalisi di 3 studi): MD -710 \$ (-1.302, -118), I² 95%. • Totali (metanalisi di 7 studi): MD -1.357 \$ (-1.935, -779), I² 96%. • Costi totali farmaceutici annui (metanalisi di 3 studi): MD -606 \$ (-835, -376), I² 98%. • Costi farmaci ipertensione / malattie cardiovascolari (metanalisi di 3 studi): MD -70 \$ (-224, +83), I² 99%. • Totali (metanalisi di 6 studi): MD -335 \$ (-531, -140), I² 99%. Valuta: USD 2009.
Sicras-Mainar 2018 [35]	Studio osservazionale retrospettivo	Dislipidemia	Spagna	Generalized linear models	MPR confrontati tra i due gruppi	Statine di marca vs generiche Costi aggiustati, media (deviazione standard) <ul style="list-style-type: none"> • Costi sanitari: 7.980 € (7.853-8.808) vs 9.118 € (9.059-9.176); Differenza: 1.137 € (997-1.277), p < 0,001; • Costi sanitari assistenza primaria: 6.070 € (6.024-6.116) vs 6.653 € (6.632-6.674); Differenza: 583 € (532-633), p < 0,001; • Costi farmaci: 4.110 € (4.041-4.178) vs 4.188 € (4.156-4.219); Differenza: 78 € (11-149), p= 0,028; • Costi sanitari specialistici: 1.910 € (1.805-2.016) vs 2.465 € (2.417-2.514); Differenza: 555 € (439-671), p < 0,001; • Costi non sanitari (perdita di produttività) 3.594 € (3.161-4.026) vs 3.860 € (3.662-4.058); Differenza: 267 € (101-843), p= 0,272; • Costi totali: 11.574 € (11.103-12.045) vs 12.978 € (12.762-13.194); Differenza: 1.404 € (885-1.922), p= 0,001. Valuta: EUR 2016.

PRIMO AUTORE, ANNO	DISEGNO DI STUDIO	TIPO DI FARMACI / CONDIZIONE CLINICA	PAESI	TIPO DI MODELLO ECONOMICO	LIVELLO DI ADERENZA IPOTIZZATO	STIMA DEI COSTI E DEI RISPARMI POTENZIALI VALUTA, ANNO
Sokol 2005 [36]	Studio osservazionale retrospettivo	Insufficienza cardiaca, ipertensione, dislipidemia, diabete.	USA	Modelli di regressione	Vari livelli (PDC)	<p>Livelli di aderenza (PDC): costi medici/costi del farmaco</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1-19%: Insufficienza cardiaca 9.826 \$/15 \$; Iper-tensione: 4.847 \$/31 \$; Dislipidemia: 6.810 \$/78 \$. • 20-39%: Insufficienza cardiaca 7.643 \$/90 \$; Iper-tensione: 5.973 \$/89 \$; Dislipidemia: 4.786 \$/213 \$. • 40-59%: Insufficienza cardiaca 11.244 \$/134 \$; Iper-tensione: 5.113 \$/184 \$; Dislipidemia: 3.452 \$/373 \$. • 60-79%: Insufficienza cardiaca 13.766 \$/1585 \$; Iper-tensione: 4.977 \$/285 \$; Dislipidemia: 4.938 \$/603 \$. • 80-100%: Insufficienza cardiaca \$12.261/\$437; Iper-tensione: 4.383 \$/489 \$; Dislipidemia: 3.124 \$/801 \$. <p>Valuta: USD 1998.</p>
Stuart 2013 [37]	Studio osservazionale retrospettivo	Insufficienza cardiaca	USA	Modelli di regressione	PDC ≥ 80%	<p>Utilizzatori di beta-bloccanti tra i Beneficiari Medicare con insufficienza cardiaca</p> <p>Costi extra mensili di Medicare associati a scarsa aderenza ai farmaci:</p> <p><u>Utilizzatori regolari</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aderente costantemente elevato (riferimento); • Aderente migliorato: range 428-399 \$; • Aderente in calo: range 595-498 \$; • Aderente incoerente: range 639-480 \$; • Aderente costantemente basso: range 413-406 \$. <p><u>Utilizzatori occasionali</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Iniziatore ritardato: range 747-721 \$; • Discontinuo: range 441-396 \$; • Lacune lunghe: range 840-656 \$. <p>Valuta: USD 2006-2008.</p>
Summaria 2013 [38]	Studio osservazionale retrospettivo	Statine in una popolazione post-infarto	Italia	Stima dei costi farmaceutici nei pazienti con bassa aderenza	MPR ≥ 80%	<p>Distribuzione dei costi farmaceutici per livello di aderenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Utilizzatori occasionali (n=40): 2.790 €; • MPR < 25% (n=29): 4.990 €; • MPR 25-49% (n=34): 14.595 €; • MPR 50-79% (n=53): 37.404 €; • MPR 80-100% (n=172): 195.635 €. <p>Valuta: EUR 2005-2008.</p>
Tan 2017 [39]	RCT	Iper-tensione	Malaysia	I costi sono stati calcolati basandosi sulle tariffe del sistema sanitario della Malaysia o su opinioni di esperti e supposizioni	MPR confrontati tra i due gruppi	<p>Calendar blister pack (CBP) vs normal blister pack (NBP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Costi ambulatoriali, differenza media: -15 MYR; • Costi di ricovero, differenza media: -4.753 MYR; • analisi di laboratorio, differenza media: -12 MYR; • Procedure and imaging, differenza media: -276 MYR; • Farmaci cardiovascolari, differenza media: -11 MYR; • Farmaci non cardiovascolari, differenza media: -47 MYR; • Costi totali, differenza media: -514 MYR (circa -124 \$). <p>Valuta: MYR (Malaysian Ringgit 2015), convertiti in USD 2015.</p>
van Schoonhoven 2018 [40]	Analisi economica	Iper-tensione	UK	Markow model	Non definito	<p>Verifica dell'aderenza tramite la liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) effettuata sulle urine e discussione dei risultati coi pazienti vs normale pratica</p> <p>Uomini, 65 anni</p> <ul style="list-style-type: none"> • LC-MS/MS: costo 69.357 £; Life Years: 11,80; QALYs: 8,83; ICER (£/QALY): Dominante. • Current practice: costo 69.852 £; Life Years: 11,78; QALYs: 8,81. • Probabilistic sensitivity analysis: Supponendo una soglia di willingness to pay di 20.000 £ per QALY, il test LC-MS/MS è stato costo-efficace nel 95,4% delle iterazioni. <p>Valuta: GBP 2015-2016</p>

PRIMO AUTORE, ANNO	DISEGNO DI STUDIO	TIPO DI FARMACI / CONDIZIONE CLINICA	PAESI	TIPO DI MODELLO ECONOMICO	LIVELLO DI ADERENZA IPOTIZZATO	STIMA DEI COSTI E DEI RISPARMI POTENZIALI VALUTA, ANNO
Yang 2010 [41]	Studio osservazionale retrospettivo	Ipertensione	USA	Analisi di regressione multivariata	MPR e persistenza confrontati tra i due gruppi	Single-pill combination (SPC) vs free-combination (FC) Differenze tra i costi per paziente tra SPC – FC: <ul style="list-style-type: none"> • Costi medici (tutte le cause): differenza -208 \$ (-302 \$, -114 \$); • Costi medici (malattie cardiovascolari): differenza -180 \$ (-260 \$, -101 \$); • Costi medici (ipertensione): differenza -6 \$ (-57 \$, +45 \$); • Costi farmaci (tutte le cause): differenza +5 \$ (-2 \$, +13 \$); • Costi farmaci (ipertensione): differenza +53 \$ (+51 \$, +55 \$). Valuta: USD 2008.
Yang 2011 [42]	Studio osservazionale retrospettivo	Ipertensione	USA	Generalized partially linear modeling	Persistenza: non avere lacune nella copertura terapeutica per la terapia combinata indice superiore a 30 giorni durante il periodo post-indice di 180 giorni.	La non persistenza è risultata associata ad aumenti significativi del costo dei servizi medici per tutte le cause di 277 \$ (IC 95%: 225 \$, 329 \$), ma con minori aumenti dei costi di prescrizione di - 81 \$ (IC 95%: - 85 \$, - 76 \$). Valuta: USD 2008.
Yang 2016 [43]	Studio osservazionale retrospettivo	Ipertensione	USA	Stima dei costi sulla base di dati correnti	Tre livelli di aderenza: bassa (0%-<60% MPR), moderata (60%- <80% MPR), e alta (80%-100% MPR).	Combinando le 3 componenti di costo, i 3 gruppi di aderenza hanno costi totali aggiustati correlati alle malattie cardiovascolari simili [1.091 \$ (54 \$), 1.083 \$ (51 \$) e 1.007 \$ (45 \$) per-person-per-year (PPPY) per aderenza bassa, moderata e alta]. I costi aggiustati per tutte le cause per gruppi di aderenza bassa, moderata e alta sono stati rispettivamente di 5.697 \$ (265 \$), 4.997 \$ (249 \$) e 5.154 \$ (223 \$). Valuta: USD 2011.
Zhao 2014 [44]	Studio osservazionale retrospettivo e analisi economica	Statine	USA	Generalized linear model (GLM)	Vari livelli di MPR	L'anno successivo alla data indice: distribuzione dei costi per livello di aderenza (media): <ul style="list-style-type: none"> • MPR<40%: costi sanitari 5.249 \$; GLM cost ratios: riferimento • MPR 40-59%: costi sanitari 5.818 \$; GLM cost ratios: 1,07 (p=0,020) • MPR 60-69%: costi sanitari 5.875 \$; GLM cost ratios: 1,14 (p=0,001) • MPR 70-79%: costi sanitari 5.713 \$; GLM cost ratios: 1,05 (p=0,199) • MPR 80-84%: costi sanitari 6.277 \$; GLM cost ratios: 1,11 (p=0,006) • MPR 85-89%: costi sanitari 6.459 \$; GLM cost ratios: 1,19 (p<0,001) • MPR 90-95%: costi sanitari 6.494 \$; GLM cost ratios: 1,21 (p<0,001) • MPR 96-100%: costi sanitari 6.536 \$. GLM cost ratios: 1,19 (p<0,001) Valuta: USD 2008-2011

Tabella 2. Sintesi studi costi conseguenze

STUDIO	PATOLOGIA	INTERVENTI CONFRONTATI	MISURA ECONOMICA	VALUTA ORIGINALE	EUR 2020 ITALIA
Chapman 2010	Ipertensione/ dislipidemia	Auto-monitoraggio, l'utilizzo di promemoria e di materiale educativo vs nessun intervento	ICER/QALY	4.984 \$ (USD 2007)	4.444 €
		Coinvolgimento dei farmacisti/infermieri, vs auto-monitoraggio, ai promemoria e materiale educativo	ICER/QALY	6.358 \$ (USD 2007)	5.669 €
Chung 2014	Ipertensione	Terapia ottimizzata per il monitoraggio della terapia farmacologica (TDM) vs standard treatment	ICER/QALY	Uomini: 3.602 €; Donne: 4.043 € (EUR 2014)	Uomini: 3.704 €; Donne: 4.157 €
Elliot 2017	Ipertensione	English community pharmacy New Medicine Service (NMS) vs normale pratica	ICER/QALY	Range: -338 £, 38 £ (GBP 2014)	Range: -387 €, 43 €
Gaziano 2014	Ipertensione	Formazione degli operatori sanitari della comunità (CHW) vs normale pratica clinica	ICER/DALY	320 \$ (USD 2012)	264 €
van Schoonhoven 2018	Ipertensione	Monitoraggio persistenza tramite analisi LC-MS/MS vs no monitoraggio	QALY guadagnati e costi	0,020 QALYs guadagnati, con un risparmio di 495 £ (GBP 2015/2016)	-558 €

DISCUSSIONE

Gli studi reperiti con la revisione sistematica della letteratura, e inclusi nel presente lavoro, sono risultati notevolmente eterogenei per quanto riguarda i Paesi dove sono stati sviluppati, gli anni di conduzione degli studi, il disegno dello studio, le patologie considerate, il tipo di interventi per migliorare l'aderenza, i modelli economici e i livelli di aderenza.

