

# In prevenzione cardiovascolare la polipillola semplifica i regimi terapeutici, consentendo migliore aderenza e una riduzione dei costi

Giuseppe Marazzi  
MD PhD IRCCS San Raffaele – Roma

Un importante ostacolo nella gestione efficace delle malattie croniche, tra cui l'ipercolesterolemia, è rappresentato dalla complessità dei regimi terapeutici<sup>1</sup>. Spesso i trattamenti prescritti prevedono, infatti, l'utilizzo di numerosi farmaci e di frequenti somministrazioni giornaliere con un conseguente impatto negativo della politerapia sull'aderenza<sup>1</sup>. Attraverso l'analisi di dati epidemiologici, principali fattori di rischio cardiovascolare e strategie terapeutiche adottate, si esplora come l'approccio basato sulla combinazione farmacologica possa semplificare gli schemi terapeutici, migliorando gli esiti clinici dei pazienti e riducendo notevolmente i costi sanitari.

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte e morbilità a livello globale e mietono circa 18 milioni di vittime ogni anno (32,1% dei decessi) nel mondo (Figura 1) (2). Più di quattro decessi per malattie cardiovascolari su cinque sono dovuti a infarto del miocardio e ad ictus cerebrali e un terzo di questi si verifica prematuramente in persone di età inferiore a 70 anni (2).

**Tuttavia, si stima che fino al 90% delle malattie cardiovascolari possa essere prevenibile identificando per tempo le cause.**

I più importanti fattori di rischio cardiovascolari sono l'ipercolesterolemia, il diabete e l'ipertensione arteriosa. A questi si associano fattori di rischio comportamentali come il tabagismo, una dieta non sana e la sedentarietà. È stato ampiamente dimostrato che l'identificazione dei fattori di rischio e una adeguata correzione degli stessi porta ad una significativa riduzione degli eventi cardio-cerebro-vascolari e ad una riduzione della mortalità. A tutto questo va sicuramente aggiunta una correzione dello stile di vita con una riduzione dei cibi ricchi di grassi saturi nella dieta, con un adeguato consumo di frutta e verdura, e una regolare attività fisica quotidiana.

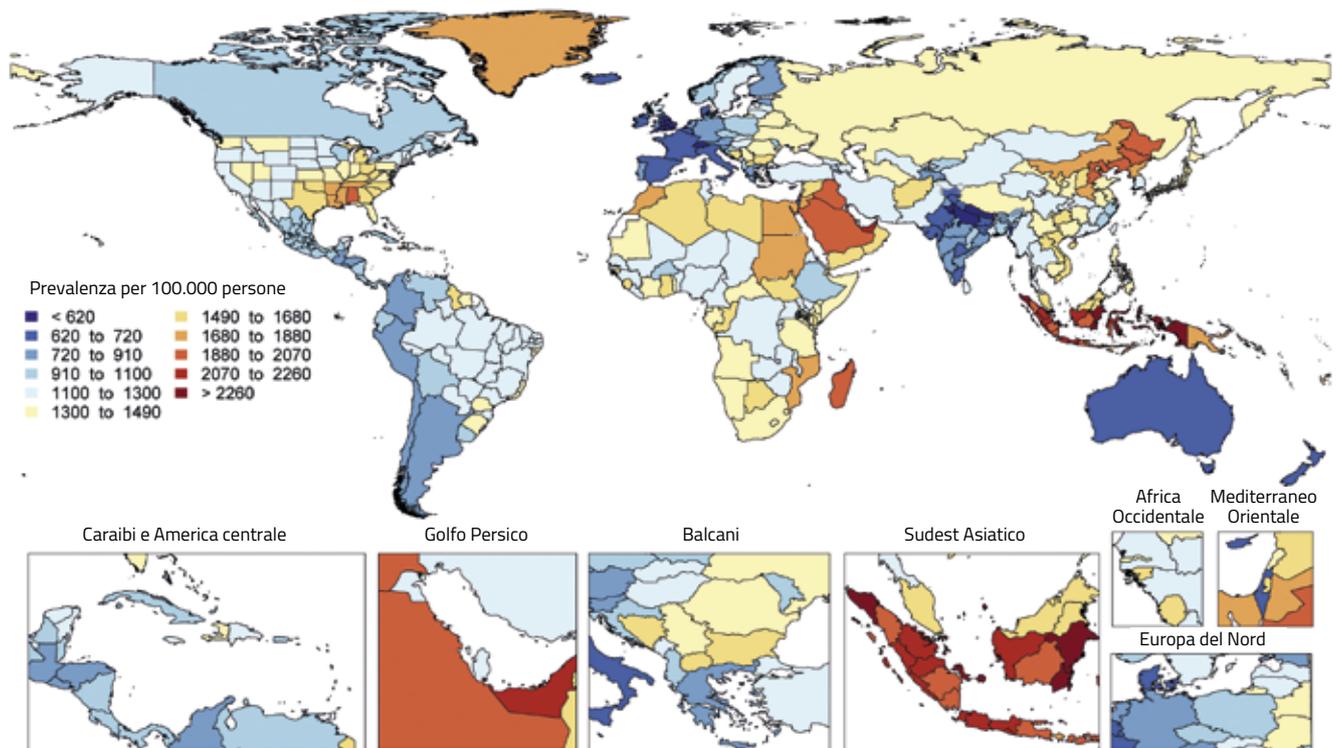
Altro dato epidemiologico ampiamente documentato e da tenere sempre presente è che il trattamento dell'ipercolesterolemia viene iniziato quasi sempre troppo tardi: iniziare il trattamento, ad esempio, all'età di 30 anni anziché a 60 anni potrebbe benissimo prevenire non solo il 30% degli eventi, come negli studi quinquennali sulle statine, ma forse fino al 60% (3).

