

Dieci anni di utilizzo delle statine: adesione alla terapia e costi del trattamento farmacologico

P. Deambrosis,¹ C. Saramin,¹ G. Terrazzani,¹ E. Scaldaferrri,² P. Giusti,³ A. Chinellato¹

1 Servizio Farmaceutico Territoriale, Azienda Ulss 9, Treviso

2 U.O.A. Malattie del Metabolismo e Diabetologia (CAD), Azienda Ulss 9, Treviso

3 Dipartimento di Farmacologia, Università degli Studi di Padova, Padova

Summary

Ten years of statins utilization: adherence to therapy and costs of treatment

Objectives: The beneficial effect of lipid-lowering drugs, in particular of HMG-CoA Reductase Inhibitors (statins), is well established. However, their utilization is often believed to be too low. Our objective was to describe consumption and costs and to investigate compliance with statins treatment in an Italian population.

Design, Setting, and Patients: A retrospective cohort study conducted on the Local Health Authority N. 9, Treviso, of statin utilization between 1994 and 2003. For the year 2002, we also assessed patients adherence to prescribed treatments and statins efficacy in lipid lowering.

Methods: Demographic and pharmaceutical data were retrieved from the database of pharmaceutical prescriptions and from patients' registry of the Pharmaceutical Office, Local Health Authority N. 9, Treviso. Patients were stratified in cohorts according to incidence year and first statin prescribed. Prescribed Daily Dose (PDD) was calculated for each statin in order to assess the adherence to the therapy of the patients. Cholesterol data at the beginning of treatment and after 3 months were supplied from the database of laboratory tests of Treviso Hospital.

Results: In Treviso, the annual spending increased from € 600.000 to about € 4 millions from 1994 to 2003. The PDD in 2002 was 19.8mg for simvastatin, 26.6mg for pravastatin, 66.6mg for fluvastatin, and 13.9mg for atorvastatin. Adherence to therapy was calculated for 1235 patients; we considered non-adherent when less than 50% of statin was prescribed, partially adherent when this percentage rose from 50% to 80% of prescribed drug and adherent when it was at least 80%. According to these criteria, only 42% of incident patients in 2002 was adherent, and only 1/2 of the total statins spending in Treviso was due to adherent patients.

In a sample of incidence and adherent patients in 2002 we found a PDD higher than the PDD calculated for all incident patients of that year; patients allocated to fluvastatin seem to have the greatest reduction of total cholesterol (-27.3%).

Conclusions: Statins spending has increased dramatically in Treviso in a decade, however statin utilization in a large proportion of patients (non-adherent or partially adherent) is far from being optimal, preventing the potential benefit of the pharmacological treatment.

Introduzione

Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia clinica degli inibitori della HMG-CoA reduttasi, o statine,^[1-5] tanto che la terapia cronica con questi farmaci costituisce uno dei provvedimenti terapeutici più utilizzati nel nostro Paese, contribuendo all'impennata della spesa farmaceutica registratasi negli ultimi anni. Altra caratteristica della terapia cronica con statine è la bassa aderenza da parte dei pazienti,^[6,7] cui consegue un mancato effetto terapeutico e quindi un aumento del rischio cardiovascolare, con ulteriore aggravamento della spesa sanitaria.

Sulla base di queste premesse nel presente studio è stata rilevata la spesa sostenuta dall'Ulss 9 di Treviso nel decennio 1994-2003 per la terapia con statine. Inoltre, limitatamente al 2002, è stata effettuata una valutazione dell'aderenza dei pazienti trattati con questi farmaci servendosi della *Prescribed Daily Dose* (PDD), un indicatore del consumo farmaceutico che, a differenza della *Defined Daily Dose* (DDD), consente di individuare particolarità prescrittive in una realtà territoriale limitata come quella dell'Ulss 9 di Treviso.

