

Percorsi terapeutici e costi sanitari di pazienti ricoverati per un evento cardiovascolare in Italia

Carlo Lucioni¹, Silvio Mazzi¹, Elisa Rossi², Rita Rielli², Silvia Calabria³, Aldo Pietro Maggioni⁴, a nome dei partecipanti all'Osservatorio ARNO*

¹Health Publishing & Services srl, Milano - Italy

²CINECA, Bologna - Italy

³CORE Team, Bologna - Italy

⁴Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri, Firenze - Italy

* I nomi dei partecipanti all'Osservatorio ARNO sono riportati a fine articolo

Therapeutic strategies and health costs of patients admitted for a cardiovascular event in Italy

Objectives: To assess in a community setting the clinical characteristics, the outcomes and the related costs of patients admitted for an acute coronary syndrome (ACS), or a cerebrovascular disease (CVD), or a peripheral artery disease (PAD). In particular, to assess how patients discharged alive are treated with statins (rate of prescription, dosages, patients' adherence).

Methods: A record linkage analysis was carried out of discharge records and prescription data, based on the ARNO Observatory, including 2,989,512 subjects of seven Local Health Units throughout Italy. The accrual period lasted from January 1 to December 31, 2011. The follow-up period was 12 months after the index hospitalization.

Results: Of the 2,989,512 subjects, 6,226 (2.1%) were hospitalized for ACS, 9,939 (3.3%) for CVD and 1,048 (0.4%) for PAD. The mean age of hospitalized patients was 73 years and males accounted for 56%; diabetes was reported in 28% of patients and in-hospital all-cause death occurred in 5.7%. Of patients discharged alive, 44% were on a statin treatment, of whom 55.2% treated with high dosage statins. In the follow-up period, adherence to treatment was observed in 64.5% of the treated patients. More than half (55.7%) of the discharged patients required readmission.

The average annual cost per ACS patient was €14,871 (drugs: €1,315; hospitalizations: €12,836; diagnostics and outpatient visits: €720); the corresponding cost was €9,537 per CVD patient (drugs: €795; hospitalizations: €8,338); and €12,004 per PAD patient (drugs: €1,206; hospitalizations: €9,911).

Conclusions: Statin prescription rate after a CV event seems to be suboptimal. NHS costs are higher for patients with ACS or PAD, with re-hospitalizations during the follow-up period being the main cost-driver.

Keywords: Cardiovascular events, Costs, Italian NHS, Statin

Introduzione

Le malattie cardiovascolari (CV) di tipo aterotrombotico sono diventate la causa numero uno di morte, sia negli uomini che nelle donne, in ogni parte del mondo, non solo nei Paesi industrializzati. In altre parole, si sta assistendo a una globalizzazione non solo in termini economici e culturali ma anche in termini di epidemiologia clinica (1, 2).

La dimensione del fenomeno è prevista in ulteriore crescita parallelamente all'invecchiamento della popolazione: in

Europa i soggetti di età superiore a 65 anni dovrebbero aumentare dagli 85 milioni nel 2008 ai 151 milioni nel 2060 (3). Un altro determinante di questa crescita è il miglioramento della qualità ed efficienza delle cure per le malattie CV acute, che sono in grado di aumentare la sopravvivenza dei pazienti affetti, ma che allargano la popolazione dei soggetti che necessitano di trattamenti di prevenzione secondaria (4).

Nelle ultime tre decadi numerosi studi clinici hanno evidenziato l'efficacia di diversi trattamenti farmacologici capaci di ridurre l'incidenza di nuovi episodi aterotrombotici in soggetti sopravvissuti a un primo episodio; in particolare sono risultati significativamente efficaci gli antiaggreganti, i bloccanti del sistema renina-angiotensina, i beta-bloccanti, gli ipocolesterolemici. Le statine, in particolare, sono risultate un trattamento capace di ridurre la mortalità CV e i principali eventi aterotrombotici non fatali in popolazioni di pazienti eterogenee, in prevenzione sia primaria che secondaria. Questi trattamenti sono entrati a fare parte delle raccomandazioni delle linee guida sia statunitensi che europee e dovrebbero essere prescritti a tutti i pazienti che hanno già presentato

Accepted: December 21, 2015

Published online: February 11, 2016

Indirizzo per la corrispondenza:

Carlo Lucioni
Health Publishing & Services srl
Piazza Duca d'Aosta 12
20124 Milano, Italy
clucioni@aboutpharma.com



un evento CV e che non hanno controindicazione specifica al loro utilizzo (5, 6).

Gli studi clinici alla base di queste evidenze sono stati condotti, come è ovvio, in popolazioni selezionate di pazienti sulla base dei criteri di eleggibilità dei singoli *trials*, mentre il trasferimento dei risultati positivi di questi studi avviene in pazienti del mondo reale che spesso hanno caratteristiche molto diverse ed eterogenee rispetto a quelle del mondo più controllato della ricerca clinica. Inoltre i livelli di aderenza da parte dei prescrittori sanitari alle raccomandazioni delle linee guida possono variare non solo in base alle caratteristiche dei pazienti, ma anche in funzione dei diversi contesti socio-culturali ed economici dei Paesi nei quali i pazienti sono trattati.

Per tali motivi, appare interessante valutare un database di flussi amministrativi al fine di descrivere: (a) le caratteristiche di pazienti del mondo reale con un recente evento aterotrombotico, (b) i trattamenti con statine alla dimissione, momento decisionale essenziale per le strategie di prevenzione secondaria, (c) i loro dosaggi e la continuità prescrittiva, (d) la probabilità e le cause di ri-ospedalizzazione, (e) i costi complessivi per il Sistema Sanitario Nazionale (SSN) italiano di queste patologie nell'arco di un anno dall'evento acuto.

Materiali e metodi

Premessa

Base del presente studio è il Rapporto CORE (approvato dal Comitato Scientifico il 23/12/2014, non pubblicato) su "Pazienti con eventi cardiovascolari".

In breve, CORE (*Collaborative Outcome Research Evaluation*) è una struttura che svolge attività di ricerca in ambito sanitario, attivata attraverso una partnership con CINECA; CINECA, a sua volta, è un Consorzio Interuniversitario formato da 70 università italiane, quattro enti di ricerca nazionali [CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche), OGS (Istituto nazionale di Oceanografia e di Geofisica Sperimentale), INDIRE (Istituto Nazionale di Documentazione, Innovazione e Ricerca Educativa), INVALSI (Istituto Nazionale per la VALutazione del Sistema educativo di Istruzione e di formazione)] e il MIUR (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca). Per inciso, CINECA è oggi il maggiore centro di calcolo in Italia.

Le analisi del Rapporto CORE sono state effettuate a partire dai dati dell'Osservatorio ARNO (di CINECA), un *Data Warehouse* clinico che integra, per ogni singolo paziente, i dati provenienti dai vari database amministrativi [ricette di prescrizione farmaceutica erogate dal SSN al singolo cittadino, schede di dimissione ospedaliera (SDO), specialistica ambulatoriale ecc.], i dati anagrafici e ulteriori flussi informativi (dati socio/demografici). Attualmente l'Osservatorio ARNO è composto da una rete di 32 ASL sparse sul territorio nazionale e raccoglie i dati di circa 11 milioni di abitanti.

