



Ministero della Salute

***Aderenza terapeutica:
analisi critica e prospettive per un
percorso efficace di cura delle
malattie cardio-cerebrovascolari***



Alleanza italiana
per le malattie
cardio-cerebrovascolari

Questo documento, aggiornato al marzo 2024, è stato redatto dal Gruppo di lavoro dell'Alleanza italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari sull'aderenza terapeutica come strumento necessario per garantire un percorso efficace di cura.

COMPONENTI DEL GRUPPO

Francesco Barillà (Società Italiana di Cardiologia - SIC)
Allegra Battistoni (Società italiana per la prevenzione cardiovascolare- SIPREC)
Paolo Bellisario (Ministero della salute)
Pasquale Caldarola (Fondazione per il Tuo cuore Onlus - HCF Onlus)
Sergio Caroli (Società Italiana di Telemedicina - SIT)
Alberico Catapano (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi – SISA)
Giuseppe Ciancamerla (Coordinamento Nazionale Associazioni del Cuore - CONACUORE)
Vitaliano Corapi (Federazione degli Ordini Farmacisti Italiani – FOFI)
Giovanni De Luca (Associazione Italiana di Cardiologia Clinica, Preventiva e Riabilitativa - AICPR)
Michele Felisatti (Associazione Italiana Specialisti dell'Esercizio Fisico – AISE)
Emanuela Folco (Fondazione Italiana per il Cuore - Italian Heart Foundation - FIPC)
Domenico Gabrielli (Fondazione per il Tuo cuore Onlus - HCF Onlus)
Antonio Vittorino Gaddi (Società Italiana di Telemedicina - SIT)
Alfonso Galati (Associazione Italiana di Cardiologia Clinica, Preventiva e Riabilitativa - AICPR)
Daniela Galeone (Ministero della salute)
Daniele Iacò (Comitato Italiano Scienze Motorie - CISM)
Sergio Lai (Fondazione Italiana per il Cuore - Italian Heart Foundation - FIPC)
Gabriella Lavallo (Società italiana di formazione permanente per la medicina specialistica - SIFoP)
Federica Lorenzi (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti – FADOI)
Maurizio Lucarelli (Società Nazionale di Aggiornamento per il Medico di Medicina Generale – SNAMID)
Mario Mallardo (Associazione Italiana di Cardiologia Clinica, Preventiva e Riabilitativa - AICPR)
Roberto Marini (ANCE Cardiologia italiana del territorio - ANCE)
Romeo Martini (Società italiana di Angiologia e Patologia Vascolare – SIAPAV)
Alessandra Medolla (Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie – SIMG)
Cristina Meneghin (Fondazione Italiana per il Cuore - Italian Heart Foundation - FIPC)
Francesco Saverio Mennini (Ministero della salute)
Bruna Miserrafiti (Associazione Italiana di Cardiologia Clinica, Preventiva e Riabilitativa - AICPR)
Maria Lorenza Muiesan (Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa - Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa – SIIA)
Federico Nardi (Fondazione per il Tuo cuore Onlus - HCF Onlus)
Stefania Orrù (Società Italiana delle Scienze Motorie e Sportive – SISMeS)
Vito Maurizio Parato (Società Italiana di Ecocardiografia e Cardiovascular Imaging - SIECVI)
Roberto Franco Enrico Pedretti (Società Italiana Cardiologia Ospedalità Accreditata - SICOA)
Pasquale Perrone Filardi (Società Italiana di Cardiologia – SIC)
Cecilia Politi (Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti – FADOI)
Nicoletta Reale (Federazione A.L.I.Ce. Italia Onlus - Federazione delle Associazioni per la Lotta all'Ictus Cerebrale)
Carmine Riccio (Fondazione per il Tuo cuore Onlus - HCF Onlus)
Adamo Ripani (Comitato Italiano Scienze Motorie - CISM)
Paola Santalucia (Associazione per la Lotta alla Trombosi e alle malattie cardiovascolari onlus - ALT onlus)
Leonardo Alberto Sechi (Società Italiana Medicina Interna - SIMI)
Antonio Tessitore (Società Italiana delle Scienze Motorie e Sportive – SISMeS)
Giuliano Tocci (Società Italiana dell'Ipertensione Arteriosa - Lega Italiana contro l'Ipertensione Arteriosa – SIIA)
Francesco Vaia (Ministero della salute)
Roberto Volpe (Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi – SISA)

Coordinatori del gruppo di lavoro: Paolo Bellisario, Sergio Lai.

Coordinatori dei sottogruppi di lavoro: Sergio Caroli, Sergio Lai, Roberto Franco Enrico Pedretti.

Indice

Introduzione.....	2
<i>L'importanza di questo documento</i>	2
<i>Bibliografia</i>	4
Il concetto di aderenza terapeutica.....	6
Scenario mondiale e italiano dell'aderenza terapeutica relativo alle patologie croniche connesse al rischio cardio-cerebrovascolare	8
<i>Dimensioni numeriche del problema</i>	8
<i>Impatto dell'aderenza terapeutica</i>	10
<i>Aderenza terapeutica farmacologica</i>	11
<i>Aderenza agli stili di vita salutari</i>	18
<i>In sintesi</i>	21
Correlazione fra aderenza terapeutica, salute dei pazienti e costi sanitari.....	25
<i>In sintesi</i>	28
Fattori che influiscono sull'aderenza terapeutica: principali ostacoli e barriere	31
<i>Fattori correlati al paziente</i>	31
<i>Fattori socioeconomici e culturali</i>	35
<i>Fattori correlati alla patologia</i>	35
<i>Fattori correlati alla terapia</i>	36
<i>Fattori correlati al sistema sanitario</i>	37
<i>In sintesi</i>	42
Ruolo delle società scientifiche, delle associazioni di pazienti e di altri interlocutori nel percorso di miglioramento dell'aderenza terapeutica.....	45
<i>Possibili azioni</i>	46
<i>In sintesi</i>	47
Suggerimenti per migliorare l'aderenza terapeutica	48
<i>Rapporto tra paziente e personale sanitario</i>	48
<i>Servizi e strumenti</i>	51
<i>Prescrizione e distribuzione dei farmaci</i>	53
<i>In sintesi</i>	54

Introduzione

“Aderenza alle terapie a lungo termine: è la misura in cui il comportamento di una persona – nell’assunzione di farmaci, nel seguire una dieta e/o nell’apportare cambiamenti nello stile di vita – corrisponde alle raccomandazioni concordate con un operatore sanitario”

(Organizzazione Mondiale della Sanità, 2003)

Questo lavoro rappresenta un’analisi approfondita e dettagliata di un aspetto fondamentale della gestione della salute e delle terapie mediche e mira a sensibilizzare e a far conoscere a professionisti sanitari, cittadini, istituzioni e decisori politici il tema dell’aderenza terapeutica, fornendo anche proposte operative che possano contribuire a migliorarla.

Un’aderenza terapeutica ottimale è alla base dell’efficacia dei trattamenti prescritti ed è indispensabile per contrastare al meglio qualsiasi patologia, incluse le malattie cardio-cerebrovascolari e i correlati fattori di rischio. Tuttavia, i dati relativi all’osservanza delle prescrizioni sono preoccupanti e comportano pesanti conseguenze in termini di salute delle persone e costi sanitari a carico della comunità in generale e delle singole persone.

È quindi urgente affrontare una problematica delicata come quella della subottimale aderenza terapeutica, che dovrebbe costituire un obiettivo strategico a breve, medio e lungo termine, nel campo della medicina e della sanità pubblica, per migliorare i risultati clinici dei pazienti, ovvero il loro stato di salute e l’evoluzione delle loro patologie, e allo stesso tempo per contribuire a rendere sostenibile la spesa sanitaria.

L’importanza di questo documento

L’insufficiente aderenza terapeutica è un problema insidioso che coinvolge milioni di persone in tutto il mondo, così come in Italia. Si tratta di una condizione in cui i pazienti, per diversi motivi, non seguono correttamente le prescrizioni e le raccomandazioni dei professionisti sanitari, sia in campo farmacologico che negli stili di vita salutari.

L’insufficiente aderenza può portare a risultati clinici sub-ottimali, con pesanti ricadute in termini di maggior numero di eventi sfavorevoli e morti, peggioramento della qualità di vita

dei pazienti e aumento dei costi sanitari, sia a carico della comunità che dei pazienti, in un circolo vizioso negativo che tende ad autoalimentarsi e ad accrescersi sempre di più.

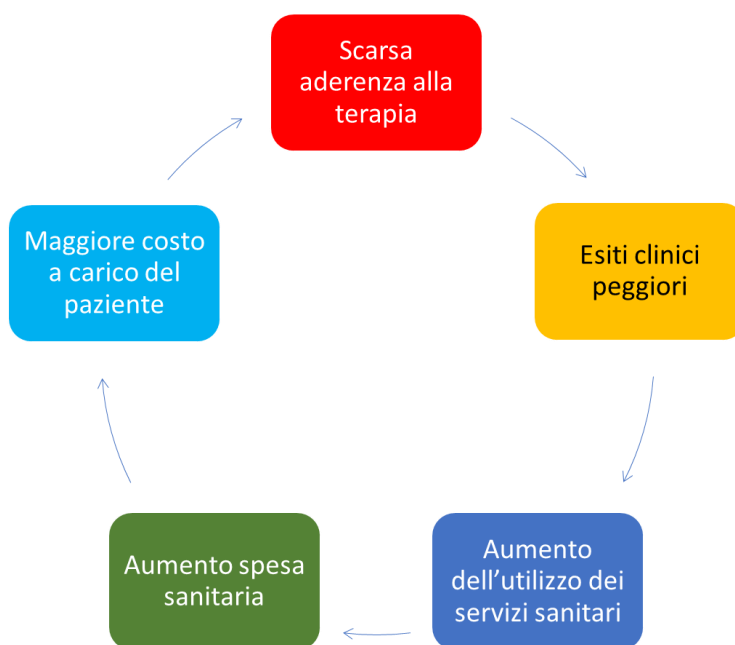


Figura 1 (modificato da Iuga AO et al.)

Scopo di questo documento è trattare l'argomento in modo completo ed esauriente, nell'ottica di evidenziare la necessità di migliorare quanto più possibile l'aderenza terapeutica e fornire al contempo una solida base per lo sviluppo di azioni concrete che possano renderla ottimale, perseguendo essenzialmente cinque propositi.

1. **Aumentare la consapevolezza.** Per affrontare un problema è essenziale riconoscerne prima l'esistenza. L'obiettivo è sensibilizzare tutti coloro che sono coinvolti nella tematica su ciò che l'aderenza terapeutica rappresenta e comporta per favorire l'acquisizione della consapevolezza del problema e la responsabilizzazione, sia a livello individuale che di comunità, per effettuare scelte adeguate a migliorare la salute.
2. **Identificare le cause.** Analizzando le numerose motivazioni alla base dell'insufficiente aderenza terapeutica, si intende offrire un quadro completo delle difficoltà che pazienti e operatori sanitari incontrano nel gestire i piani di trattamento, cercando di focalizzare i fattori chiave che richiedono una particolare attenzione.

3. **Proporre soluzioni basate su evidenze.** Il documento suggerisce soluzioni basate su evidenze che possono contribuire a migliorare l'aderenza terapeutica.
4. **Coinvolgere tutti gli attori.** Per migliorare l'aderenza terapeutica è necessario coinvolgere una vasta gamma di *stakeholders*, dai pazienti ai professionisti sanitari, dalle aziende farmaceutiche ai decisori politici. Questo documento rappresenta un punto di partenza per una discussione inclusiva su come affrontare una non facile sfida collettiva.
5. **Rappresentare un utile riferimento.** Il documento si propone come utile strumento di supporto per la ricerca e per l'implementazione di strategie e azioni mirate a migliorare l'aderenza terapeutica, nonché per chiunque sia coinvolto nella gestione della salute e nell'assistenza sanitaria.

In conclusione, il documento mira a ispirare discussioni, creare consapevolezza e favorire ricerche innovative e cambiamenti positivi nel campo della salute e della medicina.

Bibliografia

- Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. Risk Manag Healthc Policy. 2014 Feb 20;7:35-44.
- Sabaté E (Ed). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization, 2003. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>

“Increasing the effectiveness of adherence interventions may have a far greater impact on the health of the population than any improvement in specific medical treatments”¹

“Aumentare l’efficacia degli interventi di aderenza può avere un impatto molto maggiore sulla salute della popolazione rispetto a qualsiasi miglioramento di trattamenti medici specifici”

¹Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2001, Issue 1.
Ripreso da Sabaté E (Ed). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva: World Health Organization, 2003. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>

Il concetto di aderenza terapeutica

L'aderenza terapeutica è un elemento determinante per la cura di qualsiasi patologia, in particolare di quelle croniche, che richiedono trattamenti a lungo termine e ripetuti controlli nel tempo. Un'attenta e precisa aderenza terapeutica garantisce un efficace controllo delle malattie cardio-cerebrovascolari e delle correlate condizioni di rischio, quali ad esempio l'ipertensione arteriosa, le dislipidemie, il diabete mellito e la Bronco Pneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO).

Nello specifico, l'aderenza terapeutica è definibile come il grado di osservanza da parte del paziente dei consigli e delle prescrizioni concordate con il medico, nonché dei suggerimenti di altri operatori di interesse sanitario, in relazione:

- all'assunzione di farmaci, secondo i tempi, le dosi e le modalità stabilite e concordate;
- agli stili di vita salutari e alle correlate modifiche comportamentali;
- al corretto utilizzo delle apparecchiature e degli strumenti tecnici sanitari;
- all'effettuazione di esami e visite di controllo nei tempi indicati dal medico.

Talvolta viene utilizzato come sinonimo il termine inglese *compliance*, che in campo medico ha un significato molto diverso, in quanto indica l'atteggiamento passivo del paziente alle prescrizioni del medico o del professionista della salute e implica una sorta di obbedienza o conformità alle indicazioni ricevute dai sanitari senza che queste vengano necessariamente spiegate e/o comprese.

Con il termine *aderenza terapeutica* ci si riferisce, invece, a una corrispondenza consapevole del comportamento di un paziente alle raccomandazioni concordate con il medico o con altri operatori di interesse sanitario ed è pertanto un concetto che riconosce la rilevanza del coinvolgimento attivo (*engagement*) e dello sviluppo della consapevolezza e della responsabilizzazione (*empowerment*) del paziente ai fini del successo del trattamento terapeutico e della migliore gestione delle patologie.

Pur non essendoci un confine preciso che identifichi quale possa essere l'ottimale aderenza terapeutica alle prescrizioni farmacologiche, perché qualunque variazione rispetto alla puntuale e precisa prescrizione medica è da considerarsi come sconveniente, vi è un ampio consenso nel definire come "alta" un'adesione alle prescrizioni uguale o maggiore all'80%, e come "bassa" un'adesione inferiore al 40%. Questi sono anche i parametri utilizzati dall'Osservatorio nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) nell'analisi dei dati

riguardanti il consumo dei farmaci. Da ciò deriva che ogni valore inferiore all'80% è da considerarsi come un'aderenza "subottimale".

Tuttavia bisogna precisare che, in ambito cardio-cerebrovascolare, la soglia ottimale di aderenza terapeutica è variabile sia in funzione della condizione patologica che dei farmaci, questi ultimi a seconda delle loro diverse proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche; ad esempio, per alcuni farmaci antiaggreganti utilizzati dopo una procedura di *stenting* coronarico o per gli anticoagulanti orali diretti prescritti ai pazienti con fibrillazione atriale per la prevenzione dell'ictus, la soglia ottimale di aderenza deve essere necessariamente più alta e raggiungere il 100%.

Nell'ambito del concetto di aderenza terapeutica è utilizzato anche il termine "persistenza", che fa invece riferimento al tempo intercorrente fra l'inizio e l'interruzione di un trattamento farmacologico prescritto e considera quindi il mantenimento nel tempo di una terapia farmacologica, ovvero la durata del periodo durante il quale il paziente assume un farmaco, anche se in modo intermittente, prima di interromperlo prematuramente e in modo permanente. Con questa definizione, i pazienti sono classificati come "non persistenti" se interrompono un farmaco prima di un certo limite temporale, quello che nella letteratura anglosassone viene indicato come lo *stay on therapy*. Per "non aderenza primaria" si intende invece quella situazione in cui il paziente sospende l'assunzione di un farmaco prima ancora di esaurire la prima prescrizione, o addirittura non inizia la terapia che gli è stata prescritta.

Bibliografia

- Alleanza italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari. Documento informativo per il cittadino sulla prevenzione delle malattie cerebrovascolari lungo il corso della vita. Maggio 2021. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_5782_0_file.pdf
- Alleanza italiana per le malattie cardio-cerebrovascolari. Prevenzione delle malattie cardiovascolari lungo il corso della vita. Maggio 2021. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_3128_allegato.pdf
- Sabaté E (Ed). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>
- Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F et al. Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso. G Ital Cardiol. 2014;15:3S-10S. <https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/1696/articoli/18514/>

Scenario mondiale e italiano dell'aderenza terapeutica relativo alle patologie croniche connesse al rischio cardio-cerebrovascolare

Dimensioni numeriche del problema

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS)/World Health Organization (WHO), le malattie non trasmissibili (malattie cardio-cerebrovascolari, tumori, diabete mellito, malattie respiratorie croniche ecc.) sono responsabili ogni anno di 41 milioni di decessi, pari al 74% di tutti i decessi a livello globale.