Allo scopo di fornire una analisi critica dei risultati raggiunti, in questa discussione si è cercato di presentare i risultati raggruppandoli per le diverse caratteristiche suddette, e presentando le stime dei risparmi potenziali derivanti da un miglioramento nell'aderenza come range delle stime fornite dai vari studi.

Il gruppo più numeroso di studi è stato condotto in USA. Comprendendo anche 4 studi [45, 47-49] individuati nelle revisioni sistematiche di Cutler 2018 [5] e Deshpande 2017 [8], il numero totale degli studi condotti in USA è di 29 [2, 3, 7, 13, 15, 17-22, 24, 26-32, 36, 37, 41-45, 47-49], pari al 62% del totale degli studi descritti, pubblicati tra il 1997 e il 2019. La prevalenza degli studi condotti in USA sul totale degli studi inclusi nella revisione può essere spiegata dal fatto che negli Stati Uniti sono presenti dei vasti database sanitari amministrativi (claims databases), che permettono di effettuare analisi tramite il record linkage dei dati farmaceutici e di utilizzo dei servizi sanitari da parte dei beneficiari dei programmi assicurativi.

Di questi 29 studi, 20 [3, 15, 17-19, 21, 22, 24, 26-29, 31, 32, 36, 41-43, 47, 48] trattano di ipertensione. Dieci studi [17-19, 29, 32, 36, 42, 43, 47, 48] riportano i costi pro capite annui evitabili tramite il miglioramento dell'aderenza, con un range che va da -6.033 \$ a +157 \$ (mediana -394 \$, range interquartile -235 \$, -766 \$). Cinque studi [3, 15, 24, 27, 31] hanno valutato vari interventi per il miglioramento dell'aderenza (es. coinvolgimento delle farmacie territoriali, programmi VBID, etc.), e di questi 4 studi [15, 24, 27,

31] hanno riportato i risultati in termini di riduzione dei costi pro capite annui (range -3.722 \$, +21\$; mediana -579 \$, range interquartile -55 \$, -1.499 \$) e uno studio [3] in termini di ICER (range 4.984 \$, 6.358 \$). Quattro studi [21, 22, 26, 41] confrontano l'aderenza tra trattamenti che prevedono l'utilizzo di una pillola singola rispetto a più pillole, mostrando un risparmio pro capite annuo mediano legato all'utilizzo della pillola singola di -507 \$ (range interquartile -331 \$, -1510 \$).

Sempre per quanto riguarda gli USA, 11 studi [2, 3, 18, 19, 27, 30, 32, 36, 44, 45, 49] trattano la dislipidemia. Otto studi [2, 18, 19, 30, 32, 36, 44, 45] riportano i costi pro capite annui evitabili ottenibili con il miglioramento dell'aderenza in un range che va da -3.312 \$ a +876 \$ (mediana -706 \$, range interquartile -389 \$, -1.356 \$). Uno studio [3] ha riportato gli ICER medi relativi a miglioramenti dell'aderenza in seguito a vari interventi (auto-monitoraggio, coinvolgimento delle farmacie, etc.), con un range di 4.984 \$ - 6.358 \$. Un altro studio [27] ha valutato la riduzione dei costi pro capite annui associati al coinvolgimento delle farmacie, mostrando una riduzione di -3.654 \$. Infine, uno studio [49] ha confrontato le terapie multi-pillola rispetto a pillola singola, evidenziando per quest'ultima una riduzione dei costi pro capite annui del 40%.

Sette studi [7, 13, 19, 20, 32, 36, 37] condotti in USA riguardano l'insufficienza cardiaca e valutano la riduzione dei costi pro capite annui dovuti a miglioramenti dell'aderenza, con un range di -7.893 \$, +1.979 \$ (mediana -639 \$, range interquartile -396 \$, -1244 \$).

Sempre in Nord America, ma nell'ambito di un sistema sanitario universalistico (Canada), Dragomir ha pubblicato 2 studi, uno sui farmaci antiipertensivi [10] e uno sulle statine [11], mostrando una riduzione dei costi pro capite annui dovuti al miglioramento dell'aderenza, di -1.354 CAD e -359 CAD, rispettivamente.

In Europa sono stati pubblicati 7 studi [4, 12, 23, 33,

35, 38, 40], di cui 5 [4, 12, 23, 33, 40] sull'ipertensione e 2 [35, 38] sull'utilizzo delle statine. Lo studio di Menini 2015 [23] ha stimato che, aumentando al 70% l'aderenza al trattamento per l'ipertensione, si potrebbero risparmiare in 10 anni 94,955 milioni di € in Italia, 26,718 milioni di € in Germania, 93,640 milioni di € in Francia, 80,871 milioni di € in Spagna e 36,184 milioni di € in Inghilterra.

Lo studio di Chung 2014 [4] riferito alla Germania, ha mostrato che la terapia ottimizzata per il monitoraggio della terapia farmacologica (TDM) per l'ipertensione è risultata costo-efficace rispetto alla terapia standard (ICER uomini: 3.602 €/QALY; ICER donne: 4.043 €/QALY). Lo studio di Elliott 2017 [12] riferito all'UK ha mostrato la costo-efficacia del coinvolgimento delle farmacie territoriali inglesi nel miglioramento dell'aderenza alle terapie per l'ipertensione (ICER: -115 £). Un altro studio condotto in UK è quello di van Schoonhoven 2018 [40], che ha mostrato come il monitoraggio della persistenza tramite la spettrometria di massa tandem riduca i costi pro capite annui di -495 £. Lo studio europeo sull'ipertensione condotto da Schafer 2013 [33] in Svizzera, ha confrontato la terapia in pillola singola rispetto alla terapia multi-pillola, mostrando una riduzione dei costi pro capite annui per la pillola singola di -173 CHF.

I due studi europei sulle statine sono stati condotti da Summaria [38] in Italia e Sicras-Mainar [35] in Spagna. Summaria [38] ha riscontrato che il costo annuo delle statine pro capite speso per pazienti non aderenti era di 561 € comportando uno spreco di risorse. Sicras-Mainar [35] ha mostrato una maggiore aderenza e persistenza per le statine "originali" rispetto a quelle generiche, con una riduzione dei costi totali pro capite di 1.137 € in 5 anni.

Lo studio di Cutler 2019 [6], condotto su dati riferiti all'Australia, ha stimato che, tramite il coinvolgimento delle farmacie territoriali, sarebbe possibile ottenere un miglioramento dell'aderenza, con un risparmio annuo pro capite potenziale per l'iperten-

sione con un range da -2.386 AUD a -13.943 AUD, mentre per la dislipidemia con un range da -8.125 AUD a -14.631 AUD.

Lo studio di Gaziano 2014 [14] condotto in Sudafrica ha mostrato che la formazione degli operatori sanitari sull'ipertensione è risultata costo-efficace rispetto alla normale pratica (152,05 \$/DALY; ICER 320 \$ per DALY evitato).

Due studi sono stati condotti in Asia: Dilokthornsakul 2012 [9] (Thailandia) e Tan 2017 [39] (Malaysia). Dilokthornsakul 2012 [9] ha mostrato che, nei pazienti con insufficienza cardiaca, rispetto al gruppo con fornitura farmaceutica adeguata, i gruppi undersupply e oversupply mostravano costi pro capite annui aggiuntivi significativamente più elevati (oversupply +103 \$, undersupply +49 \$). Lo studio di Tan 2017 [39] ha riscontrato come l'utilizzo di un blister con calendario per i farmaci antiipertensivi aumentasse l'aderenza con una conseguente riduzione dei costi di -124 \$ pro capite annui rispetto al gruppo di controllo.

La revisione sistematica di Njie 2015 [25] ha mostrato che, nei pazienti con ipertensione e dislipidemia, gli interventi per la riduzione dei costi out-of-pocket hanno migliorato l'aderenza (+3% in media) e ridotto i costi sanitari pro capite annui di -127 \$.

Infine, la revisione sistematica e metanalisi di Sherrill 2011 [34] ha mostrato che, nei pazienti con ipertensione, le combinazioni in pillola singola hanno comportato una riduzione totale dei costi pro capite annui di -1.357 \$ rispetto alle combinazioni multi-pillola.

Gli studi inclusi nel presente lavoro possono essere suddivisi in due categorie: 1) studi che stimano i costi della non aderenza [2, 7, 9-11, 13, 17-20, 23, 29, 30, 32, 36-38, 42-45, 47, 48], e 2) studi che hanno l'obiettivo di valutare l'efficacia/efficienza di interventi per migliorare l'aderenza [3, 4, 6, 12, 14, 15, 21, 22, 24-28, 31, 33-35, 39-41, 49]. Gli interventi valutati in quest'ultima categoria sono: utilizzo di polipillole [21, 22, 26, 33, 34, 41, 49], coinvolgimento delle far-

macie [3, 6, 12, 14, 27, 31], interventi educativi [3, 15, 24], riduzione della compartecipazione ai costi [25, 28], monitoraggio dell'aderenza tramite analisi della concentrazione dei farmaci [4, 40], utilizzo di statine "originator" rispetto a quelle generiche [35] e utilizzo di blister con calendario [39].

Tentando una sintesi delle evidenze raccolte, possiamo affermare che la quasi totalità degli studi riscontra una riduzione dei costi totali sanitari nei pazienti aderenti rispetto ai pazienti con aderenza non adeguata. Inoltre, anche gli interventi posti in essere per migliorare l'aderenza risulterebbero efficaci e costo-efficaci. I benefici dell'aderenza risultano variabili tra le tre patologie considerate, tra i diversi tipi di intervento utilizzati per migliorare l'aderenza e tra i diversi livelli di aderenza considerati.

Gli unici studi che non mostrano una riduzione significativa dei costi legati all'aderenza sono quelli di Sokol 2005 [36] per quanto riguarda l'insufficienza cardiaca, di Yang 2016 [43] (ipertensione) e di Zhao 2014 (statine). In Sokol 2005 [36] le differenze tra i costi totali dei pazienti con insufficienza cardiaca nei vari livelli di aderenza considerati non sono risultate statisticamente significative, anche se i pazienti con aderenza 80-100% avevano un rischio di ospedalizzazione significativamente minore rispetto ai livelli di aderenza compresi tra 20% e 79%. Yang 2016 [43] ha mostrato una riduzione significativa nei costi totali aggiustati tra i pazienti con alta aderenza e bassa aderenza (-543 \$), ma un aumento dei costi tra aderenza moderata e alta (+157 \$). Infine, i risultati di Zhao 2014 [44] indicano che i costi sanitari totali medi per livello di aderenza risultano significativamente superiori nei pazienti con aderenza maggiore (MPR 40-100%: range 5.713 \$ - 6.536 \$) rispetto al gruppo con aderenza più bassa (MPR <40%: 5.249 \$).