Il Rapporto CORE fornisce un'analisi tabellare molto estesa e nel contempo dettagliata circa l'utilizzo delle risorse e i costi per i pazienti con eventi CV. Per il presente studio ne è stata estratta una parte, nella misura e secondo lo standard di un articolo di rivista, sulla traccia di due abstract presentati al 18° Congresso Annuale Europeo ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) del 2015 (7, 8).

La coorte analizzata

Sono stati definiti pazienti con evento CV quelli ricoverati con diagnosi principale di ACS (*Acute Coronary Syndrome*, sindrome coronarica acuta) o di CVD [*CerebroVascular Disease*, disturbo cerebrovascolare, comprendente ictus e TIA (*Transient Ischemic Attack*, attacco ischemico transitorio)] o di PAD (*Peripheral Artery Disease*, arteriopatia obliterante periferica) o con procedura di CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*, bypass coronarico)/PCI (*Percutaneous Coronary Intervention*, angioplastica coronarica).

Da una popolazione assistibile di 2.989.512 pazienti, distribuita in sette ASL dal Nord al Sud del Paese, è stata estratta una coorte formata dai pazienti che nel periodo di arruolamento 1 gennaio-31 dicembre 2011 avevano avuto un ricovero (ordinario o in *day-hospital*) con diagnosi principale di ACS o CVD o PAD. D'ora in avanti l'analisi sarà focalizzata su questi tre sottogruppi di pazienti (senza dunque considerare i pazienti ricoverati per procedura di CABG/PCI).

La presenza di diabete è stata considerata un fattore di rischio nei pazienti con eventi CV. Pazienti con diabete sono stati considerati quelli in trattamento con almeno un farmaco antidiabetico (ATC = A10) o con ricovero per diabete (ICD9 = 250.x) o un'esenzione per diabete.

A proposito di tali pazienti, nel presente lavoro i relativi dati non saranno esplicitati nelle tabelle di presentazione dei risultati, al fine di permettere una lettura più semplice e immediata delle stesse. Invece, l'informazione sarà sinteticamente affidata a specifici riferimenti nel testo di commento alle tabelle.

Tutti i pazienti selezionati sono stati osservati per un periodo di follow-up di 12 mesi successivi al ricovero-indice, per la quantificazione del consumo di risorse e dei costi sanitari.

Orizzonte dell'analisi rivolta all'utilizzo delle risorse e dei costi

Si premette che, tra le risorse, le statine considerate nel presente lavoro sono quelle in forma semplice (in quanto chiaramente individuabili e che comunque costituiscono la gran parte del mercato degli agenti modificatori dei lipidi), con in più la combinazione di simvastatina ed ezetimibe, data la sua relativa importanza sotto il profilo dei costi (si veda, *infra*, la Tab. VII).

Le analisi sull'*utilizzo quantitativo* delle risorse (assunzione di statine e aderenza al trattamento, casi di ricovero) fanno riferimento al solo periodo di follow-up (escludendo, cioè, il ricovero-indice) e riguardano solo i dimessi vivi. In particolare:

- 1) per quanto riguarda l'utilizzo di statine l'analisi si è focalizzata sul primo mese di follow-up, in quanto le decisioni più rilevanti circa le strategie di prevenzione secondaria vengono prese al momento della dimissione, cioè nelle prescrizioni del primo mese di follow-up (per alcuni trattamenti, peraltro, le prescrizioni alla dimissione sono diverse da quelle fatte successivamente, es. dose di statine più alta, doppia antiaggregazione ecc.);
- 2) per quanto riguarda l'aderenza al trattamento con statine, essa è stata attribuita ai pazienti che nei 12 mesi di follow-up avevano ricevuto un totale di unità posologiche compatibile con il trattamento giornaliero indicato

nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) della specifica statina (considerando una tolleranza del 20% sui 365 giorni). In questo caso, dunque, la valutazione è stata fatta sull'intero anno di follow-up;

- 3) i nuovi casi di ricovero sono stati analizzati dal giorno successivo al ricovero-indice (quindi non comprendono quest'ultimo), nell'intero anno di follow-up.

I costi complessivi sono invece riferiti alla coorte iniziale (non solo ai dimessi vivi), a 1 anno di follow-up, e sono comprensivi del costo del ricovero-indice e delle comorbidità. La scelta di tenere conto del ricovero-indice è dovuta al fatto che, se si vuole attribuire un costo medio ai pazienti con eventi CV, è importante considerare anche il costo del primo ricovero indipendentemente dall'esito dello stesso.

Quantità e costi delle risorse

Le registrazioni a livello di paziente archiviate nell'Osservatorio ARNO arrivano al dettaglio delle singole dosi di risorsa fruita (corrispondenti alla ricetta per un farmaco, all'impegnativa per un'analisi diagnostica, alla SDO per un ricovero). Si rende così possibile conteggiare le quantità di risorse consumate (es. quante confezioni di un dato farmaco a un dato dosaggio).

Inoltre, della dose di risorsa le stesse registrazioni comprendono anche il dato di valore. Questo, in linea generale, corrisponde al prezzo (a ricavo industria) della confezione di un farmaco, alla tariffa DRG riconosciuta a un ricovero, alla tariffa del Nomenclatore per una prestazione specialistica. Su questa base sono dunque disponibili le informazioni necessarie per procedere anche alla valorizzazione dei consumi di tutte le risorse.

Risultati

La coorte selezionata per l'analisi rappresenta complessivamente (con 17.213 pazienti), quasi lo 0,6% della popolazione totale assistibile (2.989.512 pazienti) (Tab. I). L'età media è di 73 anni, i maschi sono un po' più della metà (56%).

Il sottogruppo dei pazienti con CVD è quello più numeroso (9.939 pazienti), con caratteristiche tutte significativamente diverse ($p < 0,001$) rispetto a quelle degli altri due sottogruppi: età media più alta (75 anni), presenza maschile più bassa (meno della metà, mentre negli altri sottogruppi è circa i due terzi), mortalità intra-ospedaliera al basale più elevata (6,9%).

Sempre tra i pazienti con CVD, il diabete è presente con minore frequenza (26%), mentre la sua frequenza è massima tra i pazienti con PAD (35%).

Utilizzo di statine

In questo paragrafo, l'uso di statine – per il quale, come specificato nel paragrafo "Orizzonte dell'analisi" di Materiali e metodi, si fa riferimento al primo mese di follow-up – è espresso in termini di pazienti trattati (cioè, non di confezioni né di DDD). Esso viene dunque analizzato in termini di tassi di prescrizione, a due livelli: per principio attivo e per principio attivo/dosaggio.

1) Tassi di prescrizione con segmentazione per principio attivo

Dei pazienti ricoverati per un evento CV e dimessi vivi (16.226), quasi la metà (7.220, cioè il 44%) risulta trattata con statine (Tab. II). Il tasso di prescrizione più elevato si riscontra tra i pazienti con ACS (più di due terzi: 70%), mentre si aggirano attorno a un terzo i tassi nei pazienti con CVD (29%) e in quelli con PAD (37%).

Più della metà (51,4%) dei pazienti trattati riceve atorvastatina. Sostanzialmente, tutti i pazienti fanno capo per il loro consumo a tre principi attivi, nell'ordine: atorvastatina, simvastatina e rosuvastatina, che insieme coprono il 97% del mercato interessato. La prima è dominante tra i pazienti con ACS (60,8%) e con PAD (35,6%); la seconda tra quelli con CVD (42,7%, se si tiene conto anche della formulazione con ezetimibe).