Circa un quarto della popolazione europea soffre di almeno una condizione cronica e circa 50 milioni di persone sono affette da multimorbilità, ovvero la concomitanza di due o più malattie croniche. Negli Stati Uniti, le patologie croniche colpiscono il 60% degli adulti e 4 persone su 10 sono affette da comorbilità.

Secondo i dati ISTAT relativi al 2022, il 40,4% dei residenti in Italia ha dichiarato di essere affetto da almeno una delle principali patologie croniche rilevate. Le patologie cronicodegenerative diventano più frequenti con l'avanzare dell'età: già nella classe 55-59 anni ne soffre il 50,9% e tra le persone con più di 74 anni la quota raggiunge l'86%. Come rilevato dallo "stato di salute percepita", sono soprattutto le femmine a essere affette da almeno una malattia cronica (il 42,9% contro il 37,9% dei maschi), in particolare dopo i 45 anni. Il 21,5% della popolazione è affetta da due o più patologie croniche, con differenze di genere molto marcate a partire dai 55 anni. Nelle persone che superano i 74 anni, la comorbilità si attesta al 66% (58,5% tra i maschi e 71,4% tra le femmine).

Secondo i dati relativi al biennio 2021-2022 della sorveglianza PASSI sulla popolazione italiana di età 18-69 anni, la cronicità coinvolge maggiormente le persone con *status* socioeconomico più svantaggiato, con molte difficoltà economiche (28,5%) o bassa istruzione (35,1% tra chi ha nessun titolo o la sola licenza elementare).

I dati del biennio 2021-2022 della sorveglianza PASSI d'Argento sulla popolazione del nostro Paese di 65 anni e più mostrano che la condizione di policronicità riguarda il 23,9% degli intervistati e che è più frequente al crescere dell'età (riguarda il 16,7% delle persone tra i 65 e i 74 anni e sale al 38,4% dopo gli 85 anni).

Fra le malattie non trasmissibili, le malattie cardio-cerebrovascolari rappresentano la prima causa di morte nel mondo con un notevole impatto anche in termini di morbilità e disabilità. Si stima che nel 2019 tali patologie abbiano causato a livello globale 18,6 milioni di decessi (9,63 milioni maschi e 8,94 milioni femmine), con un'incidenza di 55,5 milioni di casi (27,8 milioni maschi e 27,7 milioni femmine) e una prevalenza di 523 milioni di casi (248 milioni maschi e 275 milioni femmine).

In Europa, secondo i dati della quinta edizione dello *European Cardiovascular Disease Statistics*, oltre 80 milioni di persone sono affette da malattie cardiovascolari (48% maschi e 52% femmine), che sono responsabili di 3,9 milioni di decessi annui (45% di tutte le cause di morte).

Le malattie cardio-cerebrovascolari rappresentano la principale causa di morte anche nel nostro Paese e, nel 2021, sono state responsabili del 30,8% di tutti i decessi (27,7% fra i maschi e 33,7% fra le femmine). In particolare, i dati ISTAT 2021 rilevano 217.523 decessi per malattie del sistema circolatorio (43,7% maschi e 56,3% femmine), di cui 59.396 per malattie ischemiche del cuore (54% maschi e 46% femmine), comprendenti 19.162 casi di infarto acuto del miocardio (58,6% maschi e 41,4% femmine), mentre 49.978 sono stati imputati alla voce "altre malattie del cuore" (41,6% maschi e 58,4% femmine), 53.683 alle malattie cerebrovascolari (40,4% maschi e 59,6% femmine) e 54.466 alle "altre malattie del sistema circolatorio" (37,7% maschi e 62,3% femmine).

I tassi standardizzati di mortalità per 10.000 abitanti si sono notevolmente ridotti tra il 2003 e il 2021: da 15,62 a 7,39 per le malattie ischemiche del cuore (da 6,44 a 2,48 per l'infarto miocardico acuto), da 10,08 a 6,06 per le "altre malattie del cuore", da 13,43 a 6,57 per le malattie cerebrovascolari, mentre per le malattie del sistema circolatorio nel loro complesso si è passati da 46,87 a 26,67.

Anche i tassi standardizzati di ospedalizzazione per 100.000 si sono ridotti negli anni; dal 2011 al 2021, per le malattie ischemiche del cuore sono scesi da 996,9 a 701,2 nei maschi e da 356,3 a 215,1 nelle femmine, mentre per le malattie cerebrovascolari da 724,7 a 460,3 nei maschi e da 533,6 a 327,6 nelle femmine.

Queste riduzioni dei ricoveri e dei decessi per malattie del sistema circolatorio sono state favorite dal miglioramento delle misure preventive, terapeutiche e assistenziali e la crescente disponibilità di un'ampia varietà di farmaci e nuovi trattamenti terapeutici efficaci ha contribuito in maniera importante all'aumento dell'aspettativa di vita e al miglioramento della qualità di vita complessiva della popolazione anche in età avanzata.

Impatto dell'aderenza terapeutica

La riduzione relativa del 25% entro il 2025 della mortalità da malattie cardiovascolari, cancro, diabete o malattie respiratorie croniche, rappresenta uno dei *target* del *Global action plan for the prevention and control of non communicable diseases 2013-2020* dell'OMS. Con l'estensione del Piano, il *target* è stato portato a un terzo (33,3%) entro il 2030, con baseline al 2015.

La World Heart Foundation (WHF) ha dichiarato che è possibile prevenire fino all'80% degli infarti e degli ictus prematuri.

Nell'ambito delle malattie del sistema circolatorio, questi obiettivi sono raggiungibili attraverso l'adozione e il mantenimento di stili di vita salutari (non fumare e non consumare qualsiasi prodotto del tabacco; limitare o evitare il consumo di bevande alcoliche; seguire una sana alimentazione, varia ed equilibrata; praticare regolarmente un'attività fisica adeguata), possibilmente lungo tutto il corso della vita, e l'identificazione precoce e l'adeguata gestione dei fattori di rischio intermedi (ipertensione arteriosa, dislipidemie, diabete mellito, sovrappeso/obesità) e delle stesse malattie cardio-cerebrovascolari.

I comportamenti non salutari, insieme alle caratteristiche dell'ambiente e del contesto sociale, economico e culturale, incidono fortemente sul determinismo delle malattie non trasmissibili, la cui elevata prevalenza richiede di focalizzare l'interesse sulla promozione della salute, prima ancora che si instauri una patologia, anche al fine di ridurre le disuguaglianze e i costi sanitari e sociali. I principali rischi per la salute, particolarmente per quel che riguarda le malattie non trasmissibili nascono al di fuori del campo d'azione del sistema sanitario. È necessario, quindi, promuovere politiche che agendo su diversi fronti consentano di attuare interventi volti sia a modificare i comportamenti individuali non salutari sia a creare condizioni ambientali atte a favorire il cambiamento dello stile di vita (migliorare la qualità dell'aria, ridefinire l'assetto urbanistico per favorire gli spostamenti a piedi o in bicicletta, bonificare territori contaminati, migliorare la qualità dei prodotti alimentari, garantire ambienti di lavoro sicuri e sani, ecc.). Interventi intersettoriali e multi-stakeholder consentono anche di raggiungere i gruppi più a rischio, di ridurre le disparità di salute, di favorire l'accesso ai servizi e all'informazione, rispondendo concretamente ai bisogni reali delle persone.

L'OMS ha sottolineato che aumentare l'aderenza ai comportamenti salutari e all'assunzione dei farmaci prescritti può avere un impatto di gran lunga maggiore sulla salute della popolazione rispetto a qualsiasi miglioramento di trattamenti medici specifici.

Aderenza terapeutica farmacologica

L'OMS, alla luce di numerosi studi pubblicati sul tema, stima che nei Paesi sviluppati l'aderenza media alle terapie croniche sia attorno al 50% e che nei Paesi in via di sviluppo questa sia addirittura inferiore, anche a causa della scarsità delle risorse sanitarie e delle disparità di accesso ai servizi sanitari.

È stato stimato che l'aderenza subottimale alla terapia farmacologica possa rappresentare negli Stati Uniti d'America fino al 50% dei fallimenti terapeutici, circa 125.000 decessi e fino al 25% dei ricoveri ogni anno.

In Europa è stato stimato che la subottimale aderenza farmacologica causi circa 200.000 decessi ogni anno e fino al 50% dei ricoveri ospedalieri per malattie cardiovascolari.

Per valutare l'impatto dell'aderenza terapeutica farmacologica nel nostro Paese, sono stati esaminati in primo luogo i dati relativi al diabete di tipo 2 (DM2), che per sue caratteristiche si presta ad analisi trasversali. Infatti, fra la popolazione con DM2, il 60,8% è in trattamento ipolipemizzante e il 70% assume farmaci antipertensivi. Inoltre, si stima che dal 60 all'80% delle persone con DM2 muoiano a causa di malattie cardiovascolari.

L'analisi è stata condotta utilizzando gli *Annali* dell'Associazione Medici Diabetologi (AMD) che fotografano annualmente in modo puntuale questa patologia, coinvolgendo 295 servizi di diabetologia e oltre 500.000 persone con diabete mellito.

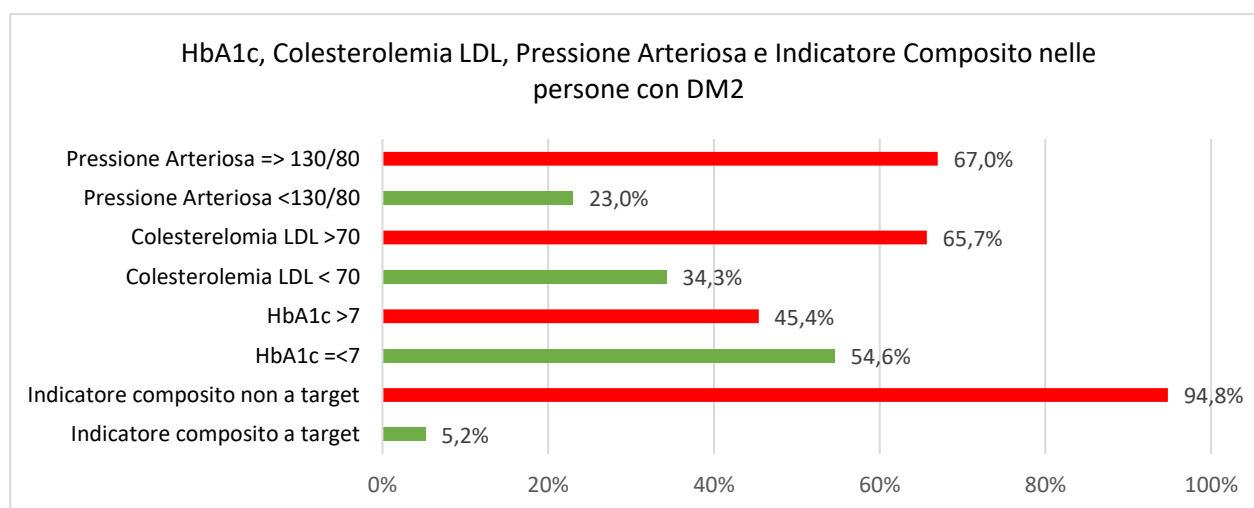


Grafico 1 (elaborato da *Annali* AMD 2022 - Diabete di tipo 2).

Da questa elaborazione si può evidenziare che:

- *Emoglobina glicata (HbA1c)*: il 54,6% è a target con HbA1c ≤7,0%.

- *Colesterolemia LDL*: solo il 34,3% al di sotto dei 70 mg/dL.
- *Pressione arteriosa*: il 23% presenta livelli di pressione arteriosa a *target* sia per la pressione arteriosa sistolica che diastolica (<130/80 mmHg).
- *Indicatore composito di raggiungimento del target per tutti e tre i parametri*: solo il 5,2% raggiunge i valori raccomandati di HbA1c ($\leq 7,0\%$), pressione arteriosa (<130/80 mmHg) e colesterolemia LDL (<70 mg/dL).

La fotografia che si ricava dalla lettura degli *Annali* AMD non è certamente positiva ed evidenzia come vi sia un ampio spazio di miglioramento nelle persone con DM2.

Un'importante fonte di dati in Italia, utile ai fini della valutazione dell'aderenza farmacologica e dei correlati margini di miglioramento, è rappresentata dal Rapporto OsMed. Nel Rapporto, l'aderenza al trattamento è valutata attraverso l'indicatore *Medication Possession Rate* (MPR), definito come il rapporto tra il numero di giorni di terapia dispensati (calcolati in base alle dosi definite giornaliere-DDD) e il numero di giorni nell'intervallo temporale tra l'inizio della prima e la conclusione teorica dell'ultima prescrizione, erogate durante il periodo di *follow-up* (365 giorni successivi alla data della prima prescrizione) solo per i nuovi utilizzatori con 45 anni e più di età e con almeno 2 prescrizioni erogate. Nel Rapporto OsMed la *persistenza* è definita come "tempo intercorrente fra l'inizio e l'interruzione di un trattamento farmacologico prescritto" ed è una misura dinamica che descrive il mantenimento del regime terapeutico nel tempo.

Farmaci per il diabete

Di seguito sono riportati i dati del Rapporto OsMed 2022 relativi al trattamento con farmaci per il diabete:

- la percentuale di persone ad alta aderenza è pari al 30,9%, per cui per differenza la percentuale di persone con un'aderenza subottimale è del 69,1% (il 27,1% è a bassa aderenza);
- l'aderenza subottimale è più alta tra le femmine rispetto ai maschi (72,9% vs 65,8%);
- l'aderenza subottimale è del 63,7% al Nord, del 72,6% al Centro e del 72,3% al Sud.

Altri dati utili sono quelli della persistenza in terapia, sempre riportati nel Rapporto OsMed:

- la percentuale di persone persistenti al trattamento a 12 mesi con farmaci antidiabetici è del 43,1%;
- le femmine presentano una persistenza terapeutica inferiore rispetto ai maschi (39,9% vs 45,9%);

- la persistenza diminuisce all'aumentare dell'età: infatti, questa varia dal 48,3% della fascia d'età compresa tra i 45-54 anni al 30,4% delle persone di 85 anni e più;
- la persistenza a 12 mesi risulta del 45,1% al Nord, del 41,8% al Centro e del 42,1% al Sud.

Appare evidente, da questa prima analisi, come la bassa aderenza e la bassa persistenza in terapia possono contribuire a spiegare perché il 45,4% delle persone con DM2 non raggiunge il valore *target* per l'HbA1c, nonostante i grandi progressi farmacologici che si sono registrati negli ultimi anni in questa specifica area terapeutica.

Gli stessi dati di aderenza e persistenza terapeutica farmacologica sono stati analizzati per altre condizioni di interesse cardio-cerebrovascolare, quali ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, ipercolesterolemia, BPCO e fibrillazione atriale.

Farmaci ipolipemizzanti

La fotografia OsMed 2022 sui dati di aderenza relativi ai farmaci ipolipemizzanti evidenzia che:

- la percentuale di persone ad alta aderenza è pari al 43,3%, per cui per differenza la percentuale di persone con un'aderenza subottimale è del 56,7% (il 15,3% è a bassa aderenza);
- le femmine hanno un'aderenza subottimale più elevata dei maschi (60,9% *vs* 51,7%);
- l'aderenza subottimale è del 54% al Nord, del 56,4% al Centro e del 60,1% al Sud.

I dati sulla persistenza al trattamento relativi ai farmaci ipolipemizzanti mostrano che:

- la percentuale di persone persistenti al trattamento a 12 mesi è del 48,7%;
- le femmine presentano una persistenza inferiore rispetto ai maschi (45,6% *vs* 52,3%);
- la persistenza a 12 mesi è del 50,1% al Nord, del 50,5% al Centro e del 45,9% al Sud;
- valutando la persistenza su un arco temporale di 3 anni, essa diminuisce con il passare del tempo, passando dal 45,4% dopo 12 mesi dall'inizio del trattamento, al 36,4% dopo 24 mesi e infine al 26,1% dopo 36 mesi.

Farmaci per ipertensione e scompenso cardiaco

Per quanto riguarda la fotografia OsMed 2022 sui dati di aderenza relativi ai farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco si osserva che:

- la percentuale di persone ad alta aderenza è pari al 52,4%, per cui per differenza la percentuale di persone con un'aderenza subottimale è del 47,6% (il 18,2% è a bassa aderenza);
- le femmine hanno un'aderenza subottimale più elevata dei maschi (52,1% vs 42,7%);
- l'aderenza subottimale è del 46,5% al Nord, del 46,1% al Centro e del 50,1% al Sud.

I dati sulla persistenza al trattamento relativi ai farmaci per l'ipertensione e lo scompenso cardiaco evidenziano che:

- la percentuale di persone persistenti al trattamento a 12 mesi è del 52%;
- le femmine hanno una percentuale di persistenza in terapia a 12 mesi inferiore ai maschi (47,9% vs 56,4%);
- non vi sono sostanziali differenze tra aree geografiche a 12 mesi (Nord 51,7%, Centro 53,6% e Sud 51,4%);
- valutando la persistenza su un arco temporale di 3 anni, essa si riduce con il tempo, passando dal 52,3% a 12 mesi, al 45,4% a 24 mesi e infine al 33,3% a 36 mesi;
- stratificando per età nelle fasce superiori ai 75 anni nel *follow-up* a 3 anni, vi è una forte riduzione della persistenza, in particolare a 36 mesi, dove rimane persistente il 29,4% delle persone tra i 75 e gli 84 anni e solo il 23,4% delle persone di 85 anni e più, mentre i maschi risultano maggiormente persistenti rispetto alle femmine.