Dalla revisione della letteratura non emergono trend significativi di variazione dei costi pro-capite della non aderenza, legati al periodo di conduzione degli studi.

Per quanto concerne l'Italia, la revisione ha individuato due studi [23, 38]. Lo studio di Mennini 2015

[23] utilizza un modello probabilistico basato sulla prevalenza per stimare i costi e le conseguenze degli eventi cardiovascolari, usando le equazioni di rischio basate sul Framingham Heart Study [50]. Per le stime dei costi relativi all'Italia, vengono utilizzati i dati demografici da fonte ISTAT, i dati epidemiologici provenienti dalla letteratura e i dati dei costi farmaceutici e dei ricoveri ospedalieri provenienti dall'AIFA e dalla Tariffa Unica Convenzionale (2011). Lo studio stima che, con un aumento del tasso di aderenza al 70%, sarebbe possibile evitare 24.058 eventi cardiovascolari, con un risparmio di 94,955 milioni di € in 10 anni.

Lo studio di Summaria 2013 [38] valuta l'aderenza e la persistenza alla terapia con statine in una coorte di pazienti dimessi dopo un infarto acuto del miocardio e fornisce una stima dei costi dovuti alla scarsa aderenza. La popolazione di riferimento dello studio include i pazienti dimessi con una diagnosi principale di infarto (ICD-9 410) nel 2006, i cui dati sono stati incrociati con le prescrizioni di statine nel periodo 2005-2008. La popolazione di studio (n=328) è stata quindi classificata secondo il consumo di statine in utilizzatori occasionali (n=40, 12,2%) e utilizzatori non occasionali con bassa (n=116, 35,4%) o alta aderenza (n=172, 52,4%). La stima dei costi farmaceutici ha mostrato che sono stati spesi 56.989 € (491 € pro capite) per gli utilizzatori non occasionali con bassa aderenza e 2.790 € (70 € pro capite) per gli utilizzatori occasionali, con un totale di 59.779 € (571 € pro capite) per i pazienti non aderenti; tale spesa viene considerata come uno spreco di risorse in quanto questi pazienti non raggiungono l'aderenza necessaria per ottenere gli esiti clinici desiderati.

Gli studi possono inoltre essere suddivisi in base alla prospettiva economica considerata: la maggior parte di essi considera i risparmi pro capite derivanti da un miglioramento dell'aderenza [2, 5, 8, 15, 16, 18, 20 - 22, 24 - 32, 34 - 39, 41 - 45, 47 - 49], altri hanno una prospettiva di impatto sui sistemi sanitari (cost-of-illness) [17, 23], altri considerano sia i risparmi pro

capite che il cost-of-illness [6, 7, 9-11, 13, 19, 33], ed infine altri studi considerano la costo-efficacia di un intervento per migliorare l'aderenza [3, 4, 12, 14, 40]. Tutti gli studi hanno considerato solo i costi sanitari diretti (costi di ricovero, visite mediche, farmaci, etc.), senza considerare i costi indiretti (perdite di produttività a causa di morbidità e mortalità, etc.).

CONCLUSIONI

L'insieme delle evidenze di letteratura reperite si dimostra concorde nell'indicare che, con un aumento dell'aderenza nei pazienti con ipertensione, dislipidemia e insufficienza cardiaca, sarebbe possibile ridurre l'utilizzo dei servizi sanitari e, di conseguenza, i relativi costi. In particolare, gli studi hanno evidenziato che, seppure a fronte di un aumento dei costi dei farmaci dovuti all'aumento dell'aderenza, la riduzione dei costi delle visite mediche e dei ricoveri ospedalieri connessi all'insorgenza di patologie cardiovascolari, comporterebbe una complessiva riduzione dei costi sanitari totali.

La letteratura appare anche concorde nel valutare come efficaci e costo-efficaci gli interventi proposti per aumentare l'aderenza. Fra questi i più citati sono l'utilizzo di polipillole, gli interventi educativi rivolti ai pazienti e al personale sanitario, il coinvolgimento delle farmacie e del personale sanitario, la riduzione dei costi farmaceutici out-of-pocket e il monitoraggio dell'aderenza tramite monitoraggi ad hoc.

Se non sembrano esserci dubbi sulle conclusioni qualitative degli studi, la quantificazione degli effetti dipende molto dal contesto in cui sono stati condotti gli studi, rendendo difficile trarre conclusioni.

Rapportando le stime dei risparmi pro capite ad €/anno (le valute sono state convertite dalla valuta originaria descritta negli studi ad € anno 2020, Italia, tramite lo strumento online <https://eppi.ioe.ac.uk/costconversion/default.aspx>), il range desumibile dagli studi è:

- nel caso dell'ipertensione, qualora fosse possibile raggiungere una aderenza alle terapie maggio-

re dell'80% in tutti i pazienti, si produrrebbe un risparmio mediano annuo di € 462 pro-capite (IQR € 414 – 1.020); in ogni caso, con interventi tesi ad aumentare l'aderenza (quali maggiore utilizzo di polipillole, interventi educativi rivolti ai pazienti e al personale sanitario etc.), a seconda dell'approccio prescelto si potrebbero produrre risparmi pro-capite annui realisticamente compresi fra € 93 e € 1.258;

- nel caso delle dislipidemie, qualora fosse possibile raggiungere una aderenza alle terapie maggiore dell'80% in tutti i pazienti, si produrrebbe un risparmio mediano annuo di € 659 pro-capite (IQR € 357 – 1.497); con gli interventi tesi ad aumentare l'aderenza, a seconda dell'approccio prescelto si potrebbero produrre risparmi pro-capite annui realisticamente compresi fra € 1.030 e € 5.607;
- nel caso della insufficienza cardiaca qualora fosse possibile raggiungere una aderenza alle terapie maggiore dell'80% in tutti i pazienti il potenziale risparmio mediano annuo sarebbe di € 572 pro-capite (IQR € 183 – 992).

Nei casi delle dislipidemie si nota una incoerenza nel rapporto fra i risparmi mediani potenzialmente ottenibili e risparmi stimati con gli interventi proposti: discrasia che è certamente da attribuirsi all'eterogeneità degli studi.

Per quanto concerne la costo-efficacia degli interventi, ove non risultano dominanti, hanno comunque un costo per QALY ampiamente inferiore alle usuali soglie di willingness to pay esplicitamente, o implicitamente, adottate a livello europeo.

Per quanto concerne la contestualizzazione all'Italia, solo due studi prendono in considerazione in modo esplicito la popolazione italiana.

Sebbene si tratti di stime che vanno considerate con cautela, in quanto utilizzano dati desunti da studi condotti in contesti diversi e con obiettivi e metodologie notevolmente differenti fra loro, la non aderenza alle terapie per l'ipertensione, genera un costo totale annuo pari a € 898 mil. (IQR € 656 - 1.616 mil.) che diventa di € 522 mil. (IQR € 283 -

1.185 mil.) nel caso delle terapie per la dislipidemia. Sempre con i caveat precedentemente espressi, con azioni quali maggiore uso di polipillole, monitoraggio etc., il potenziale risparmio annuo raggiungibile risulterebbe comunque significativo, pari a € 242 mil. (IQR € 197 - € 1.993 mil.) nel caso delle terapie per l'ipertensione e € 2.201 mil. (IQR € 815 - 4.011 mil.) per quelle per la dislipidemia.

La revisione della letteratura analizzata nel presente lavoro appare, quindi, di particolare importanza per un Paese come l'Italia, caratterizzato da un invecchiamento progressivo della popolazione, da cui consegue un aumento della prevalenza delle patologie croniche maggiormente esposte al pro-

blema della non aderenza.

Estrapolando i risultati della letteratura al dato di non aderenza italiano si dimostra l'importanza quantitativa del problema per il SSN. Non di meno, persiste una scarsità di studi condotti specificatamente sulla popolazione italiana e nel contesto organizzativo del SSN, che sarebbe necessaria per una migliore quantificazione dei risparmi potenziali ottenibili nel nostro Paese con il miglioramento dell'aderenza. Appare, quindi, necessario condurre ulteriori studi basati sul record linkage di ampi database amministrativi sanitari italiani e anche studi head to head fra varie tipologie di intervento, per definire le strategie ottimali di promozione dell'aderenza.

Tabella 3. Stima risparmi

ITALIA, DATI RAPPORTO OSMED 2013	ANNO 2012, N	PAZIENTI CON PDC ≥ 80%, N (%)	PAZIENTI CON PDC < 80%, N (%)	RISPARMIO PRO CAPITE ANNUO STIMATO DALLA LETTERATURA, MEDIANA (IQR)	STIMA DEL RISPARMIO TOTALE ANNUO, MEDIANA (IQR)
Pazienti ≥ 18 anni trattati con antiipertensivi	3.529.021	1.944.491 (55,1)	1.584.530 (44,9)	Aumento dell'aderenza: 462 € (414 - 1.020 €)	Aumento dell'aderenza: 732.052.860 € (655.995.420 - 1.616.220.600 €)
				Interventi per aumentare l'aderenza: 153 € (93 - 1.258 €)	Interventi per aumentare l'aderenza: 242.433.090 € (147.361.290 - 1.993.338.740 €)
Pazienti ≥ 18 anni trattati con statine	1.388.687	597.135 (43,0)	791.552 (57,0)	Aumento dell'aderenza: 659 € (357 - 1.497 €)	Aumento dell'aderenza: 521.632.768 € (282.584.064 - 1.184.953.344 €)
				Interventi per aumentare l'aderenza: 2.781 € (1.030 - 5.067 €)	Interventi per aumentare l'aderenza: 2.201.306.112 € (815.298.560 - 4.010.793.984 €)

BIBLIOGRAFIA

1. World Health, O., Adherence to long-term therapies : evidence for action / [edited by Eduardo Sabaté]. 2003, World Health Organization: Geneva.
2. Aubert, R.E., et al., Is there a relationship between early statin compliance and a reduction in healthcare utilization? *Am J Manag Care*, 2010. 16(6): p. 459-66.
3. Chapman, R.H., et al., The modeled lifetime cost-effectiveness of published adherence-improving interventions for antihypertensive and lipid-lowering medications. *Value Health*, 2010. 13(6): p. 685-94.
4. Chung, O., et al., Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. *J Hypertens*, 2014. 32(12): p. 2411-21; discussion 2421.
5. Cutler, R.L., et al., Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*, 2018. 8(1): p. e016982.
6. Cutler, R.L., et al., Pharmacist-led medication non-adherence intervention: reducing the economic burden placed on the Australian health care system. *Patient Prefer Adherence*, 2019. 13: p. 853-862.
7. Dall, T.M., et al., The economic impact of Medicare Part D on congestive heart failure. *Am J Manag Care*, 2013. 19(6 Suppl): p. s97-100.
8. Deshpande, S., et al., A systematic review to assess adherence and persistence with statins. *Current Medical Research and Opinion*, 2017. 33(4): p. 769-778.
9. Dilokthornsakul, P., et al., The effects of medication supply on hospitalizations and health-care costs in patients with chronic heart failure. *Value Health*, 2012. 15(1 Suppl): p. S9-14.
10. Dragomir, A., et al., Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*, 2010a. 48(5): p. 418-25.
11. Dragomir, A., et al., Relationship between adherence level to statins, clinical issues and health-care costs in real-life clinical setting. *Value Health*, 2010b. 13(1): p. 87-94.
12. Elliott, R.A., et al., Cost Effectiveness of Support for People Starting a New Medication for a Long-Term Condition Through Community Pharmacies: An Economic Evaluation of the New Medicine Service (NMS) Compared with Normal Practice. *Pharmacoeconomics*, 2017. 35(12): p. 1237-1255.
13. Esposito, D., et al., Medicaid beneficiaries with congestive heart failure: association of medication adherence with healthcare use and costs. *Am J Manag Care*, 2009. 15(7): p. 437-45.
14. Gaziano, T.A., et al., Hypertension education and adherence in South Africa: a cost-effectiveness analysis of community health workers. *BMC Public Health*, 2014. 14: p. 240.
15. Gibson, T.B., et al., A value-based insurance design program at a large company boosted medication adherence for employees with chronic illnesses. *Health Aff (Millwood)*, 2011. 30(1): p. 109-17.
16. Gourzoulidis, G., et al., Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health Policy*, 2017. 121(4): p. 363-377.
17. Kockaya, G. and A. Wertheimer, Can we reduce the cost of illness with more compliant patients? An estimation of the effect of 100% compliance with hypertension treatment. *J Pharm Pract*, 2011. 24(3): p. 345-50.
18. Kymes, S.M., et al., Association among change in medical costs, level of comorbidity, and change in adherence behavior. *Am J Manag Care*, 2016. 22(8): p. e295-301.
19. Lloyd, J.T., et al., How Much Does Medication Nonadherence Cost the Medicare Fee-for-Service Program? *Med Care*, 2019. 57(3): p. 218-224.
20. Lopert, R., et al., Medication adherence and Medicare expenditure among beneficiaries with heart failure. *Am J Manag Care*, 2012. 18(9): p. 556-63.