**Le lesioni dell'aterosclerosi iniziano nell'infanzia.**

Sono state trovate strie lipidiche nelle arterie coronarie in un significativo numero di soggetti con un'età media di 22 anni (4). Strie lipidiche nelle arterie coronarie sono state riscontrate nel 37% dei donatori di organi sani di età compresa tra 20 e 29 anni (5). Queste lesioni sono, ovviamente, clinicamente benigne, ma "la stria lipidica è il padre della placca", come dimostrato nel *Pathological Determinants of Atherosclerosis in the Young Study* (6).

Da questi presupposti è evidente come il mancato controllo dei fattori di rischio per la ritardata identificazione/correzione o per l'insuccesso terapeutico porta all'evento cardiovascolare evitabile. L'acquisizione di consapevolezza in merito alla possibilità di riduzione del rischio cardiovasco-

### La prevalenza delle malattie cardiovascolari nel mondo nel 2022



Modificata da ref. (1)

FIGURA 1

lare mediante la semplificazione dello schema terapeutico, attraverso l'utilizzo di terapie appropriate, ha condotto ad individuare un fattore di rischio occulto nella scarsa aderenza terapeutica (7). In base a questa considerazione, l'OMS, più di 20 anni fa, ha iniziato un progetto volto alla semplificazione del regime terapeutico con lo scopo di migliorare l'aderenza terapeutica, identificando nelle terapie di associazione uno dei fondamentali strumenti mirati a migliorare gli outcomes clinici (7).

A supporto di ciò, nel luglio 2023, la polipillola in ambito cardiovascolare è entrata a far parte della lista dei medicinali essenziali (8). Sono infatti numerosi i vantaggi legati all'impiego delle associazioni fisse. Queste ultime rappresentano, infatti, un approccio terapeutico che viene ad essere preferito da parte del paziente, grazie alla semplicità di assunzione delle cure, con conseguenti maggiori aderenza e probabilità di raggiungimento degli obiettivi terapeutici (target raccomandati di C-LDL) (7). Altro vantaggio derivante dall'approccio terapeutico basato sull'uso di associazioni fisse si riferisce al contenimento dei costi in termini di assistenza sanitaria sia per quanto riguarda il Sistema

Sanitario nella sua complessità che il singolo paziente (7). La disponibilità di associazioni fisse, contenenti al loro interno molecole efficaci e ben tollerate, documentate da evidenze scientifiche e rappresentative delle classi farmacologiche utilizzate, si configura oggi una soluzione semplice e praticabile nell'ottica del raggiungimento di una semplificazione terapeutica, che determina un incremento dell'aderenza alla terapia in prevenzione sia primaria che secondaria (9,10).

