

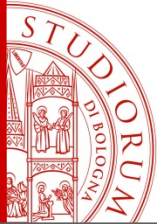
Calcolo dell'aderenza alle terapie farmacologiche a partire dai flussi amministrativi correnti

Jacopo Lenzi

Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie
Alma Mater Studiorum – Università di Bologna

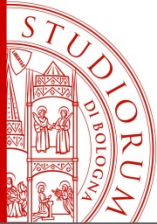
jacopo.lenzi2@unibo.it

XIV CONVEGNO ITALIANO DEGLI UTENTI DI STATA | 16 NOVEMBRE 2017



Aderenza terapeutica

- Con aderenza terapeutica si intende il rispetto delle raccomandazioni del medico riguardo a **tempi, dosi, frequenza e durata** dell'assunzione di un farmaco. Può essere misurata con metodi **diretti** o **indiretti**.
- Un **metodo diretto** per misurare l'aderenza prevede la rilevazione della concentrazione del farmaco nel sangue o nelle urine del paziente.
- Le **misure indirette** di aderenza prevedono in larga parte l'uso delle **banche dati amministrative**, in cui vengono registrate tutte le ricette per farmaci erogati a carico del Servizio sanitario nazionale. (Altri metodi indiretti prevedono l'uso di **questionari** rivolti al paziente.)
- I flussi amministrativi comprendono il codice di identificazione del farmaco (codice AIC), il numero di confezioni erogate, il codice di identificazione del medico prescrittore, il codice di identificazione del paziente e la data di erogazione.

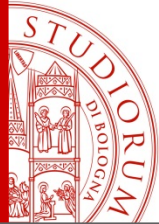


Sistema ATC/DDD

- Per condurre studi di farmaco-utilizzazione sulle banche dati amministrative si utilizza il **sistema di classificazione ATC/DDD**.
- Nel sistema di classificazione ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical classification system*), i farmaci sono **suddivisi in gruppi** sulla base degli organi su cui agiscono e delle loro proprietà chimiche, farmacologiche e terapeutiche.

C	Sistema cardiovascolare (I livello)
C07	Betabloccanti (II livello)
C07A	Farmaci betabloccanti (III livello)
C07AB	Farmaci betabloccanti, selettivi (IV livello)
C07AB07	Bisoprololo (V livello)

- Le DDD (*defined daily doses*) sono quantità stabilite dall'OMS che rappresentano le **dosi di mantenimento giornaliero medio** di un farmaco (ATC V livello) utilizzato per la sua **indicazione terapeutica principale**.

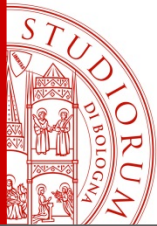


Esempio di uso delle DDD

- Conoscendo, oltre alla DDD, la data di erogazione e la quantità di principio attivo erogata (entrambe informazioni presenti nei flussi amministrativi), è possibile **stimare la data di esaurimento del farmaco**.

