

SINOSSI STUDIO “MODA”

Studio osservazionale retrospettivo multicentrico sull’Aderenza terapeutica nel paziente con diabete di tipo 2 in politerapia e fattori ad essa correlati

CODICE: MODA (Multicenter Observational study on Diabetics patient and therapeutic Adherence).

Referente scientifico del progetto

Dr. Paolo Di Bartolo

Direttore UO di Diabetologia Ravenna
Dipartimento Medicine Specialistiche Ravenna
Programma Assistenza Diabetologica della AUSL della Romagna
Te. +39 0544 286331
Fax +39 0544 286327
e-mail: paolo.dibartolo@auslromagna.it

Centro coordinatore: AUSL della Romagna

[Via De Gasperi, 8](#) - 48121 Ravenna

CF/P.IVA 02483810392

PEC azienda@pec.auslromagna.it

Dr. Fabio Pieraccini

Direttore Direzione Tecnica Assistenza Farmaceutica
Azienda USL della Romagna Forlì
Tel. +39 0549731292
Fax +39 0543 738608
e-mail: fabio.pieraccini@auslromagna.it

Promotore: SIFACT

SIFaCT (Società Italiana di Farmacia Clinica e Terapia)

Via Farini 81, Milano (MI)

Tel. +39 049 8213741

Fax +39 049 8213768

e-mail: segreteria@sifact.it

Introduzione

In Italia, secondo i dati **ISTAT** [1], nel 2020 la prevalenza del diabete è stata stimata al 5,9%, corrispondente a oltre 3,5 milioni di persone, con un trend in lento aumento negli ultimi anni. La prevalenza aumenta con l’età, raggiungendo il 21% tra le persone con più di 75 anni, e si prevede un ulteriore aumento nei prossimi decenni, principalmente a causa dell’invecchiamento della popolazione e della crescente prevalenza di obesità. Il diabete è spesso associato a complicazioni cardiovascolari, renali, retiniche e neurologiche con aumento del rischio di morbidità e mortalità [2]. Il diabete mellito tipo 2 è responsabile di oltre il 90% dei casi di diabete [1].

L'aumento dell'aspettativa di vita e dei trattamenti efficaci per le malattie croniche, ha portato a un aumento dei pazienti affetti da multimorbilità, definita come la coesistenza di due o più patologie croniche [3]. Questa condizione comporta un maggiore utilizzo di farmaci in co-terapia. Nella popolazione con DM2, il 60,8% risulta in trattamento ipolipemizzante e il 70% assume farmaci antipertensivi [4].

La politerapia è associata a un aumento del rischio di non aderenza alla terapia, in particolare tra gli anziani e nei pazienti con situazioni sanitarie e socio-ambientali complesse (es. deterioramento cognitivo, limitazioni fisiche, difficoltà familiari), compromettendo così l'efficacia del trattamento farmacologico [5].

Razionale

L'aderenza alla terapia ipoglicemizzante gioca un ruolo fondamentale per raggiungere un adeguato compenso metabolico. Studi osservazionali hanno associato la non aderenza alla terapia antidiabetica al mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici, con peggioramento della prognosi dei pazienti e un aumento di ricoveri e dei costi sanitari a lungo termine [6, 7].

Diversi fattori possono influenzare l'aderenza, tra cui la gestione della politerapia (complessità del trattamento, durata della terapia, effetti collaterali dei farmaci), il sistema sanitario (qualità della relazione paziente-operatore sanitario, accesso alle cure), nonché fattori correlati al singolo paziente (patologie, condizioni socioeconomiche) [8].

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità l'aderenza terapeutica è definita come "il grado di effettiva coincidenza tra il comportamento individuale del paziente e le prescrizioni terapeutiche ricevute dal personale sanitario curante" [9].

L'adesione alle prescrizioni farmacologiche rappresenta un comportamento individuale e generalmente comprende:

- L'aderenza: assunzione di farmaci nelle dosi e nei tempi indicati dal medico
- Persistenza terapeutica, ossia il mantenimento nel tempo di una terapia farmacologica

Per la valutazione di aderenza e persistenza vengono utilizzati diversi metodi indiretti che acquisiscono informazioni dall'archivio elettronico delle prescrizioni farmaceutiche [10].

In questo studio l'aderenza viene misurata attraverso l'indicatore Medication Possession Rate (MPR), definito come il rapporto tra il numero di giorni di terapia dispensati (calcolati in base alle DDD) ed 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; in formula:

$$MPR = \frac{\text{numero di giorni di terapia}}{\text{Intervallo tra prima e ultima prescrizione} \\ (\text{più giorni ultima prescrizione})} \times 100$$

La bassa aderenza al trattamento è definita come copertura terapeutica inferiore al 40% del periodo di osservazione mentre l'alta aderenza è definita come copertura terapeutica maggiore o uguale all'80% del periodo di osservazione.