Farmaci anticoagulanti

La fotografia OsMed 2022 sui dati di aderenza relativi ai farmaci anticoagulanti mostra che:

- la percentuale di persone ad alta aderenza è pari al 51,6%, per cui per differenza la percentuale di persone con un'aderenza subottimale è del 48,4% (il 10,4% è a bassa aderenza);
- le femmine hanno un'aderenza subottimale più elevata dei maschi (52,4% vs 44,9%);
- l'aderenza subottimale è del 46,4% al Nord, del 50,9% al Centro e del 50,1% al Sud.

Dai dati sulla persistenza al trattamento a 12 mesi (non sono riportati dati a 36 mesi) si evince che:

- la percentuale di persone persistenti al trattamento è del 65,1%;
- le femmine hanno un tasso di persistenza simile ai maschi (64,9% vs 65,2%);
- la persistenza è del 63,3% al Nord, del 66,4% al Centro e del 67,1% al Sud.

Il Rapporto OsMed 2022 segnala, inoltre, che la ridotta aderenza e persistenza potrebbero essere condizionate, seppur in misura minima, da un relativo aumento nella popolazione più anziana dell'impiego di anticoagulanti per indicazioni diverse dalla prevenzione tromboembolica nella fibrillazione atriale, come il trattamento e la profilassi della tromboembolia venosa (TEV), la cui durata di trattamento raccomandata dalla scheda tecnica è non superiore a 6 mesi nella profilassi dei pazienti non chirurgici ad aumentato rischio di tromboembolismo venoso e a 28 giorni nella profilassi post-chirurgica. Altre considerazioni sono che la ridotta *compliance* al trattamento cronico da parte dei pazienti in profilassi di tromboembolismo da fibrillazione atriale, giustificabile da una minore tolleranza al trattamento rispetto a una durata di terapia più limitata nel tempo, potrebbe influenzare i valori subottimali di aderenza e persistenza osservati, mentre la subottimale copertura terapeutica nella popolazione più giovane potrebbe essere ascritta prevalentemente a differenze nell'assistenza medica, nella diagnosi, nel *follow-up* clinico e nell'attitudine prescrittiva verso le persone più giovani, più spesso asintomatiche o con fibrillazione atriale episodica/occasionale.

Farmaci per asma e BPCO

Per quanto riguarda la fotografia OsMed 2022 sui dati di aderenza relativi ai farmaci per asma e BPCO, si osserva che:

- la percentuale di persone ad alta aderenza è pari al 19,5%, per cui per differenza la percentuale di persone con un'aderenza subottimale è dell'80,5% (il 53,6% è a bassa aderenza);
- l'aderenza subottimale è più diffusa tra le femmine rispetto ai maschi (81,8% *vs* 78,7%);
- l'aderenza subottimale è del 78,5% al Nord, dell'80% al Centro e dell'82,3% al Sud.

I dati sulla persistenza al trattamento a 12 mesi (non sono riportati i dati a 36 mesi) mostrano che:

- la percentuale di persone persistenti in terapia è pari al 7,9%;
- le femmine hanno un tasso di persistenza in terapia inferiore ai maschi (6,3% *vs* 10,1%);
- le percentuali di persistenza in terapia sono del 9,6% al Nord, dell'8,2% al Centro e del 6,4% al Sud.

In conclusione, sono stati sintetizzati e raggruppati in alcuni grafici i principali dati OsMed 2022 analizzati, sia per l'aderenza che per la persistenza in terapia.

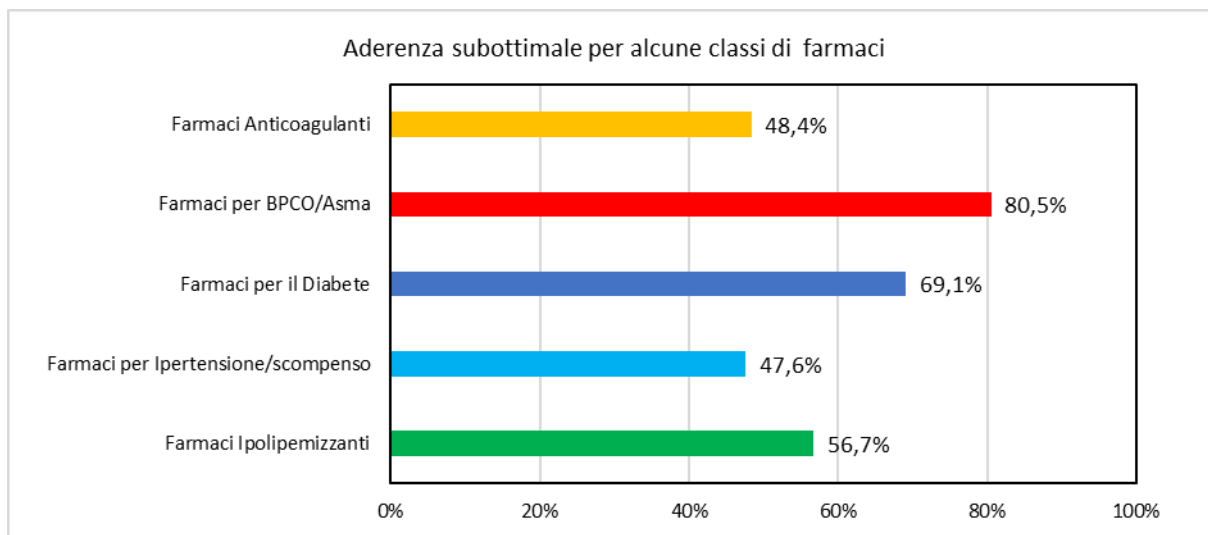


Grafico 2 (elaborato da OsMed 2022).

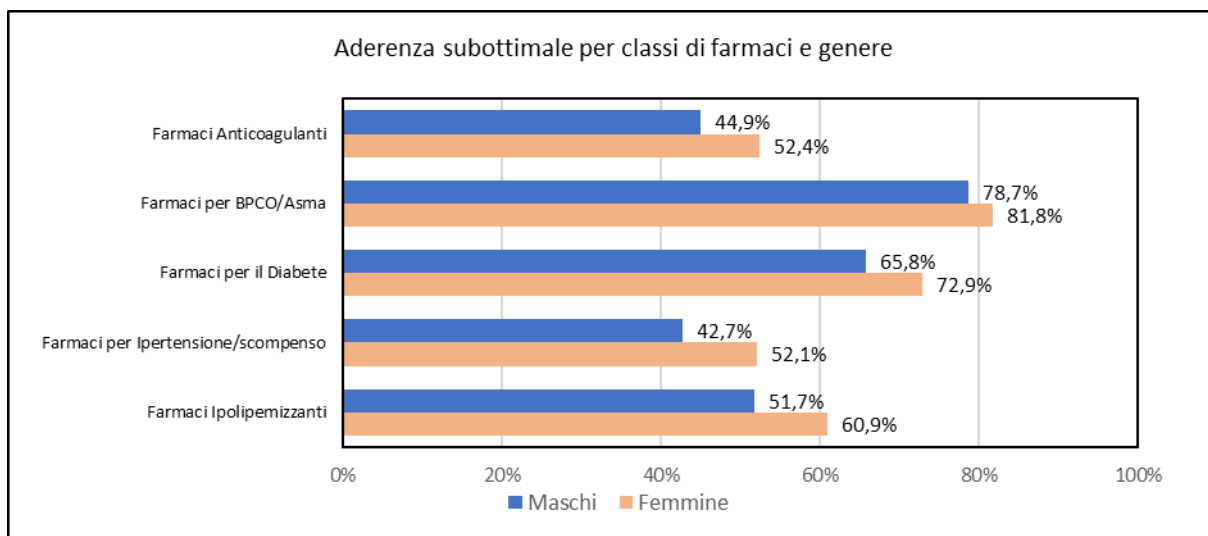


Grafico 3 (elaborato da OsMed 2022).

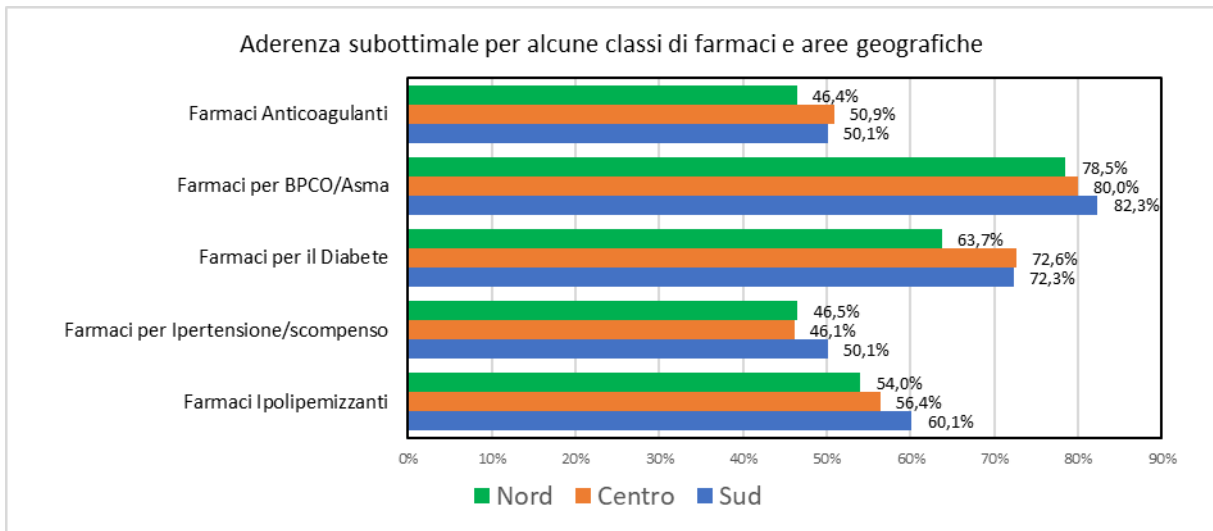


Grafico 4 (elaborato da OsMed 2022).

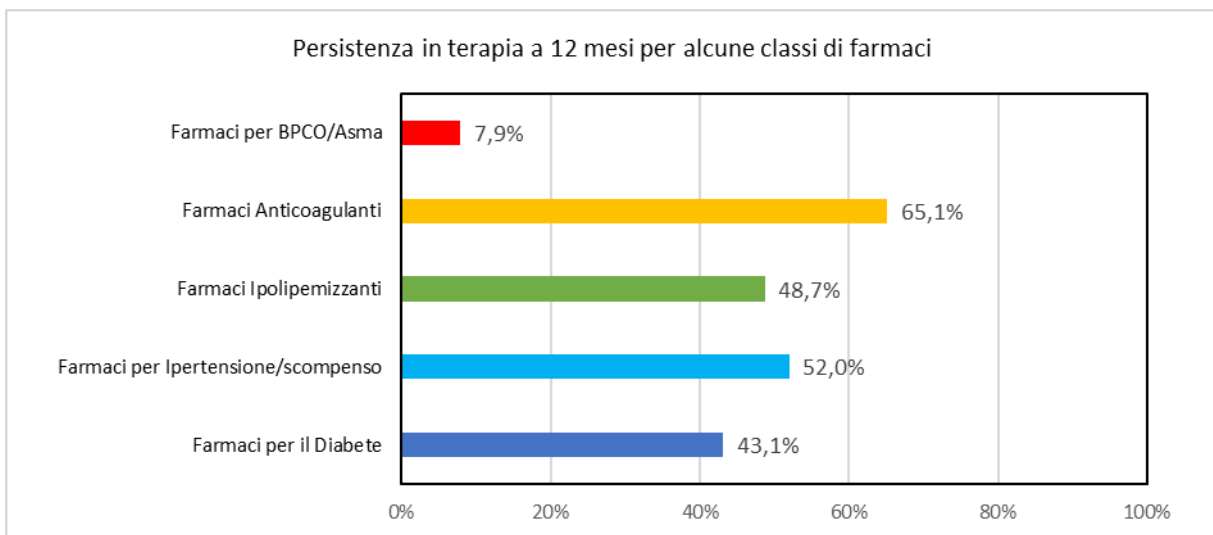


Grafico 5 (elaborato da OsMed 2022).

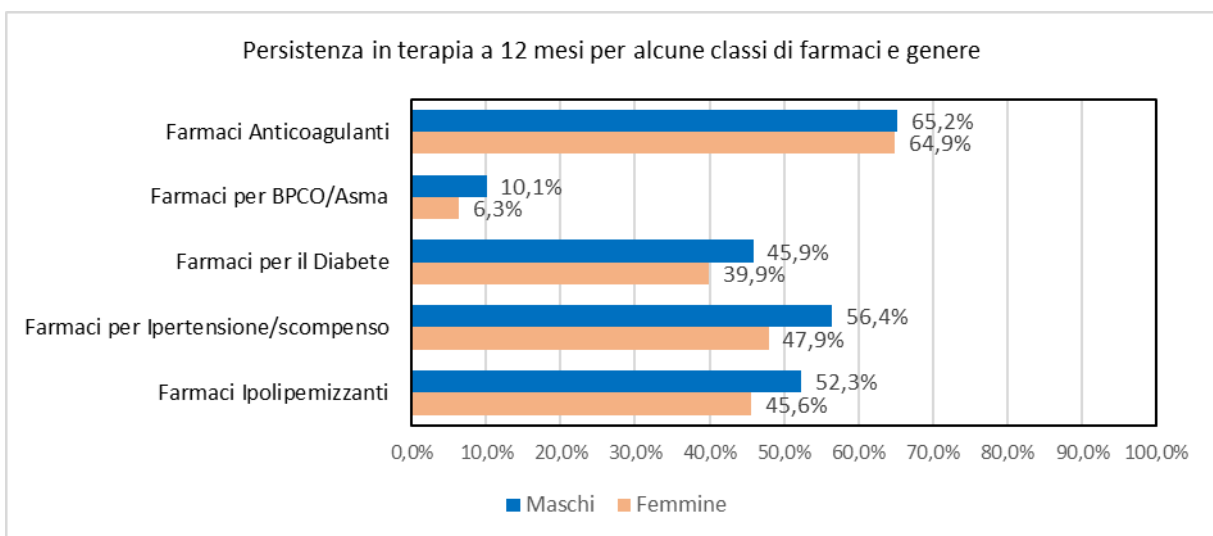


Grafico 6 (elaborato da OsMed 2022).

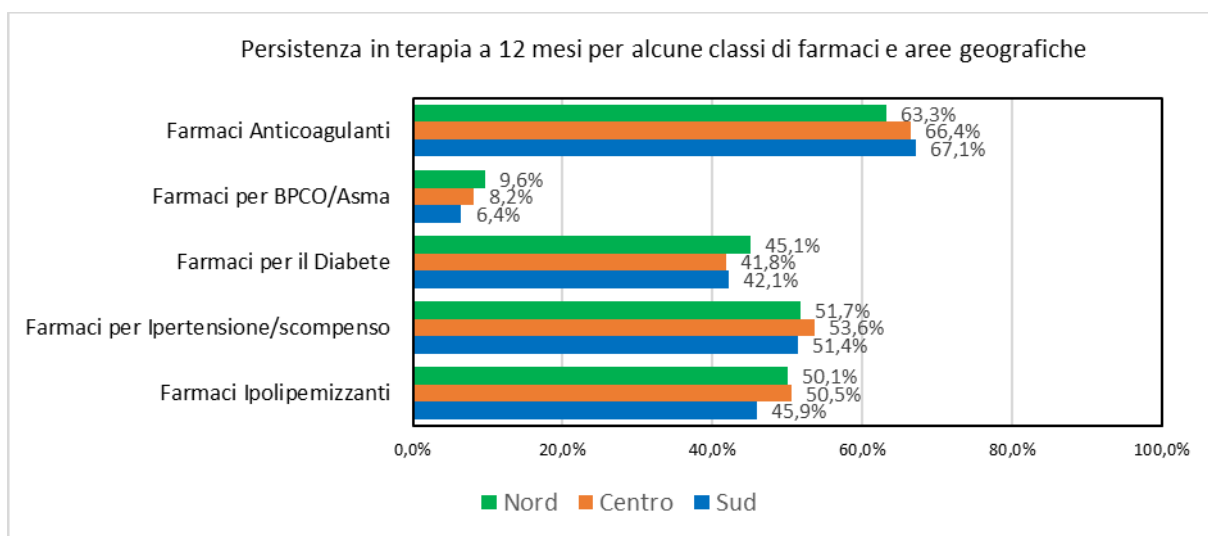


Grafico 7 (elaborato da OsMed 2022).