È ormai noto come una scarsa aderenza correli con insuccessi terapeutici, cambi di terapie e aumento del rischio di ospedalizzazione, tutti elementi che si configurano come le maggiori criticità delle terapie in ambito ipolipemizzante (11,12).

Per tutte queste ragioni negli ultimi anni sta sempre più facendo strada un trattamento farmacologico di combinazione. I risultati ottenuti nella pratica clinica nel trattamento dell'ipertensione arteriosa hanno evidenziato come il raggiungimento dei target pressori si è osservato solo in un numero limitato di pazienti. Pertanto, per consentire il raggiungimento del controllo della pressione arteriosa, anziché

esporre il paziente a dosi massimali di un singolo farmaco, a prezzo di significativi effetti collaterali e conseguente rischio di scarsa aderenza alla terapia, già dalle linee guida europee del 2018 si suggerisce di ricorrere a terapie di combinazione di farmaci di diversa classe farmacologica (13). L'utilizzo di una terapia di combinazione permette di raggiungere più facilmente il target terapeutico sia per un effetto legato alla sinergia delle molecole sia per una migliore aderenza dovuta alla riduzione del numero di compresse.

Grazie alla strada aperta dal trattamento dell'ipertensione arteriosa la strategia è stata esportata anche in altri contesti, primo tra tutti l'ipercolesterolemia. In particolare, in questo ambito patologico la terapia di combinazione in una singola compressa favorisce il raggiungimento del target sia in pazienti a basso/moderato rischio sia, incrementando il dosaggio alla massima dose tollerata, nei pazienti ad alto/molto alto rischio a lungo termine. La singola compressa rende più "facile" il trattamento migliorando l'aderenza allo stesso.

La difficoltà nell'aderenza al trattamento è evidente in prevenzione primaria e, soprattutto, in modo più rilevante

Una singola compressa a base di ASA 100 mg e rosuvastatina (5 mg, 10 mg o 20 mg) risulta essere uno strumento fondamentale per ottenere un incremento dell'aderenza rispetto ad una terapia con più compresse tanto da generare sensibili miglioramenti negli outcomes clinici dei pazienti oltre che risparmi significativi in termini di costo delle terapie (15).

in prevenzione secondaria: circa il 50% dei pazienti non rispetta adeguatamente il trattamento tanto da aumentare il rischio di eventi cardiovascolari del 27% (Figura 2) (14). Da queste considerazioni viene spontaneo dedurre che per migliorare l'aderenza e gli esiti clinici nella prevenzione secondaria, per esempio nel post sindrome coronarica acuta, la pillola di combinazione dovrebbe essere considerata un'opzione di prima scelta. Inoltre, in questo contesto è molto interessante il lavoro pubblicato sul Giornale Italiano di Cardiologia da Sergio Di Matteo, Sabrin Moumene, Giorgio Lorenzo Colombo e Leonardo De Luca in cui è stato analizzato l'impatto farmaco-economico, in termini di

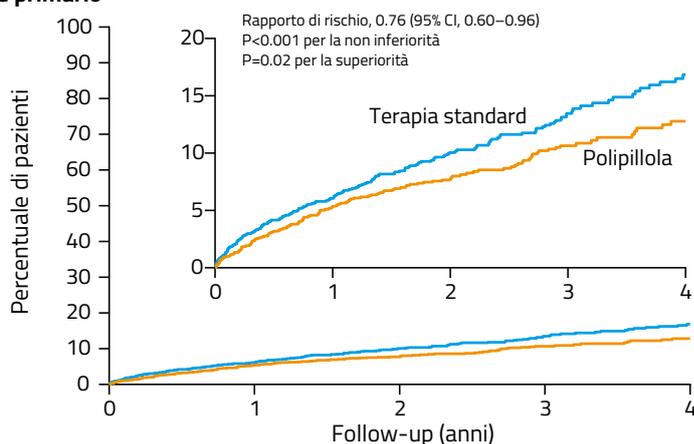
controllo della spesa sanitaria, dell'adozione di pattern prescrittivi basati sulle singola compressa (single pill) a confronto con una terapia divisa in più compresse (multi pill) ed il miglioramento osservato degli outcomes clinici dei pazienti (15).