Materiali e metodi

Nell'archivio informatico farmaceutico dell'Ulss 9 di Treviso sono state individuate le prescrizioni di statine nel decennio 1994-2003. Sulla base della classificazione internazionale Anatomica Terapeutica Chimica (ATC), sono state identificate le prescrizioni relative a cinque farmaci appartenenti alla categoria C10AA: simvastatina (C10AA01, fino al 1996 B04AB01), pravastatina (C10AA03, fino al 1996 B04AB03), fluvastatina (C10AA04, fino al 1996 B04AB04), atorvastatina (C10AA05) e cerivastatina (C10AA06). Per ciascun principio attivo è stato valutato il costo totale per tutti gli anni considerati.

È stata rilevata la posologia prescrittiva relativa all'anno 2002 (ultimo anno per il quale, al momento di inizio dello studio, erano disponibili i dati completi nel database dell'Ulss), visionando perciò tutte le ricette contenenti statine. Sono state così individuate 9137 prescrizioni relative a 1912 pazienti, di

cui 998 femmine (età media 66 anni ± 10,2) e 914 maschi (età media 62 anni ± 11,4).

Sul campione di 1912 pazienti è stata calcolata la PDD applicando la seguente formula:

$$PDD = \frac{\sum [\sum (\text{posologia}_i \cdot \text{giorni con posologia}_i) / \text{giorni di terapia totali}]_{\text{paziente } i}}{\text{Numero di pazienti}}$$

La PDD rilevata dalle singole prescrizioni mediche indica l'intenzione del medico di trattare il paziente a una determinata posologia. Tale indice può essere definito come la quantità media giornaliera (espressa in milligrammi) prescritta per singolo principio attivo. La PDD non è univoca per ciascun principio attivo, bensì può variare in corrispondenza delle sue differenti formulazioni, vie di somministrazione o indicazioni. Proprio per queste caratteristiche la PDD è un indice idoneo per valutare gli effettivi volumi di consumo di una determinata realtà locale.

Per i pazienti la cui PDD è stata calcolata, si è valutata l'adesione al trattamento con statine; tuttavia, poiché si tratta di una terapia cronica, sono stati considerati soltanto quei pazienti in terapia da almeno 180 giorni e che non presentavano, nel periodo di osservazione, *switch* terapeutici. Si sono in tal modo individuati 1235 pazienti: 600 in terapia con simvastatina, 180 in terapia con pravastatina, 68 in terapia con fluvastatina e 387 in terapia con atorvastatina¹. Successivamente, per questi pazienti, si sono calcolati i "giorni reali" di terapia dividendo i milligrammi totali assunti per la PDD.

L'aderenza alla terapia, espressa come percentuale, si ottiene dal rapporto "giorni reali" su giorni totali (calcolati come differenza tra ultima e prima prescrizione). Nel caso di ospedalizzazione del paziente si è considerato che la terapia fosse somministrata nella struttura ospedaliera e quindi si sono sommati di ufficio tanti giorni di terapia quanti erano i giorni di ricovero. Sulla base delle percentuali ricavate, i pazienti sono stati suddivisi in:

- pazienti non aderenti alla terapia, quando l'as-

¹ Nella valutazione dell'adesione alla terapia non compaiono pazienti trattati con cerivastatina, poiché tale molecola è stata ritirata dal commercio nell'agosto 2001.

- sunzione delle statine è < al 50%;
- pazienti poco aderenti alla terapia, quando l'assunzione delle statine è compresa tra il 50% e l'80%;
 - pazienti aderenti alla terapia, quando l'assunzione delle statine è \geq all'80%.

Valutazione dei costi

Dal database delle prescrizioni farmaceutiche è stato calcolato, sulla base dei milligrammi totali presenti nella confezione stessa, il costo di un milligrammo di farmaco rapportato ai prezzi dell'anno 2002, tratti dal Prontuario Terapeutico. Il costo di ogni milligrammo è stato poi moltiplicato per la DDD e per la PDD, ottenendo così il costo/DDD e il costo/PDD.

Si è inoltre calcolato il costo/PDD nel 2002 per i soli pazienti aderenti alla terapia ($\geq 80\%$).