Da quanto riportato in precedenza si evince che:

- l'aderenza subottimale mostra dati ampiamente insufficienti per tutte le classi di farmaci oggetto di analisi, evidenziando come il problema sia diffuso;
- le femmine hanno un'aderenza subottimale maggiore rispetto ai maschi;
- l'elevata aderenza subottimale è trasversale a tutte le macroaree geografiche italiane e non vi sono differenze sostanziali, nonostante le disuguaglianze esistenti in termini di assistenza sanitaria, condizioni socioeconomiche e altri parametri sociosanitari;
- la persistenza in terapia a 12 mesi mostra dati largamente insoddisfacenti per tutte le classi di farmaci considerate, in particolare per asma e BPCO;
- le femmine presentano una persistenza in terapia a 12 mesi inferiore ai maschi per tutte le classi di farmaci considerate;
- la bassa persistenza in terapia a 12 mesi è trasversale a tutte le macroaree geografiche italiane e non vi sono differenze sostanziali, nonostante le disuguaglianze esistenti in termini di assistenza sanitaria, condizioni socioeconomiche e altri parametri sociosanitari.

Aderenza agli stili di vita salutari

A differenza dell'aderenza terapeutica farmacologica, che è rivolta alle persone già affette da una condizione patologica o a rischio, l'aderenza agli stili di vita salutari riguarda l'intera

popolazione, quindi anche quella sana, e la loro adozione dovrebbe essere mantenuta lungo tutto il corso della vita per conservare un profilo di rischio favorevole.

Tabagismo, sedentarietà/insufficiente attività fisica, scorretta alimentazione e consumo rischioso e dannoso di alcol sono oramai da tempo riconosciuti fattori di rischio delle malattie non trasmissibili, incluse le patologie cardio-cerebrovascolari, ovvero condizioni che, quando presenti nella vita di un individuo, aumentano la probabilità di manifestare o aggravare una determinata malattia. Questi fattori di rischio comportamentali favoriscono, tra l'altro, la comparsa di importanti fattori di rischio intermedi delle malattie cardio-cerebrovascolari, quali ipertensione arteriosa, dislipidemie, DM2, sovrappeso e obesità, e ne rendono difficile la gestione, mentre a sua volta l'eccesso di peso corporeo favorisce lo sviluppo di ipertensione, dislipidemie e DM2. Anche il consumo di droghe dovrebbe essere considerato quale fattore di rischio cardiovascolare, potendo arrecare gravi patologie quali aritmie, ictus cerebrale, infarto del miocardio e morte improvvisa (cocaina, amfetamine e metanfetamine), nonché endocarditi infettive (somministrazione endovenosa di eroina).

Lo studio prospettico di popolazione EPIC-Norfolk, condotto su 20.244 uomini e donne di 45-79 anni senza evidenze di malattie cardiovascolari o cancro, ha mostrato, dopo un follow-up medio di 11 anni, che seguire quattro comportamenti salutari, ovvero non fumare, praticare attività fisica, assumere frutta e verdura ogni giorno ed evitare il consumo rischioso e dannoso di alcol, permette di ridurre di quattro volte la probabilità di morte rispetto a chi non ne adotta nessuno, con un impatto equivalente ad avere mediamente 14 anni di vita in più. L'effetto è risultato più evidente per i decessi imputabili a malattie cardiovascolari ed è stato inoltre riscontrato per i decessi provocati dal cancro e da altre cause.

L'importanza degli stili di vita salutari è stato ben evidenziato anche in un ampio studio realizzato in Cina su una popolazione di quasi 500.000 persone di età compresa tra 30 e 79 anni senza malattie cardiache, ictus e cancro al momento dell'arruolamento nello studio, che sono state seguite per 10 anni. Dallo studio è emerso che il 38,5% della mortalità per tutte le cause era attribuibile alla mancata aderenza a uno stile di vita sano e le proporzioni di decessi prevenibili attraverso la modifica dello stile di vita variavano dal 26,9 al 47,9% per mortalità causa-specifica.

I comportamenti salutari sono fondamentali anche per le persone già affette da malattie cardio-cerebrovascolari e/o dai correlati fattori di rischio intermedi, alle quali sono in genere raccomandati individualmente dagli operatori sanitari, anche attraverso interventi di motivazione al cambiamento (*counselling* motivazionale); i dati più solidi disponibili in

questo ambito si riferiscono a pazienti che sono stati colpiti da eventi cardiovascolari maggiori.

Una popolazione di 18.809 pazienti provenienti da 41 Paesi, esaminata nell'ambito dello studio clinico randomizzato *Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes* (OASIS), ha mostrato, infatti, che l'aderenza ai consigli su alimentazione, attività fisica e cessazione del fumo era associata, a distanza di 6 mesi da una sindrome coronarica acuta, a un rischio sostanzialmente inferiore di eventi cardiovascolari ricorrenti (infarto miocardico, ictus, morte cardiovascolare), suggerendo che le modifiche dei comportamenti non salutari dovrebbero avere la priorità, analogamente al trattamento farmacologico preventivo, immediatamente dopo una sindrome coronarica acuta.

Tuttavia, lo studio EUROASPIRE V, condotto in 131 Centri che coprono 81 regioni geografiche in 27 Paesi, ha evidenziato che un'ampia maggioranza degli 8.261 pazienti esaminati presentava, 6 mesi dopo un evento coronarico, comportamenti non salutari in termini di fumo, scorretta alimentazione e sedentarietà/insufficiente attività fisica e che una buona parte non raggiungeva i *target* di pressione arteriosa, colesterolemia LDL e glicemia, oltre che del peso corporeo.

Per quanto riguarda il nostro Paese, i dati ISTAT relativi all'anno 2022 mostrano che:

- la quota di fumatori di tabacco nella popolazione di 14 anni e più è risultata pari al 19,6%, con una forte differenza di genere (il 23,8% dei maschi e il 15,6% delle femmine);
- la quota di persone di 18 anni e più in sovrappeso è stata pari al 35% (il 42,7% dei maschi e il 27,8% delle femmine), mentre l'11,4% è risultato obeso (il 12,2% dei maschi e il 10,6% delle femmine);
- la quota della popolazione di 3 anni e più che non praticano uno sport né un'attività fisica nel tempo libero è risultata pari al 37,2%, con una prevalenza delle femmine (40,6%) rispetto ai maschi (33,6%).

Inoltre, si stima che nel 2021 siano stati oltre 7,7 milioni gli Italiani di età superiore a 11 anni (il 20% uomini e l'8,7% donne) che hanno assunto quantità di alcol tali da esporre la propria salute a rischio.

Per quanto concerne l'attenzione dei medici e degli operatori sanitari agli stili di vita, i dati relativi al biennio 2021-2022 della sorveglianza PASSI evidenziano che:

- solo il 29% degli intervistati di età 18-69 anni ha riferito di aver ricevuto il consiglio, da parte di un medico o di un operatore sanitario, di praticare regolare attività fisica e che questa quota ha raggiunto il 36,2% fra le persone in eccesso ponderale e il 42,4% fra le persone con almeno una patologia cronica;
- il 47,3% degli intervistati fumatori e il 43,4% degli intervistati in eccesso ponderale hanno dichiarato di aver ricevuto il consiglio, rispettivamente, di smettere di fumare e di perdere peso;
- solo il 6,5% dei consumatori di alcol a maggior rischio ha riferito di aver ricevuto il consiglio di bere meno;
- il 77,9% delle persone ipertese ha dichiarato di essere in trattamento farmacologico e molte di esse di aver ricevuto consigli per tenere sotto controllo la pressione arteriosa, come diminuire il consumo di sale (84,3%), svolgere regolarmente attività fisica (78,8%) e controllare il peso corporeo (76,5%);
- il 39,6% degli ipercolesterolemici ha dichiarato di essere in trattamento farmacologico e la maggior parte ha ricevuto il consiglio di consumare meno carne e formaggi (85,8%) e più frutta e verdura (76,6%), di praticare regolare attività fisica (79,6%) e controllare il peso corporeo (72,2%);
- il 24,3% della popolazione generale ha riferito di aver ricevuto il consiglio di fare attenzione o di ridurre il consumo di sale.

Infine, i dati relativi al biennio 2021-2022 della sorveglianza PASSI d'Argento mostrano che:

- solo il 27,8% delle persone di 65 anni e più ha ricevuto il consiglio di fare attività fisica da parte di un medico o altro operatore sanitario nei 12 mesi precedenti l'intervista, il 63,8% dei fumatori il consiglio di smettere di fumare e il 10,2% dei consumatori di alcol a maggior rischio il consiglio di bere meno;
- il 68,2% delle persone di 65 anni e più si è sottoposto a vaccinazione contro l'influenza nella campagna vaccinale 2021-2022 e questa percentuale ha raggiunto il 75,9% tra le persone di 85 anni e più e il 72,8% fra le persone con almeno una patologia cronica.

In sintesi

- Seppure in riduzione, i tassi di mortalità e ospedalizzazione per le malattie cardio-cerebrovascolari sono ancora molto elevati, sia nel mondo che in Italia, e vi è un

ampio consenso internazionale sul fatto che questi possano essere ulteriormente ridotti in modo significativo.

- Un'aderenza terapeutica farmacologica subottimale è largamente presente in tutto il mondo.
- In Italia, i dati sull'aderenza e persistenza terapeutica farmacologica sono largamente insoddisfacenti nelle patologie croniche e nelle condizioni più strettamente correlate con il rischio cardio-cerebrovascolare, quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, scompenso cardiaco, ipercolesterolemia, fibrillazione atriale, BPCO e asma.
- I dati nazionali mostrano un'aderenza e persistenza subottimale sostanzialmente omogenea fra Nord, Centro e Sud.
- Esistono marcate differenze di genere, con una più bassa aderenza farmacologica da parte delle femmine rispetto ai maschi.
- Un'aderenza subottimale agli stili di vita salutari è piuttosto diffusa sia nelle persone sane che in quelle con patologie croniche, condizioni a rischio o che siano già state colpite da eventi cardio-cerebrovascolari. Anche in questo caso, esistono marcate differenze di genere. Va evidenziato come questi pazienti ricevano dal medico curante pochi suggerimenti sulla necessità di cambiare i propri stili di vita non salutari.
- All'aderenza terapeutica subottimale viene attribuita una quota considerevole dei ricoveri e dei decessi da malattie cardio-cerebrovascolari e vi è un ampio consenso internazionale nel ritenere che il suo miglioramento, sia in ambito farmacologico che negli stili di vita, possa incidere in maniera importante e significativa sulla riduzione degli eventi, delle recidive e della mortalità.

Bibliografia

- Associazione Medici Diabetologi. Annali AMD 2022 - Diabete di tipo 2. Napoli: Idelson-Gnocchi; 2023. https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2023/10/Annali_2022_diabete_T2_prot_v2.pdf
- Chen SL, Lee WL, Liang T, Liao IC. Factors associated with gender differences in medication adherence: a longitudinal study. *J Adv Nurs*. 2014;70(9):2031-40.
- Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P et al. Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation*. 2010;121(6):750-8.
- Comité Permanent des Médecins Européens standing Committee of European Doctors. Improving the sustainability of healthcare systems through better adherence to therapies: a multi-stakeholder approach. <https://www.eu-patient.eu/globalassets/policy/adherence-compliance-concordance/adherence---joint-briefing-paper.pdf>

- European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. 5th ed. Brussels: EHN; 2017. <https://ehnheart.org/library/cvd-statistics/european-cardiovascular-disease-statistics-2017/>
- Fernandez-Lazaro CI, García-González JM, Adams DP et al. Adherence to treatment and related factors among patients with chronic conditions in primary care: a cross-sectional study. BMC Fam Pract. 2019;20(1):132.
- Global Burden of Disease Study 2019. https://www.healthdata.org/results/gbd_summaries/2019/cardiovascular-diseases-level-2-cause
- ISTAT. <http://dati.istat.it> - <https://esploradati.istat.it/databrowser/#/>
- ISTAT. Indagine Multiscopo ISTAT “Aspetti della vita quotidiana”. Anno 2022. Annuario Statistico Italiano 2023. https://www.istat.it/storage/ASI/2023/ASI_2023.pdf
- Istituto Superiore di Sanità. La sorveglianza Passi d’Argento. La qualità della vita vista dalle persone con 65 anni e più. Periodo 2021-2022. <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/>
- Istituto Superiore di Sanità. Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia: la sorveglianza Passi. Periodo 2021-2022. <https://www.epicentro.iss.it/passi/>
- Khaw KT, Wareham N, Bingham S et al. Combined impact of health behaviours and mortality in men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study. PLoS Med. 2008;5(1):e12.
- Kim J, Combs K, Downs J, Tillman III F. Medication adherence: the elephant in the room. US Pharm. 2018;43(1):30-4. <https://www.uspharmacist.com/article/medication-adherence-the-elephant-in-the-room>
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D et al. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. Eur J Prev Cardiol. 2019;26(8):824-35.
- Osservatorio Nazionale sull’impiego dei Medicinali. L’uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2022. Roma: Agenzia Italiana del Farmaco-AIFA; 2023. <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf>
- Rapporto Osservasalute 2018. Malattie cardio e cerebrovascolari. https://www.osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2019/05/ro-2018-malattie_cardio.pdf
- Rapporto Osservasalute 2022. Malattie cardio e cerebrovascolari. <https://osservatoriosullasalute.it/wp-content/uploads/2023/06/ro-2022-cardiovascolari.pdf>
- Relazione del Ministro della salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della Legge 30.3.2001, n. 125 “Legge quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati”. Anno 2022. https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3338_allegato.pdf
- Sabaté E (Ed). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>
- van Boven JF, Tsiligianni I, Potočnjak I et al. European network to advance best practices and technology on medication adherence: mission statement. Front Pharmacol. 2021;12:748702.
- WHO NCD Accountability Framework, including Global Monitoring Framework for NCD prevention and control (2021 update) in alignment with the extension of the NCD Global Action Plan to 2030. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/who-ncd-accountability-framework-for-ncd-implementation-roadmap.pdf?sfvrsn=346fb61b_1&download=true

- World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. WHO; 2013. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/94384/9789241506236_eng.pdf?sequence=1
- World Health Organization. Noncommunicable diseases. WHO; 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>
- World Heart Federation. World Heart Report 2023. Confronting the world's number one killer. Geneva, Switzerland: World Heart Federation; 2023. <https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/World-Heart-Report-2023.pdf>
- Zhu N, Yu C, Guo Y et al. Adherence to a healthy lifestyle and all-cause and cause-specific mortality in Chinese adults: a 10-year prospective study of 0.5 million people. *Int J Behav Nutr Phys Act.* 2019;16(1):98.

Correlazione fra aderenza terapeutica, salute dei pazienti e costi sanitari

Le malattie cardio-cerebrovascolari, oltre che rappresentare la prima causa di morte in Italia e nel mondo e avere un notevole impatto anche in termini di morbilità e disabilità, costituiscono una sfida di primaria importanza per i sistemi sanitari mondiali, gravati da costi crescenti e sempre più difficili da sostenere.

In Europa sono ampiamente disponibili trattamenti sicuri ed efficaci per numerosi problemi di salute, ma non sempre sono utilizzati al massimo delle loro potenzialità, dato che in alcuni casi risultano limitati da diversi fattori, tra cui l'insufficiente aderenza al trattamento e l'inerzia terapeutica.

Si stima che nei 27 Paesi dell'Unione Europea (UE), nel 2021, le malattie cardio-cerebrovascolari siano costate 282 miliardi di euro, di cui 155 miliardi (55%) per l'assistenza socio-sanitaria (inclusa quella a lungo termine), pari all'11% della spesa sanitaria dell'UE. I costi dovuti alla perdita di produttività (per mortalità e morbilità) sono stati stimati in 48 miliardi di euro (17%), mentre quelli relativi alla cosiddetta assistenza "informale" (termine che si riferisce all'assistenza alle persone con disabilità o agli anziani con bisogni di assistenza e sostegno fornita da parenti, amici, conoscenti o vicini, spesso senza un accordo contrattuale o un pagamento formale) in 79 miliardi di euro (28%). Per le malattie coronariche sono stati stimati costi di circa 77 miliardi di euro, mentre per le malattie cerebrovascolari 76 miliardi di euro.

In Italia, i costi dovuti alle malattie cardio-cerebrovascolari sono stati stimati in quasi 42 miliardi di euro, di cui 23,7 per l'assistenza socio-sanitaria, 13,7 per l'assistenza "informale" e circa 4,5 per la perdita di produttività, con un costo medio di 726 euro a persona.

Come ribadito anche dall'OMS, aumentare l'adesione alle terapie e alle indicazioni prescritte dal medico, riguardanti dosi, tempi e frequenza dell'assunzione dei farmaci e l'adozione e il mantenimento di stili di vita sani, può avere un impatto molto positivo sulla salute dei pazienti, poiché favorisce una più efficace gestione delle patologie cardio-cerebrovascolari e dei correlati fattori di rischio, prevenendo o ritardando l'insorgenza di eventi acuti, complicanze e recidive e, di conseguenza, le ospedalizzazioni.

Uno studio condotto in cinque Paesi europei (Italia, Germania, Spagna, Francia e Inghilterra) ha stimato un totale di 8,6 milioni di eventi cardio-cerebrovascolari correlati all'ipertensione in un orizzonte temporale di 10 anni e che aumentando il tasso di aderenza

alla terapia antipertensiva al 70%, che comunque è un dato subottimale, si potrebbero evitare 82.235 eventi cardiovascolari. Dal punto di vista del *National Payer* (NP), è stato stimato in 51,3 miliardi di euro il costo diretto associato all'ipertensione e che aumentando l'aderenza alla terapia antipertensiva al 70% si risparmierebbe un totale di 332 milioni di euro (IC 95%: 319-346 milioni di euro) nei 5 Paesi oggetto di valutazione.