21. Machnicki, G., et al., Comparison of amlodipine/valsartan/hydrochlorothiazide single pill combination and free combination: adherence, persistence, healthcare utilization and costs. *Curr Med Res Opin*, 2015. 31(12): p. 2287-96.
22. Malesker, M.A. and D.E. Hilleman, Comparison of amlodipine/valsartan fixed-dose combination therapy and conventional therapy. *Manag Care*, 2010. 19(7): p. 36-42.
23. Mennini, F.S., et al., Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ*, 2015. 16(1): p. 65-72.
24. Musich, S., S. Wang, and K. Hawkins, The impact of a value-based insurance design plus health coaching on medication adherence and medical spending. *Popul Health Manag*, 2015. 18(3): p. 151-8.
25. Njie, G.J., et al., Reducing Medication Costs to Prevent Cardiovascular Disease: A Community Guide Systematic Review. *Prev Chronic Dis*, 2015. 12: p. E208.
26. Panjabi, S., et al., Treatment adherence, clinical outcomes, and economics of triple-drug therapy in hypertensive patients. *J Am Soc Hypertens*, 2013. 7(1): p. 46-60.
27. Patterson, J.A., D.A. Holdford, and K. Saxena, Cost-benefit of appointment-based medication synchronization in community pharmacies. *Am J Manag Care*, 2016. 22(9): p. 587-93.
28. Pesa, J.A., et al., An evaluation of the impact of patient cost sharing for antihypertensive medications on adherence, medication and health care utilization, and expenditures. *Patient Preference and Adherence*, 2012. 6: p. 63-72.
29. Pittman, D.G., et al., Antihypertensive medication adherence and subsequent healthcare utilization and costs. *Am J Manag Care*, 2010. 16(8): p. 568-76.
30. Pittman, D.G., et al., Adherence to statins, subsequent healthcare costs, and cardiovascular hospitalizations. *Am J Cardiol*, 2011. 107(11): p. 1662-6.
31. Pringle, J.L., et al., The Pennsylvania Project: pharmacist intervention improved medication adherence and reduced health care costs. *Health Aff (Millwood)*, 2014. 33(8): p. 1444-52.
32. Roebuck, M.C., et al., Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood)*, 2011. 30(1): p. 91-9.
33. Schafer, H.H. and U. Scheunert, Costs of current antihypertensive therapy in Switzerland: an economic evaluation of 3,489 patients in primary care. *Swiss Med Wkly*, 2013. 143: p. w13854.
34. Sherrill, B., et al., Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2011. 13(12): p. 898-909.
35. Sicras-Mainar, A., et al., Treatment persistence and adherence and their consequences on patient outcomes of generic versus brand-name statins routinely used to treat high cholesterol levels in Spain: a retrospective cost-consequences analysis. *Lipids Health Dis*, 2018. 17(1): p. 277.
36. Sokol, M.C., et al., Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care*, 2005. 43(6): p. 521-30.
37. Stuart, B., et al., Increasing Medicare part D enrollment in medication therapy management could improve health and lower costs. *Health Aff (Millwood)*, 2013. 32(7): p. 1212-20.
38. Summaria, F., et al., Pharmacoeconomic impact evaluation of statin adherence in high-risk unselected post myocardial infarction population: an administrative database-guided analysis. *Med Arch*, 2013. 67(5): p. 314-7.
39. Tan, B.Y., et al., Assessment of medication adherence and the costs associated with a calendar blister pack intervention among hypertensive patients in Malaysia: A randomized controlled trial. *SAGE Open Medicine*, 2017. 5.
40. van Schoonhoven, A.V., et al., Cost-Utility of an Objective Biochemical Measure to Improve Adherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*, 2018. 72(5): p. 1117-1124.
41. Yang, W., et al., Evaluation of compliance and

- health care utilization in patients treated with single pill vs. free combination antihypertensives. *Curr Med Res Opin*, 2010. 26(9): p. 2065-76.
42. Yang, W., et al., Copayment level, treatment persistence, and healthcare utilization in hypertension patients treated with single-pill combination therapy. *J Med Econ*, 2011. 14(3): p. 267-78.
 43. Yang, Z., et al., Association of Antihypertensive Medication Adherence With Healthcare Use and Medicaid Expenditures for Acute Cardiovascular Events. *Med Care*, 2016. 54(5): p. 504-11.
 44. Zhao, Y., S. Zabriski, and C. Bertram, Associations between statin adherence level, health care costs, and utilization. *J Manag Care Spec Pharm*, 2014. 20(7): p. 703-13.
 45. Wu, J., et al., Medical utilization and costs associated with statin adherence in Medicaid enrollees with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*, 2011. 45(3): p. 342-9.
 46. Casciano, J.P., et al., The costs of warfarin underuse and nonadherence in patients with atrial fibrillation: a commercial insurer perspective. *J Manag Care Pharm*, 2013. 19(4): p. 302-16.
 47. Rizzo, J.A. and W.R. Simons, Variations in compliance among hypertensive patients by drug class: implications for health care costs. *Clin Ther*, 1997. 19(6): p. 1446-57; discussion 1424-5.
 48. Stroupe, K.T., et al., Association of refill adherence and health care use among adults with hypertension in an urban health care system. *Pharmacotherapy*, 2006. 26(6): p. 779-89.
 49. Balu, S., et al., Impact of fixed-dose and multi-pill combination dyslipidemia therapies on medication adherence and the economic burden of sub-optimal adherence. *Curr Med Res Opin*, 2009. 25(11): p. 2765-75.
 50. D'Agostino, R.B., Sr., et al., General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*, 2008. 117(6): p. 743-53.
 51. Baser, O., et al., Comparison of real-world adherence, healthcare resource utilization and costs for newly initiated valsartan/amlodipine single-pill combination versus angiotensin receptor blocker/calcium channel blocker free-combination therapy. *J Med Econ*, 2011. 14(5): p. 576-83.
 52. Bitton, A., et al., The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. *Am J Med*, 2013. 126(4): p. 357 e7-357 e27.
 53. Bosmans, J.E., et al., The cost-effectiveness of an intervention program to enhance adherence to antihypertensive medication in comparison with usual care in community pharmacies. *Frontiers in pharmacology*, 2019. 10(MAR).
 54. Breitscheidel, L., et al., Real-life treatment patterns, compliance, persistence, and medication costs in patients with hypertension in Germany. *J Med Econ*, 2012. 15(1): p. 155-65.
 55. Carvalho, A.S. and P. Santos, Medication Adherence In Patients With Arterial Hypertension: The Relationship With Healthcare Systems' Organizational Factors. *Patient Prefer Adherence*, 2019. 13: p. 1761-1774.
 56. Chang, J., et al., Compliance, persistence, healthcare resource use, and treatment costs associated with aliskiren plus ARB versus ACE inhibitor plus ARB combination therapy: in US patients with hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011. 11(1): p. 21-32.
 57. Checchi, K.D., et al., Electronic medication packaging devices and medication adherence: a systematic review. *Jama*, 2014. 312(12): p. 1237-47.
 58. Chisholm-Burns, M.A. and C.A. Spivey, The 'cost' of medication nonadherence: consequences we cannot afford to accept. *J Am Pharm Assoc (2003)*, 2012. 52(6): p. 823-6.
 59. Colombo, G.L., et al., Impact of substitution among generic drugs on persistence and adherence: A retrospective claims data study from 2 Local Healthcare Units in the Lombardy Region of Italy. *Atheroscler Suppl*, 2016. 21: p. 1-8.
 60. Corrao, G., et al., Medication persistence and the use of generic and brand-name blood pressure-lowering agents. *J Hypertens*, 2014. 32(5): p.

- 1146-53; discussion 1153.
61. Costa, F.V., Improving Adherence to Treatment and Reducing Economic Costs of Hypertension: The Role of Olmesartan-Based Treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev*, 2017. 24(3): p. 265-274.
 62. Hansson, L., et al., Excess morbidity and cost of failure to achieve targets for blood pressure control in Europe. *Blood Press*, 2002. 11(1): p. 35-45.
 63. Grabowski, D.C., et al., The large social value resulting from use of statins warrants steps to improve adherence and broaden treatment. *Health Aff (Millwood)*, 2012. 31(10): p. 2276-85.
 64. Johannigman, M.J., et al., Medication therapy management and condition care services in a community-based employer setting. *Am J Health Syst Pharm*, 2010. 67(16): p. 1362-7.
 65. Kumagai, N., et al., Improving drug adherence using fixed combinations caused beneficial treatment outcomes and decreased health-care costs in patients with hypertension. *Clin Exp Hypertens*, 2013. 35(5): p. 355-60.
 66. Lee, J.L., et al., Value-based insurance design: Quality improvement but no cost savings. *Health Affairs*, 2013. 32(7): p. 1251-1257.
 67. Maggioni, A.P., et al., The use of antiplatelet agents after an acute coronary syndrome in a large community Italian setting of more than 12 million subjects. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2019. 8(6): p. 527-535.
 68. Moore, J.M., et al., Impact of a patient-centered pharmacy program and intervention in a high-risk group. *J Manag Care Pharm*, 2013. 19(3): p. 228-36.
 69. Nasseh, K., et al., Cost of medication nonadherence associated with diabetes, hypertension, and dyslipidemia. *American Journal of Pharmacy Benefits*, 2012. 4(2): p. e41-e47.
 70. Prakash, A.M., Q.C. He, and X. Zhong, Incentive-driven post-discharge compliance management for chronic disease patients in healthcare service operations. *IJSE Transactions on Healthcare Systems Engineering*, 2019. 9(1): p. 71-82.
 71. Pringle, J.L., et al., Evaluating the Impact of Sample Medication on Subsequent Patient Adherence. *J Manag Care Spec Pharm*, 2016. 22(11): p. 1262-1269.
 72. Ritchey, M., et al., Use of Pharmacy Sales Data to Assess Changes in Prescription- and Payment-Related Factors that Promote Adherence to Medications Commonly Used to Treat Hypertension, 2009 and 2014. *PLoS One*, 2016. 11(7): p. e0159366.
 73. Roebuck, M.C., R.J. Kaestner, and J.S. Dougherty, Impact of Medication Adherence on Health Services Utilization in Medicaid. *Med Care*, 2018. 56(3): p. 266-273.
 74. Spence, M.M., et al., Evaluation of an outpatient pharmacy clinical services program on adherence and clinical outcomes among patients with diabetes and/or coronary artery disease. *J Manag Care Spec Pharm*, 2014. 20(10): p. 1036-45.
 75. Stuart, B., et al., Regions with higher Medicare Part D spending show better drug adherence, but not lower medicare costs for two diseases. *Health Aff (Millwood)*, 2013. 32(1): p. 120-6.