Al fine di osservare il potenziale impatto economico del trattamento con singola compressa rispetto alla terapia divisa in più compresse gli autori hanno sviluppato un *budget impact model* (BIM), in cui si confrontano l'associazione di acido acetilsalicilico (ASA) 100 mg e rosuvastatina 5 mg, 10 mg o 20 mg. La popolazione target considerata è stata di 120.599 pazienti, corrispondente alla quota dei cittadini italiani in trattamento con rosuvastatina e ASA. Sulla base dei dati Istat sulla popolazione residente in Italia nel 2022, il BIM ha permesso di eseguire simulazioni anche su base regionale e basandosi sui dati Osmed del 2021 sulla percentuale di popolazione in trattamento, il modello ha reso possibile ricavare il target finale in trattamento con rosuvastatina + ASA.

Il costo della singola compressa e della terapia divisa in più compresse è stato ricavato dal software "Tunnel" di Farmadati, aggiornato a luglio 2023. Il BIM ha permesso di elaborare scenari con terapia in più compresse

### Incidenza cumulativa degli eventi dell'outcome primario nel gruppo polipillola (singola compressa) rispetto alla terapia standard

#### Outcome primario



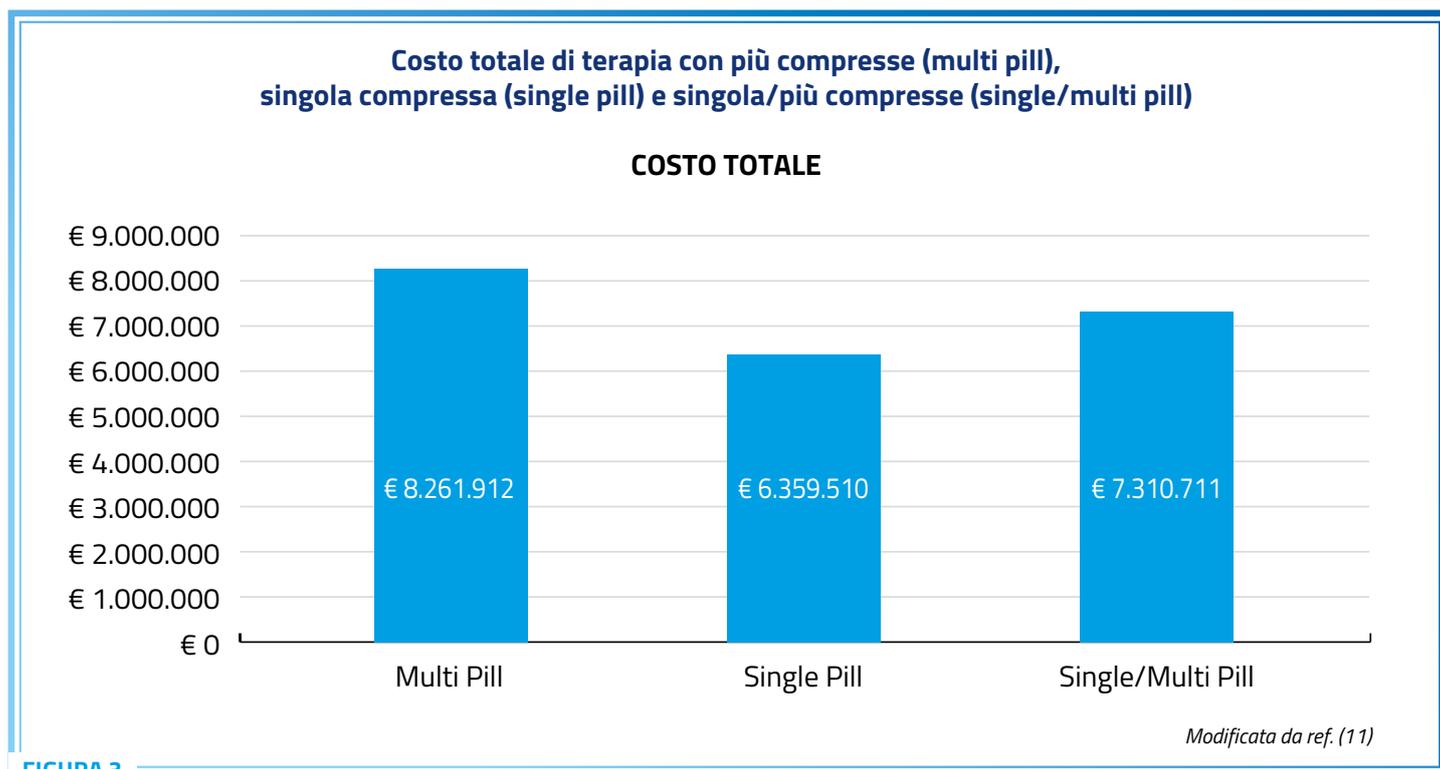
#### N. a rischio

Terapia standard	1229	1075	852	518	196
Polipillola	1237	1064	848	511	192

Eventi di outcome primario: morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, rivascolarizzazione urgente.

Modificata da ref. (10)

FIGURA 2



**FIGURA 3**

al 100% verso quelli con singola compressa al 100%, oltre che consentire un ulteriore confronto con la simulazione di scenari per i quali le percentuali di utilizzo delle confezioni di singola pillola rispetto a quelle di terapia in più compresse sono personalizzabili permettendo in pratica di confrontare l'impatto economico degli scenari terapia divisa in più compresse al 100%, della singola pillola al 100% e infine lo scenario terapia in più compresse multi e singola compressa insieme con differenti percentuali di impiego.