Altri lavori sono stati pubblicati nel corso degli anni su queste tematiche e ciò che emerge è che, a fronte di un aumento dei costi legati a una maggiore osservanza delle terapie farmacologiche croniche, vi è parallelamente una più marcata riduzione dei costi sanitari, diretti e indiretti, dovuti agli eventi acuti e ai loro esiti, con conseguente notevole risparmio netto per la società.

In uno studio retrospettivo condotto negli Stati Uniti su un campione di 137.277 persone al di sotto dei 65 anni di età affetti da patologie croniche (diabete mellito, ipertensione arteriosa, ipercolesterolemia e insufficienza cardiaca) e in trattamento farmacologico, che ha indagato l'impatto dell'aderenza terapeutica sul sistema sanitario in termini di costi sanitari legati alla patologia, costi dei farmaci e tasso di ospedalizzazione, il primo dato che emerge è una marcata e statisticamente significativa riduzione dell'ospedalizzazione per tutte le patologie analizzate al crescere dell'aderenza al trattamento: infatti, il rischio di ospedalizzazione si riduce dall'83% al 75% nell'insufficienza cardiaca, dal 55% al 30% per il diabete, dal 44% al 27% per l'ipertensione, dal 26% al 16% per i pazienti affetti da ipercolesterolemia.

Inoltre, lo studio evidenzia, per tutte le patologie in esame, una netta riduzione dei costi totali sul sistema sanitario al crescere dell'aderenza dei pazienti al trattamento terapeutico cronico. In particolare, tra lo strato a minore e quello a maggiore aderenza, la riduzione dei costi totali è risultata del 46% nelle persone con diabete, del 25% nelle persone con ipertensione e del 38% nelle persone con ipercolesterolemia. Tale riduzione supera ampiamente l'incremento dei costi dovuto al maggior consumo di farmaci per l'aumento dell'aderenza alle terapie croniche.

Alle stesse conclusioni arriva un altro lavoro condotto su oltre 135.000 pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione e diabete, che ha esaminato la relazione tra farmaci e costo totale annuo dei servizi sanitari. L'aumentata aderenza porta a un risparmio totale sull'assistenza sanitaria, principalmente a causa dei minori costi ospedalieri e di pronto soccorso, che superano ampiamente l'incremento della spesa farmaceutica per le

terapie croniche, con un rapporto medio costi-benefici di 10,1:1 per l'ipertensione, 8,4:1 per l'insufficienza cardiaca congestizia e 6,7:1 per il diabete.

Dunque, una maggiore aderenza e persistenza terapeutica incrementa l'efficacia dei trattamenti farmacologici cronici delle patologie cardio-cerebrovascolari e dei correlati fattori di rischio intermedi (ipertensione arteriosa, dislipidemie, diabete mellito), portando a una sensibile diminuzione degli eventi acuti che comportano ricovero ospedaliero; è stato stimato che a ogni aumento del 10% dell'aderenza terapeutica si potrebbe avere una diminuzione del 2-9% dei costi sanitari annuali totali.

L'impatto economico della scarsa aderenza alla terapia è stato dimostrato, con riferimento all'Italia, anche da uno studio recente condotto dal gruppo di ricerca *Economic Evaluation and HTA* (EEHTA - CEIS) della Facoltà di Economia dell'Università degli Studi di Roma "Tor Vergata".

Lo studio ha sviluppato un modello di *Cost Of Illness* per stimare i costi di gestione e trattamento delle malattie cardiovascolari in Italia e dimostrare come un'adeguata aderenza alla terapia possa ridurre i costi complessivi.

In questo studio, il 50% dei costi complessivi sono attribuibili alle persone con scompenso cardiaco, il 34% alle persone con ipertensione arteriosa e il restante 16% alle persone con ictus. Stratificando per età, i costi più elevati sono attribuibili alle persone con età compresa tra i 71 e gli 80 anni, mentre stratificando per comorbilità il 58% dei costi è relativo alle persone che avevano tra 0 e 1 patologie concomitanti.

Considerando i costi medi per paziente, si nota come alle persone con maggior numero di comorbilità risultino associati costi più elevati rispetto a quelle con meno comorbilità. Inoltre, stratificando sia per comorbilità che per classi di età, la voce di costo maggiore è rappresentata dal ricovero indice. Una più alta aderenza al trattamento in pazienti con malattie cardio-cerebrovascolari sembra tradursi in una riduzione degli eventi di ospedalizzazione e morte (-1,3% e -5,9% rispettivamente) e in una riduzione dei costi pari a -490.024 euro per ogni 100.000 pazienti trattati.

Un altro studio condotto su oltre 31.000 pazienti con recente diagnosi di ipertensione arteriosa, con un *follow-up* di circa 2 anni, ha dimostrato una riduzione fino al 47% del rischio di *endpoint* primario (mortalità per tutte le cause, ictus e infarto miocardico) in pazienti con elevata aderenza rispetto a quelli con scarsa aderenza.

All'aderenza farmacologica si aggiungono poi gli aspetti legati agli stili di vita non salutari.

Ad esempio, è stato stimato che il fumo costi il 2-7% della spesa del sistema sanitario nazionale e lo 0,2-0,9% del Prodotto Interno Lordo (PIL) di un Paese e che l'inattività fisica rappresenti l'1-3% dei costi sanitari nazionali, escludendo i costi associati alla salute mentale e alle condizioni muscolo-scheletriche. Per quanto riguarda l'attività fisica, alcune interessanti osservazioni sul tema si possono ricavare dal *Libro Bianco dello Sport italiano*, il quale stima che l'attività fisica e/o sportiva, praticata continuativamente o saltuariamente, eviterebbe ogni anno 52.000 malattie (nello specifico 26.560 a chi pratica sport in modo saltuario o solo qualche attività fisica e 25.880 a chi pratica sport in maniera continuativa) e 22.000 morti (11.653 a chi pratica sport in modo saltuario o solo qualche attività fisica e 10.717 a chi pratica sport in maniera continuativa). In termini di controvalore economico, complessivamente il risparmio annuo è stimato in circa 1,5 miliardi di euro sulla spesa sanitaria nazionale e in circa 32 miliardi di euro di "valore della vita" salvaguardato (ovvero la monetizzazione della mancata produttività e dei danni morali conseguenti all'evento di morte), pari a circa il 2% del PIL.

Un recente rapporto dell'OMS e dell'Organizzazione per la cooperazione e lo sviluppo economico (OCSE)/Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) ha stimato che l'aumento dell'attività fisica ai livelli minimi raccomandati nell'UE (150 minuti a settimana) consentirebbe di evitare in Europa circa 11,5 milioni di nuovi casi di malattie non trasmissibili entro il 2050, inclusi 3,8 milioni di casi di malattie cardio-cerebrovascolari, 3,5 milioni di casi di depressione, quasi 1 milione di casi di diabete di tipo 2 e più di 400.000 casi di tumori, e che le spese sanitarie dovute all'insufficiente attività fisica costeranno all'Italia circa 1,3 miliardi nel periodo 2022-2050.

In sintesi

Quanto esposto dimostra che un'insufficiente aderenza terapeutica peggiora lo stato di salute del paziente e lo espone a un maggior rischio di andare incontro a eventi, recidive e complicanze della patologia per la quale è in cura. Tutto ciò fa lievitare sensibilmente i costi diretti sanitari, in particolare per l'aumento dei ricoveri ospedalieri, oltre che delle visite specialistiche.

Oltre a questi, bisogna considerare che l'insufficiente aderenza terapeutica può favorire anche l'aumento dei costi diretti non sanitari (ad esempio spese per il trasporto dei pazienti, spese assistenziali sostenute dalla famiglia ecc.), di quelli indiretti (ad esempio perdita di giornate lavorative da parte del paziente o di chi si prende cura di lui, invalidità ecc.), nonché

di quelli cosiddetti intangibili, che riguardano aspetti più soggettivi e di natura psicologica (ad esempio dolore, perdita di qualità di vita, perdita di tempo libero, depressione ecc.); in una valutazione complessiva è importante tenere conto anche di questi ultimi, perché a loro volta possono generare costi a carico del servizio sanitario, di istituzioni del *welfare* e di altri enti o aziende correlati al paziente e ai suoi *caregivers*.

Pertanto, un'aderenza ottimale ai farmaci e agli stili di vita salutari rappresenta un'importante opportunità da un lato per favorire il mantenimento in buona salute e un miglioramento della qualità della vita dei pazienti, dall'altro per ridurre la spesa sanitaria e sociale, contribuendo alla sostenibilità del sistema, con possibili ripercussioni positive sul modello organizzativo sanitario che potrebbe permettere una più efficiente ed efficace allocazione delle risorse (personale e tecnologie sanitarie) all'interno dei percorsi di presa in carico dei pazienti.

Bibliografia

- Brown MT, Bussell J, Dutta S et al. Medication adherence: truth and consequences. *Am J Med Sci.* 2016;351(4):387-99.
- Comitato Olimpico Nazionale Italiano. Il libro bianco dello sport italiano. Roma: CONI; 2012. http://www.coni.it/images/LIBRO_BIANCO_Volume_2-def.pdf
- De Mei B, Cadeddu C, Luzi P, Spinelli A (Eds.). Movimento, sport e salute: l'importanza delle politiche di promozione dell'attività fisica e le ricadute sulla collettività. Rapporti ISTISAN 18/9. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2018. https://www.epicentro.iss.it/attivita_fisica/pdf/18_9_web_rev.pdf
- Degli Esposti L, Saragoni S, Benemei S et al. Adherence to antihypertensive medications and health outcomes among newly treated hypertensive patients. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2011;3:47-54.
- Kronish IM, Ye S. Adherence to cardiovascular medications: lessons learned and future directions. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;55(6):590-600.
- Luengo-Fernandez R, Walli-Attaei M, Gray A et al. Economic burden of cardiovascular diseases in the European Union: a population-based cost study. *Eur Heart J.* 2023;44(45):4752-67.
- Mancusi L, Misericordia P, Polistena B, Spandonaro F. I problemi di aderenza alle terapie in campo cardiovascolare. *Quaderni dell'Italian Journal of Public Health. QIJPH.* 2019;vol. 8:n. 6. <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato5482551.pdf>
- Mennini FS, Marcellusi A, von der Schulenburg JM et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ.* 2015;16(1):65-72.
- Mennini FS, Sciattella P, Ragonese A. Economic and social burden of healthcare-associated infections. *Popul. Med.* 2023;5(Supplement):A128.

- Muszbek N, Brixner D, Benedict A et al. The economic consequences of noncompliance in cardiovascular disease and related conditions: a literature review. *Int J Clin Pract.* 2008;62(2):338-51.
- OECD/WHO (2023), Step Up! Tackling the Burden of Insufficient Physical Activity in Europe, OECD Publishing, Paris. https://read.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/step-up-tackling-the-burden-of-insufficient-physical-activity-in-europe_500a9601-en#page1
- Rezaei S, Akbari Sari A, Arab M et al. Economic burden of smoking: a systematic review of direct and indirect costs. *Med J Islam Repub Iran.* 2016;30:397.
- Roebuck MC, Liberman JN, Gemmill-Toyama M, Brennan TA. Medication adherence leads to lower health care use and costs despite increased drug spending. *Health Aff (Millwood).* 2011;30(1):91-9.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, al Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care.* 2005;43(6):521-30.
- Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F et al. Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso. *G Ital Cardiol.* 2014;15:3S-10S. <https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/1696/articoli/18514/>
- World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action, 2003. <https://www.paho.org/en/documents/who-adherence-long-term-therapies-evidence-action-2003>
- World Health Organization. Global action plan on physical activity 2018-2030: more active people for a healthier world. WHO; 2018. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272722/9789241514187-eng.pdf>

Fattori che influiscono sull'aderenza terapeutica: principali ostacoli e barriere

L'aderenza terapeutica è un fenomeno multidimensionale, dipendente non solo dal paziente, bensì correlato ad altri fattori altrettanto importanti che, interagendo fra di loro, si traducono in una maggiore o minore adesione ai trattamenti.

In particolare, sono stati individuati cinque macro-fattori o dimensioni che risultano determinanti per capire quali possano essere le barriere e gli ostacoli che impediscono una piena aderenza ai trattamenti.



Figura 2 (adattato da Chaudri NA. Adherence to long term therapies evidence for action. Ann Saudi Med. 2004;24(3):221-2).

Fattori correlati al paziente

I fattori correlati al paziente rappresentano una galassia complessa di conoscenze, atteggiamenti, abitudini, abilità anche mnemoniche, credenze, percezioni e aspettative che influenzano la sua capacità di adottare comportamenti efficaci di gestione della malattia. Il paziente è spesso il “gestore” unico o comunque il principale della propria terapia domiciliare e in quanto tale è importante che sia a conoscenza delle ragioni delle proprie cure e, di conseguenza, consapevole e motivato sull’argomento.

L'insufficiente conoscenza del razionale della propria terapia, l'inadeguata consapevolezza dell'importanza dell'adesione al trattamento prescritto e condiviso con il medico curante, la mancanza di percezione di un effetto indotto dal trattamento e del rischio per la salute connesso alla malattia, la mancata accettazione della malattia, la scarsa motivazione personale, i timori di possibili effetti avversi e la diffidenza nei confronti della scienza e della medicina contribuiscono a un risultato insoddisfacente in termini di aderenza e scorretta autogestione, anche in relazione all'adozione di stili di vita salutari. Talora, le aspettative e la mancanza di un'adeguata informazione ed educazione da parte del curante sulle caratteristiche della terapia sono alla base della scarsa motivazione del paziente, delle sue incertezze e convinzioni errate sul trattamento, che alimentano inoltre il ricorso a fonti alternative di conoscenza (ad esempio il cosiddetto "dott. Google").

Genere

Esiste un impatto significativo del genere sull'aderenza e sulla persistenza in terapia, come analizzato nei capitoli precedenti, e sui tassi di adesione alle misure di prevenzione, che risultano essere per lo più inferiori nelle donne.

Questa differenza tra generi è un fenomeno globale, osservato infatti non solo in Europa, ma anche in Cina e negli Stati Uniti.

I potenziali fattori in grado di interferire con l'aderenza terapeutica della donna potrebbero essere riferibili al suo ruolo di principale *caregiver* in ambito familiare, che mette in secondo piano l'attenzione alla propria salute rispetto alla gestione e alla cura della famiglia, a un basso livello di istruzione, alla mancanza di risorse finanziarie e di supporto sociale o emotivo, alla presenza di disturbi depressivi e a un numero maggiore rispetto agli uomini di reazioni avverse a terapie spesso sperimentate in studi clinici non bilanciati per età e genere. Per quanto siano stati fatti significativi progressi – sia relativamente alla inclusione di soggetti di genere femminile in numero bilanciato nelle sperimentazioni cliniche, sia nelle analisi dei risultati degli studi – resta tuttavia il limite legato alla errata percezione che alcune patologie, come quelle cardio-cerebrovascolari, siano prevalenti nel maschio.

È noto che, sebbene fino alla menopausa il genere femminile abbia un minor rischio cardiovascolare rispetto a quello maschile, con la menopausa il rischio tra i due generi si equipara, mentre la mortalità e la morbilità per malattie del sistema circolatorio tendono a diventare superiori nelle donne, soprattutto nell'ambito delle patologie cerebrovascolari, in

considerazione dell'aspettativa di vita maggiore delle donne e della qualità di vita talora più scadente nelle donne anziane per comorbidità, depressione e isolamento sociale.

Tuttavia, dalla *survey Cardiovascular Risk Awareness of Italian WOMEN (CARIN WOMEN)*, condotta su 2.856 donne, è emerso che il 26,7% delle intervistate riteneva che il rischio cardiovascolare femminile fosse inferiore a quello maschile, il 41,5% che fosse uguale, mentre il 15,5% che fosse superiore (il 16,4% non ha risposto).

Inoltre, i sintomi femminili possono avere caratteristiche diverse rispetto a quelli cui tradizionalmente si fa riferimento, sia per sede che per tipologia, e ciò porta spesso il medico a non considerarli come possibili manifestazioni di malattia cardiovascolare.

Ciò porta a una minore consapevolezza, sia fra le donne che fra alcuni operatori sanitari, dell'importanza del maggiore rischio cardio-cerebrovascolare nelle donne.

Capacità organizzative, mnemoniche e cognitive

Una scarsa attitudine organizzativa, così come una limitata abilità mnemonica e una riduzione delle funzioni cognitive del paziente, che in genere sono più frequenti nelle età più avanzate o nelle persone con disturbi mentali, svolgono un ruolo molto importante nell'influenzare negativamente l'aderenza terapeutica.

Stato di salute psicologico

L'improvviso confronto con una malattia cronica, potenzialmente pericolosa per la vita, può indurre o aggravare disturbi psico-emozionali. Infatti, il 20% delle persone affette da malattie cardio-cerebrovascolari sviluppa o peggiora uno stato di depressione e/o ansia.

Peraltro, non è sufficiente sorvegliare lo stato psicologico di queste persone solo al momento dell'evento indice, poiché l'incidenza di ansia e depressione di nuova insorgenza è rispettivamente del 14% e dell'11% durante i 24 mesi di follow-up nei pazienti senza ansia e depressione alla valutazione basale. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che le persone che incorrono in un evento cardio-cerebrovascolare acuto (infarto del miocardio, ictus cerebrale) trovano spesso difficoltà ad accettare la nuova condizione di "malato cronico" che dovrà seguire una terapia farmacologica per tutto il resto della vita.