Livelli di colesterolo

Dai pazienti incidenti nell'anno 2002 è stato estratto un campione di persone aderenti alla terapia

con statine, delle quali sono stati rilevati i valori di colesterolo totale al basale – cioè i livelli di colesterolo totale determinati entro i 10 giorni prima dell'inizio della terapia con statine – e dopo 3 mesi di trattamento. I pazienti con esami di colesterolo registrati sono risultati 220.

Risultati

Nella Figura 1 si osserva come la spesa farmaceutica complessiva (espressa in migliaia di euro) sia cresciuta nel corso del tempo, partendo da un valore di circa € 600 mila e arrivando fino a € 4 milioni circa. È evidente un netto cambiamento nell'andamento della curva tra il 1998 e il 1999, anni in cui sono state immesse in commercio atorvastatina e cerivastatina. Un calo nella crescita della curva è visibile a partire dal 2001, in occasione del ritiro di quest'ultima (agosto 2001). Nel successivo periodo 2002-2003, la spesa si stabilizza attorno ai 4 milioni di euro. Nella figura si può osservare anche la spesa farmaceutica ripartita per le singole statine: simvastatina è la molecola che comporta la spesa più

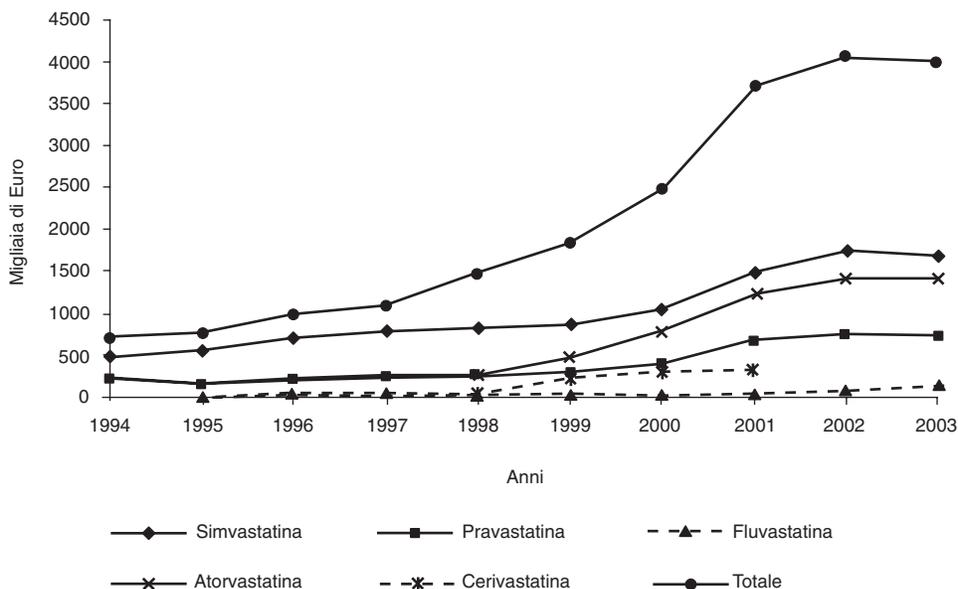


Fig. 1. Andamento della spesa per statine nel decennio 1994-2003, stratificata per molecola, nell'Ulss 9 di Treviso.

alta, seguita da atorvastatina, pravastatina, cerivastatina e fluvastatina.

Anche le curve delle singole molecole presentano una crescita nel periodo 1998-2001, cui segue una successiva riduzione/stabilizzazione. Con fluvastatina è invece evidente un andamento particolare, che si presenta pressoché lineare fino al 2001 con una successiva lieve crescita (Figura 1).

La spesa maggiore è dovuta a simvastatina, in particolare nei primi anni; la sua quota di mercato comincia a ridursi dal 1998 per poi stabilizzarsi, a partire dal 2000, attorno al 40%. È visibile inoltre una crescita della spesa percentuale di atorvastatina dal 1998 al 2000, mentre pravastatina assorbe mediamente il 15% della spesa nel decennio considerato (Figura 2).

Dal confronto dei valori della PDD con quelli della DDD risulta evidente (Tabella I) come, nel presente studio, i livelli del primo indicatore siano più elevati di quelli del secondo; ciò risulta particolarmente evidente per fluvastatina. Bisogna tuttavia ricordare che, benché la DDD di simvastatina sia pari a 15 mg, tale dosaggio non è reperibile in commercio.