I tassi di prescrizione in ciascuno dei sottogruppi di pazienti diabetici risultano in due casi su tre più elevati dei

TABELLA I - Caratteristiche generali della coorte campionaria (popolazione assistibile = 2.989.512)

Caratteristiche	ACS	CVD	PAD	Somma/media
Pazienti arruolati, n	6.226	9.939	1.048	17.213
(% sulla popolazione assistibile)	0,21%	0,33%	0,04%	0,58%
Età media, anni	71	75	73	73
Età media M	68	73	71	
Età media F	77	77	76	
Genere (M %)	65%	49%	68%	56%
Pazienti con diabete	31%	26%	35%	28%
Pazienti deceduti nel ricovero-indice, n	289	688	10	987
mortalità intra-ospedaliera per tutte le cause, %	4,6%	6,9%	1,0%	5,7%
Pazienti al follow-up, n	5.937	9.251	1.038	16.226

ACS = Acute Coronary Syndrome (sindrome coronarica acuta); CVD = Cerebro Vascular Disease (disturbo cerebrovascolare); F = femmine; M = maschi; PAD = Peripheral Artery Disease (arteriopatia obliterante periferica).



TABELLA II - Uso di statine nei pazienti con eventi cardiovascolari per principio attivo (nel primo mese di follow-up)

	ACS	CVD	PAD	Somma/media
Pazienti al follow-up, n	5.937	9.251	1.038	16.226
di cui trattati con statine, n	4.148	2.684	388	7.220
(%)	70%	29%	37%	44%
di cui trattati con				
simvastatina	695	1.088	117	1.900
(% sui trattati)	16,8%	40,5%	30,2%	26,3%
lovastatina	4	17	0	21
(% sui trattati)	0,1%	0,6%	0,0%	0,3%
pravastatina	37	114	14	165
(% sui trattati)	0,9%	4,2%	3,6%	2,3%
fluvastatina	8	14	3	25
(% sui trattati)	0,2%	0,5%	0,8%	0,3%
atorvastatina	2.524	1.048	138	3.710
(% sui trattati)	60,8%	39,0%	35,6%	51,4%
rosuvastatina	885	405	96	1.386
(% sui trattati)	21,3%	15,1%	24,7%	19,2%
simvastatina ed ezetimibe	93	63	24	180
(% sui trattati)	2,2%	2,3%	6,2%	2,5%

ACS = *Acute Coronary Syndrome* (sindrome coronarica acuta); CVD = *Cerebro Vascular Disease* (disturbo cerebrovascolare); PAD = *Peripheral Artery Disease* (arteriopatia obliterante periferica).

Nota: In ciascun sottogruppo, sommando il numero dei pazienti trattati secondo i singoli principi attivi evidenziati, si otterrebbe un totale superiore al dato corrispondente che si trova nella seconda riga (il quale, ad esempio, per i pazienti con ACS è pari a 4.148). Ciò si spiega col fatto che in quel totale sarebbero contati più volte i pazienti in terapia con più di un principio attivo, per effetto degli *switch* nel corso del mese considerato; mentre il totale riportato nella seconda riga è – correttamente – al netto delle duplicazioni.

corrispondenti tassi nei pazienti in generale: 69% vs 70% (pazienti ACS); 34% vs 29% (pazienti CVD); 45% vs 37% (pazienti PAD).

2) Tassi di prescrizione con segmentazione per principio attivo/dosaggio

Nella coorte, la distribuzione dei dosaggi appare approssimativamente bilanciata (il 55,2% dei pazienti è trattato con l'alto dosaggio, il 47,5% con quello basso) (Tab. III).

Peraltro, nei pazienti con ACS l'alto dosaggio arriva al 70,4% mentre, sia nei pazienti con CVD che in quelli con PAD, la percentuale dei trattati con statine ad alto dosaggio è ridotta a circa un terzo (34,1% e 38,1% rispettivamente).

Allineate alle proporzioni tra alto e basso dosaggio nei tre sottogruppi dei pazienti in generale risultano quelle dei pazienti diabetici:

- 1) Sottogruppo ACS - Pazienti con diabete: dosaggio alto 68,5%, basso 35,1%; Pazienti in generale: dosaggio alto 70,4%, basso 32,7%.
- 2) Sottogruppo CVD - Pazienti con diabete: dosaggio alto 34,4%, basso 67,8%; Pazienti in generale: dosaggio alto 34,1%, basso 68,2%.
- 3) Sottogruppo PAD - Pazienti con diabete: dosaggio alto 36,8%, basso 63,2%; Pazienti in generale: dosaggio alto 38,1%, basso 62,9%.

Aderenza al trattamento con statine

La valutazione di questo aspetto è basata sull'intero anno di follow-up (a questo proposito si rimanda a Materiali e metodi, anche per la definizione di aderenza adottata nel presente studio).

L'aderenza al trattamento risulta mediamente mantenuta da due pazienti su tre (64,5%) (Tab. IV). Il picco di aderenza viene raggiunto tra i pazienti con ACS (71,7%); ciò sembrerebbe coerente con quanto già osservato nella Tabella III, dove in questo sottogruppo si riscontra la massima frequenza di pazienti trattati con alti dosaggi (70,4%).

Peraltro, la propensione all'aderenza appare supportata (nel senso che sono in maggioranza i pazienti aderenti rispetto ai non aderenti) solo tra i pazienti trattati con atorvastatina e rosuvastatina (almeno a livello dell'intera coorte e nel sottogruppo ACS).

Tra i *pazienti diabetici*, la distribuzione di frequenza dei pazienti aderenti fra i tre sottogruppi risulta molto simile a quella nei pazienti in generale: 68,7% vs 71,7% nei pazienti con ACS; 58,7% vs 57,4% in quelli con CVD; 54,7% vs 55,8% in quelli con PAD.

Nuovi ricoveri

Nel corso dell'anno di follow-up (quindi successivamente al ricovero-indice), più della metà dei pazienti (55,7%) ha dovuto

TABELLA III - Uso di statine nei pazienti con eventi cardiovascolari – per principio attivo/dosaggio (nel primo mese di follow-up)

	Dosaggio	ACS	CVD	PAD	Somma/media
Pazienti trattati con statine, n		4.148	2.684	388	7.220
di cui trattati con					
simvastatina	alto (40 mg)	357	309	43	709
	basso (10 e 20 mg)	356	803	74	1.233
lovastatina	basso (20 e 40 mg)	4	17	0	21
pravastatina	basso (20 e 40 mg)	37	114	14	165
fluvastatina	basso (40 e 80 mg)	8	14	3	25
atorvastatina	alto (40 e 80 mg)	2.029	475	54	2.558
	basso (10 e 20 mg)	544	588	85	1.217
rosuvastatina	alto (20 e 40 mg)	473	84	27	584
	basso (5 e 10 mg)	430	323	69	822
simvastatina ed ezetimibe	alto (10, 20, 40 mg)	93	63	24	18
Totale alto dosaggio		2.922	915	148	3.985
(% sui trattati)		70,4%	34,1%	38,1%	55,2%
Totale basso dosaggio		1.357	1.830	244	3.431
(% sui trattati)		32,7%	68,2%	62,9%	47,5%

ACS = *Acute Coronary Syndrome* (sindrome coronarica acuta); CVD = *Cerebro Vascular Disease* (disturbo cerebrovascolare); PAD = *Peripheral Artery Disease* (arteriopatia obliterante periferica).