Inoltre i disturbi psico-emozionali correlati all'insorgenza di una patologia cardio-cerebrovascolare, quali ansia e depressione, sono spesso misconosciuti e non trattati e il loro impatto sulla prognosi è consistente.

Esistono diversi ostacoli alla gestione appropriata dei disturbi psico-emozionali causati o aggravati da una malattia cardio-cerebrovascolare:

- una prima barriera è l'attuale impostazione dell'approccio terapeutico, che si concentra prevalentemente, se non esclusivamente, sul trattamento della malattia cardio-cerebrovascolare, ignorando o dando poco rilievo, soprattutto nei pazienti che hanno un'anamnesi negativa per disturbi mentali, all'importanza dell'interazione tra cuore e mente e il modo con cui questa, attraverso percorsi biologici e comportamentali, influenza i risultati clinici;
- una seconda barriera è identificabile a livello dei pazienti e della società nel suo insieme. Se alcuni pazienti affetti da malattia cardio-cerebrovascolare sono interessati a ricevere supporto e un intervento psicoterapico, altri possono invece non avere fiducia in questi interventi oppure essere gravati dallo stigma associato alla necessità di uno psicologo o di altri professionisti della salute mentale. Inoltre, molti non hanno le risorse finanziarie per sostenere economicamente questo supporto assistenziale.

Bisogna ricordare, peraltro, che qualsiasi tipo di disturbo mentale, non solo quelli indotti dalla presenza di una malattia cardio-cerebrovascolare, può creare notevoli problemi all'aderenza terapeutica; tali disturbi favoriscono, tra l'altro, comportamenti non salutari difficili da modificare e compromettono la qualità della vita e lo stato di salute generale dei pazienti, aumentando il rischio di ospedalizzazione, la mortalità e i costi del sistema sanitario.

Alfabetizzazione sanitaria (*Health Literacy*)

L'alfabetizzazione sanitaria (*Health Literacy*) può essere definita come la capacità di ottenere, elaborare e comprendere correttamente informazioni sanitarie di base e accedere ai servizi di salute in modo da effettuare scelte consapevoli.

L'alfabetizzazione sanitaria svolge quindi un ruolo importante nella prevenzione, sia primaria che secondaria, delle malattie cardio-cerebrovascolari. Una scarsa alfabetizzazione sanitaria è stata associata a basso livello di istruzione, basso reddito, status di minoranza etnica, minore aderenza ai farmaci e agli stili di vita salutari e minore controllo dei fattori di rischio. Al contrario, un livello elevato di alfabetizzazione sanitaria è associato a tassi più bassi di ospedalizzazione e ri-ospedalizzazione dopo infarto miocardico acuto e può essere un fattore che riduce l'abbandono dei programmi di cardiologia riabilitativa.

Percezione del rischio

La percezione del rischio può essere definita come l'esito di una comprensione personale e soggettiva dei rischi reali che si corrono anche in funzione dei propri comportamenti.

Maggiore è il rischio percepito per la propria salute, tanto più forte è la motivazione a intraprendere azioni utili a prevenirlo o fronteggiarlo. Pertanto, la percezione del rischio, sia assoluta ("quanto sono a rischio") che comparativa ("quanto sono a rischio rispetto alle persone che mi circondano"), è parte integrante di molte importanti teorie in relazione al comportamento sanitario.

Circa il 40% della popolazione generale sottostima il proprio rischio di sviluppare una malattia cardio-cerebrovascolare, mentre il 20% lo sovrastima. Inoltre, la sottostima del rischio è molto comune tra i soggetti già affetti da malattie cardio-cerebrovascolari. Anche in questo caso, probabilmente, la mancanza di una formazione specifica del personale sanitario nel sensibilizzare il paziente sul rischio legato alla propria patologia può costituire una barriera importante. D'altro canto, spiegazioni complesse sul rischio cardio-cerebrovascolare non sembrano utili a motivare una modifica del comportamento.

Fattori socioeconomici e culturali

Un livello socioeconomico basso, unitamente all'assenza di una rete di supporto familiare e/o sociale, un basso livello di istruzione, l'eventuale difficoltà di accesso ai servizi e ai luoghi di cura e talora il costo dei farmaci e delle visite specialistiche, di cui si parlerà in seguito, rappresentano fattori determinanti una scarsa aderenza alle terapie farmacologiche prescritte, agli stili di vita salutari e all'effettuazione di esami e visite di controllo.

Fattori correlati alla patologia

I fattori correlati alla condizione patologica rappresentano importanti determinanti dell'aderenza terapeutica e sono legati alla gravità dei sintomi, al livello di disabilità (fisica, psicologica, sociale e professionale), alla progressione e alla gravità della malattia, nonché alla presenza di trattamenti efficaci. Alcuni di questi fattori possono diminuire la percezione

dei rischi per la salute da parte dei pazienti con conseguente riduzione dell'aderenza ai trattamenti prescritti.

Comorbidità

Le comorbidità, ovvero la presenza contemporanea nella stessa persona di due o più malattie, hanno un impatto negativo sull'aderenza terapeutica, sia farmacologica che agli stili di vita, in particolare negli anziani e quando i regimi farmacologici sono complessi e costosi, influenzando le attività della vita quotidiana. Le comorbidità possono portare anche alla cosiddetta “cascata prescrittiva”, ovvero a una situazione in cui, alla somministrazione di un primo farmaco che causa effetti indesiderati erroneamente interpretati come una nuova condizione patologica, fa seguito la prescrizione di un secondo farmaco finalizzato a contrastare questi segni e sintomi avversi.

Durata della malattia

Le condizioni croniche o la lunga durata delle malattie aumentano ragionevolmente il rischio di scarsa aderenza, soprattutto nei pazienti in età avanzata.

Assenza di sintomi

Una condizione patologica asintomatica o paucisintomatica da trattare può influire negativamente sull'aderenza terapeutica, poiché i pazienti potrebbero ritenere erroneamente di non aver bisogno di terapie da seguire e pertanto non attenersi alle prescrizioni. Questa situazione può riguardare, ad esempio, le dislipidemie, l'ipertensione arteriosa e l'aterosclerosi subclinica.

Fattori correlati alla terapia

Ci sono molti fattori correlati alla terapia che influenzano l'aderenza alla stessa. I più importanti sono quelli legati alla complessità del trattamento (intesa sia come numero di farmaci e di compresse da assumere ogni giorno, sia come possibili interazioni reciproche tra farmaci), alla sua durata, agli eventuali precedenti fallimenti terapeutici, alla necessità di eseguire frequenti cambiamenti di terapia o aggiustamenti di posologia, all'aspettativa e al riscontro di eventuali benefici, alla comparsa di effetti collaterali e alla capacità di gestione degli stessi e, in ultimo, alla difficoltà della cosiddetta “riconciliazione della terapia

farmacologica” dopo una transizione di cura (ricovero del paziente in ospedale, dimissione, trasferimento tra reparti della stessa struttura o ad altra struttura sanitaria).

Effetti collaterali

I farmaci possono avere effetti collaterali tali da causare l’abbandono del trattamento da parte del paziente, talora all’insaputa del medico curante.

Schemi posologici

Schemi posologici complicati possono favorire nei pazienti confusione, irregolarità e dimenticanza dell’assunzione dei farmaci. Le persone affette da patologie croniche multiple e che necessitano molteplici trattamenti a volte incorrono in interazioni farmacologiche che possono facilitare la non aderenza. Pertanto, il numero di farmaci prescritti (politerapia) può certamente ridurre l’aderenza.

I frequenti cambiamenti del regime terapeutico, sia nelle componenti che nel dosaggio, rappresentano un ulteriore rischio di non aderenza, soprattutto durante le fasi di transizione tra la fase ospedaliera e il ritorno al domicilio. I cambiamenti della terapia durante l’ospedalizzazione sono infatti comuni e i pazienti, in particolare gli anziani, possono trovarsi in difficoltà nel gestirli una volta tornati a casa e presentare tassi più elevati di non aderenza.

Inoltre, il cambio frequente della confezione del farmaco o l’ampia disponibilità di farmaci, anche generici, con nomi commerciali diversi per lo stesso principio attivo, può causare, in alcuni pazienti, problematiche di disorientamento in fase di assunzione della terapia, con riduzione dell’aderenza.

Fattori correlati al sistema sanitario

Diversi fattori che ricadono nell’ambito del sistema sanitario possono influire sull’aderenza terapeutica.

Inadeguata comunicazione personale sanitario – paziente - caregiver

Numerosi sono gli aspetti che possono condizionare negativamente la comunicazione tra personale sanitario, paziente e *caregiver*, che svolge un ruolo fondamentale sull’aderenza

terapeutica andando a incidere, in particolare, sull'*empowerment*, sulla *motivation* e sull'*ability* del paziente.

- La mancanza di un'adeguata formazione specifica del personale sanitario a comunicare con i pazienti o con i *caregiver* è unanimemente riconosciuta come una delle principali barriere a un'ottimale aderenza terapeutica.
- La mancanza di tempo a disposizione del personale sanitario per parlare con i pazienti, anche a causa delle condizioni di lavoro sempre più stressanti e dei tempi a disposizione sempre più ristretti, rappresenta un'ulteriore barriera che si aggiunge alla carente formazione nella comunicazione con il paziente.
- Uno stile impositivo, non partecipativo e non coinvolgente del curante sono ulteriori elementi che ostacolano la creazione dell'alleanza medico/personale sanitario-paziente, che è alla base di un'ottimale aderenza terapeutica.
- Da considerare anche che una parte dei pazienti cronici è costituita dai cosiddetti grandi anziani, con età superiore agli 85 anni, e si è visto nelle analisi precedenti come all'avanzare dell'età si riscontri una riduzione dell'aderenza del paziente, probabilmente per la diminuzione delle capacità mnemoniche e cognitive personali nonché per la mancanza di supporti assistenziali.
- Molti pazienti sono esposti a un sovraccarico di informazioni, ovvero ricevono molte più informazioni di quante riescano a ricordare, anche tramite internet, *social media*, *e-mail*, comunicazioni *online*. È probabile che ciò influisca negativamente sulla comprensione e sul ricordo delle informazioni sanitarie e, di conseguenza, sull'aderenza alla terapia farmacologica e agli stili di vita salutari.
- La mancanza di informazioni scritte dettagliate riguardanti lo stato di salute del paziente, gli stili di vita e le prescrizioni farmacologiche con relative modalità di assunzione da seguire contribuisce a diminuire l'aderenza terapeutica.
- La mancanza di materiale informativo specifico per patologia rappresenta un altro elemento che può influire negativamente sull'aderenza del paziente alla terapia.
- Anche i *caregiver* spesso lamentano mancanza di informazioni e formazione (ad esempio primo soccorso, consigli pratici sulla cura di un paziente allettato, semplici procedure come la misurazione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca, somministrazione di farmaci, prevenzione delle piaghe da decubito, modalità di mobilizzazione) indispensabili per un'adeguata gestione dei pazienti affetti da patologie cardio-cerebrovascolari.

Inerzia terapeutica

L'inerzia terapeutica è definita come l'incapacità di iniziare o modificare una terapia quando gli obiettivi clinici non vengono raggiunti ed è un ostacolo ben riconosciuto al miglioramento della cura e della prognosi dei pazienti.

L'inerzia terapeutica è un fenomeno multifattoriale che coinvolge gli operatori sanitari, i pazienti e il sistema sanitario nel suo complesso.

Dal punto di vista del personale sanitario, alcuni elementi che possono influenzare la sua inerzia sono da ricercarsi nella mancanza di tempo, nello scarso supporto da parte di altri operatori sanitari, nell'insufficiente implementazione delle linee guida esistenti o di nuove evidenze scientifiche, nel timore che il paziente non sia in grado di seguire correttamente le nuove terapie.

Dal punto di vista del paziente, può manifestarsi il desiderio di non cambiare la terapia per timore di effetti collaterali nuovi e sconosciuti, difficoltà nella gestione delle nuove cure (la paura del "nuovo"), per mancanza di supporto nella fase di transizione e per scetticismo verso le nuove indicazioni del medico.

Dal punto di vista del sistema sanitario, gli elementi che influenzano l'inerzia terapeutica possono essere l'assenza di registri condivisi, la mancanza di un approccio di *team* alla patologia, la non pianificazione delle visite di controllo e le difficoltà di riconciliazione terapeutica fra ospedale e territorio, così come talvolta la mancata applicazione delle raccomandazioni in tema di deprescrizione.

Un aspetto che potrebbe influenzare l'inerzia terapeutica è la medicina difensiva, un fenomeno che colpisce trasversalmente tutti i settori della sanità e che potrebbe limitare gli interventi di modifica della terapia, soprattutto in mancanza di un confronto con gli altri specialisti che gestiscono il paziente.

Mancanza di sistemi di monitoraggio dell'aderenza farmacologica

La mancanza di sistemi semplici che consentano al medico di monitorare il grado di aderenza terapeutica farmacologica del paziente, anche attraverso *software* già in uso, rappresenta uno degli ostacoli più importanti per rendere efficaci le cure. È noto che per rettificare eventuali deviazioni dalla terapia prescritta è essenziale conoscere in tempo quasi reale quando sono intervenute, soprattutto nei trattamenti con alcune classi di farmaci che richiedono un'aderenza del 100%, come nel caso di varie terapie antiaggreganti post-infarto

miocardico acuto o nel trattamento preventivo dell'ictus con gli anticoagulanti orali diretti nei pazienti con fibrillazione atriale.

Difficoltà di accesso ai servizi sanitari

La recente esperienza della pandemia di COVID-19 ha messo in luce le tante difficoltà che può incontrare un paziente a entrare in relazione *de visu* con il proprio medico curante o altri operatori sanitari e di accedere alle strutture assistenziali, situazione aggravata peraltro dalla ormai cronica riduzione del personale del SSN.

In questo periodo sono stati fatti diversi tentativi di utilizzare vie alternative, ad esempio la telemedicina, che spesso si sono scontrate con significative barriere come l'accessibilità, i costi e i problemi di *privacy* e di sicurezza nell'uso di dati sensibili.

Altri elementi da tenere in considerazione come potenziali barriere sono un livello ancora non soddisfacente di digitalizzazione dei servizi sanitari e l'assenza di dialogo e interoperabilità fra sistemi e *software* informativi differenti. Ad esempio, la cartella clinica elettronica gestita dagli specialisti, già differente fra diversi specialisti (ospedalieri o ambulatoriali), non dialoga con quella dei medici di medicina generale, delle farmacie o dei servizi territoriali, quali le guardie mediche. Tutto ciò non agevola né il monitoraggio del paziente, né il dialogo fra gli stessi operatori sanitari e ciò ha inevitabili impatti anche sotto il profilo dell'aderenza terapeutica.

Inoltre, vi è da considerare l'impatto che queste modalità alternative possono avere su particolari fasce di popolazione, in particolare negli anziani e nei pazienti con uno *status* socioeconomico basso e una scarsa alfabetizzazione sanitaria e/o informatica.

Criticità connesse ai controlli sanitari e alle cure

Le patologie cardio-cerebrovascolari, come ogni condizione cronica, necessitano di controlli sanitari programmati per la verifica globale dello stato di salute del paziente. Tuttavia, i costi a carico dei pazienti delle visite specialistiche periodiche e dei controlli laboratoristici e strumentali, con l'eccezione di alcune fasce di popolazione in condizioni economiche disagiate, e le lunghe liste di attesa per le prestazioni in regime di convenzione con il SSN fanno sì che molte persone, soprattutto negli strati più anziani della popolazione, possano avere difficoltà a effettuare queste indagini come indicato dal medico curante, influenzando negativamente l'aderenza alle prescrizioni. Spesso per ovviare a questa problematica si assiste ad accessi inappropriati a guardia medica e pronto soccorso che appesantiscono

strutture che non nascono per questo scopo, con conseguente sensibile peggioramento dei servizi essenziali di emergenza/urgenza che invece dovrebbero essere garantiti da queste.

Per quanto riguarda i farmaci, il problema dei costi potrebbe essere limitato a qualche farmaco o integratore non essenziale non rimborsato, mentre è scarsamente rilevante per i farmaci essenziali, che rappresentano la larga maggioranza di quelli utilizzati in ambito cardio-cerebrovascolare, visto che il SSN ne garantisce la rimborsabilità.

Criticità connesse alle modalità di erogazione dell'assistenza sanitaria

Il sistema di erogazione dell'assistenza sanitaria può potenzialmente influenzare l'aderenza dei pazienti alle cure.

Le organizzazioni sanitarie gestiscono, infatti, l'allocazione delle risorse, l'agenda degli appuntamenti, le strutture tariffarie, le priorità organizzative e i sistemi di comunicazione e informazione. Nel nostro Servizio Sanitario Nazionale pesano in modo particolare anche gli squilibri esistenti sul territorio, dove l'assistenza presenta significative differenze regionali, con inevitabili ripercussioni anche sull'aderenza terapeutica, che risulta superiore al Nord rispetto al Sud.

I modelli di assistenza sanitaria orientati verso l'erogazione di servizi prevalentemente ospedale-centrici sono spesso inadeguati a rispondere alle esigenze della cronicità, che dovrebbe invece trovare risposte attraverso modelli di cura domiciliare e territoriale.