Il costo riferito alla DDD e alla PDD di ogni farmaco è riportato nella Tabella II. Il costo annuo più elevato, calcolato alla DDD e alla PDD, è determi-

Tabella I. Confronto della *Daily Defined Dose* (DDD)[®] delle statine in studio con i valori della *Prescribed Daily Dose* (PDD) calcolati per l'anno 2002

Statina	DDD	PDD	DS
Simvastatina	15 mg	19,8 mg	± 7,52
Pravastatina	20 mg	26,6 mg	± 10,27
Fluvastatina	40 mg	66,6 mg	± 19,57
Atorvastatina	10 mg	13,9 mg	± 5,15

nato da pravastatina. Poiché i valori della PDD del 2002 sono più elevati rispetto a quelli della DDD, tutti i costi annui alla PDD sono più alti.

Per quanto riguarda l'aderenza alla terapia (Tabella III), risulta che circa il 28% dei soggetti incidenti non aderisce alla terapia, il 30% è poco aderente, mentre il 42% presenta una buona aderenza terapeutica.

Nella Figura 3 sono poste a confronto la spesa totale osservata nell'Ulss 9 per tutti i pazienti analizzati per il calcolo della PDD che hanno assunto statine (n = 1912) e la spesa teorica che l'Ulss 9 avrebbe dovuto sostenere se tutti questi pazienti in trattamento con statine fossero stati aderenti alla terapia. La spesa totale è ripartita in spesa per i pazienti (n = 524) che hanno seguito la terapia ipocolesterolemizzante continuativamente (spesa aderenti alla terapia) e spesa per i pazienti (n = 1388) che hanno

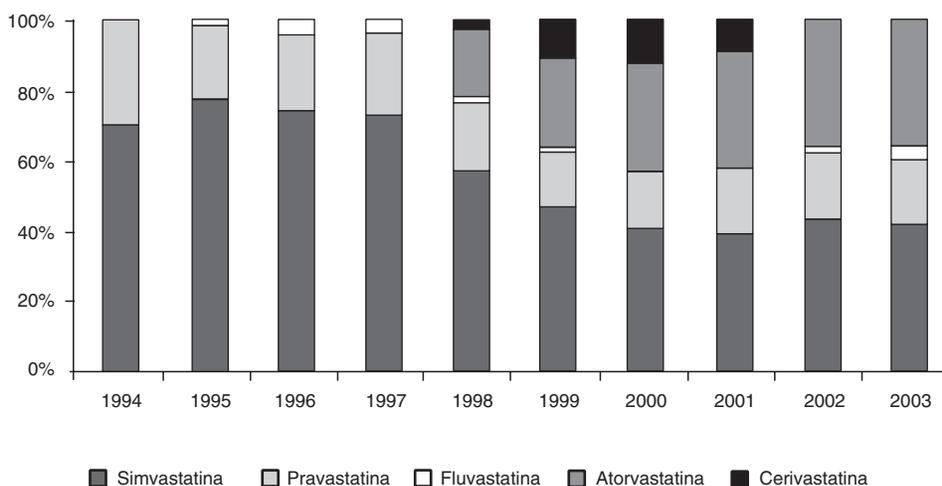


Fig. 2. Contributo percentuale delle singole molecole alla spesa totale per statine nell'Ulss 9 di Treviso (anni 1994-2003).

Tabella II. Confronto dei costi delle statine* rispetto alla *Daily Defined Dose* (DDD) e alla *Prescribed Daily Dose* (PDD) [anno 2002]

Principio attivo	DDD (mg)	Costo/DDD	Costo annuo/DDD	PDD (mg)	Costo/PDD	Costo annuo/PDD
Simvastatina	15	€ 1,05	€ 383	19,8	€ 1,43	€ 522
Pravastatina	20	€ 1,34	€ 489	26,6	€ 1,75	€ 639
Fluvastatina	40	€ 0,93	€ 339	66,6	€ 1,26	€ 460
Atorvastatina	10	€ 1,20	€ 438	13,9	€ 1,48	€ 540