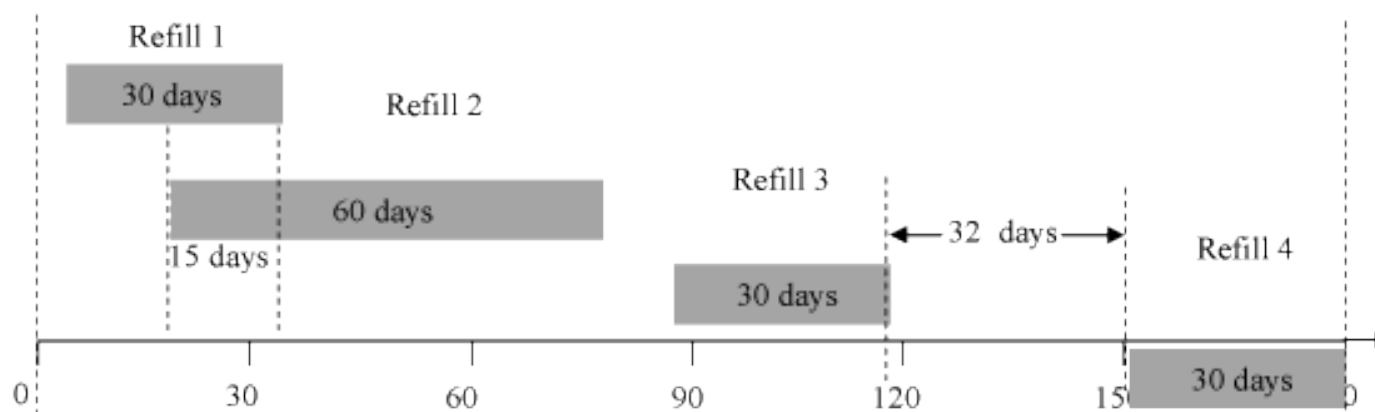
Esempio

- Un paziente ha ritirato in data 5 giugno 2015 quattro scatole di Cardicor 1,25 mg da 28 compresse
- La quantità di principio attivo erogato, il bisoprololo, è dunque pari a $1,25 \times 28 \times 4 = 140$ mg
- Poiché la DDD del bisoprololo è 10 mg, stimiamo che il paziente esaurirà le scatole di farmaco in $140/10 = 14$ giorni
- La data presunta di termine delle scatole sarà dunque il $5+14 = 19$ giugno 2015



Misure di aderenza: MPR

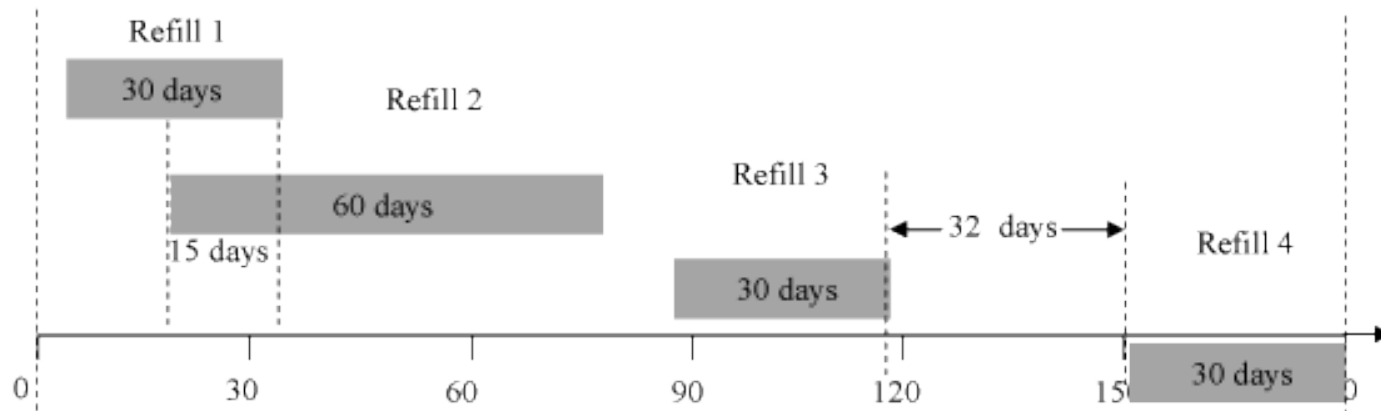
- Il **Medication Possession Ratio (MPR)** pone al numeratore la **somma** di tutte le giornate di terapia e al denominatore i giorni di osservazione in un periodo di tempo considerato.



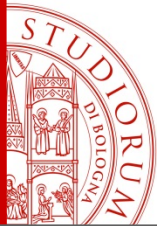
$$\text{MPR} = (30 + 60 + 30 + 30) / 180 \times 100 = 83\%$$

Misure di aderenza: PDC

- Il **Proportion of Days Covered (PDC)** pone al numeratore il numero di giornate in terapia e al denominatore i giorni di osservazione. Il numero di giornate di terapia non è uguale alla somma delle stesse: se ci sono sovrapposizioni tra una terapia e la successiva queste vengono **conteggiate una sola volta** e non due.



$$\text{PDC} = (30 + 60 - 15 + 30 + 30) / 180 \times 100 = 75\%$$



Impostazione della banca dati

```
/* **** */
/* prog_paz  «Identificativo unico del paziente» */
/* ATC       «Codice ATC» */
/* fill_dt   «Data di erogazione» */
/* supply    «Quantità erogata» */
/* DDD       «Dose definita giornaliera» */
/* prescr    «Progressivo dell'erogazione» */
/* endFUP_dt «Ultima data di osservazione» */
/* _t        «Durata del periodo di osservazione» */
/* **** */
```

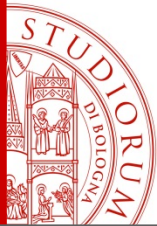
* Giornate in terapia da DDD

```
generate fill_days = supply / DDD
generate end_dt = fill_dt + fill_days
```

* Da formato long a wide

```
reshape wide ATC fill_dt supply DDD fill_days end_dt endFUP_dt _t, ///
i(prog_paz) j(prescr)
```

Poniamo che il numero massimo di erogazioni per paziente sia 100...