Allegato 1. Strategie di ricerca della letteratura

PUBMED

ID	QUERY	RISULTATI
#1	("Patient Compliance"[Mesh] OR "Treatment Adherence and Compliance"[Mesh] OR "Medication Adherence"[Mesh] OR patient compliance[Title/Abstract] OR patient adherence[Title/Abstract] OR noncompliance[Title/Abstract] OR non-compliance[Title/Abstract] OR nonadherence[Title/Abstract] OR non-adherence[Title/Abstract] OR poor compliance[Title/Abstract] OR poor adherence[Title/Abstract])	262.950
#2	("Hypertension"[Mesh] OR "Heart Failure"[Mesh] OR "Dyslipidemias"[Mesh] OR hypertension[Title/Abstract] OR heart failure[Title/Abstract] OR dyslipidemia[Title/Abstract] OR dyslipidemias[Title/Abstract] OR dyslipidaemia[Title/Abstract] OR dyslipidaemias[Title/Abstract])	716.249
#3	("Cost of Illness"[Mesh] OR "Health Care Costs"[Mesh] OR "Health Expenditures"[Mesh] OR "Cost Savings"[Mesh] OR cost saving[Title/Abstract] OR cost savings[Title/Abstract] OR ((healthcare[Title/Abstract] OR health care[Title/Abstract] OR social[Title/Abstract]) AND (cost[Title/Abstract] OR costs[Title/Abstract] OR expenditure[Title/Abstract] OR expenditures[Title/Abstract])))	212.011
#4	(#1 AND #2 AND #3)	727
#5	(#1 AND #2 AND #3) Filters: Publication date from 2010/01/01; Italian; English	419

EMBASE

ID	QUERY	RISULTATI
#1	((('patient'/exp OR patient) AND ('compliance'/exp OR compliance)) OR ('medication compliance':ti,ab,kw) OR ('medication adherence':ti,ab,kw) OR ('patient adherence':ti,ab,kw) OR ('non-compliance':ti,ab,kw) OR ('noncompliance':ti,ab,kw) OR ('non-adherence':ti,ab,kw) OR ('nonadherence':ti,ab,kw) OR ('poor compliance':ti,ab,kw) OR ('poor adherence':ti,ab,kw))	240.884
#2	'hypertension'/exp OR 'heart failure'/exp OR 'dyslipidemias'/exp OR hypertension:ti,ab,kw OR 'heart failure':ti,ab,kw OR dyslipidemia:ti,ab,kw OR dyslipidemias:ti,ab,kw OR dyslipidaemia:ti,ab,kw OR dyslipidaemias:ti,ab,kw	1.426.935
#3	'cost of illness'/exp OR 'health care costs'/exp OR 'health expenditures'/exp OR 'cost savings'/exp OR 'cost saving':ti,ab,kw OR 'cost savings':ti,ab,kw OR ((healthcare:ti,ab,kw OR 'health care':ti,ab,kw OR social:ti,ab,kw) AND (cost:ti,ab,kw OR costs:ti,ab,kw OR expenditure:ti,ab,kw OR expenditures:ti,ab,kw))	448.037
#4	#1 AND #2 AND #3	2.298
#5	(#1 AND #2 AND #3) AND [2010-2020]/py AND ((english)/lim OR [italian]/lim)	1.353
#6	#5 AND ((embase)/lim NOT ((embase)/lim AND [medline]/lim)) AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'editorial'/it OR 'note'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it)	305

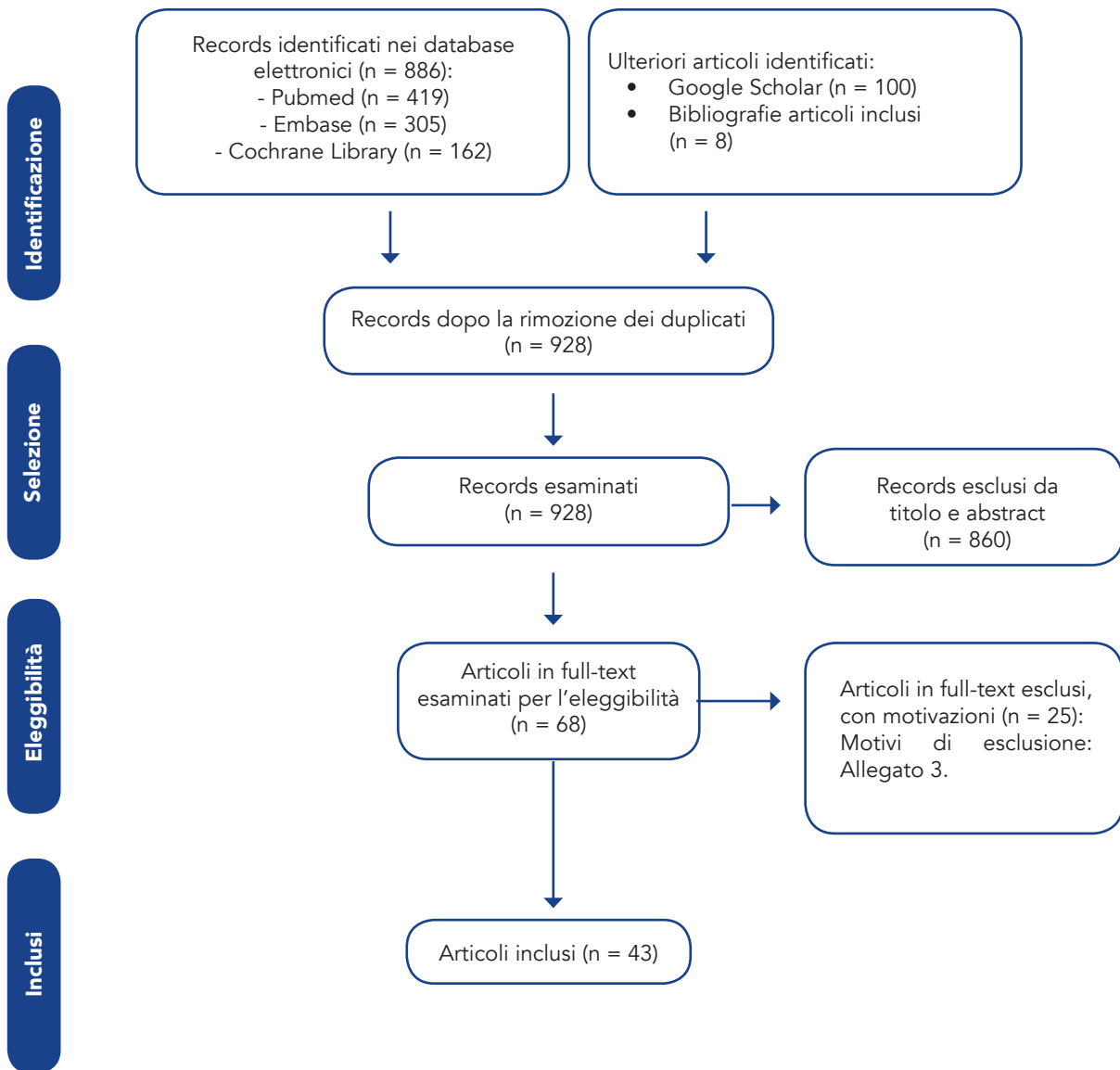
COCHRANE LIBRARY

ID	QUERY	RISULTATI
#1	MeSH descriptor: [Patient Compliance] explode all trees	11.594
#2	MeSH descriptor: [Treatment Adherence and Compliance] explode all trees	27.590
#3	MeSH descriptor: [Medication Adherence] explode all trees	2.126
#4	("patient compliance" OR "patient adherence" OR "non-compliance" OR "noncompliance" OR "non-adherence" OR "nonadherence" OR "poor compliance" OR "poor adherence");ti,ab,kw (Word variations have been searched)	24.835
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	41.917
#6	MeSH descriptor: [Hypertension] explode all trees	17.628
#7	MeSH descriptor: [Heart Failure] explode all trees	9.141
#8	MeSH descriptor: [Dyslipidemias] explode all trees	7.356
#9	(hypertension OR "heart failure" OR dyslipidemia OR dyslipidemias OR dyslipidaemia OR dyslipidaemias):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	89.853
#10	#6 OR #7 OR #8 OR #9	95.096
#11	MeSH descriptor: [Cost of Illness] explode all trees	799
#12	MeSH descriptor: [Health Care Costs] explode all trees	3.352
#13	MeSH descriptor: [Health Expenditures] explode all trees	204
#14	MeSH descriptor: [Cost Savings] explode all trees	422
#15	("cost saving" OR "cost savings");ti,ab,kw	3.186
#16	((healthcare OR "health care" OR social) AND (cost OR costs OR expenditure OR expenditures)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	22.656
#17	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	25.472
#18	#5 AND #10 AND #17 with Cochrane Library publication date from Jan 2010 to present	162

GOOGLE SCHOLAR

QUERY	RISULTATI
(non-compliance OR noncompliance OR non-adherence OR nonadherence OR poor compliance OR poor adherence) AND (heart failure OR hypertension OR dyslipidemia OR dyslipidemias OR dyslipidaemia OR dyslipidaemias) AND (cost OR costs OR saving OR expenditure) Tutte le ricerche sono state condotte a Marzo 2020.	Dei risultati della ricerca sono stati analizzati i primi 100 records.

Allegato 2. Processo di selezione della letteratura ⁽¹⁾



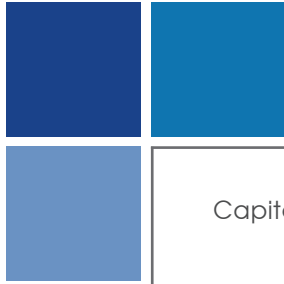
⁽¹⁾ - Diagramma di flusso tradotto e adattato da: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000097. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.