* I costi sono stati calcolati utilizzando il Prontuario Terapeutico 2002.

assunto il trattamento con statine occasionalmente (spesa assunzione occasionale della terapia), relativa all'insieme dei pazienti poco aderenti alla terapia (49-80%), di quelli non aderenti (< 50%), dei pazienti che hanno assunto il trattamento per meno di 180 giorni e di coloro che hanno avuto *switch* terapeutici nel 2002. La spesa dovuta ai pazienti aderenti alla terapia è risultata di circa € 139.000, mentre la spesa per i pazienti che hanno assunto occasionalmente i farmaci è superiore a € 173.000. Infine la spesa teorica calcolata si attesta attorno a € 509.000.

Nella Figura 4, per i pazienti aderenti alla terapia ($\geq 80\%$), sono state messe a confronto la PDD delle statine, il costo giornaliero per PDD e le riduzioni percentuali di colesterolo totale dopo 3 mesi. Si è ricalcolata la PDD di una popolazione aderente alla terapia, di cui erano noti i livelli di colesterolo prima e dopo il trattamento. Il costo per PDD, a differenza di quanto mostrato precedentemente nella Tabella III (media aritmetica dei costi per PDD), è una media pesata che tiene conto anche della frequenza con cui le diverse posologie sono state prescritte. La PDD di simvastatina risulta essere 27,4 mg e l'assunzione continuativa di questo farmaco per un periodo di 3 mesi porta a una riduzione media del colesterolo totale del 18,5%. La PDD di pravastatina è pari a 37,3 mg, con una riduzione del colesterolo totale del 17,8%; la PDD di fluvastatina è di 76,9 mg, con una riduzione del colesterolo totale del 27,3%; infine, atorvastatina, con una PDD di 17,4 mg, permette una riduzione del colesterolo totale, dopo 3 mesi, del 26,2%. Va ribadito che la PDD qui riportata per le singole molecole differisce dalla PDD calcolata per

l'intera popolazione incidente nell'anno 2002, poiché il campione qui valutato è formato dai soli pazienti aderenti alla terapia.

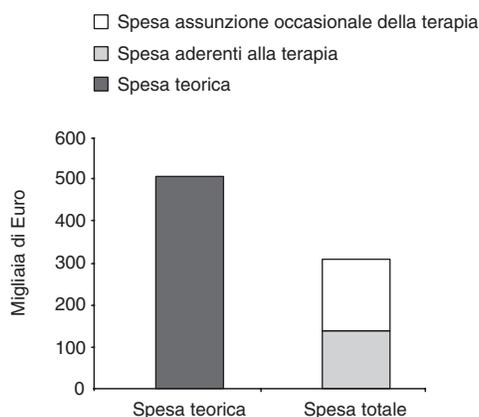
Nella Figura 4 è riportato anche il costo giornaliero per PDD: simvastatina ha un costo pari a € 1,6, pravastatina a € 2,4, fluvastatina a € 1,1 e atorvastatina a € 1,7. Quanto al costo di fluvastatina, va tenuto presente che esso appare più basso rispetto al costo/PDD calcolato nella Tabella III perché, rispetto alla confezione da 40 mg, la confezione da 80 mg di fluvastatina ha un costo relativamente minore e il dosaggio di 80 mg è quello più frequentemente assunto dai pazienti aderenti alla terapia.

Discussione

La spesa registrata nell'Ulss 9 di Treviso per le statine è cresciuta nel corso del periodo considerato (1994-2003). Per quanto riguarda le singole molecole, fino al 1998 simvastatina comportava percen-

Tabella III. Valutazione dell'adesione alla terapia nei pazienti incidenti (n = 1235) dell'anno 2002

Anno 2002	Adesione < 50%	Adesione 49-80%	Adesione $\geq 80\%$
Pazienti (%)	28%	30%	42%

