

2.4 Aderenza al trattamento con farmaci per la bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva e l'asma

Premessa

La bronco-pneumopatia cronico-ostruttiva (BPCO) è una patologia respiratoria caratterizzata da un decorso irreversibile, per cui le cure attualmente disponibili mirano a migliorarne i sintomi ma in nessun caso portano a guarigione. A livello meccanico, la patologia provoca un'ostruzione del flusso dell'aria nell'albero respiratorio per cui il polmone si riempie con difficoltà ma con ancora maggiore difficoltà si svuota, tanto che all'esame autoptico, non collassa ma si presenta pieno di aria e di muco. A livello tissutale, il polmone del paziente affetto da BPCO è colpito da un'inflammatione cronica che progressivamente ne compromette le caratteristiche, risultando in un riduzione dell'elasticità, un'eccessiva produzione di muco e un restringimento delle vie respiratorie. Il paziente affetto da BPCO mostra dispnea, tosse e catarro, sintomi che, in assenza di trattamento, peggiorano progressivamente. La causa di tale affezione, a parte i fattori ereditari che sono noti incidere sull'insorgenza, è l'esposizione a fattori irritanti per i polmoni, primo fra tutti il fumo, sia diretto che passivo. Tuttavia, i meccanismi alla base dello sviluppo della patologia risultano in gran parte ignoti. La BPCO colpisce un elevato numero di soggetti nel mondo, probabilmente in correlazione all'estesa esposizione al fumo di sigaretta, con una differenza fra i generi, contesti temporali e sociali, che ricalca la prevalenza di tale esposizione. La BPCO è stata riconosciuta al quarto posto fra le cause di morte nel mondo, insorge raramente prima dei 40 anni di età, colpisce più frequentemente le aree con più basso sviluppo socio-economico: nei paesi sviluppati colpisce mediamente circa 4 pazienti su 100 nella popolazione anziana. Data l'importanza e l'impatto economico della BPCO è stato avviato nel 2001 uno specifico programma sanitario intitolato Global Initiative on Obstructive Lung Diseases (GOLD – Progetto mondiale per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione della BPCO), che ha prodotto linee-guida approvate dalle più importanti società scientifiche e una notevole mole di documentazione da cui sono state tratte queste brevi note di premessa (www.goldcopd.org).

Il trattamento della BPCO consiste in primo luogo nell'eradicare i fattori di rischio che l'hanno provocata, primo su tutti il fumo e altre forme di esposizione, dovute, ad esempio, a ragioni professionali. I trattamenti farmacologici disponibili, generalmente somministrati per via inalatoria, sono essenzialmente legati alla possibilità di intervento sui meccanismi fisiopatologici: a) broncodilatatori, sia a breve che lunga durata d'azione, che possono essere attivi sui recettori Beta2 adrenergici oppure inibitori dei recettori colinergici, b) corticosteroidi, per la loro azione di contrasto al processo infiammatorio, c) ossigeno in trattamento a lungo termine, quando la capacità di scambio gassoso è gravemente compromessa.

Per quanto riguarda l'asma, la principale differenza rispetto alla BPCO è l'ostruzione molto spesso completamente reversibile delle vie respiratorie che può avvenire sia spontaneamente sia in seguito al trattamento farmacologico. L'asma è spesso causata da una risposta infiammatoria su base allergica mediata da mastociti e linfociti. Dato che i sintomi sono apparentemente simili a quelli della BPCO è necessario fare una diagnosi differenziale. Per quanto riguarda il trattamento farmacologico, in parte è sovrapponibile a quello per la BPCO, essendo alcuni broncodilatatori e steroidi autorizzati per entrambe le patologie. A questi si aggiungono i farmaci antagonisti dei recettori dei leucotrieni, come il montelukast (ATC=R03DC03), che sono approvati solo per l'asma.

I broncodilatatori a breve durata d'azione sono generalmente approvati sia per l'asma che per la BPCO e sono destinati ai pazienti con sintomi lievi, curabili con una terapia "al bisogno", come ad esempio il salbutamolo (ATC R03CC02; *short acting beta agonists* - SABA) e ipratropio (R03BB01; *short acting muscarinic antagonists* - SAMA). Alcuni broncodilatatori a lunga durata (*long acting beta agonists* - LABA), come il salmeterolo (R03AC12), sono indicati sia per la BPCO che per l'asma, altri invece, più recentemente introdotti, come l'indacaterolo (R03AC18) o l'olodaterolo (R03AC19), sono registrati unicamente per la BPCO. Lo stesso vale per gli anticolinergici a lunga durata d'azione (*long acting muscarinic antagonists* - LAMA), come il tiotropio (R03BB04), glicopirronio (R03BB06), aclidinio (R03BB05).

I corticosteroidi da soli, ad esempio il budesonide (R03BA02), il flunisolide (R03BA03) e il fluticasone (R03BA05), sono indicati solamente per il trattamento dell'asma.