Allegato 3. Lista degli studi esclusi con motivazione

	PRIMO AUTORE, ANNO [REF.]	MOTIVO DI ESCLUSIONE
1	Baser 2011 [51]	Studio osservazionale retrospettivo con l'obiettivo di confrontare aderenza, costi sanitari e utilizzo dei servizi sanitari di valsartan/amlodipine single-pill combination (SPC) vs angiotensin-receptor blocker/calcium-channel blocker multiple-pill free-combination (ARB+ CCB FC) utilizzando dati reali (database amministrativi). Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
2	Bitton 2013 [52]	Revisione sistematica con lo scopo di riassumere la letteratura sulla relazione tra aderenza ai farmaci e prevenzione primaria e secondaria della malattia coronarica, con particolare attenzione alla mortalità correlata alla malattia coronarica, all'utilizzo dei servizi sanitari e ai costi. Dalla bibliografia è stato individuato l'articolo di Aubert 2010 [2] ed incluso nel presente lavoro.
3	Bosmans 2019 [53]	Analisi economica che valuta la costo-efficacia di un programma di intervento su misura per pazienti con ipertensione, guidato dal farmacista, volto a migliorare l'aderenza ai farmaci anti-ipertensivi rispetto alle cure abituali. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
4	Breitscheidel 2012 [54]	Studio osservazionale retrospettivo con l'obiettivo di descrivere gli attuali schemi di trattamento dei pazienti con ipertensione in Germania, con particolare attenzione all'aderenza, persistenza e ai costi delle terapie con ARB, AML e HCT nelle combinazioni a dose fissa e non fissa. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
5	Carvalho 2019 [55]	Revisione della letteratura con l'obiettivo di caratterizzare la relazione tra l'aderenza ai farmaci nei pazienti ipertesi e la durata della consultazione e altri fattori organizzativi dei sistemi sanitari. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
6	Chang 2011 [56]	Lo studio ha l'obiettivo di confrontare la compliance, la persistenza, l'utilizzo delle risorse sanitarie e i costi sanitari associati ad aliskiren + ARB vs ACE-inibitori + terapie combinate ARB nei pazienti adulti con diagnosi di ipertensione. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
7	Checchi 2014 [57]	Revisione sistematica con l'obiettivo di verificare se i dispositivi elettronici per il confezionamento dei farmaci (EMP) sono associati a una migliore aderenza e per identificare e descrivere le caratteristiche comuni dei dispositivi EMP. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
8	Chisholm-Burns 2012 [58]	Commento che mira a fornire una breve panoramica dell'entità della non aderenza ai farmaci negli Stati Uniti, il suo impatto sulla salute e sui costi sanitari dei pazienti, le sue cause e le possibili strategie che gli operatori sanitari possono utilizzare per migliorare l'aderenza ai farmaci. I costi derivanti dalla non-aderenza vengono solo accennati e descritti in modo aggregato e non per patologia.
9	Colombo 2016 [59]	Lo studio ha lo scopo di confrontare le differenze nell'aderenza e nella persistenza dell'uso di farmaci specifici in sottogruppi di pazienti in base alla frequenza di sostituzione tra farmaci generici con lo stesso principio attivo nella pratica clinica in 5 aree terapeutiche utilizzando farmaci di tracciamento. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
10	Corrao 2014 [60]	Studio osservazionale con l'obiettivo di confrontare il rischio di interrompere la terapia farmacologica antiipertensiva in pazienti trattati con farmaci generici o di marca. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
11	Costa 2017 [61]	Revisione della letteratura sul tema della scarsa aderenza alle terapie. Dalla bibliografia sono stati individuati gli articoli di Hansson 2002 [62] e Roebuck 2011 [32].
12	Grabowski 2012 [63]	Lo studio ha gli obiettivi di stimare la sopravvivenza media e i benefici per la salute generati dalle statine a livello della popolazione americana e calcolare il valore sociale di tali guadagni di sopravvivenza per consumatori e produttori. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza
13	Hansson 2002 [62] (individuato da bibliografia di Costa 2017 [61])	Lo studio ha l'obiettivo di stimare il numero di eventi cardiovascolari ed i relativi costi che potrebbero essere evitati se i pazienti raggiungessero gli obiettivi di pressione sanguigna (ipertensione controllata). Il focus quindi non è sulla non aderenza ma sui livelli di pressione raggiunti.
14	Johannigman 2010 [64]	L'articolo descrive un programma in cui i farmacisti dei sistemi sanitari e i tecnici delle farmacie forniscono servizi di gestione della terapia farmacologica (MTM), benessere e gestione delle malattie sotto contratto con le imprese locali. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
15	Kumagai 2013 [65]	Studio osservazionale prospettico che ha l'obiettivo di studiare l'impatto del trattamento dei farmaci con combinazioni a dose fissa sull'aderenza, sulla riduzione della pressione sanguigna e sui costi sanitari relativi alla differenza di prezzo dei farmaci. La stima dei risparmi potenziali derivanti da una migliore aderenza riguarda solo i costi dei farmaci a combinazione fissa; non vengono considerati tutti gli altri costi sanitari diretti e indiretti connessi all'aderenza.
16	Lee 2013 [66]	Revisione sistematica della letteratura con l'obiettivo di valutare l'evidenza degli effetti delle politiche Value-based insurance design (VBID) sull'aderenza ai farmaci e sulle spese mediche. Gli studi inclusi che studiano l'impatto del VBID sui costi delle prescrizioni e delle spese mediche riportano i risultati aggregati per tutte le patologie.
17	Maggioni 2019 [67]	Lo studio era ha lo scopo di valutare l'epidemiologia clinica dei pazienti con sindrome coronarica acuta trattata con diversi regimi di antiaggreganti piastrinici in una vasta popolazione italiana (ARCO database).



18	Moore 2013 [68]	Studio osservazionale retrospettivo che ha l'obiettivo di valutare l'impatto del medication therapy management (MTM) sui costi di un piano sanitario a pagamento, sull'utilizzo dei servizi medici, sull'offerta giornaliera complessiva di farmaci mirati e sui medication possession ratios (MPR). Le stime dei costi sono aggregate per tutte le patologie.
19	Nasseh 2012 [69]	Lo studio ha lo scopo di sviluppare una metodologia per stimare il costo annuale nazionale e statale associato alla non aderenza ai farmaci per diabete, ipertensione e dislipidemia. Le stime dei costi della non aderenza derivano dagli studi di Sokol 2005 [36] e Roebuck 2011 [32] (inclusi nel presente lavoro). Le proiezioni dei costi sulla popolazione americana sono riportate aggregate per le tre patologie.
20	Prakash 2019 [70]	Questo studio ha lo scopo di quantificare l'impatto della non aderenza e di fornire un quadro per aiutare gli stakeholders sanitari a migliorare il benessere generale dei pazienti attraverso l'allocazione più efficace delle risorse. Gli autori elaborano un game-theoretic model in cui la mancanza di aderenza del paziente viene modellata incorporando la razionalità limitata nel contesto di un sistema di servizio congestionato. L'articolo non fornisce stime dirette dei costi della non aderenza per le tre patologie considerate nel presente lavoro.
21	Pringle 2016 [71]	Studio osservazionale retrospettivo che mira a indagare se fornire ai pazienti una fornitura gratuita di farmaci per 30 giorni presso il punto di cura tramite un chiosco di erogazione può avere un impatto misurabile sull'aderenza e sui costi sanitari. I risultati vengono descritti in modo aggregato per le tre patologie considerate (ipertensione, dislipidemia e diabete).
22	Ritchey 2016 [72]	Questo studio repeated cross-sectional descrive il trend del consumo e della spesa di farmaci antiipertensivi nel 2009 rispetto al 2014 negli USA. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza.
23	Roebuck 2018 [73]	Lo studio ha l'obiettivo di esaminare l'impatto dell'aderenza ai farmaci per malattie croniche sull'utilizzo dei servizi sanitari tra gli iscritti a Medicaid. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza (in discussione viene solo riportato l'impatto economico aggregato della non aderenza per 7 patologie croniche sui costi di ricovero, stimato in \$ 6,6 miliardi nel 2010 e in \$ 8 miliardi nel 2017).
24	Spence 2014 [74]	Studio osservazionale con l'obiettivo di valutare i tassi di aderenza ai farmaci e gli esiti clinici nel programma OPCS rispetto alle normali cure in un sistema sanitario integrato e stimare il ritorno sull'investimento (ROI) da questo intervento. Le stime del ROI vengono descritte per le due popolazioni aggregate (pazienti diabetici e con dislipidemia).
25	Stuart 2013 [75]	Studio osservazionale con l'obiettivo di verificare l'esistenza di una possibile correlazione tra la variazione geografica nella spesa della Parte D Medicare e una buona aderenza ai farmaci e, in tal caso, se tale correlazione risultasse nella riduzione delle spese delle parti A e B di Medicare in trattamenti per il diabete e l'insufficienza cardiaca. Manca focus sui risparmi potenziali derivanti dai miglioramenti dell'aderenza



CONCLUSIONI E PROPOSTA DI UN INDICATORE SINTETICO DI ADERENZA FARMACOLOGICA PER LA POPOLAZIONE ITALIANA

Le revisioni sistematiche effettuate evidenziano come il monitoraggio dell'aderenza terapeutica debba essere considerato un'attuale priorità per il Sistema Sanitario. Ad oggi emerge ancora un'eterogeneità rilevante nelle modalità di misurare i livelli di aderenza terapeutica che, dipendentemente dal tipo di dati a disposizione e dal setting considerato, si avvalgono di parametri ricavati da dati amministrativi o di scale e questionari somministrati ai pazienti. Tale variabilità rende difficoltoso il confronto delle stime di aderenza terapeutica ottenute in diversi contesti geografici, temporali ed assistenziali. L'impatto economico della bassa aderenza farmacologica è rilevante e si associa principalmente allo sviluppo di eventi clinici ed al conseguente utilizzo dei servizi sanitari, soprattutto in pazienti con patologie croniche. Nonostante anche a questo riguardo vi sia una notevole eterogeneità tra gli studi disponibili e siano ancora limitati i dati sulla popolazione italiana, appare evidente che un miglioramento dell'aderenza potrebbe determinare una netta riduzione dei costi sanitari totali, soprattutto dovuti alla riduzione di visite mediche e ricoveri ospedalieri per l'insorgenza di complicanze di malattie pre-esistenti o di patologie acute. Ne consegue che il mantenimento di un buon livello di aderenza terapeutica nella popolazione potrebbe dunque contribuire a migliorare l'efficienza del Sistema Sanitario Nazionale alla luce dei benefici sia sulla salute del

paziente, sia sui costi sanitari.

È importante sottolineare che l'aderenza terapeutica può essere influenzata da molteplici aspetti che ne determinano una natura multifattoriale. Tra questi, vi sono sia fattori individuali, come età, genere, stato socioeconomico e condizioni croniche in atto, sia aspetti legati al sistema sanitario, comprendenti per esempio il numero di contatti con il Sistema Sanitario Nazionale, l'efficacia della comunicazione con il medico prescrittore e l'accessibilità alle risorse sanitarie. Tali aspetti richiedono opportuna considerazione sia per confrontare stime ottenute in diversi contesti geografici o punti temporali, sia per la definizione di target realistici di aderenza terapeutica da proporre a livello locale e nazionale, e di interventi ad hoc per il miglioramento della stessa.

Il monitoraggio dell'aderenza terapeutica risulta essere pertanto di fondamentale importanza e tale parametro potrebbe essere considerato come un indicatore della qualità dell'assistenza sanitaria, integrando le informazioni quantitative fornite sul consumo di farmaci. A questo proposito, le revisioni sistematiche effettuate suggeriscono che indicatori proposti ed implementati sulla popolazione generale da enti nazionali riconosciuti, come AIFA, potrebbero rappresentare appropriati parametri di aderenza terapeutica per il monitoraggio anche a livello delle singole regioni.