**Fig. 3.** Simulazione della spesa nel 2002 (euro, valori assoluti).

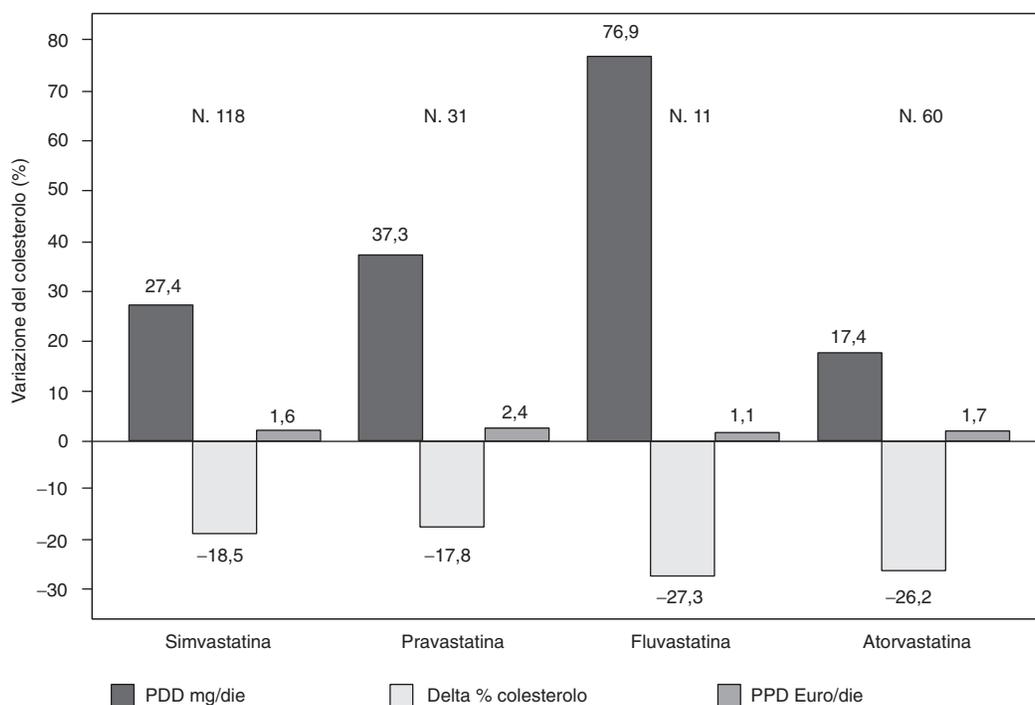


Fig. 4. Variazione percentuale del colesterolo, costo (€) per *Prescribed Daily Dose* (PDD) e PDD nei pazienti aderenti alla terapia nell'anno 2002.

tualmente la maggiore spesa rispetto a pravastatina e fluvastatina. Con l'ingresso nel mercato di nuove molecole (atorvastatina e cerivastatina), la spesa si ripartisce più omogeneamente tra le varie molecole, anche se prevalgono simvastatina e atorvastatina. Questo studio evidenzia, inoltre, come l'impiego della DDD per valutare i costi dei farmaci possa risultare non sempre opportuno, mentre l'utilizzo della PDD risulta più vicino ai reali consumi del SSN poiché tiene conto della posologia prescritta. Il costo del trattamento giornaliero in una popolazione aderente alla terapia si attesta attorno a € 1,6-1,7 per le molecole più utilizzate, tra le quali fluvastatina risulta la meno costosa. In questa stessa popolazione, la PDD risulta essere più elevata della DDD, con riduzioni di colesterolo inferiori ai dati riportati nei *trials* clinici. Utilizzando quindi la PDD, sono stati messi a confronto i pazienti aderenti alla terapia e

semberebbe che, in 3 mesi, fluvastatina permetta la più elevata riduzione del colesterolo totale; ma data l'esiguità numerica della popolazione studiata si rende necessaria una più approfondita analisi nel corso degli anni successivi.