Calcolo dell'MPR

* Sostituisco date di prescrizione ed esaurimento con la data di fine
* del follow-up, se successive ad essa

```
forvalues i = 1/100 {  
  replace fill_dt`i' = endFUP_dt if fill_dt`i' > endFUP_dt & ///  
  fill_dt`i' != .  
  replace end_dt`i' = endFUP_dt if end_dt`i' > endFUP_dt & ///  
  end_dt`i' != .  
}
```

* Ricalcolo le durate di terapia

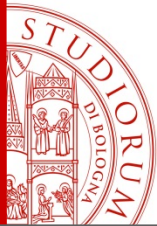
```
forvalues i = 1/100 {  
  generate length`i' = end_dt`i' - fill_dt`i'  
}
```

* Sommo le giornate di terapia

```
egen length = rowtotal(length*)  
replace length = endFUP_dt - fill_dt1 if length > _t ← Attenzione!
```

* MPR

```
generate MPR = round(length*100/_t, .1)
```

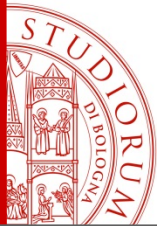
Calcolo del PDC (1)

* Sostituisco le date di prescrizione ed esaurimento con la data di fine
* del follow-up, se successive ad essa

```
forvalues i = 1/100 {  
  replace fill_dt`i' = endFUP_dt if fill_dt`i' > endFUP_dt & ///  
  fill_dt`i' != .  
  replace end_dt`i' = endFUP_dt if end_dt`i' > endFUP_dt & ///  
  end_dt`i' != .  
}
```

* Se ci sono sovrapposizioni, rimpiazzo la data di inizio terapia
* con la data più recente di esaurimento delle terapie precedenti

```
forvalues i = 2/100 {  
  local h = `i' - 1  
  egen max = rowmax(end_dt1-end_dt`h')  
  replace fill_dt`i' = max if fill_dt`i' < max & fill_dt`i' != .  
  drop max  
}
```



Calcolo del PDC (2)

- * Elimino le date delle terapie «inglobate» nelle precedenti
- * (cominciano dopo ma terminano prima della terapia precedente)

```
forvalues i = 2/100 {  
  replace fill_dt`i' = . if end_dt`i' < fill_dt`i' ← Attenzione!  
  replace end_dt`i' = . if fill_dt`i' == .  
}
```

- * Ricalcolo le durate di terapia

```
forvalues i = 1/100 {  
  generate length`i' = end_dt`i' - fill_dt`i'  
}
```

- * Sommo le giornate di terapia

```
egen length = rowtotal(length*)
```

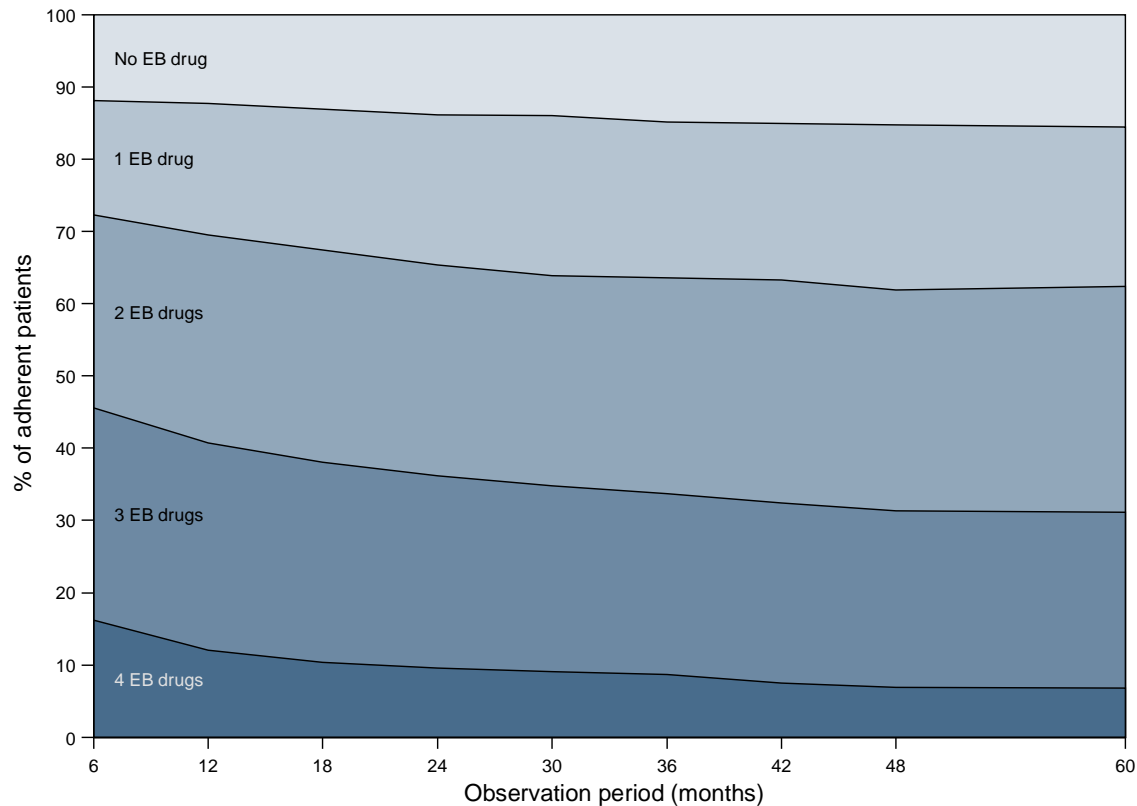
- * PDC

```
generate PDC = round(length*100/_t, .1)
```