Vi sono poi numerosissime associazioni fra i broncodilatatori e corticosteroidi, che sono raccomandate nei pazienti che non sono sufficientemente controllati con il solo broncodilatatore, sia per l'asma che per la BPCO. Vi sono anche associazioni fra beta2 adrenergici e anticolinergici: ad esempio fenoterolo e ipratropio bromuro (R03AL01) o salbutamolo e ipratropio bromuro (R03AL02) a breve durata, registrati per l'asma e la BPCO. Invece quelli a lunga durata registrati solo per la BPCO sono vilanterol e umeclidinio bromuro (R03AL03), indacaterolo e glicopirronio bromuro (R03AL04).

Metodi

Per questa analisi sono stati individuati i pazienti in trattamento con farmaci per la BPCO e l'asma (ATC: R03* ad esclusione del salbutamolo, ATC R03AC02, essendo questo il farmaco di gran lunga più utilizzato fra quelli "al bisogno") nel periodo tra il 1 gennaio 2009 ed il 31 Dicembre 2014. Sono stati quindi selezionati i pazienti con almeno sei mesi di follow-up. Il calcolo dell'aderenza, che è stato riportato per ogni singolo anno, è stato effettuato sia per i pazienti con trattamento prevalente (almeno una prescrizione nell'anno di riferimento) che incidente (nessuna prescrizione di farmaci per la BPCO e asma nei 365 giorni precedenti alla prima prescrizione dell'anno di riferimento), stratificando anche per genere. I livelli di

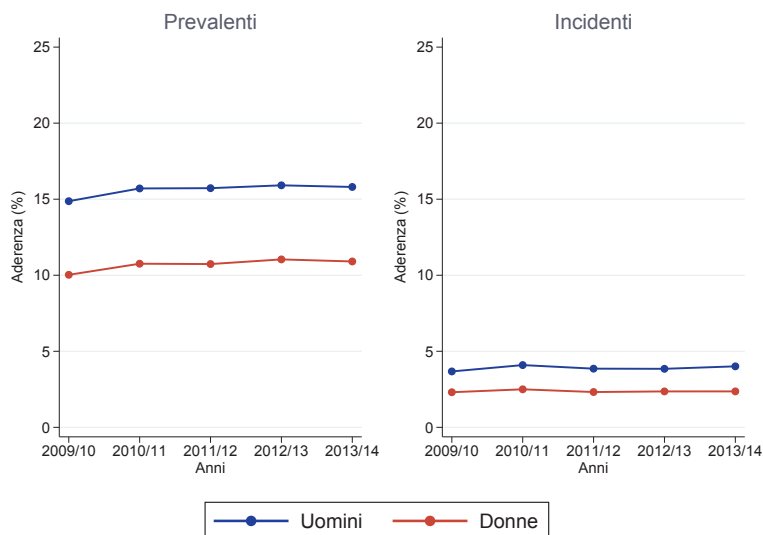
aderenza sono stati definiti tramite il calcolo del PDC (v. Introduzione metodologica per i dettagli).

Risultati

Per quanto riguarda la percentuale di pazienti considerati aderenti al trattamento con farmaci per la BPCO e l'asma, sia nella popolazione di utilizzatori incidenti sia in quella di utilizzatori prevalenti, sono stati osservati valori pressoché stabili in tutto il periodo di osservazione ed una aderenza al trattamento superiore negli uomini rispetto alle donne. In particolare, all'interno della popolazione di utilizzatori incidenti, i pazienti considerati aderenti erano circa il 2,5% fra le donne e il 4% tra gli uomini (**Figura 2.14**), mentre fra gli utilizzatori prevalenti i livelli di aderenza variavano tra il 10% e l'11% circa nelle donne e tra il 15 e il 16% circa negli uomini.

Circa le diverse ASL della Toscana, la percentuale di pazienti in trattamento incidente per BPCO e asma nel 2013, e considerati aderenti, è stata minima ad Arezzo per le donne (1,8%) e a Siena per gli uomini (3%). I valori più elevati, invece, si sono osservati a Prato per entrambi i generi (5,9% per gli uomini e 3,9% per le donne rispettivamente) (**Figura 2.15**).

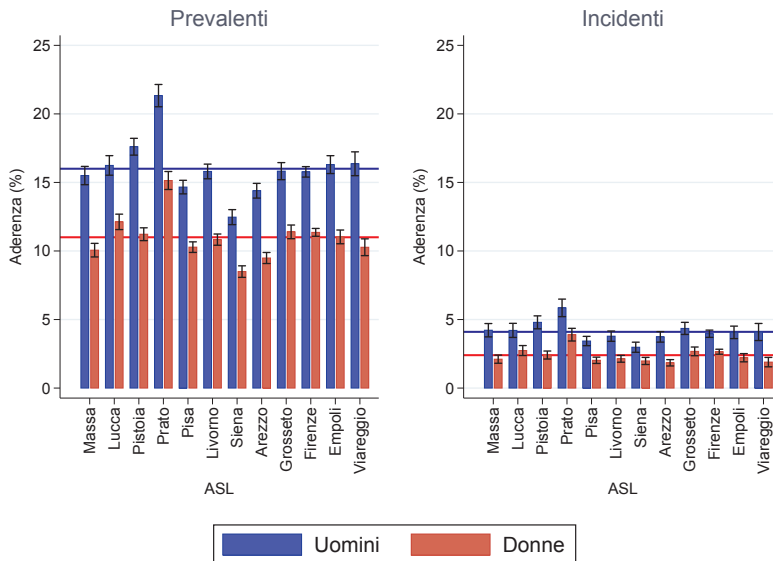
Figura 2.14
Trend della percentuale di utilizzatori considerati aderenti al trattamento con farmaci per la BPCO e l'asma in Toscana - Periodo 2009-2013