Criticità connesse ai Piani terapeutici

La redazione periodica del Piano Terapeutico (PT), previsto per alcuni farmaci dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), è un fattore che può influire negativamente sull'aderenza terapeutica.

Il PT consente di individuare quei farmaci ritenuti essenziali per singola patologia e rimborsabili da parte del SSN e dovrebbe garantire al paziente la continuità terapeutica ospedale-territorio, indirizzando le scelte terapeutiche del medico verso molecole più efficaci e sperimentate. Alcune limitazioni sono legate alla stessa tipologia dei PT, cartacei o *web based*, gestiti da AIFA o dalle Regioni, tutti con valenza limitata alla Regione dell'assistito, con conseguente limitazione della mobilità del paziente sul territorio nazionale.

Quindi il PT, che teoricamente dovrebbe mirare anche a promuovere l'aderenza terapeutica, potrebbe trasformarsi in un fattore limitante l'assunzione del farmaco qualora:

- il paziente interpreti erroneamente la scadenza del PT come il termine del trattamento;
- il paziente abbia difficoltà di accesso al medico che rinnova il PT e ai controlli sanitari necessari al rinnovo del PT, con conseguente rischio di sospensione dell'assunzione del farmaco;
- vi siano ritardi nella valutazione dell'indicazione a continuare un determinato tipo di terapia che richiede un PT, a causa della ridotta disponibilità di risorse umane delle unità operative delle strutture ospedaliere.

A ciò bisogna aggiungere che la pratica di distribuire alcuni farmaci per la cronicità attraverso le farmacie ospedaliere può scoraggiare la prosecuzione delle terapie in caso di lontananza dalla residenza dei pazienti, soprattutto se anziani. Peraltro, la procedura di presa in carico del trattamento con questi farmaci presso altro centro eventualmente più vicino alla residenza o alle esigenze personali e familiari del paziente risulta spesso complessa o non autorizzata, con conseguente ulteriore disagio da parte del paziente e tendenza a interrompere la terapia farmacologica prescritta.

Le problematiche relative al PT diventano, poi, particolarmente rilevanti quando riguardano quei farmaci per i quali l'aderenza deve essere del 100%, come ad esempio gli anticoagulanti orali diretti.

In sintesi

- L'aderenza terapeutica è un fenomeno complesso e multidimensionale in cui molteplici fattori possono influire sul singolo paziente.
- L'età, il genere, le condizioni socioeconomiche, l'alfabetizzazione sanitaria, le capacità organizzative e mnemoniche individuali, il vissuto personale e la storia clinica e terapeutica rappresentano elementi che possono condizionare in maniera determinante il livello di aderenza terapeutica.
- Tra i fattori correlati alla terapia farmacologica, i più importanti sono quelli legati alla complessità del trattamento, alla sua durata e alla necessità di eseguire frequenti cambiamenti dei farmaci da assumere o aggiustamenti di posologia.

- L'aderenza terapeutica risente negativamente di una inefficace comunicazione fra personale sanitario - paziente – *caregiver*, che rappresenta uno dei punti più importanti; altri fattori che possono influire sfavorevolmente sono il mancato utilizzo di sistemi di monitoraggio, le difficoltà di accesso ai servizi e le problematiche correlate ai piani terapeutici, ai controlli sanitari e alle cure.

Bibliografia

- Chen SL, Lee WL, Liang T, Liao I-Chen. Factors associated with gender differences in medication adherence: a longitudinal study. *J Adv Nurs*. 2014;70(9):2031-40.
- Lichtman JH, Lorenze NP, D'Onofrio G et al. Variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) study design. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(6):684-93.
- Lillo A, Antoncicchi E, Antoncicchi V. On behalf of the Gender Medicine Study Group of A.R.C.A. Cardiovascular Risk Awareness of Italian WOMEN The A.R.C.A. (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali) CARIN WOMEN survey. *CARDIOLOGIA AMBULATORIALE - OUTPATIENT CARDIOLOGY*. 2021, 1: 73-82. https://www.cardiologiaambulatoriale.eu/cardiovascular-risk-awareness-of-italian-women-the-a-r-c-a-associazioni-regionali-cardiologi-ambulatoriali-carin-women-survey/?upm_export=print
- Okemah J, Peng J, Quiñones M. Addressing clinical inertia in type 2 diabetes mellitus: a review. *Adv Ther*. 2018;35(11):1735-45.
- Pavan D., Lillo A. Muiesan M.L. et al. Proposta di miglioramento del percorso di prevenzione cardiovascolare della donna. *G Ital Cardiol* 2024;25(3):149-156. <https://www.giornaledicardiologia.it/archivio/4209/articoli/42000/>
- Pedretti RFE, Hansen D, Ambrosetti M et al. How to optimize the adherence to a guideline-directed medical therapy in the secondary prevention of cardiovascular diseases: a clinical consensus statement from the European Association of Preventive Cardiology. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(2):149-66.
- Sabaté E (Ed). Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO; 2003. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42682/9241545992.pdf?sequence=1>
- SIGG–SIGOT–SIMG–SIMI–FADOI–SIF. Linea guida intersocietaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia. 2021. https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG-314-SIGG_multimorbilit%C3%AO-e-polifarmacoterapia_rev3.pdf/e5ed01a7-d6f6-2e14-346c-04205fed3591?t=1677495447516
- Sistema Tesserà Sanitaria. Piani terapeutici. [https://sistemats1.sanita.finanze.it/portale/piani-terapeutici#:~:text=Il%20Piano%20Terapeutico%20\(PT\)%2C,la%20continuit%C3%AO%20terapeutica%20Ospedale%2DTerritorio%2C](https://sistemats1.sanita.finanze.it/portale/piani-terapeutici#:~:text=Il%20Piano%20Terapeutico%20(PT)%2C,la%20continuit%C3%AO%20terapeutica%20Ospedale%2DTerritorio%2C)

- Stewart SF, Moon Z, Horne R. Medication nonadherence: health impact, prevalence, correlates and interventions. Psychol Health. 2023 Jun;38(6):726-765. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36448201/>

Ruolo delle società scientifiche, delle associazioni di pazienti e di altri interlocutori nel percorso di miglioramento dell'aderenza terapeutica

Le società scientifiche, le associazioni di pazienti e gli altri interlocutori, sanitari e non, possono rivestire un ruolo fondamentale nel percorso di miglioramento dell'aderenza terapeutica, farmacologica e non, considerando anche che i dati nazionali e internazionali evidenziano che in campo cardio-cerebrovascolare l'aderenza risulti in buona parte non ottimale. Una bassa (o addirittura mancata) aderenza costituisce un aspetto a cui prestare la massima attenzione, sia nella gestione clinica del trattamento delle patologie cardio-cerebrovascolari nel breve, medio e lungo periodo, sia nell'ambito della prevenzione delle stesse.

Appare quindi fondamentale il contributo che dette organizzazioni possono offrire per rimuovere le barriere che ostacolano l'aderenza terapeutica e per favorire un rapporto virtuoso tra il personale sanitario e il paziente che faciliti quest'ultimo a seguire con precisione lo schema terapeutico prescritto.

Le società scientifiche possono svolgere un ruolo rilevante di orientamento attraverso la produzione di linee guida, raccomandazioni cliniche, attività formative e materiali informativi che contribuiscano a promuovere e a migliorare l'aderenza terapeutica, tenendo anche conto delle comorbidità.

In questo contesto, anche le associazioni dei pazienti si collocano in prima linea nel rappresentarne bisogni ed esigenze, potendo fornire loro e ai *caregiver* informazioni e supporto per aiutarli a comprendere l'importanza della terapia e a superare le eventuali barriere che ne ostacolano l'aderenza. Inoltre, possono collaborare con i professionisti sanitari e non per sviluppare al riguardo programmi e interventi efficaci per i pazienti.

Altri interlocutori sanitari e non possono svolgere un ruolo importante nel miglioramento dell'aderenza terapeutica. Tra questi i farmacisti possono fornire consulenza ai pazienti sulla terapia, supportandoli altresì nell'identificazione e risoluzione di eventuali problemi di aderenza.

Anche la figura professionale del chinesiologo delle attività motorie preventive e adattate può contribuire a sensibilizzare i pazienti con patologia cronica ad aderire alla terapia farmacologica e agli stili di vita salutari durante lo svolgimento del suo ruolo di prevenzione e recupero mediante l'esercizio fisico.

Possibili azioni

- Sviluppare il tema dell'aderenza terapeutica come argomento di approfondimento nelle diverse attività societarie (ad esempio gruppi di lavoro e di studio, *workshop*, convegni e congressi) e nelle collaborazioni intersocietarie.
- Fornire supporto alle istituzioni nazionali e regionali e agli istituti di ricerca nelle attività correlate all'aderenza terapeutica, inclusa la rilevazione di dati inerenti alle conseguenze sulla salute dei pazienti e ai costi derivanti dall'insufficiente aderenza terapeutica.
- Contribuire alla realizzazione di programmi formativi sulla tematica dell'aderenza terapeutica.
- Elaborare e diffondere raccomandazioni e linee guida che sviluppino il tema dell'aderenza terapeutica, dedicando inoltre particolare attenzione alle donne, in coerenza con quanto previsto dal Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere, e al paziente con comorbidità.
- Promuovere una efficace comunicazione al paziente, ai familiari e ai *caregiver* delle informazioni sulla terapia, farmacologica e non (ad esempio sul ruolo delle cosiddette polipillole, sugli schemi terapeutici semplificati, sui programmi di attività fisica ecc.), anche al momento della dimissione ospedaliera, in raccordo con il *team* multi-professionale (medico di medicina generale, pediatra di libera scelta, medici specialisti, infermieri, chinesologi delle attività motorie preventive e adattate ecc.) che segue il percorso di cura sul territorio.
- Promuovere la collaborazione tra le diverse figure professionali coinvolte nel percorso di cura del paziente, per favorire la consapevolezza e la responsabilizzazione (*empowerment*) di quest'ultimo sulle terapie prescritte anche attraverso una informazione esaustiva e personalizzata.
- Fornire un sostegno nella creazione di buone pratiche nei percorsi di cura ospedale-territorio per favorire la consapevolezza del paziente su sicurezza ed efficacia delle terapie prescritte, sulla riconciliazione terapeutica e sulla rivalutazione periodica di efficacia e aderenza.
- Realizzare iniziative ed elaborare materiali informativi per i cittadini sulla promozione di stili di vita salutari, sull'educazione terapeutica e sui benefici dell'aderenza terapeutica.

- Promuovere la funzione del farmacista a supporto del paziente per facilitare l'aderenza alla terapia farmacologica prescritta e l'uso sicuro ed efficace dei farmaci.

In sintesi

Un'aderenza terapeutica ottimale, farmacologica e non, è un obiettivo essenziale per migliorare la salute e il benessere dei pazienti e allo stesso tempo per rendere sostenibile i costi del SSN.

Le società scientifiche, le associazioni di pazienti e gli altri interlocutori sanitari e non coinvolti nella tematica possono contribuire, nell'ambito delle rispettive competenze e disponibilità, a promuovere e aumentare l'aderenza terapeutica attraverso azioni volte a sviluppare e a sostenere aspetti di carattere scientifico, formativo e comunicativo che tengano conto anche delle caratteristiche individuali del paziente, incluse quelle di genere, nell'ottica di favorirne l'*empowerment* nei confronti del proprio percorso di cura.

Bibliografia

- Decreto del Ministro della salute 13 giugno 2019 di adozione del “Piano per l'applicazione e la diffusione della Medicina di Genere” in attuazione dell'articolo 3, comma 1, della legge 11 gennaio 2018, n. 3.
- Wise J. Polypharmacy: a necessary evil. *BMJ*. 2013 Nov 28;347:f7033. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24286985/>

Suggerimenti per migliorare l'aderenza terapeutica

L'aderenza terapeutica è in buona parte espressione dell'alleanza personale sanitario - paziente e la sua ottimizzazione può essere considerata come una prova del successo del patto di cura, che da un lato è basato sulla fiducia e sulla comprensione del paziente della necessità e del rationale della terapia da assumere, dall'altro sulla capacità del personale sanitario di adattare il progetto di cura alle esigenze specifiche della persona da seguire, tenendo conto anche delle possibilità socioeconomiche. In altri termini, perché si riesca a raggiungere un reale patto di cura, è essenziale che vi sia una efficiente comunicazione personalizzata tra sanitario, paziente ed eventuali *caregiver*. Inoltre, il raggiungimento di un'aderenza terapeutica ottimale può essere favorito anche da altri fattori, che dipendono dalle patologie da cui è affetto il paziente, dalle terapie prescritte e dal sistema sanitario, oltre che dalle capacità organizzative e mnemoniche del paziente stesso.

Sulla base delle considerazioni esposte nei capitoli precedenti, sono stati formulati alcuni suggerimenti per migliorare l'aderenza terapeutica al fine di ridurre gli eventi cardio-cerebrovascolari e la mortalità, migliorare la qualità di vita dei pazienti e, di conseguenza, diminuire la spesa sanitaria.

Rapporto tra paziente e personale sanitario

Il rapporto tra paziente e personale sanitario rappresenta uno dei punti più importanti per il raggiungimento di un'aderenza terapeutica ottimale.

In questo ambito, è quanto mai opportuna una revisione dell'approccio all'insufficiente aderenza terapeutica, in quanto ancora oggi si manifesta una tendenza a colpevolizzare la persona nel caso di insoddisfacente aderenza terapeutica, quando invece il paziente ha necessità di sostegno, non di biasimo.

È noto come non di rado la persona sia riluttante a svelare la mancanza di aderenza alle prescrizioni terapeutiche per timore che ciò venga interpretato come non apprezzamento del medico per il tempo che gli ha dedicato. Va invece incoraggiato e valorizzato in quest'ottica il senso di reciprocità e di rispetto che coinvolge il paziente e il personale sanitario in un mutuo rapporto di lealtà.

Per raggiungere un'aderenza terapeutica ottimale è indispensabile coinvolgere attivamente il paziente nella scelta delle terapie farmacologiche, nell'impostazione degli schemi terapeutici, nell'adozione di stili di vita salutari, nell'utilizzo di strumenti tecnici sanitari e nell'effettuazione di esami e visite di controllo. A tal fine è importante effettuare preliminarmente una ricognizione dei fattori legati non solo allo stato psicofisico del paziente (condizioni generali, presenza di comorbidità ecc.), ma anche di genere (si è visto come le donne siano meno aderenti alla terapia rispetto agli uomini), etnici, sociali ed economici, tenendo conto che il suo comportamento può essere fortemente condizionato dal livello di alfabetizzazione sanitaria, dalle capacità organizzative e mnemoniche, dalla complessità del regime terapeutico, dal sostegno da parte della famiglia e di altri eventuali *caregiver*, dall'accessibilità alle cure, dall'ambiente di vita e dalla comunità in generale.

Vanno pertanto identificati con chiarezza gli ostacoli che pregiudicano la sua disponibilità ad accettare pienamente quanto prescritto.

Possibili azioni

- *Implementare la formazione del personale sanitario sugli aspetti della comunicazione con i pazienti e i caregiver.* È molto importante promuovere la formazione continua del personale sanitario sugli aspetti della comunicazione con i pazienti e i *caregiver*. La formazione sulla comunicazione dovrebbe focalizzarsi soprattutto su quegli elementi in grado di generare un rapporto simmetrico e paritario fra medico e paziente, che possa portare a stabilire un'alleanza duratura tra loro.

Una comunicazione che sia efficace ed anche empatica, completa di informazioni sulle caratteristiche della malattia, sui comportamenti da adottare, sulla terapia farmacologica e sugli esami da effettuare, rappresenta il modo migliore per instaurare un rapporto ottimale tra personale sanitario, paziente e *caregiver* e facilitare l'aderenza da parte del paziente.

Un'efficace comunicazione personale sanitario - paziente può inoltre contrastare le erronee convinzioni e il pregiudizio dei pazienti sull'effettiva appropriatezza dei farmaci loro prescritti.

- Un'attenzione particolare dovrebbe essere dedicata alla comunicazione sia nel momento della diagnosi di una malattia che in occasione di un ricovero ospedaliero e delle dimissioni post-ricovero, anche in relazione alla successiva presa in carico del territorio, in particolare da parte del medico di medicina generale o del pediatra di libera scelta.