Nota: Si veda, per analogia, il chiarimento sulla non concordanza tra totali di diverso ordine che è stato dato per la Tabella II. Nella presente tabella si aggiunge all'effetto degli *switch* tra principi attivi quello tra dosaggi alti/bassi. (Un paziente con questo secondo tipo di *switch* sarebbe contato una volta nel Totale alto dosaggio e un'altra nel Totale basso dosaggio).

TABELLA IV - Aderenza al trattamento con statine nei pazienti con eventi cardiovascolari (a 1 anno di follow-up)

	Aderenza	ACS	CVD	PAD	Somma/media
Pazienti al follow-up, n		5.937	9.251	1.038	16.226
di cui trattati con statine, n		4.933	4.119	663	9.715
(%)		83%	45%	64%	60%
di cui trattati con					
simvastatina	SI	472	812	99	1.383
	NO	624	977	128	1.729
lovastatina	SI	2	13	1	16
	NO	5	24	1	30
pravastatina	SI	19	58	3	80
	NO	64	138	20	222
fluvastatina	SI	6	12	4	22
	NO	9	15	3	27
atorvastatina	SI	1.980	947	133	3.060
	NO	1.100	808	143	2.051
rosuvastatina	SI	712	334	83	1.129
	NO	545	368	86	999
simvastatina ed ezetimibe	SI	104	62	21	187
	NO	139	78	27	244
Totale aderenti		3.535	2.364	370	6.269
(% sui trattati)		71,7%	57,4%	55,8%	64,5%
Totale non aderenti		1.398	1.755	293	3.446
(% sui trattati)		28,3%	42,6%	44,2%	35,5%

ACS = *Acute Coronary Syndrome* (sindrome coronarica acuta); CVD = *Cerebro Vascular Disease* (disturbo cerebrovascolare); PAD = *Peripheral Artery Disease* (arteriopatia obliterante periferica).

Nota: Si ipotizza che un paziente sia trattato per 8 mesi con la statina A e 4 mesi con la statina B, con quantità posologiche compatibili col trattamento giornaliero in entrambi i periodi. Data la definizione di aderenza applicata in questo studio, con la valutazione effettuata sulla singola statina il paziente risulterebbe non aderente né per A né per B. Mentre con la valutazione nel complesso, dove le due informazioni vengono messe insieme, il paziente risulterebbe aderente.

essere nuovamente ricoverata (almeno una volta, per qualsiasi causa): precisamente, il 63,3% dei pazienti con ACS (il sottogruppo che presenta il più elevato tasso di ri-ospedalizzazione) rispetto al 49,1% dei pazienti con CVD e al 57,6% di quelli con PAD. Ciascuno di tali pazienti ha avuto in media due ricoveri (Tab. V).

Va peraltro detto che la proporzione dei ricoveri per cause estranee agli eventi CV non è affatto irrilevante: tre pazienti su dieci (29,1%) in follow-up, rispetto a quattro su dieci (40,9%) ricoverati invece per cause CV. La proporzione dei ricoveri per cause non-CV si mantiene approssimativamente costante in tutti e tre i sottogruppi, mentre varia da un sottogruppo all'altro la proporzione dei ricoveri per cause CV: 50,4% nei pazienti con ACS, 30,1% nei pazienti con CVD, 44% nei pazienti con PAD.

Nei tre sottogruppi, la probabilità di essere nuovamente ricoverati con la stessa diagnosi assegnata al ricovero-indice è più alta tra i pazienti con ACS (22,7%), minore tra i pazienti con CVD (16,3%) e minima tra i pazienti con PAD (0,1%).

I tassi di ri-ospedalizzazione tra i *pazienti diabetici* appaiono tutti – sia nei tre sottogruppi sia nei totali (cause CV, cause non-CV, tutte le cause) – superiori a quelli corrispondenti tra i pazienti in generale. In particolare, a livello delle ri-ospedalizzazioni totali per tutte le cause: 69,3% vs 63,3% (sottogruppo ACS); 52,3% vs 49,1% (sottogruppo CVD); 65,3% vs 57,6% (sottogruppo PAD).

Analisi dei costi

Si ricorda che, come premesso nei Materiali e metodi, i costi sono riferiti a tutti i pazienti arruolati (non solo ai dimessi vivi), a 1 anno di follow-up, e sono comprensivi del costo del ricovero-indice e delle comorbidità.

Un paziente con eventi CV costa mediamente al SSN €11.617 all'anno, di cui l'86,6% è assorbito dai ricoveri ospedalieri – il *cost-driver* dominante (Tab. VI).

All'interno dei sottogruppi, i pazienti con ACS presentano il dato di spesa media complessiva più elevato (€14.871), rispetto a €9.537 nei pazienti con CVD ed €12.004 nei pazienti con PAD.

Il paziente con CVD è sempre quello che costa di meno; non solo la spesa complessiva, infatti, ma anche tutte le singole componenti della stessa hanno importi inferiori a quelli corrispondenti negli altri sottogruppi. Il maggiore costo per la farmaceutica non-CV (quella, cioè, legata alle comorbidità), come pure per la specialistica, si registra invece nei pazienti con PAD (rispettivamente: €635 ed €887).

Nella spesa farmaceutica complessiva, la componente per i farmaci CV è prevalente su quella per i farmaci non-CV soltanto nei pazienti con ACS (€821 vs €494). Negli altri due sottogruppi prevale invece la componente di spesa per altri farmaci.

Rispetto ai pazienti in generale, la spesa media è costantemente più alta – sia a livello delle singole voci che dei totali – nei *pazienti diabetici*. In questa tipologia di pazienti infatti, considerando l'intera coorte, la spesa media complessiva

TABELLA V - Ricoveri durante il follow-up per eventi cardiovascolari e d'altro tipo nei tre gruppi di pazienti

	ACS		CVD		PAD		Somma/media	
Pazienti al follow-up, n	5.937		9.251		1.038		16.226	
Pazienti ricoverati	Pz ric	Ric/pz						
Diagnosi di ricovero								
ACS	1.347	1,3	147	1,2	36	1,4	1.530	1,3
(% sui pazienti al follow-up)	22,7%		1,6%		3,5%		20,2%	
CVD	165	1,2	1.512	1,2	35	1,3	1.712	1,2
(% sui pazienti al follow-up)	2,8%		16,3%		3,4%		14,8%	
PAD	1	2			1	1	2	1,5
(% sui pazienti al follow-up)	0%				0,1%		0,1%	
Altre cause CV ^a	2.653	1,4	1.614	1,3	452	1,6	4.719	1,4
(% sui pazienti al follow-up)	44,7%		17,4%		43,5%		35,3%	
Totale cause CV	2.994	1,9	2.781	1,5	457	1,8	6.232	1,7
(% sui pazienti al follow-up)	50,4%		30,1%		44%		40,9%	
Totale cause non-CV	1.703	1,6	2.714	1,6	300	1,7	4.717	1,6
(% sui pazienti al follow-up)	28,7%		29,3%		28,9%		29,1%	
Totale per tutte le cause	3.761	2,2	4.541	1,9	598	2,2	8.900	2
(% sui pazienti al follow-up)	63,3%		49,1%		57,6%		55,7%	

ACS = *Acute Coronary Syndrome* (sindrome coronarica acuta); CVD = *Cerebro Vascular Disease* (disturbo cerebrovascolare); PAD = *Peripheral Artery Disease* (arteriopatia obliterante periferica). Pz ric = pazienti ricoverati; Ric/pz = numero medio di ricoveri per paziente ricoverato.

^a CABG/PCI + scompenso cardiaco + altre cause CV.