I risultati del BIM sono stati particolarmente interessanti. Considerando una situazione in cui il dosaggio di rosuvastatina era equamente distribuito (33,3% per 5 mg, 33,3% per 10 mg e 33,3% per 20 mg) negli scenari terapia divisa in più compresse al 100% e compressa singola al 100% il costo annuo della terapia per l'intera popolazione italiana a base di rosuvastatina e ASA, il costo totale nello scenario associato a multi pill al 100% è di € 8.261.912 mentre quello associato a single pill al 100% è di € 6.359.510, evidenziando un risparmio finale di € 1.902.402 a favore della single pill; nello scenario simulato, ipotizzando di dividere in maniera equa le quote di multi pill e single pill si ha un costo finale di € 7.310.711 che, rispetto al multi pill al 100%, comporta un risparmio di € 951.201 nella realtà italiana (Figura 3) (15). È stata inoltre fatta variare la percentuale di pazienti trattati con terapia in più compresse vs singola compressa da un minimo del 10% ad un massimo del 90%, dimostrando che vi è sempre una riduzione dei costi.

Questo lavoro permette agli autori di affermare che una singola compressa a base di ASA 100 mg e rosuvastatina (5 mg, 10 mg o 20 mg) risulta essere uno strumento fondamentale per ottenere un incremento dell'aderenza rispetto ad una terapia con più compresse tanto da generare sensibili miglioramenti negli outcome clinici dei pazienti oltre che risparmi significativi in termini di costo delle terapie farmacologiche e di consumo di altre risorse sanitarie e non.

Nel *real world* italiano, secondo l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), solo il 41,9% dei pazienti italiani trattati con farmaci ipolipemizzanti presenta un elevato grado di aderenza: nel Nord Italia il 44,8%, al Centro il 42,0% e al Sud il 39,0%. I disturbi dell'apparato cardiocircolatorio rappresentano la principale causa di ricovero in Italia, dove nel 2020 si sono osservate 863.505 dimissioni registrate per le malattie cardiovascolari per complessive 6.222.673 giornate di degenza.

Una significativa causa di tutto questo è da ricondurre a una mancata aderenza terapeutica. La prescrizione di una singola compressa contenente più principi attivi rappresenta, quindi, una delle possibili strategie da implementare per semplificare gli schemi terapeutici e incrementare l'aderenza ai trattamenti, favorendo il raggiungimento dei target terapeutici, migliorando l'outcome (16) e favorendo un risparmio di risorse sanitarie. L'utilizzo di una terapia di combinazione andrebbe pertanto incoraggiato nella nostra pratica clinica quotidiana.