- Andrebbe valutata l'opportunità di inserire questa tematica tra gli insegnamenti universitari.
- *Promuovere l'Educazione Terapeutica (ET) strutturata.* Nell'ambito della comunicazione con il paziente e i suoi *caregiver*, l'ET diventa strumento indispensabile per fornire una serie di competenze e di abilità al paziente e ai *caregiver* per fare fronte alla malattia e per favorire una efficace autogestione della patologia (*empowerment* e *self care*).
 - In questo ambito risulta, pertanto, fondamentale fornire al paziente informazioni chiare ed esaustive sui motivi per i quali vengono prescritti i farmaci, sulle modalità di assunzione, sui possibili effetti collaterali e sui problemi che insorgerebbero a seguito di un'assunzione irregolare o di una sospensione non concordata con il medico, fornendo al contempo al paziente suggerimenti pratici che favoriscano la regolare e costante assunzione della terapia farmacologica.
 - Va curato, inoltre, l'aspetto riguardante la modifica dei comportamenti non salutari (tabagismo, sedentarietà/insufficiente attività fisica, consumo rischioso e dannoso di alcol, scorretta alimentazione) e l'adozione di stili di vita salutari, in particolare attraverso interventi volti a promuovere competenze (*health literacy, empowerment* ed *engagement*), in linea anche con quanto previsto dal Programma "Guadagnare salute: rendere facili le scelte salutari" e dal Piano Nazionale della Prevenzione (PNP) e in raccordo con il Piano Nazionale Cronicità.
 - È necessario, inoltre, curare gli aspetti correlati all'eventuale utilizzo di strumenti tecnici sanitari e all'effettuazione di esami e visite di controllo.
 - Può essere di grande utilità al paziente e ai *caregiver* la disponibilità di materiale informativo ed educativo, divulgato attraverso opuscoli, manifesti, comunicazioni pubblicitarie, social media ecc., contenente suggerimenti e raccomandazioni semplici da ricordare sulla tematica.
- *Realizzare ricerche e indagini conoscitive sui pazienti.* Potrebbe essere opportuno effettuare ricerche e indagini conoscitive *ad hoc* per approfondire le conoscenze sul fenomeno della bassa aderenza terapeutica e sulle sue motivazioni, in particolare su alcuni gruppi di pazienti che si è visto avere una bassa aderenza.
- *Condurre studi clinici maggiormente bilanciati.* Sarebbe molto importante che gli studi clinici sui farmaci fossero meglio bilanciati per età, sesso, condizione sociale e culturale per poter disporre di informazioni più precise da utilizzare in fase prescrittiva.

Servizi e strumenti

L'attuale frammentazione tra i vari *software* utilizzati per la gestione del paziente e altre criticità, correlate anche al rispetto della normativa sulla *privacy*, rendono di fatto difficile l'accesso e un pieno ed efficiente utilizzo dei sistemi informativi alle diverse figure professionali che hanno in cura la stessa persona e la comunicazione fra di esse, così come quella fra ospedale e territorio.

Inoltre, l'accesso ai servizi coinvolti nel percorso di cura del paziente e la scarsità del tempo di visita, sono al momento un punto dolente del SSN, che potrebbero peraltro andare a peggiorare per effetto delle carenze di personale sanitario a fronte di un incremento della domanda di salute dovuto all'aumento delle malattie croniche e a una aspettativa di vita più lunga. Le lunghe liste d'attesa favoriscono una riduzione dell'adesione ai controlli sanitari prescritti, soprattutto in caso di difficoltà economiche.

Possibili azioni

- *Potenziare l'impiego della telemedicina:* nella gestione delle patologie croniche è auspicabile una sempre maggiore diffusione di questa modalità di rapporto fra personale sanitario-paziente-*caregiver*, poiché consente un contatto diretto più rapido che favorisce il monitoraggio delle condizioni cliniche e il consolidamento dell'alleanza medico-paziente.
 - Le potenzialità della telemedicina e della digitalizzazione permettono di prefigurarne un uso sempre più esteso, ad esempio a integrazione e supporto delle cure domiciliari, contribuendo così a una migliore aderenza agli schemi terapeutici prescritti.
 - Un maggiore impiego della telemedicina potrebbe alleggerire le lunghe liste d'attesa, almeno per certe tipologie di prestazioni, favorendo l'aderenza ai comportamenti salutari e il non abbandono delle terapie da parte dei pazienti.
 - L'impiego della telemedicina diventa poi indispensabile quanto più si va verso la terapia personalizzata e la medicina di precisione, che per raggiungere la massima efficacia richiedono la piena aderenza del paziente.
- *Implementare il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE).* Il FSE è lo strumento essenziale per arrivare ad avere una banca dati unica su tutto il territorio nazionale e un suo pieno e corretto impiego, anche in un'ottica di *privacy*, consentirebbe di superare alcuni

ostacoli correlati all'aderenza terapeutica, tra cui l'inerzia terapeutica, favorendo una visione condivisa della salute della persona a 360 gradi. A tal fine è importante attuare le previsioni del decreto 7 settembre 2023 sul Fascicolo sanitario elettronico 2.0, che individua i contenuti del FSE, i limiti di responsabilità e i compiti dei soggetti che concorrono alla sua implementazione, le garanzie e le misure di sicurezza da adottare nel trattamento dei dati personali nel rispetto dei diritti dell'assistito, nonché le modalità e i livelli diversificati di accesso. Il nuovo FSE risponde alle esigenze dei cittadini che potranno consultare dati clinici, accedere a prestazioni di telemedicina, emergenza-urgenza ed erogazione farmaci, nonché prenotare prestazioni sanitarie. Potrà inoltre consentire ai medici di medicina generale, pediatri di libera scelta e medici specialisti di consultare e analizzare i dati clinici degli assistiti a supporto delle attività di diagnosi e cura, per la valutazione preventiva dell'appropriatezza prescrittiva e il monitoraggio dell'aderenza terapeutica del paziente, per la prevenzione primaria e secondaria e la prenotazione di prestazioni per i propri assistiti.

- *Promuovere l'implementazione di alert automatici sui sistemi gestionali dei medici di medicina generale.* Negli attuali sistemi gestionali dei medici di medicina generale sono riportate tutte le informazioni prescrittive del paziente e alcune di esse costituiscono la base di alcuni *alert* automatici già in uso. Ad esempio, esistono *alert* che avvisano il medico di medicina generale se sta prescrivendo più confezioni di quanto necessario, mentre solo in alcuni sistemi gestionali sono disponibili *alert* che segnalano se i farmaci prescritti possono dare luogo a interazioni ed effetti collaterali, spesso causa di abbandono della terapia; di questi ultimi sarebbe pertanto auspicabile la presenza in tutti i *software* prescrittivi. Inoltre, per migliorare l'aderenza terapeutica sarebbe importante creare un nuovo *alert* automatico che, partendo dalla prescrizione reale o dal dosaggio standard previsto nella scheda tecnica del singolo farmaco, avverta tempestivamente il medico delle eventuali riduzioni e/o sospensioni non concordate della terapia. L'implementazione di questi *alert* potrebbe favorire un più efficace monitoraggio del paziente e al contempo contribuire alla realizzazione di una medicina di precisione che, grazie anche allo sviluppo dell'intelligenza artificiale e alla sempre maggiore diffusione di idonei strumenti di telemedicina, consentirebbe una migliore gestione delle cure.
- *Migliorare la presa in carico e la gestione territoriale del paziente con malattie croniche.* L'implementazione delle Case della Comunità può favorire il superamento di un sistema in diversi casi ancora troppo ospedale-centrico e migliorare la presa in carico

del paziente con malattie croniche anche in relazione alle visite specialistiche e ai controlli laboratoristici e strumentali. Il coinvolgimento di altre figure professionali o strutture, quali l'infermiere di comunità e la farmacia territoriale, potrebbe facilitare una più efficiente gestione del paziente con malattie croniche e la sua aderenza terapeutica, anche in relazione alle attività di promozione della salute e prevenzione previste dal PNP 2020-2025 attualmente vigente.

- *Promuovere la diffusione delle Palestre della Salute.* Linee guida e di indirizzo raccomandano la pratica dell'attività fisica, anche come attività fisica adattata ed esercizio fisico strutturato, nelle persone con malattie croniche, incluse le patologie cardio-cerebrovascolari, al fine di favorirne il controllo agendo anche sui fattori di rischio, incrementare le capacità funzionali e migliorare la qualità della vita. Una maggiore diffusione delle Palestre della Salute, oggi presenti a macchia di leopardo sul territorio italiano, sarebbe importante per favorire non solo l'attuazione di queste raccomandazioni, ma anche il monitoraggio e la promozione dell'aderenza terapeutica.

Prescrizione e distribuzione dei farmaci

Le criticità relative alla prescrizione, distribuzione e somministrazione dei farmaci possono incidere sfavorevolmente sull'aderenza terapeutica.

Possibili azioni

- *Facilitare le modalità di somministrazione dei farmaci.* La prescrizione, laddove ritenuta opportuna da parte del medico e condivisa dal paziente, delle cosiddette polipillole (ovvero di pillole che contengono più farmaci) oppure di farmaci a rilascio prolungato (*long-acting*), a più bassa frequenza d'assunzione, o che utilizzano sistemi di somministrazione più semplici (ad esempio i sistemi a "penna" dell'insulina) potrebbe favorire l'aderenza terapeutica.
- *Uniformare la distribuzione dei farmaci per la cronicità attraverso le farmacie territoriali.* La distribuzione attraverso le farmacie territoriali dei farmaci per la cronicità dispensati dalle farmacie ospedaliere favorirebbe l'aderenza terapeutica e il supporto alla loro assunzione, in particolare per alcune categorie di persone, quali ad esempio gli anziani. La Legge 30 dicembre 2023, n. 213 ("Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2024 e bilancio pluriennale per il triennio 2024-2026") si

muove in questa direzione; ad AIFA è stato dato incarico di aggiornare il prontuario della continuità assistenziale ospedale-territorio (PHT) per aumentare la dispensazione dei farmaci per la cronicità attraverso le farmacie convenzionate con il SSN, al fine di facilitare la distribuzione capillare dei farmaci, favorire gli assistiti nell'accesso ai farmaci in termini di prossimità e assicurare su tutto il territorio nazionale un'assistenza farmaceutica omogenea per i pazienti cronici.

- *Stabilizzare le modalità di rilascio e utilizzo della ricetta elettronica.* L'auspicabile stabilizzazione delle modalità facilitate di ricezione delle ricette dematerializzate, ad esempio tramite posta elettronica o sms, e del loro utilizzo presso le farmacie, semplificherebbe l'accessibilità ai farmaci per tutti i pazienti cronici, in particolare per i soggetti più anziani e/o con ridotta mobilità.

In sintesi

L'aderenza terapeutica rappresenta un elemento cruciale nell'efficacia dei trattamenti medici. Per raggiungere gli obiettivi comuni di salute, è necessaria una forte sinergia fra paziente, personale sanitario e tutti gli attori impegnati nel mondo della salute, incluse le istituzioni nazionali e regionali, l'Università e gli operatori del privato. Uno degli elementi principali che concorre al successo del patto di cura è strettamente legato alla qualità della comunicazione tra paziente e operatore sanitario, che dovrebbe basarsi sulla reciproca comprensione e fiducia, in un rapporto simmetrico e paritario, tale da creare una vera alleanza terapeutica. È fondamentale coinvolgere attivamente e responsabilmente il paziente nelle decisioni riguardanti il suo percorso di salute e trattamento, considerando le sue specifiche esigenze e altri fattori, quali quelli socioeconomici, culturali e legati alla diversità di genere.

Sulla base delle considerazioni esposte nei capitoli precedenti, sono stati formulati suggerimenti mirati per ottimizzare l'aderenza terapeutica e ridurre gli eventi cardio-cerebrovascolari. Questi suggerimenti includono l'implementazione della formazione del personale sanitario sulla comunicazione con i pazienti e i *caregiver* e sull'educazione terapeutica, possibilmente a partire dai corsi universitari, la promozione degli stili di vita salutari e la realizzazione di ricerche per comprendere sempre meglio le esigenze delle persone e di interventi volti a migliorare la *Health Literacy* di tutta la popolazione.

È altresì indispensabile considerare il ruolo del sistema sanitario nell'affrontare le sfide legate all'aderenza terapeutica. Il potenziamento della telemedicina, la piena implementazione del Fascicolo Sanitario Elettronico, un attento monitoraggio del paziente e della sua aderenza terapeutica, nonché il miglioramento dell'accesso ai servizi sanitari e la semplificazione della prescrizione e della distribuzione dei farmaci possono contribuire significativamente a migliorare l'aderenza terapeutica e l'esito clinico dei pazienti cronici.

Per raggiungere questi obiettivi, sarà importante che le istituzioni nazionali e regionali rafforzino le azioni già intraprese.

Le società scientifiche a cui il personale sanitario afferisce – medici, infermieri, farmacisti ecc. - potranno contribuire elaborando linee guida e raccomandazioni che favoriscano l'aderenza terapeutica, nonché fornendo una formazione e un supporto ai propri associati che faciliti poi il paziente nel seguire consapevolmente le indicazioni e le prescrizioni in modo efficace e semplice.

Altrettanto rilevante potrà essere l'apporto delle associazioni dei pazienti nel sensibilizzare i propri aderenti e la società civile tutta nel territorio dove operano sull'importanza dell'aderenza terapeutica.

In conclusione, l'aderenza terapeutica non è dunque solo una questione di assunzione regolare di farmaci e di adozione di stili di vita salutari, ma piuttosto un processo culturale di consapevolezza e di responsabilizzazione individuale e sociale che può essere ottimizzato per garantire una più efficace gestione delle malattie cardio-cerebrovascolari e, pertanto, un miglioramento significativo della qualità della vita dei pazienti. Soltanto attraverso un approccio integrato e collaborativo su più fronti si può sperare di affrontare efficacemente le sfide legate a questa complessa tematica e contribuire a impattare positivamente sulla salute e sul benessere delle persone, nonché per ottenere risparmi per l'intera comunità e favorire la sostenibilità del SSN.

Bibliografia

- Accordo, ai sensi dell'articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano sul documento "Piano nazionale della cronicità" di cui all'art. 5, comma 21, dell'Intesa n. 82/CSR del 10 luglio 2014 concernente il nuovo Patto per la Salute per gli anni 2014-2016, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 15 settembre 2016.

- Accordo, ai sensi degli articoli 2, comma 1, lettera b), e 4, comma 1, del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, e Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano sul documento di indirizzo concernente “Linee di indirizzo sull’attività fisica per le differenti fasce d’età e con riferimento a situazioni fisiologiche e fisiopatologiche e a sottogruppi specifici di popolazione”, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 7 marzo 2019.
- Accordo, ai sensi dell’articolo 4 del decreto legislativo 28 agosto 1997, n. 281, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, concernente “Linee di indirizzo sull’attività fisica. Revisione delle raccomandazioni per le differenti fasce d’età e situazioni fisiologiche e nuove raccomandazioni per specifiche patologie”, sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 3 novembre 2021.
- Bartolini F, Caputi AP, Cianfarani S et al. Manifesto per l’aderenza alla terapia farmacologica sul territorio italiano. *Quotidiano Sanità*, gennaio 2013. <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato3190673.pdf>
- Breckenridge A, Aronson JK, Blaschke TF et al. Poor medication adherence in clinical trials: consequences and solutions. *Nat Rev Drug Discov.* 2017;16(3):149-50.
- Coleman CI, Roberts MS, Sobieraj DM et al. Effect of dosing frequency on chronic cardiovascular disease medication adherence. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(5):669-80.
- Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M et al. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open.* 2018;8(1):e016982.
- Decreto del Ministro della salute e del Sottosegretario di Stato alla Presidenza del Consiglio dei Ministri con delega all’innovazione tecnologica di concerto con il Ministro dell’economia e delle finanze 7 settembre 2023 “Fascicolo sanitario elettronico 2.0”.
- Intesa, ai sensi dell’articolo 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il Piano nazionale della prevenzione (PNP) 2020 – 2025, sancita dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 6 agosto 2020.
- Intesa, ai sensi dell’articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sull’integrazione al Piano Nazionale per la prevenzione (PNP) 2020-2025, sancita dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 17 dicembre 2020.
- Intesa, ai sensi dell’articolo 8, comma 6, della Legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano concernente il posticipo delle fasi di pianificazione e adozione dei Piani regionali della prevenzione di cui al Piano nazionale della prevenzione (PNP) 2020 – 2025, sancita dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano nella seduta del 5 maggio 2021.
- Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy.* 2014;7:35-44.
- Kini V, Ho PM. Interventions to improve medication adherence: a review. *JAMA.* 2018;320(23):2461-73.

- Kruk ME, Schwalbe N. The relation between intermittent dosing and adherence: preliminary insights. *Clin Ther.* 2006;28(12):1989-95.
- Legge 30 dicembre 2023, n. 213, recante “Bilancio di previsione dello Stato per l'anno finanziario 2024 e bilancio pluriennale per il triennio 2024-2026”.
- Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD000011.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487-97.
- Programma “Guadagnare Salute: rendere facili le scelte salutari” (Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 4 maggio 2007 – Documento programmatico “Guadagnare salute”). *Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana, Serie Generale, n.117 del 22 maggio 2007.*
- Reginster JY, Rabenda V, Neuprez A. Adherence, patient preference and dosing frequency: understanding the relationship. *Bone.* 2006;38(4 Suppl 1):S2-6.
- Saini SD, Schoenfeld P, Kaulback K, Dubinsky MC. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care.* 2009;15(6):e22-33.
- Vogel B, Acevedo M, Appelman Y et al. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet.* 2021;397(10292):2385-438. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)00684-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)00684-X/fulltext)
- World Health Organization. Guidelines on physical activity, sedentary behaviour and sleep for children under 5 years of age. 2019. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311664/9789241550536-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- World Health Organization. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128> (da: Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Br J Sports Med.* 2020 Dec;54(24):1451-1462. doi: 10.1136/bjsports-2020-102955).
- World Heart Federation. Deaths from cardiovascular disease surged 60% globally over the last 30 years: report. WHF; 2023. <https://world-heart-federation.org/news/deaths-from-cardiovascular-disease-surged-60-globally-over-the-last-30-years-report/>