Nota: Un paziente può essere ricoverato più volte con diagnosi (cause) diverse, comparando in tabella in corrispondenza a ciascuna di queste. Il Totale cause CV è depurato dalle duplicazioni quando le cause sono di natura CV (e analogamente per il Totale cause non-CV). Se il paziente è stato ricoverato per cause CV e non-CV, allora è contato una volta nel primo Totale e un'altra nel secondo. Il Totale per tutte le cause è depurato anche da questa duplicazione.

(€13.045) risulta più alta del 12,3% rispetto al dato riportato nella Tabella VI (€11.617), con il divario massimo nel sottogruppo PAD (+23,9%: €14.872 vs €12.004) e quello minimo nel sottogruppo CVD (+9,5%: €10.440 vs €9.537); nel sottogruppo ACS si registra uno scarto di +13,6% (€16.897 vs €14.871).

Quanto segue è un approfondimento sulle due più importanti voci di spesa riportate nella Tabella VI: quella

farmaceutica (distinta tra farmaci CV e altri farmaci) e quella ospedaliera.

1) La spesa per farmaci CV

La Tabella VII ricostruisce i totali della spesa per i farmaci CV riportati nella precedente Tabella VI. Mediamente, più di

TABELLA VI - Componenti della spesa sanitaria nei pazienti con eventi cardiovascolari (CV)

	ACS		CVD		PAD		Somma/media	
	€	(%)	€	(%)	€	(%)	€	(%)
Pazienti arruolati, n	6.226		9.939		1.048		17.213	
Spesa media annua/paziente	€	(%)	€	(%)	€	(%)	€	(%)
Voci di spesa								
Farmaceutica (farmaci CV) ^a	821	5,5%	353	3,7%	571	4,8%	536	4,6%
Farmaceutica (altri farmaci)	494	3,3%	442	4,6%	635	5,3%	473	4,1%
Ricoveri ospedalieri	12.836	86,3%	8.338	87,4%	9.911	82,6%	10.061	86,6%
Specialistica	720	4,8%	404	4,2%	887	7,4%	548	4,7%
Totale	14.871	100%	9.537	100%	12.004	100%	11.617	100%

ACS = *Acute Coronary Syndrome* (sindrome coronarica acuta); CVD = *Cerebro Vascular Disease* (disturbo cerebrovascolare); PAD = *Peripheral Artery Disease* (arteriopatia obliterante periferica).

^aFarmaci con codice ATC = "C" (sistema cardiovascolare) o = "B01" (agenti antitrombotici).

TABELLA VII - Analisi della spesa per farmaci cardiovascolari

	ACS		CVD		PAD		Somma/media	
	€	(%)	€	(%)	€	(%)	€	(%)
Pazienti arruolati, n	6.226		9.939		1.048		17.213	
Spesa media annua per paziente	€	(%)	€	(%)	€	(%)	€	(%)
Gruppo terapeutico (ATC II livello)								
C01 - Terapia cardiaca	86	10,5%	20	5,7%	35	6,2%	45	8,4%
C02 - Antipertensivi	5	0,6%	8	2,2%	11	1,9%	7	1,3%
C03 - Diuretici	17	2,1%	9	2,5%	14	2,4%	12	2,3%
C05 - Vasoprotettori	0,1	0%	0,02	0%			0,05	0%
C07 - Beta-bloccanti	42	5,1%	15	4,1%	21	3,8%	25	4,6%
C08 - Calcioantagonisti	19	2,3%	22	6,1%	32	5,6%	21	3,9%
C09 - Agenti sul sistema renina-angiotensina	80	10,9%	79	22,4%	98	17,2%	84	15,7%
C10 - Agenti modificatori dei lipidi	336	40,9%	102	28,9%	196,8	34,5%	193	35,9%
di cui:								
C10AA01 - simvastatina	12		12		15		12	
C10AA02 - lovastatina	0,1		0,4		0,3		0,3	
C10AA03 - pravastatina	1		2		2		1	
C10AA04 - fluvastatina	0,2		0,3		1		0,3	
C10AA05 - atorvastatina	170		47		66		93	
C10AA07 - rosuvastatina	68		19		50		38	
C10BA02 - simvastatina ed ezetimibe	20		7		23		13	
Totale	272		87		157		158	
B01 - Antitrombotici	228	27,7%	99	28,1%	162	28,4%	150	27,9%
Totale	821	100%	353	100%	571	100%	536	100%

ACS = *Acute Coronary Syndrome* (sindrome coronarica acuta); ATC = sistema di classificazione Anatomico Terapeutico Chimico; CVD = *Cerebro Vascular Disease* (disturbo cerebrovascolare); PAD = *Peripheral Artery Disease* (arteriopatia obliterante periferica).

un terzo (35,9%) della spesa totale per paziente (€536) è dovuto agli agenti modificatori dei lipidi (€193); tale importo è costituito per quattro quinti dalla spesa per le statine (€158). La seconda voce di spesa, in ordine d'importanza, è quella per gli antitrombotici (27,9%), la cui percentuale rimane approssimativamente costante nei tre sottogruppi – diversamente dalla percentuale relativa ai modificatori dei lipidi, che varia da un sottogruppo all'altro (ACS: 40,9%; CVD: 28,9%; PAD: 34,5%), con un sia pur debole parallelismo rispetto alle quote di pazienti trattati con statine in ciascun sottogruppo (cfr. Tab. II).

La terza voce di spesa per farmaci CV (15,7% del totale) riguarda i farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina; la sua incidenza è minore nei pazienti con ACS (10,9%) e maggiore in quelli con CVD (22,4%).

Tutte le voci di spesa risultano costantemente superiori nei *pazienti diabetici* rispetto ai valori analoghi nei pazienti in generale. Mediamente, esse sono superiori del 10,3% nel sottogruppo ACS; del 33% nel sottogruppo CVD; del 23,7% nel sottogruppo PAD.

2) La spesa per farmaci non-CV

Tre quarti di questa voce di spesa sono spiegati dai gruppi terapeutici che in un sottogruppo di pazienti e/o nell'altro compaiono tra i dieci con gli importi più elevati; mentre il resto (25,3%) è spiegato dall'aggregato degli altri ATC (Tab. VIII). Un terzo della spesa è spiegato addirittura dai soli primi due gruppi: i farmaci per disturbi correlati all'acidità (19,5%) e i farmaci impiegati nel diabete (13,6%). Altri gruppi terapeutici con un peso notevole nella spesa sono i farmaci per i disturbi ostruttivi delle vie respiratorie (8,6%) e gli antianemici (6,9%).

Alcuni gruppi terapeutici sono specifici di un solo sottogruppo di pazienti: quelli per la terapia endocrina (CVD), i citostatici (ACS) e gli immunosoppressori (PAD).

Molto più rilevante dell'onere di spesa appena sopra riportato per i farmaci CV risulta quello per i farmaci non-CV nei *pazienti diabetici* rispetto ai pazienti in generale, onere aggiuntivo che in tutta la coorte supera mediamente il 50% (+58,8% nel sottogruppo ACS; +50,5% nel sottogruppo CVD; +48,1% nel sottogruppo PAD). Ciò si spiega soprattutto con la notevole incidenza sulla spesa per i farmaci non-CV che hanno i farmaci del gruppo A10 (Farmaci impiegati nel diabete), il cui importo per paziente diabetico è mediamente più che triplo rispetto a quello per paziente in generale.