La persistenza è calcolata 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, che si assume comprendere anche eventuali periodi di gap tra una prescrizione e l'altra, qualora tale gap non superi un numero di giorni fissato a priori, in questa trattazione pari a 60 giorni.

Secondo il Rapporto Nazionale sull'Uso dei Farmaci in Italia (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [11], nel 2022, la percentuale di soggetti con alta e bassa aderenza al trattamento con antidiabetici è stata rispettivamente del 30,9% e del 27,1%. In particolare, le percentuali più elevate di alta aderenza sono state

osservate nei soggetti di età compresa tra i 45 e i 54 anni (38,1% nel complesso: 46,1% al Nord, 34,3% al Centro e 33,5% al Sud), per poi diminuire con l'aumentare dell'età. In generale, i maschi mostrano un livello di alta aderenza superiore rispetto alle femmine (34,2% vs 27,1%). La percentuale più alta di soggetti con bassa aderenza si registra tra i residenti nel Centro con almeno 85 anni di età (38,9%).

La percentuale complessiva di soggetti persistenti al trattamento a 12 mesi è stata inferiore alla metà (43,1%), ma è stata più elevata nelle Regioni del Nord (45,1%) rispetto a quelle del Centro (41,8%) e del Sud (42,1%). Le femmine presentano una percentuale inferiore di soggetti persistenti al trattamento a 12 mesi rispetto ai maschi, con valori rispettivamente del 39,9% e del 45,9%. La probabilità di essere persistente diminuisce all'aumentare dell'età: nel 2022 i soggetti persistenti a 12 mesi variano dal 48,3% al 30,4% a partire dalla fascia di età compresa tra i 45-54 anni, fino ad arrivare ai soggetti con almeno 85 anni. Nel complesso della popolazione il tempo mediano alla discontinuazione del trattamento con antidiabetici è stato di 219 giorni, con valori che oscillano tra i 242 giorni delle regioni del Nord e i 202 giorni per il Centro e il Sud [11].

In un'ottica di prevenzione del peso sociale, clinico ed assistenziale legato alla malattia diabetica, la carenza di informazioni relative all'aderenza ed ai fattori ad essa correlati è particolarmente preoccupante, soprattutto considerando che un buon controllo metabolico, pur rappresentando un prerequisito fondamentale di un'adeguata assistenza diabetologica, non è di per sé sufficiente a garantire il controllo della malattia ed a prevenire la maggior parte delle complicanze cardiovascolari.

Il farmacista clinico riveste un ruolo importante nella misurazione e miglioramento dell'aderenza terapeutica, anche attraverso la promozione attiva di studi osservazionali.

Obiettivi

Lo scopo dello studio condotto sui pazienti in politerapia farmacologica (n. farmaci ≥ 5), tra cui farmaci ipoglicemizzanti escluse le insuline (ATC A10B), afferenti ai Servizi di diabetologia dei centri aderenti è:

1. - valutare quali siano aderenza terapeutica e persistenza nei pazienti con farmaci ipoglicemizzanti orali in politerapia farmacologica afferenti ai Servizi diabetologici;
- in particolare individuare quali siano le variabili associate alla bassa aderenza
2. tracciare un profilo di quali fattori incidono maggiormente sulla bassa aderenza al fine di identificare opportuni strumenti di contrasto.

Gli obiettivi specifici sono di seguito riportati.

Obiettivo primario:

Valutare l'aderenza terapeutica al trattamento con farmaci ipoglicemizzanti del gruppo ATC A10B in pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento cronico con numero di farmaci ≥ 5 , nell'intervallo temporale di 12 mesi (01/01/2024- 31/12/2024) .