In Italia la spesa farmaceutica per le statine a carico del SSN è in costante aumento.^[9,10] Nel primo semestre del 2003, tra i farmaci cardiovascolari, che rappresentano la categoria a spesa più elevata, le statine sono al primo posto (il 18% del totale di questa classe di farmaci) con una spesa pari a € 378 milioni.^[10] Anche nel presente studio, condotto nell'Ulss 9 di Treviso, è stato rilevato un incremento complessivo della spesa per le statine, passando da circa € 680 mila del 1994 a circa € 4 milioni nel 2003 (Figura 1). Tuttavia, in controtendenza rispetto ai dati nazionali – che nel primo semestre del 2003, rispetto allo stesso periodo del 2002, hanno registrato per

le statine un aumento del 17,5%^[10] – nell’Ulss 9 di Treviso, nello stesso periodo, è stato invece osservato un lieve calo (–0,6%).

Durante il decennio 1994-2003 sono stati pubblicati importanti studi che hanno dimostrato l’utilità delle statine^[1-5] e ne hanno influenzato e incrementato la prescrizione e di conseguenza la spesa, come ben evidenziato negli studi di Baxter et al.^[11] e Wei et al.^[12] L’incremento della spesa per le statine, rilevato nel nostro studio, potrebbe essere in parte dovuto alle evidenze scientifiche emerse nel corso degli anni a favore dei farmaci ipocolesterolemizzanti. Va inoltre rilevato che, in parte, l’aumentata spesa è imputabile anche al processo di revisione delle note CUF, che sono state più volte aggiornate nel corso del periodo considerato; ancora, un deciso aumento della spesa (+48,2%) è visibile tra il 2000 e il 2001, in seguito all’eliminazione della compartecipazione del paziente al costo della prescrizione farmaceutica. Altri fattori che hanno influenzato questo incremento sono l’elaborazione di nuove linee guida,^[13] che hanno evidenziato l’importanza di ridurre il colesterolo totale e LDL a valori sempre più bassi, per ottenere benefici clinici; la diffusione di dati^[14-16] sui risultati di una prevenzione vascolare aggressiva in prevenzione secondaria, come riportato in uno studio condotto negli Stati Uniti,^[14] in cui si evidenzia come l’utilizzo ad alto dosaggio di atorvastatina (80 mg) rispetto a un uso a dosaggio medio di pravastatina (40 mg) permetta di ottenere benefici consistenti in termini di riduzione degli eventi cardiaci, in particolare una diminuzione del 29% del rischio di ricadute di angina instabile e un calo del 14% del rischio di rivascolarizzazioni.

La tendenza a un continuo aumento delle posologie utilizzate per portare i pazienti ipercolesterolemici ai livelli di colesterolo indicati nelle linee guida ha fatto sì che la DDD, indicatore di consumo utilizzato per verificare l’esposizione media di una popolazione a un farmaco e a volte, impropriamente, anche per valutare il costo delle terapie, non sia più attendibile quando non venga aggiornata tempestivamente o quando le singole realtà si discostino dai *patterns* di utilizzo comunemente accettati. Nel caso della presente rilevazione si evidenziano valori di PDD notevolmente differenti (fino al 30% superiori) rispetto a quelli pubblicati per le DDD. I valori di

PDD sono quindi stati utilizzati per valutare l’adesione alla terapia con statine nel 2002, che è risultata bassa, come già confermato da vari studi in differenti situazioni.^[17-21] Anche nel presente studio si conferma la scarsa aderenza alla terapia (meno del 50%) con rischio dunque di eventi cardiovascolari per i pazienti non coperti da un adeguato regime terapeutico, oltre che di un inutile drenaggio di risorse economiche.

I pazienti che hanno seguito continuativamente la terapia con statine hanno comportato una spesa di circa € 139 mila nel 2002. La differenza tra questa spesa e quella complessiva è indice di cattiva allocazione delle risorse sanitarie, poiché rappresenta la spesa relativa ai pazienti che assumono occasionalmente i farmaci ipocolesterolemizzanti, situazione in cui non sono stati dimostrati benefici clinici.^[1-5] Si è calcolato anche il costo per trattare giornalmente e annualmente alla DDD e alla PDD un paziente con le diverse molecole presenti sul mercato farmaceutico italiano. Considerato che le PDD rilevate sono maggiori delle DDD, emerge che il costo per trattare un ipercolesterolemico è più elevato per tutte le molecole.