3) La spesa ospedaliera

L'analisi della spesa ospedaliera è riferita ai dieci DRG di maggiore impatto in ciascun sottogruppo (presentati in ordine di spesa complessiva per ciascun DRG nell'intera coorte; Tab. IX). Questa quota di spesa, su cui è focalizzata l'analisi, è molto consistente perché copre quasi i due terzi (61,4% nella media di tutta la coorte) della spesa ospedaliera totale per paziente (€10.061). Un altro 20,5% del totale è dovuto ai rimanenti DRG per cause CV. Nel complesso, i ricoveri avvengono dunque in massima parte per cause CV; infatti, la spesa per i ricoveri per cause non-CV si ferma al 18% (a livello di coorte), con un minimo nel sottogruppo ACS (12,1%). In quest'ultimo sottogruppo si registra anche la spesa media ospedaliera per paziente più elevata in valore assoluto: €12.836.

È nella spesa ospedaliera che la specificità delle componenti (in questo caso i DRG) è massima, secondo i diversi sottogruppi; in altre parole, ciascun sottogruppo tende ad avere

TABELLA VIII - Analisi della spesa per farmaci non cardiovascolari

	ACS		CVD		PAD		Somma/media	
Pazienti arruolati, n	6.226		9.939		1.048		17.213	
Spesa media annua per paziente	€	(%)	€	(%)	€	(%)	€	(%)
Gruppo terapeutico (ATC II livello)								
A02 - Farmaci per disturbi acido-correlati	118	23,9	77	17,3	86	13,6	92	19,5
A10 - Farmaci impiegati nel diabete	78	15,7	50	11,4	117	18,4	64	13,6
R03 - Farmaci per disturbi ostruttivi vie respiratorie	46	9,3	35	7,8	65	10,2	41	8,6
B03 - Antianemici	44	8,9	23	5,3	49	7,7	32	6,9
N06 - Psicoanalitici	21	4,2	37	8,4			29	6,1
N03 - Antiepilettici	12	2,5	38	8,6	27	4,2	28	5,9
J01 - Antibatterici per uso sistemico	24	4,9	27	6,2	39	6,1%	27	5,7
G04 - Urologici	19	3,7	19	4,2	23	3,6	19	4
N02 - Analgesici			12	2,6	47	7,4	9	2
L02 - Terapia endocrina			11	2,5			6	1,4
L01 - Citostatici	12	2,4					4	0,9
L04 - Immunosoppressori					25	3,9	1	0,3
Altri ATC	121	24,5	114	25,8	159	25	119	25,3
Totale	94	100	442	100	635	100	473	100

ACS = *Acute Coronary Syndrome* (sindrome coronarica acuta); ATC = sistema di classificazione Anatomico Terapeutico Chimico; CVD = *Cerebro Vascular Disease* (disturbo cerebrovascolare); PAD = *Peripheral Artery Disease* (arteriopatia obliterante periferica).

TABELLA IX - Analisi della spesa per i ricoveri ospedalieri

	ACS		CVD		PAD		Somma/media	
Pazienti arruolati, n	6.226		9.939		1.048		17.213	
Spesa media annua per paziente	€	(%)	€	(%)	€	(%)	€	(%)
Gruppo diagnostico (DRG)								
014 - Emorragia intracranica o infarto cerebrale			1.800	21,6%			1.039	10,3%
557 - Interventi sul sistema CV per via percutanea	1.928	15%					698	6,9%
555 - Interventi sul sistema CV per via percutanea	1.588	12,4%					574	5,7%
558 - Interventi sul sistema CV per via percutanea	1.244	9,7%			125	1,3%	458	4,5%
012 - Malattie degenerative del sistema nervoso			750	9%			433	4,3%
524 - Ischemia cerebrale transitoria			570	6,8%			329	3,3%
534 - Interventi vascolari extracranici senza cc			463	5,6%			268	2,7%
015 - Malattie cerebrovascolari acute aspecifiche			437	5,2%			252	2,5%
122 - IMA non complicato, dimesso vivo	681	5,3%					246	2,4%
550 - Bypass coronarico senza cateterismo cardiaco	584	4,5%					211	2,1%
121 - Malattie CV con IMA e cc maggiori	531	4,1%					192	1,9%
548 - Bypass coronarico con cateterismo cardiaco	473	3,7%					171	1,7%
533 - Interventi vascolari extracranici con cc			296	3,5%			171	1,7%
140 - Angina pectoris	426	3,3%					154	1,5%
479 - Altri interventi sul sistema CV senza cc					2.512	25,3%	153	1,5%
541 - Ossigenazione extracorporea a membrane			249	3%			144	1,4%
124 - Malattie CV eccetto IMA con cateterismo	358	2,8%					129	1,3%
145 - Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio	340	2,7%					123	1,2%
542 - Tracheostomia con ventilazione meccanica			171	2%			98	1%
554 - Altri interventi vascolari con cc senza					1.562	15,8%	95	0,9%
016 - Malattie cerebrovascolari aspecifiche			133	1,6%			77	0,8%
131 - Malattie vascolari periferiche senza cc					854	8,6%	52	0,5%
130 - Malattie vascolari periferiche con cc					550	5,6%	33	0,3%
113 - Amputazione per disturbi circolari					396	4%	24	0,2%
110 - Interventi maggiori sul sistema CV					291	2,9%	18	0,2%
553 - Altri interventi vascolari con cc					277	2,8%	17	0,2%
515 - Impianto defibrillatore cardiaco					165	1,7%	10	0,1%
127 - Insufficienza cardiaca e shock					165	1,7%	10	0,1%
Totale	8.152	63,5%	4.868	58,4%	6.898	69,5%	6.179	61,4%
Altri DRG cause CV	3.136	24,4%	1.530	18,3%	801	8,1%	2.067	20,5%
Cause non-CV	1.548	12,1%	1.940	23,3%	2.212	22,3%	1.815	18%
Totale	12.836	100%	8.338	100%	9.911	100%	10.061	100%

ACS = *Acute Coronary Syndrome* (sindrome coronarica acuta); cc = complicanze; CV = cardiovascolare; CVD = *Cerebro Vascular Disease* (disturbo cerebrovascolare); DRG = *Diagnosis Related Group* (gruppo diagnostico omogeneo); IMA = infarto miocardico acuto; PAD = *Peripheral Artery Disease* (arteriopatia obliterante periferica).

Nota: Per completezza di informazione, in Appendice si riportano *in extenso* le descrizioni dei codici DRG, in ordine progressivo di codice (9).

i "suoi" DRG. Di conseguenza, come si può notare nell'ultima colonna della Tabella IX, la spesa per singola voce risulta molto frammentata (l'addendo più importante – il DRG 014, presente solo nel sottogruppo CVD – non arriva che al 10,3%).

I pazienti diabetici costano in ricoveri mediamente poco più dei pazienti in generale: +8,4%, con un massimo nel sottogruppo PAD: +18,9%.

Discussione e conclusioni

È noto che i pazienti del mondo reale sono diversi da quelli degli studi clinici, in quanto questi ultimi godono di un contesto di trattamento più controllato e più assiduo, che manca ai primi. Da qui l'opportunità di condurre anche ricerche sul campo, che forniscano informazioni realistiche sulle effettive

condizioni (costi compresi) in cui si trovano gli assistiti nella prassi sanitaria quotidiana.