Circa l'aderenza stimata nella popolazione di utilizzatori prevalenti, le percentuali più basse per entrambi i generi sono state registrate nell'ASL di Siena (8,5% per le donne e 12,5% per gli uomini), mentre quelle più alte nell'ASL di Prato (15,1% per le donne e 21,3% per gli uomini).

Figura 2.15

Percentuale di utilizzatori considerati aderenti al trattamento con farmaci per la BPCO e l'asma, analisi per genere e ASL - Anno 2013



*Le linee orizzontali corrispondono alle medie regionali.

Commento

Una recente valutazione del database amministrativo della Regione Lazio, condotta da Di Martino e collaboratori su una popolazione ricoverata per BPCO, riporta come soltanto il 19,6% dei pazienti nei primi 6 mesi di trattamento risultasse aderente alla terapia farmacologica (Di Martino et al, 2014). Per quanto concerne altri contesti internazionali, uno studio danese riportava un'aderenza nei pazienti con BPCO che variava a seconda del livello di gravità della malattia tra il 29 ed il 56% (Ingebrigtsen et al, 2015). A differenza dello studio di Di Martino, quest'ultimo considerava un periodo di follow-up di un anno per il calcolo dei livelli di aderenza.

Per quanto riguarda l'asma, gli studi condotti in Italia sono praticamente assenti. In altri contesti internazionali la proporzione di pazienti non aderenti alla terapia, sebbene calcolata sulla base di diversi approcci metodologici, risultava essere elevata, talvolta superiore al 70% (Gamble et al, 2009; Schlender et al, 2012).

Certamente le differenze quantitative che si osservano tra le stime ottenute nella presente analisi rispetto agli studi precedenti, sono da ricondurre alle caratteristiche della popolazione selezionata, alla definizione dei livelli di aderenza considerati adeguati (75 o 80% dei giorni di follow-up coperti), alla lunghezza del follow-up considerato per il calcolo dell'aderenza stessa (ad esempio 1 anno o sei 6 mesi). Nel caso della presente analisi, infatti, l'indicatore è stato applicato ad una coorte di soggetti che possono

presentare o asma o BPCO o entrambe. Ciò incide sui livelli di aderenza che per i pazienti con BPCO, a causa della cronicità ed impatto clinico della malattia, tendono ad essere più elevati. Nello studio di Di Martino e collaboratori, invece, la selezione dei pazienti avveniva in base al ricovero per BPCO, includendo, perciò, una popolazione con grado di patologia particolarmente severo (Di Martino et al, 2014) per cui venivano consideranti adeguati livelli di aderenza pari o superiori al 75% dei giorni coperti. Nello studio danese di Ingebrigtsen e collaboratori (Ingebrigtsen et al, 2015), il più lungo periodo di follow-up adottato garantiva una maggiore probabilità di assumere il farmaco e quindi livelli di aderenza più importanti.

La minore aderenza osservata per la patologia asmatica rispetto alla BPCO, come riportato dal rapporto OsMed 2014, è anche da ascrivere all'età media inferiore dei pazienti affetti da questa malattia che, generalmente, hanno un livello di ingravescenza ed ospedalizzazione inferiore rispetto alla BPCO, da cui dipende una più frequente interruzione della terapia farmacologica, o inappropriata d'uso (OsMed, 2014).

È indubbio che i trend annuali dei livelli di aderenza, assieme alle differenze tra le singole ASL, forniscano spunti di riflessione importanti. In primo luogo sembra che l'aderenza non abbia subito importanti miglioramenti nel corso del tempo. Inoltre sussistono dei livelli estremamente sfavorevoli per il genere femminile. È interessante notare il risultato ottenuto dall'ASL 4 di Prato, dove, seppure con livelli di aderenza ancora non soddisfacenti, si osserva, soprattutto per gli uomini, una netta superiorità dell'aderenza alla terapia per asma/BPCO rispetto alle altre realtà locali. Ciò potrebbe essere dovuto, ad esempio, al maggiore ricorso alla distribuzione diretta che, come risulta dalla parte generale del rapporto, nell'ASL di Prato è particolarmente importante per questa categoria farmacoterapeutica.