## Bibliografia

1. Arca M. L'aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante. *Rivista Società Italiana di Medicina Generale*. 2014; 2: 34-41.
2. Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Dec 20;80(25):2361-2371.
3. Steinberg D. Earlier intervention in the management of hypercholesterolemia: what are we waiting for? *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 17;56(8):627-9.
4. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1953 Jul 18;152(12):1090-3.
5. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-10.
6. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, Cornhill JF. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999 Feb 24;281(8):727-35.
7. De Luca L, Di Fusco SA, Iannopollo G, Mistrulli R, Rizzello V, Aimò A, Navazio A, Bilato C, Corda M, Di Marco M, Geraci G, Iacovoni A, Milli M, Pascale V, Riccio C, Scicchitano P, Tizzani E, Gabrielli D, Grimaldi M, Colivicchi F, Oliva F. Scientific statement ANMCO sulla semplificazione del regime terapeutico farmacologico in prevenzione secondaria. *G Ital Cardiol* 2024;25.
8. Web Annex A. World Health Organization Model List of Essential Medicines – 23rd List, 2023. In: The selection and use of essential medicines 2023: Executive summary of the report of the 24th WHO Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines, 24 – 28 April 2023. Geneva: World Health Organization; 2023 (WHO/MHP/HPS/EML/2023.02). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
9. Patel BV, Leslie RS, Thiebaud P, Nichol MB, Tang SS, Solomon H, et al. Adherence with single-pill amlodipine/atorvastatin vs a two-pill regimen. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):673-681.
10. Chapman RH, Yeaw J, Roberts CS. Association between adherence to calcium-channel blocker and statin medications and likelihood of cardiovascular events among US managed care enrollees. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:29.
11. Volpe M, Degli Esposti L, Romeo F, Trimarco B, Bovenzi FM, Mastromarino V, Battistoni A. Il ruolo dell'aderenza al trattamento farmacologico nella terapia cronica delle malattie cardiovascolari: documento intersocietario di consenso. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2014 Oct;15(10 Suppl 1):35-105.
12. Martin-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2018 May;23(3):200-215.
13. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, de Simone G, Dominiczak A, Kahan T, Mahfoud F, Redon J, Ruilope L, Zanchetti A, Kerins M, Kjeldsen SE, Kreutz R, Laurent S, Lip GYH, McManus R, Narkiewicz K, Ruschitzka F, Schmieder RE, Shlyakhto E, Tsioufis C, Aboyans V, Desormais I; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104.
14. Castellano JM, Pocock SJ, Bhatt DL, Quesada AJ, Owen R, Fernandez-Ortiz A, Sanchez PL, Marin Ortuño F, Vazquez Rodriguez JM, Domingo-Fernández A, Lozano I, Roncaglioni MC, Baviera M, Foresta A, Ojeda-Fernandez L, Colivicchi F, Di Fusco SA, Doehner W, Meyer A, Schiele F, Ecarnot F, Linhart A, Lubanda JC, Barczi G, Merkely B, Ponikowski P, Kasprzak M, Fernandez Alvira JM, Andres V, Bueno H, Collier T, Van de Werf F, Perel P, Rodriguez-Manero M, Alonso Garcia A, Proietti M, Schoos MM, Simon T, Fernandez Ferro J, Lopez N, Beghi E, Bejot Y, Vivas D, Cordero A, Ibañez B, Fuster V; SECURE Investigators. Polypill Strategy in Secondary Cardiovascular Prevention. *N Engl J Med*. 2022 Sep 15;387(11):967-977.
15. Di Matteo S, Moumene S, Lorenzo Colombo G, De Luca L. Valutazione farmacoeconomica di una combinazione a dose fissa (acido acetilsalicilico e rosuvastatina) in ambito cardiovascolare. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2024 Jan;25(1 Suppl 2):e4-e8.
16. Di Fusco SA, Aquilani S, Spinelli A, Alonzo A, Matteucci A, Castello L, Imperoli G, Colivicchi F. The polypill strategy in cardiovascular disease prevention: It's time for its implementation. *Prog Cardiovasc Dis*. 2023 Jul-Aug;79:37-40.