Gli ultimi rapporti dell'Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) hanno valutato in particolare il Medical Possession Ratio (MPR), un indice facilmente ricavabile a partire da dati amministrativi. Tale parametro è in grado di fornire una stima dell'aderenza terapeutica a partire dal numero di unità di trattamento dispensate al paziente in un determinato periodo di tempo. Dato che la dispensazione dei farmaci sembra essere associata al reale consumo degli stessi, il MPR potrebbe essere un buon indicatore di aderenza terapeutica. A questo proposito, valori di MPR $\geq 80\%$ sono stati generalmente considerati come suggestivi di un buon livello di aderenza terapeutica. Nell'ultimo rapporto OsMed relativo all'uso dei farmaci nella popo-

lazione italiana nell'anno 2019, l'indicatore MPR è stato utilizzato per valutare l'aderenza terapeutica nell'ambito di trattamenti con farmaci antidepressivi, ipolipemizzanti, antiosteoporotici, antipertensivi, per l'ipertrofia prostatica benigna, ipouricemizzanti, anticoagulanti, antidiabetici, e per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie. Questi indicatori proposti da AIFA, l'ente regolatore per l'uso dei farmaci in Italia, e misurabili sulla popolazione nazionale potrebbero pertanto rappresentare un utile strumento per monitorare l'aderenza e un indicatore dei livelli di assistenza forniti a livello regionale.

LA COSTRUZIONE DI UN INDICATORE SINTETICO DI ADERENZA

Introduzione

Come argomentato nei capitoli precedenti, l'aderenza rappresenta un importante elemento di sanità pubblica, sia per i suoi effetti sulla salute dei pazienti, che per l'impatto economico sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

L'obiettivo che ci si propone nel presente capitolo è quello di sviluppare un indicatore capace di misurare i livelli di aderenza ottenuti, utilizzabile al fine di incentivare una maggiore attenzione delle organizzazioni regionali e locali verso il tema dell'aderenza.

In altri termini un indicatore da inserire nel Nuovo Sistema di Garanzia (ex Griglia LEA).

Si riterrebbe, infatti, importante inserire un indicatore di aderenza sintetico tra gli 88 indicatori individuati per poter promuovere una maggiore attenzione delle organizzazioni regionali e locali verso il tema dell'aderenza con la finalità di migliorare in primis la salute dei cittadini ma anche di ridurre le spese a carico del SSN legate alla non aderenza.

Come scrive il Ministero, "Il Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) è lo strumento che consente, con le numerose informazioni ad oggi disponibili sul Nuovo Sistema Informativo Sanitario (NSIS), di misurare secondo le dimensioni dell'equità, dell'efficacia, e della appropriatezza che tutti i cittadini italiani ricevano le cure e le prestazioni rientranti nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Esso rappresenta una svolta significativa nelle metodologie di monitoraggio dei LEA, e aggiorna il Sistema di Garanzia introdotto nel 2000" (<http://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=5238&area=Lea&menu=monitoraggioLea>).

Operativamente, il Nuovo Sistema di Garanzia consente di misurare secondo le dimensioni dell'equità, dell'efficacia, e della appropriatezza, che tutti i cittadini italiani ricevano le cure e le prestazioni rientranti nei Livelli essenziali di assistenza.

Gli indicatori individuati sono 88 distinti in aree di assistenza:

- prevenzione collettiva e sanità pubblica;
- assistenza distrettuale;
- assistenza ospedaliera;
- indicatori di contesto per la stima del bisogno sanitario;
- indicatore di equità sociale;
- indicatori per il monitoraggio e la valutazione dei percorsi diagnostico terapeutici assistenziali - PDTA.

Affinché la Regione sia adempiente il punteggio di ciascuna area di assistenza dovrà collocarsi nell'intervallo di 60-100. Un punteggio inferiore a 60, anche in una sola area, darà un esito negativo nella valutazione.

Metodologia

Fonte dei dati

Per la costruzione dell'indicatore, data la sua funzione istituzionale, si ritiene opportuno utilizzare rilevazioni effettuate routinariamente nell'ambito delle

attività del SSN.

Il riferimento "naturale" appare essere quello degli appositi approfondimenti effettuati annualmente dall'OSMED, utilizzando il database amministrativo delle prescrizioni dei farmaci di classe A dispensati in assistenza convenzionata su tutto il territorio nazionale.

Si noti che per i farmaci in altre classi non è, quindi, disponibile, il dato di aderenza.

Rappresenta una criticità il fatto che l'analisi viene condotta solo sui nuovi utilizzatori (individui che hanno ricevuto una prescrizione di farmaci appartenenti alla categoria terapeutica in esame nel periodo considerato) over 45, con follow up di un anno.

Il periodo di arruolamento è quindi breve e il dato calcolato solo sui casi incidenti. Sembra però più corretto, ai fini della misura del fenomeno, fare riferimento ai casi prevalenti.

Altra criticità è rappresentata dal fatto che i dati sono pubblicati a livello nazionale, mentre per la costruzione di un indicatore unico di aderenza, che ha l'obiettivo di essere inserito nel Sistema di Garanzia è necessaria, almeno, la disaggregazione regionale.

Di contro OSMED fornisce dati di dettaglio sia a livello di utilizzo che di farmaco sintetizzandoli con l'indicatore MPR (Medical Possession Ratio), indice facilmente ricavabile a partire da dati amministrativi. L'indicatore MPR è «...definito come il rapporto tra il numero di giorni di terapia dispensati (calcolati in base alle DDD) e il numero di giorni nell'intervallo temporale tra l'inizio della prima e la conclusione teorica dell'ultima prescrizione, erogati durante il periodo di follow-up...» (OSMED 2019).

Sempre secondo il Rapporto OSMED (2019) «...la bassa aderenza al trattamento è definita come copertura terapeutica inferiore al 40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è definita come copertura terapeutica maggiore o uguale all'80% del periodo di osservazione...».

Sul versante dei farmaci, le categorie analizzate da

OSMED sono:

- **Farmaci antidepressivi**
 - Antidepressivi (ATC: N06A*)
- **Farmaci ipolipemizzanti**
 - Inibitori della idrossimetilglutaril-CoA reduttasi (ATC: C10AA*)
 - Fibrati (C10AB*)
 - Ezetimibe (ATC: C10AX09)
 - Combinazioni: simvastatina/ezetimibe (ATC: C10BA02), ezetimibe/ rosuvastatina (ATC: C10BA06)
- **Farmaci per il trattamento dell'osteoporosi**
 - Raloxifene (ATC: G03XC01)
 - Bazedoxifene (ATC: G03XC02)
 - Bisfosfonati (ATC: M05BA*)
 - Bisfosfonati, combinazioni (ATC: M05BB*)
 - Teriparatide (ATC: H05AA02)
 - Ranelato di stronzio (ATC: M05BX03)
- **Farmaci per l'ipertensione e lo scompenso (antipertensivi)**
 - Antipertensivi (ATC: C02*)
 - Diuretici (ATC: C03*)
 - Beta-bloccanti (ATC: C07*)
 - Calcio-antagonisti (ATC: C08*)
 - Farmaci per il sistema renina-angiotensina (ATC: C09*)
- **Farmaci per l'ipertrofia prostatica benigna (ATC: G04C*)**
- **Farmaci inibenti la formazione di acido urico (ATC: M04AA*)**
- **Farmaci anticoagulanti**
 - Inibitori diretti della trombina (ATC: B01AE*)
 - Inibitori diretti del fattore Xa (ATC: B01AF*)
 - Antagonisti della Vitamina K (ATC: B01AA*)
- **Farmaci antidiabetici**
 - Ipoglicemizzanti, escluse le insuline (ATC: A10B*)
- **Farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (ATC: R03*)**

Indicatori di sostenibilità e disuguaglianza

La ricchezza dell'informazione è evidente, rappresentando un elemento positivo in termini di analisi del fenomeno; allo stesso tempo, per i fini dell'esercizio, questa disaggregazione dei dati pone l'esigenza di realizzare una sintesi, che permetta la costruzione di un indicatore unico di aderenza.

Negli ultimi decenni si sono sviluppate metodologie sempre più accurate di costruzione di indicatori sintetici e complessi in grado di integrare più informazioni (OECD (2008) "Handbook on Constructing Composite Indicators. Methodology and user guide"; Maggino F. (2017) "From indicators to their synthesis. Methodological issues in the construction of complex indicators").

Dalle evidenze di letteratura, è possibile definire alcune possibili metodologie di sintesi, fra loro alternative.

Di seguito vengono esplicitate alcune proposte finalizzate alla costruzione di un indicatore unico di aderenza. Una prima alternativa è rappresentata dall'indicatore MPI: l'indicatore viene costruito tramite gli scarti standardizzati (distanze dalla media/ scarto quadratico medio). Si può valutare di considerare, alternativamente alla media, il valore minimo ritenuto ottimale (distanze dall'81% (valore minimo considerato nel Rapporto OSEMD per definire l'"Alta aderenza")/scarto quadratico medio) o, ancora, gli scarti regionali dalla best performance regionale (come best performance si potrebbe utilizzare la media delle tre Regioni con performance migliore in termini di aderenza).

Una alternativa è rappresentata dal metodo tassonomico di Wraclow, che si basa sul concetto di unità ideale (ad esempio si potrebbe assumere come unità ideale la Regione che ha migliori risultati in termini di aderenza o in alternativa un valore almeno dell'81% dell'MPR). Il metodo prevede poi il calcolo della distanza euclidea tra i valori effettivi e quelli della unità ideale (che in analogia al caso precedente potrebbe essere una media dalle 3 Regioni che registrano la best performance).

In formule, la distanza è calcolata:

$$D_i = \sqrt{\sum_{j=1}^n (z_{ij} - z_{0j})^2}$$

dove z_{ij} è il valore standardizzato del j -esimo indicatore nell' i -esima unità e z_{0j} è uguale a $\min(z_{ij})$ o $\max(z_{ij})$ a seconda del verso del j -esimo indicatore rispetto al fenomeno da misurare. L'indice sintetico dell' i -esima unità è pari a:

$$d_i = \frac{D_i}{D_0} \quad \text{con} \quad D_0 = \bar{D}_0 + 2\sigma_0$$

Con D_0 e σ_0 rispettivamente, la media e lo scostamento quadratico medio delle distanze D_i .

L'indice sintetico assume il valore 0 quando la distanza tra una data unità e quella ideale è nulla ed è tanto maggiore, quanto più i valori differiscono tra loro (Mazziotta, Pareto et al. XXXI Conferenza italiana di scienze regionali).

Composizione degli indicatori

Effettuata la scelta sul metodo di sintesi, un ulteriore elemento da considerare è quello della standardizzazione degli indicatori di partenza. Come descritto nel capitolo "Indicatori di aderenza prescrittiva nella popolazione italiana", il fenomeno della (non) aderenza è multifattoriale: i risultati dipendono quindi anche da fattori che sfuggono al controllo del management regionale/locale.

Un confronto, quindi, degli indicatori grezzi introdurrebbe elementi di distorsione nelle valutazioni.

In particolare, sembra opportuno segnalare l'esigenza di una preventiva correzione/standardizzazione degli indicatori per:

- Età media (già utilizzato come fattore correttivo di alcuni indicatori del Sistema di Garanzia)
- Genere (già utilizzato come fattore correttivo di alcuni indicatori del Sistema di Garanzia)
- Carico farmaceutico (inteso come % pazienti soggetti a più di n terapie)/ comorbidità

- Condizione socio-economica media della popolazione
- Livello medio di istruzione
-

Tali fattori vengono già considerati, o si prevede verranno considerati non appena sarà possibile il record linkage tra dati individuali provenienti da fonti diverse, come fattori correttivi di alcuni indicatori (Ministero della Salute, il nuovo Sistema di Garanzia Allegato 2 <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=69576&articolo=8>). Si noti che probabilmente il "Carico farmaceutico" è già assorbito dall'età: la correlazione fra età e prescrizioni è, infatti, significativa.