È stato pertanto condotto uno studio di *drug utilization* in cui sono stati valutati non solo i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), ma anche i costi assistenziali (nell'ottica del SSN) dei pazienti con patologie CV. I dati utilizzati provengono da un Rapporto concluso nel 2014 da CORE – una struttura di ricerca in ambito sanitario, in partnership con CINECA – che ha accesso ai database amministrativi di un ampio e rappresentativo *community setting*.

La coorte selezionata corrisponde allo 0,6% della popolazione assistibile considerata in partenza nello studio. Nonostante questa percentuale appaia ridotta, la dimensione del campione (17.213 pazienti) rimane elevata anche nei tre sottogruppi in cui esso è stato suddiviso per l'analisi, a tutto vantaggio della precisione delle stime.

Qui si vogliono riprendere alcuni aspetti critici evidenziati nello studio, partendo da quelli relativi al trattamento con statine.

- 1) *Non è trattata neppure la metà* (44%) dei pazienti che ne avrebbero bisogno (Tab. II). In particolare, sono poco trattati quelli con CVD (29%) e con PAD (37%), nei quali, inoltre, prevalgono le basse intensità di dosaggio (Tab. III).
- 2) Si possono attualmente considerare in linea con l'*aderenza al trattamento* con statine due pazienti con patologie CV su tre (64,5%), in particolare quelli del sottogruppo ACS (71,7%) (Tab. IV). Un'aderenza poco soddisfacente, dunque, in particolare nei pazienti con CVD (57,4%) e PAD (55,8%).

A questa informazione si può cercare riscontro in uno studio sui risultati del trattamento con statine, condotto facendo ricorso al database amministrativo dell'ASL di Foligno (10). Lo studio prendeva in considerazione diverse classi di pazienti, tra cui quelli con cardiopatia ischemica, rintracciati tramite il codice di esenzione 002.414 (Afezioni del sistema circolatorio – altre forme di cardiopatia ischemica cronica) e, a completamento, mediante i ricoveri per cardiopatia ischemica in cui i pazienti erano incorsi negli anni precedenti (dunque, pazienti in prevenzione secondaria). Tale classe di pazienti appare abbastanza simile al sottogruppo ACS del Rapporto CORE, il che permette di procedere a un approssimativo confronto, come segue.

Con riferimento al 2006, lo studio (10) indicava come la frequenza dei pazienti con cardiopatia ischemica, che avevano un rapporto giornate di esposizione al farmaco:365 superiore a 0,75, fosse di uno su tre (34,8%). Questa frequenza è circa la metà di quella stimata nel presente lavoro e appena sopra riportata. [Il divario si potrebbe attribuire, almeno in parte, alla diversa metodologia con cui è stata valutata l'aderenza (es. nello studio citato le giornate di esposizione erano calcolate facendo riferimento alle DDD *reference based*); alla diversa base campionaria; al miglioramento della prassi medica intervenuto nell'ultimo decennio].

- 3) I risultati del Rapporto CORE non offrono informazioni circa il *raggiungimento del target di colesterolo* associato alle lipoproteine a bassa densità (c-LDL) in Italia. Per

averne una stima, abbiamo tentato un paio di possibili approcci.

- Il primo parte dallo studio appena sopra citato (10), nel quale erano disponibili anche i dati relativi ai livelli di c-LDL dei pazienti dell'ASL. Nella classe dei pazienti con cardiopatia ischemica, nel 2006, il valore medio del c-LDL risultava pari a 103 mg/dl, superiore ai valori target che vengono generalmente fissati, per questi pazienti a rischio molto elevato, a 70 mg/dl. Per completezza d'informazione, aggiungiamo che, sempre nello studio citato, era stata focalizzata anche una sottoclasse di pazienti diabetici cardiopatici: diabetici in quanto individuati mediante il codice di esenzione 013 (diabete) o per il fatto di avere avuto prescrizioni di ipoglicemizzanti/insulina; cardiopatici per il fatto di avere avuto almeno un ricovero per cardiopatia ischemica. In questa sottoclasse di pazienti diabetici cardiopatici (che potrebbero essere confrontabili con la quota di pazienti diabetici nel sottogruppo ACS del nostro studio), il valore medio del c-LDL era di 90 mg/dl (rispetto a un target di 70 mg/dl).
- Il secondo approccio, più complesso, fa riferimento a un recente studio di Poli et al (11). Si premette che in tale studio sono definiti "ad alto rischio CV" i pazienti con diagnosi di malattie coronariche o cerebrovascolari o di arteriopatia periferica (per i quali il target riportato nello stesso studio è di 100 mg/dl), mentre sono definiti "a rischio CV molto alto" i pazienti diagnosticati ad alto rischio (come appena sopra) e con diabete (per questi pazienti, il target è di 70 mg/dl). Lo studio ha concluso che, per portare a target i pazienti a rischio alto/molto alto, il 60% dovrebbe essere trattato con statine ad alta efficacia, o combinazioni di farmaci (atorvastatina, rosuvastatina, simvastatina + ezetimibe). Per i restanti si potrebbero prendere in considerazione le statine a bassa efficacia o terapie non farmacologiche.

Esaurita questa premessa, si possono fare alcune osservazioni.

Tutti i pazienti della nostra coorte (considerando anche il 28% con diabete) sarebbero definibili a rischio alto o molto alto secondo i criteri dello studio citato (11), mentre, secondo la Nota 13 AIFA (12), gli stessi pazienti sarebbero tutti, indistintamente, da considerare a rischio molto alto (quindi, in particolare, tutti con target c-LDL di 70 mg/dl).

Ipotizzando di considerare le statine nei formati "ad alto dosaggio" riportati nella Tabella III alla stregua delle statine ad "alta efficacia" dello studio di Poli et al (11), potremmo tentare di confrontare la condizione indicata da quest'ultimo (trattare con statine ad alta efficacia il 60% dei pazienti) con l'evidenza dei nostri dati.

Da tale ipotetico confronto risulterebbe che, sulla base della Tabella III, tale condizione (necessaria – anche se non sufficiente, perché qui trascuriamo, per brevità, la verifica sul restante 40% dei pazienti – per portare a target i pazienti a rischio alto/molto alto) sembrerebbe quasi soddisfatta, almeno a livello di tutta la coorte (dove risulta trattato con statine ad alto dosaggio/alta efficacia il 55% dei pazienti) mentre, a livello di sottogruppo, il confronto sarebbe positivo per i pazienti con ACS (70%) ma insoddisfacente per quelli con CVD (34%) e PAD (38%).

In realtà, bisogna tenere conto che queste ultime percentuali si riferiscono ai pazienti ad alto rischio trattati, non ad alto rischio *tout court*. Ora, come si vede nella Tabella II, la proporzione in tutta la coorte tra i primi e i secondi è meno della metà (44%) – sia pure con l'eccezione del sottogruppo ACS (70%).

Inoltre, trattare con statine ad alta efficacia non basta per avere i pazienti a target perché va anche osservata una *compliance* adeguata. Per tenere conto di ciò, possiamo impiegare gli indicatori dell'aderenza al trattamento riportati nella Tabella IV (adottando, in prima approssimazione, il valore medio sul totale degli aderenti senza distinzione tra principi attivi, cioè il 65% su tutta la coorte e il 72% nel sottogruppo ACS).