Si è voluto a questo punto ricalcolare le posologie prescrittive (PDD) e i costi per un campione di pazienti incidenti nel 2002 aderenti alla terapia. Mediamente i pazienti assumono una PDD quasi doppia rispetto alla DDD. La riduzione media del colesterolo totale ottenuta assumendo un dosaggio di 27,4 mg/die di simvastatina è risultata del 18,5%; se si confronta tale risultato con quelli di *trials* clinici,^[1,22] si osservano dati talvolta molto differenti. Nello studio 4S,^[1] per esempio, con un dosaggio di 20 mg/die la riduzione del colesterolo totale è del 26% rispetto all’inizio della terapia, mentre la riduzione che viene rilevata dal nostro studio nella popolazione aderente è decisamente differente: i dosaggi sono più elevati e gli effetti ematochimici inferiori. Andamenti analoghi si osservano anche per le altre statine rispetto ai relativi *trials* clinici.^[2-4,22] Data l’esiguità numerica dei dati relativi ad alcune molecole sarà necessaria una più approfondita analisi nel corso degli anni successivi. Questo dato ci porta a riflettere su come possano essere diverse le attese di risultati clinici tra quanto riportato nei *trials* clinici e la gestione del paziente domiciliare (*real*

practice) pur aderente alla terapia. Sarà interessante valutare quest'andamento negli anni per vedere se la distanza tra *real practice* e *trials* si allargherà o si restringerà.

Ringraziamenti

Si ringrazia il dott. Giovanni Bader per il prezioso contributo fornito nell'analisi dei dati.

Gli autori dichiarano che non esistono conflitti di interesse e che la ricerca è stata condotta soltanto con le risorse dei rispettivi enti di appartenenza.

Bibliografia

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-8
- Pfeffer MA, Sack FM, Moye LA, et al. Influence of baseline lipids on effectiveness of pravastatin in the CARE Trial. *Cholesterol And Recurrent Events*. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9
- Long-term effectiveness and safety of pravastatin in 9014 patients with coronary heart disease and average cholesterol concentration: the LIPID (Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) Study group. *Lancet* 2002; 359: 1379-87
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford J, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men hypercholesterolemia, West Of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP). *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7
- Heart Protection Study Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering and antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death. *Eur Heart J* 1999; 20: 725-41
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002; 288: 462-7
- Direzione Generale della Valutazione dei Medicinali e della Farmacovigilanza. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale 2001. Roma: Ministero della Salute, 2002
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Alterations and New ATC/DDDs. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2002
- Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Farmaci. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale anno 2001. Roma: Ministero della Salute, 2002
- Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Farmaci. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale I semestre 2003. Roma: Ministero della Salute, 2003
- Baxter C, Jones R, Corr L. Time trend analysis and variations in prescribing lipid lowering drugs in general practice. *BMJ* 1998; 317: 1134-5
- Wei L, Wang J, Thompson P, et al. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002; 88: 229-33
- Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-97
- Cannon C, Braunwald E, McCabe C, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-504
- Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, et al. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomized, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577-81
- Nissen S, Murat Tuzcu E, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. *JAMA* 2004; 291: 1071-80
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455-61
- Larsen J, Vaccheri A, Andersen M, et al. Lack of adherence to lipid-lowering drug treatment. A comparison of utilization patterns in defined populations in Funen, Denmark and Bologna, Italy. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 49: 463-71
- Avorn J, Monette J, Lacour A, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998; 279: 375-8
- Catalan V, LeLorier J. Predictors of long term persistence on statin in a subsidized clinical population. *Value Health* 2002; 3: 417-26
- Applegate WB. Elderly patients' adherence to statin therapy. *JAMA* 2002; 288: 495-7
- Jones P, Kafonek S, Laurora I, Hunninghake D. Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (CURVES). *Am J Cardiol* 1998; 81: 582-7

Indirizzo per la corrispondenza: Dr. *Alessandro Chinellato*, Azienda ULSS 9 Treviso, Servizio Farmaceutico Territoriale, Borgo Cavalli 42, 31100 Treviso
E-mail: achinellato@ulss.tv.it