Possibili metodologie utilizzabili per la standardizzazione dei risultati sono:

1. Analisi in Componenti Principali (ACP)
2. Regressione lineare multipla
3. Benefit of the doubt approach

L'Analisi in Componenti Principali (ACP) è una tecnica di analisi multivariata che, partendo da un insieme di indicatori elementari, consente di ottenere dei nuovi indicatori (le componenti o fattori), di importanza decrescente e ortogonali tra loro, combinazioni lineari degli indicatori di partenza. Il metodo più semplice per la sintesi degli indicatori mediante l'ACP si basa sui punteggi riportati, da ciascuna unità, sulla prima componente. (Fonte INVALSI; OCSE PISA).

L'analisi delle componenti principali con riferimento a p variabili, X_1, \dots, X_p , consente di individuare altrettante p variabili (diverse dalle prime), Y_1, \dots, Y_p ognuna combinazione lineare delle variabili di partenza.

In formule:

$$\bar{X} = \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ \vdots \\ X_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1p} \\ X_{21} & X_{22} & \dots & X_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{p1} & X_{p2} & \dots & X_{pp} \end{pmatrix} \quad \text{con } i=1,2,\dots,p \quad e \quad j=1,2,\dots,p$$

dove:

- le colonne rappresentano le p osservazioni effettuate
- le righe sono le p variabili considerate per il fenomeno in analisi.

Di fatto la matrice dei dati d'origine viene sinteticamente rappresentata con un vettore casuale multivariato.

Data la matrice X che contiene p variabili correlate tra loro, si vuole ottenere una matrice di nuovi dati Y, composta da p variabili incorrelate tra loro, che risultano essere combinazione lineare delle prime. E quindi si ha:

$$\bar{Y} = \begin{pmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} Y_{11} & Y_{12} & \dots & Y_{1p} \\ Y_{21} & Y_{22} & \dots & Y_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ Y_{p1} & Y_{p2} & \dots & Y_{pp} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} l_{11} & l_{12} & \dots & l_{1p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ l_{p1} & l_{p2} & \dots & l_{pp} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} X_{11} & X_{12} & \dots & X_{1p} \\ X_{21} & X_{22} & \dots & X_{2p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ X_{p1} & X_{p2} & \dots & X_{pp} \end{pmatrix}$$

La i-esima componente principale sarà quindi data da,

$$Y_i = l_i^T \bar{X}$$

Con varianza e covarianza rispettivamente pari a:

$$Var(Y_i) = \bar{l}_i^T \Sigma \bar{l}_i$$

$$Cov(Y_i, Y_j) = \bar{l}_i^T \Sigma \bar{l}_j$$

dove L (matrice delle l) è la matrice caratteristica della trasformazione lineare, mentre le Yi sono dette componenti principali, costruite in modo tale che la prima assorba, come anticipato, la massima variabilità possibile.

Il metodo della regressione lineare multipla ha, in particolare, il vantaggio di permettere di creare un linkage tra un ampio numero di indicatori.

In formule:

$$Y = \varepsilon + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_p X_p$$

dove:

- Y=indicatore sintetico di aderenza regionale
- X1...Xp variabili socio-economiche regionali scelte
- $\beta_1 \dots \beta_p$ coefficienti di regressioni pesati
- ε residui di regressione

Tale approccio richiede, però, l'assunzione che le variabili incluse nel modello siano lineari e indipendenti.

Le stime del vettore β vengono tipicamente ottenute con il Metodo dei Minimi Quadrati.

Un ulteriore metodologia è rappresentata dal Benefit of the doubt approach, che rappresenta una applicazione del metodo DEA alla sintesi degli indicatori (Melyn and Moesen, 1991).

L'indicatore composito è, in questo caso, definito come il rapporto tra la performance effettiva di una Regione rispetto ad un suo benchmark che potrebbe, come precedentemente descritto, essere rappresentato dalla Regione con aderenza massima, dalla media delle tre Regioni con migliore aderenza o, ancora dal valore dell'81% dell'indicatore MPR (considerato da OSMED come valore minimo per rientrare nella categoria "Alta aderenza").

In formule:

$$CI_c = \frac{\sum_{q=1}^Q I_{qc} w_{qc}}{\sum_{q=1}^Q I_{qc}^* w_{qc}}$$

dove I_{qc} è il punteggio normalizzato (con il metodo max-min) dei qth che rappresentano i sub-indicatori ($q=1, \dots, Q$) per Regione c ($c=1, \dots, M$) e w_{qc} sono i pesi corrispondenti.

I pesi ottimali vengono ottenuti risolvendo la seguente equazione:

$$CI_c^* = \arg \max_{w_{q, q=1, \dots, Q}} \frac{\sum_{q=1}^Q I_{qc} w_{qc}}{\max_{I_k, k \in \{1, \dots, M\}} \left(\sum_{q=1}^Q I_{qk} w_{qc} \right)} \quad \text{for } c=1, \dots, M$$

CI_c^* è compreso tra 0 e 1.

Sintesi

Riassumendo, la nostra proposta prevede l'inserimento nel Sistema di Garanzia, di un indicatore sintetico di aderenza, costruito sulla base delle risultanze della analisi OSMED.

È noto, tra l'altro, che gli indicatori individuati per il Sistema di Monitoraggio sono sottoposti annualmente all'approvazione del Comitato LEA.

Gli indicatori di aderenza delle popolazioni a livello regionale potrebbero essere rappresentati, come precedentemente descritto, alternativamente dall'indicatore MPI o dal metodo tassonomico di Wraclow.

Gli indicatori di aderenza delle popolazioni a livello regionale standardizzati sulla base di età media (o prevalenza popolazione anziana), genere, carico farmaceutico (inteso come % pazienti soggetti a più di n terapie/comorbidità), condizione socio-economica media della popolazione, livello medio di istruzione potrebbero, alternativamente, essere calcolati con l'applicazione di tecniche statistiche multivariate, quali l'analisi in componenti principali, la regressione lineare multipla o la tecnica basata sul Benefit of the doubt approach.

Una volta individuata la metodologia per la costruzione dell'indicatore sintetico andrà costruita una funzione continua di valori.

Come prevede il Ministero della Salute (Ministero della Salute, il nuovo Sistema di Garanzia Allegato 2 <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=69576&articolo=8>) il percorso operativo per la valorizzazione degli indicatori può essere così schematizzato:

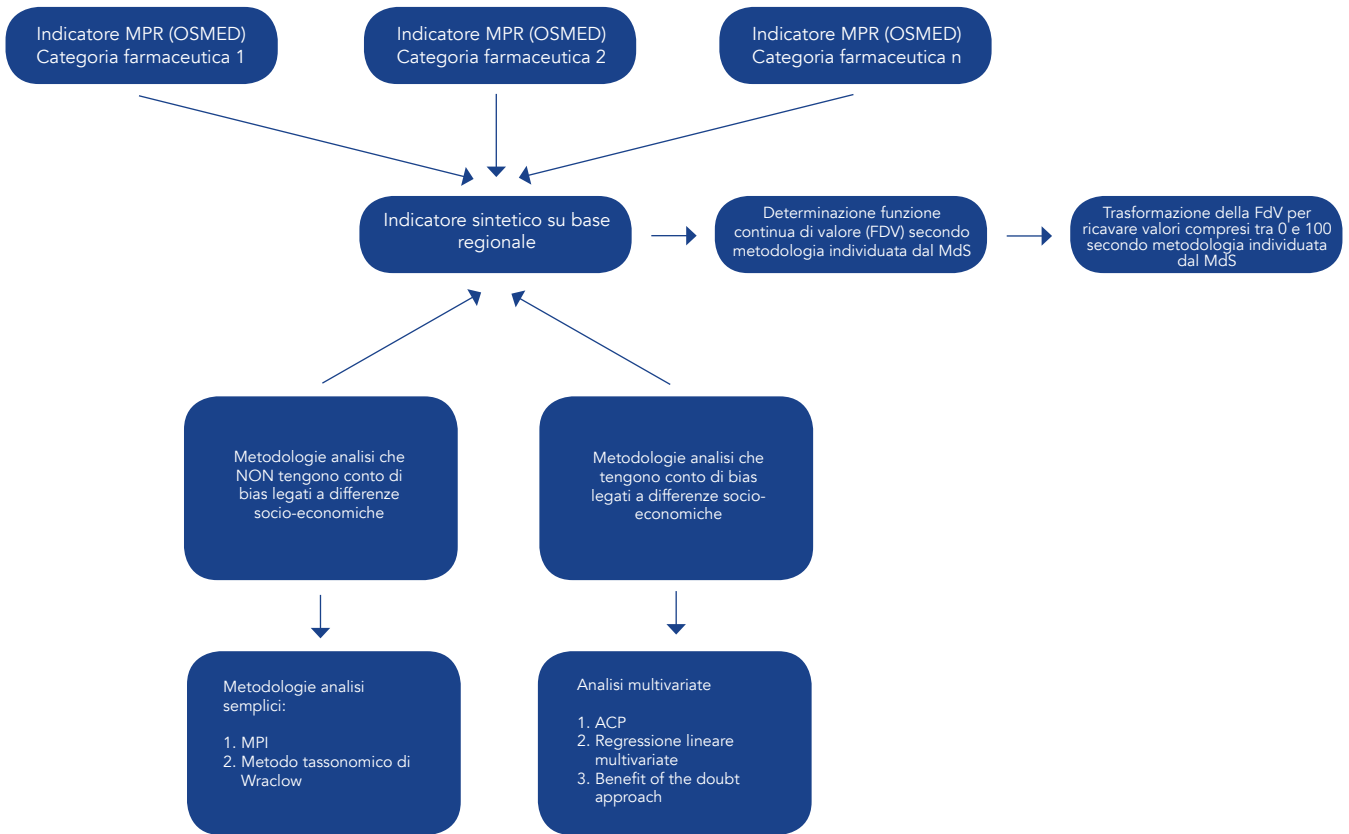
- individuazione del "dominio" della misura valorizzabile (misura minima e massima);
- costruzione di classi di misura a cui assegnare i diversi punteggi;
- costruzione e rappresentazione grafica della funzione di valorizzazione non continua;
- interpolazione della funzione non continua e trasformazione dei punteggi in una funzione continua di valori da utilizzare nella valutazione.

Alla funzione continua di valori « ... sarà applicata

una trasformazione che consentirà di ricavare valori ricompresi in un intervallo tra 0 e 100; ciò permetterà di misurarne il risultato secondo una metrica comparabile tra i diversi macro-livelli. Per ogni macro livello si associa il valore 60 alla soglia oltre la quale è definito l'intervallo di garanzia dell'assistenza. La garanzia di erogazione dei LEA si intende raggiunta, da parte di una Regione o Provincia Autonoma, qualora a questa corrisponda, entro ciascun macro-livello, un punteggio ricompreso nel suddetto intervallo di garanzia dell'assistenza, in modo da non consentire la compensazione tra differenti macro-livelli».

Si sintetizza in seguito, con l'ausilio di un flow chart, quanto descritto.

Figura 1. Flow Chart



ITALIA LONGEVA

PER L'INVECCHIAMENTO E LA LONGEVITÀ ATTIVA