In definitiva, per avere almeno un ordine di grandezza, si potrebbe dire che – partendo dal Rapporto CORE – la condizione necessaria per portare a target tutti i pazienti a rischio alto/molto alto sarebbe riscontrata nella seguente misura:

- nella coorte: 100% (tutti i pazienti) * 44% (pazienti trattati) * 55% (trattati con statine ad alta efficacia) * 65% (pazienti aderenti) = 16% (pazienti trattati efficacemente) (rispetto al 60% indicato da (11))
- nei pazienti con ACS: 100% (tutti i pazienti) * 70% (pazienti trattati) * 70% (trattati con statine ad alta efficacia) * 72% (pazienti aderenti) = 35% (pazienti trattati efficacemente) (rispetto al 60% indicato da (11)).

Alla luce di queste ultime considerazioni e, *a fortiori*, di quanto delineato nella Nota 13 AIFA, saremmo dunque ancora lontani da una situazione terapeutica in cui tutti i pazienti potrebbero essere a target.

- 4) I *pazienti diabetici con eventi aterotrombotici* sono più costosi (+12,3%), sotto il profilo sia della spesa farmaceutica (per farmaci CV: +19,8%; per farmaci non-CV: +53,4%) che di quella ospedaliera (+8,4%).
- 5) La spesa per le *ri-ospedalizzazioni dovute a cause non-CV* è tutt'altro che trascurabile (18% del totale), espressione di età avanzata (73 anni, nella media generale dei pazienti) e comorbidità (come nei pazienti con PAD).
- 6) Il *costo annuo* a carico del SSN per un paziente CV è elevato (€11.617) e ha nella spesa per ricoveri (86,6% del totale) il principale *cost-driver*. (Per confronto con un dato medio generale, la spesa sanitaria pubblica pro-capite nel 2013 è stata valutata pari a €1.816) (13).

Come emerge dagli aspetti critici discussi più sopra (quelli relativi al trattamento con statine), esiste ancora un divario tra le raccomandazioni *evidence-based* e l'ordinaria prassi clinica – un divario da cui deriva un elevato onere sociale ed economico a carico delle strutture sanitarie nazionali.

Acknowledgement

The authors would like to thank Francesca Fanelli and Georges Paizis (Sanofi S.p.A.) for their valuable comments on this paper.

Disclosures

Financial support: This article was made possible by an unrestricted grant from Sanofi S.p.A.

Conflict of interest: The authors declare they have no conflicts of interest related to the article.

ARNO Observatory network (Local Health Units, LHUs):

R. Roni (Trento), A. De Marco (Belluno), M. Cecchetto (Bassano), M.P. Cariolato (Ovest Vicentino), A. Maroni (Vicenza), D. Maccari (Pieve di Soligo), R. Callegari (Asolo), M. Ferrari (San Donà di Piave), S. Zardo (Venezia), L. Cordella (Mirano), B. Pari (Chioggia), C. Salvato (Alta Padovana), A. Grion (Padova), M.G. Zogno (Monselice), A. Ferrarese (Rovigo), V. Lolli (Adria), L. Mezzalana (Verona), S. Brasola (Legnago), L. Castellani (Bussolengo), D. Garibaldi (Lucca), P. Batacchi (Firenze), M. Rais (Viareggio), G. Riccioni (Roma A), R. Di Turi (Roma D), C. De Matthaëis (Roma F), A. Orsini (Teramo), G. La Bella (Napoli 1), E. Nava (Napoli 3), R. Moscogiuri (Taranto)

Bibliografia

1. Anderson GF, Chu E. Expanding priorities – confronting chronic disease in countries with low income. *N Engl J Med*. 2007;356:209-11.
2. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
3. Giannakouris K. Ageing characterises the demographic perspectives of the European societies. *Eurostat, Statistics in focus* 72/2008.
4. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al.; on behalf of EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from twenty-two European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16: 121-37.
5. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
6. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*, 2014;129:S1-45.
7. Maggioni AP, Cinconze E, Rossi E, et al. Outcomes, health costs and use of statins in 6,226 patients admitted in 2011 for an acute coronary syndrome (ACS) occurring in a large community setting of 2,989,512 subjects. Presented at ISPOR 18th Annual European Congress. Milan, Italy, 7-11 November 2015.
8. Maggioni AP, Cinconze E, Rossi E, et al. Costs and outcomes of patients admitted for a cardiovascular ischemic disease in a large community setting of 2,989,512 subjects of the Italian National Health Service (NHS). Presented at ISPOR 18th Annual European Congress. Milan, Italy, 7-11 November 2015.
9. Conferenza delle Regioni e delle Province Autonome. Accordo interregionale per la compensazione della mobilità sanitaria. Roma, 16 maggio 2013.
10. Lucioni C, Mazzi S, Fagotti M, et al. Valutazione di un risultato del trattamento con statine: il caso dell'ASL di Foligno (PG). *PharmacoEconomics-Italian Research Articles*. 2008;10(3):123-36.
11. Poli A, Casula M, Tragni E, et al. Reaching LDL-c targets in high-risk patients requires high-efficacy cholesterol-lowering drugs in more than 50% of cases. The results of the CHECK study. *Pharmacol Res*. 2011;64:393-6.
12. Agenzia Italiana del Farmaco. Modifica alla Nota 13 di cui alla Determina del 26 marzo 2013. Roma, 19-06-2014. Disponibile sul sito: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/nota-13>. (Accesso del 18/11/15).
13. Il Sole-24 Ore. Info Data Blog, 8/4/2015. Disponibile sul sito: <http://www.infodata.ilssole24ore.com/2015/04/08/sanita-spesa-pubblica-pro-capite-scende-a-1816-euro-e-nelle-regioni/>. (Accesso del 27/10/15).



APPENDICE - Descrizioni dei codici DRG (*Diagnosis Related Groups*) di interesse

012 - Malattie degenerative del sistema nervoso	533 - Interventi vascolari extracranici con cc
014 - Emorragia intracranica o infarto cerebrale	534 - Interventi vascolari extracranici senza cc
015 - Malattie cerebrovascolari acute aspecifiche e occlusione precerebrale senza infarto	541 - Ossigenazione extracorporea a membrane o tracheostomia con ventilazione meccanica 96+ ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo con intervento chirurgico maggiore
016 - Malattie cerebrovascolari aspecifiche con cc	542 - Tracheostomia con ventilazione meccanica \geq 96 ore o diagnosi principale non relativa a faccia, bocca e collo senza intervento chirurgico maggiore
110 - Interventi maggiori sul sistema CV senza cc	548 - Bypass coronarico con cateterismo cardiaco senza diagnosi CV
113 - Amputazione per disturbi circolatori eccetto amputazione arto superiore e dita piede	550 - Bypass coronarico senza cateterismo cardiaco senza diagnosi CV
121 - Malattie CV con IMA e cc maggiori	553 - Altri interventi vascolari con cc con diagnosi CV maggiore
122 - IMA non complicato, dimesso vivo	554 - Altri interventi vascolari con cc senza diagnosi CV maggiore
124 - Malattie CV eccetto IMA, con cateterismo	555 - Interventi sul sistema CV per via percutanea con diagnosi CV maggiore
127 - Insufficienza cardiaca e shock	557 - Interventi sul sistema CV per via percutanea con stent medicato con diagnosi CV maggiore
130 - Malattie vascolari periferiche con cc	558 - Interventi sul sistema CV per via percutanea con stent medicato senza diagnosi CV maggiore
131 - Malattie vascolari periferiche senza cc	
140 - Angina pectoris	
145 - Altre diagnosi relative all'apparato circolatorio senza cc	
479 - Altri interventi sul sistema CV senza cc	
515 - Impianto defibrillatore cardiaco senza cateterismo cardiaco	
524 - Ischemia cerebrale transitoria	