Consiglio: dicotomizzare MPR e PDC nelle analisi di regressione. I *cut off* più usati sono **75%** e **80%**. Può essere utile considerare anche una terza classe (= **0%**, i «non utilizzatori»).

Applicazioni pratiche (1)

- Stima dell'aderenza terapeutica in diversi gruppi di pazienti (anziani vs giovani, dimessi da reparto specialistico vs dimessi da reparto internistico).
- Valutazione dell'andamento temporale nel corso del follow-up.

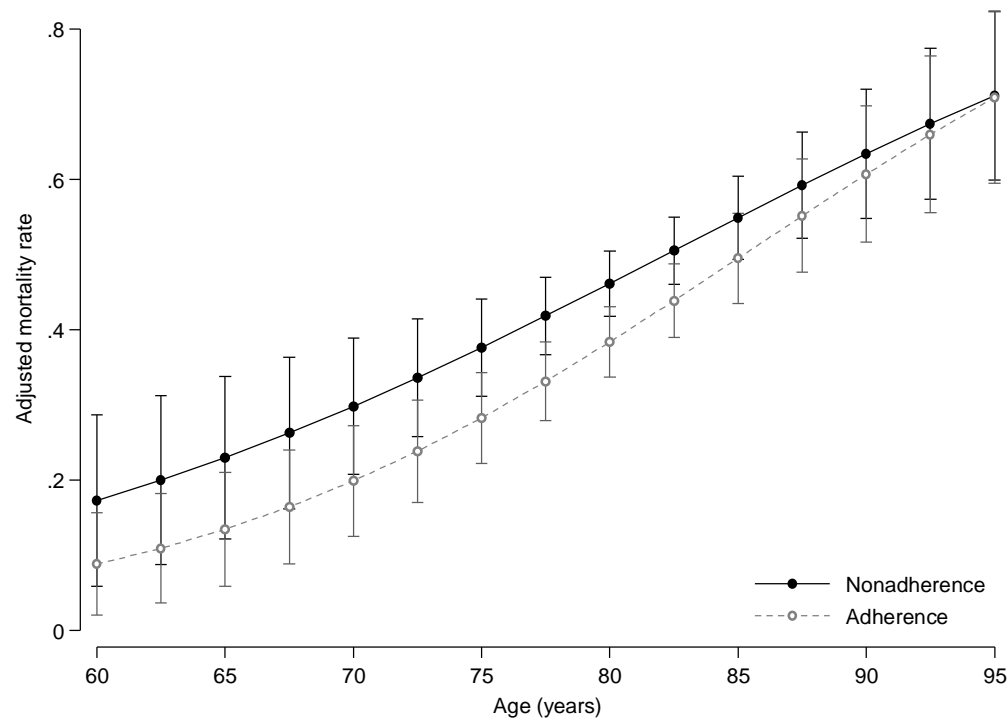


Piccinni C et al:
Determinants of non-adherence to evidence-based therapies after acute myocardial infarction.
EuroDURG 2014.

Changes in medication adherence to post-AMI medications over 5 years

Applicazioni pratiche (2)

- Aderenza come determinante di indicatori di esito (mortalità, riammissioni, ecc.)
- **Attenzione:** utilizzare metodi idonei per covariate tempo-dipendenti (*extended Cox model, nested case-control design*).



Effects of adherence and nonadherence to antiplatelet drugs as a function of patient's age

Lenzi J et al. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015; 71:243–250.