Outcome : Medication possession ratio (MPR) sui farmaci ipoglicemizzanti ATC A10B,

$$MPR = \frac{\text{numero di giorni di terapia}}{\text{Intervallo tra prima e ultima prescrizione} \\ \text{(più giorni ultima prescrizione)}} \times 100$$

Il valore puntuale di MPR sarà categorizzato come:

- MPR > 40%
- MPR < = 40%

Obiettivi secondari:

- **Valutare l'aderenza terapeutica MPR per i seguenti ATC : A10B, C10, C09,C08, C07.**
Outcome: MPR suddiviso in 3 categorie (alta, media , bassa aderenza)
- Valutare l'associazione fra il livello di aderenza terapeutica per ATC A10B e parametri ematochimici, anagrafici, socioeconomici, clinici, stili di vita
- Valutare la persistenza al trattamento antidiabetico a 1 anno, separatamente per pazienti che iniziano la terapia nel 2023 e pazienti già in trattamento prima del 2023
Outcome: tempo intercorrente fra l'inizio e l'interruzione di un trattamento farmacologico prescritto

Disegno dello studio

Studio osservazionale retrospettivo, multicentrico, su pazienti affetti da diabete Mellito di tipo 2 in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti e n. farmaci ≥ 5 . Sarà valutato il grado di aderenza rispetto ad ogni singolo farmaco in terapia e la persistenza e, quali fattori incidono maggiormente.

Popolazione

La popolazione di riferimento è costituita dai pazienti adulti in carico ai servizi diabetologici delle Aziende Sanitarie coinvolte.

Si stima di arruolare circa 5000 pazienti, in base alla disponibilità dei dati da raccogliere.

Criteri di inclusione

Tutti i pazienti con età > 18 anni con diagnosi di diabete tipo 2 afferenti alle diabetologie dei centri partecipanti in trattamento con farmaci ipoglicemizzanti escluse le insuline (ATC A10B), da almeno 3 anni e con un numero di farmaci ≥ 5

Criteri di esclusione

Donne in gravidanza e/o allattamento

Ricovero ospedaliero nei 12 mesi di osservazione dello studio

Durata dello studio

La durata attesa dello studio (raccolta dati ed elaborazione statistica) è approssimativamente di due anni.

L'indagine retrospettiva prevede la raccolta di dati relativi al periodo gennaio 2022- dicembre 2024

Trattamento, gestione e conservazione del dato

Verranno adottate tutte le precauzioni descritte ai fini della protezione dei dati personali dei partecipanti allo studio e per mantenere la riservatezza delle informazioni ottenute nel corso dello studio.

In particolare, verranno adottate le seguenti precauzioni per la protezione dei dati personali nonché la confidenzialità e la sicurezza delle informazioni ottenute dai ricercatori:

- ciascun paziente sarà de-identificato e gli sarà assegnato un numero di codice. Sulle informazioni dello studio verrà riportato solo questo numero di codice, e non le informazioni di identità personali.
- I centri presso i quali si svolge lo studio custodiranno le chiavi che mettono in relazione le informazioni di identità personali con le informazioni dello studio, in condizioni di grande sicurezza. Queste chiavi o collegamenti non saranno consegnate né vendute, e non sarà consentito che esse vengano usate da terzi, tranne nei casi imposti dalla legge. I dati dei pazienti, raccolti nel corso dello studio, saranno conservati in forma pseudonimizzata.

I dati saranno diffusi solo in forma rigorosamente anonima ed aggregata, ad esempio attraverso pubblicazioni scientifiche, statistiche e convegni scientifici.

I vari dati raccolti nel corso dello studio saranno inseriti all'interno di un'apposita Scheda di Raccolta Dati in forma pseudonimizzata. L'accesso ai dati, loro gestione e conservazione verrà effettuata esclusivamente da personale autorizzato.

Tutte le informazioni riportate all'interno della CRF saranno caricate nel programma REDCap (Research Electronic Data Capture), utilizzato dai centri partecipanti come interfaccia per il caricamento dei dati.

Solamente lo sperimentatore principale e gli altri sperimentatori saranno in grado di far corrispondere tali codici all'identità dei pazienti.

Variabili raccolte

Variabili anagrafiche/anamnestiche

Variabile	Fonte dei dati
Età	Software gestionale Servizio diabetologico
Sesso	Software gestionale Servizio diabetologico
Scolarità del paziente e/o del caregiver	Software gestionale Servizio diabetologico
Impiego, se pensionato impiego precedente	Software gestionale Servizio diabetologico
Comune di residenza e CAP	Software gestionale Servizio diabetologico
Fumo	Software gestionale Servizio diabetologico

Variabili ematochimiche

Variabile	Fonte dei dati
HbA1c	Software gestionale Servizio diabetologico
BMI	Software gestionale Servizio diabetologico

Variabili cliniche

Variabile	Fonte dei dati
n. totale di farmaci in terapia (Principio attivo o combinazione di principi attivi)	estrazione da Flussi Farmaceutica (AFT e FED)
Durata del trattamento da più di 3 anni o meno di 3 anni	estrazione da Flussi Farmaceutica (AFT e FED)
Presenza di retinopatia	Software gestionale Servizio diabetologico
Presenza di complicanze cardiovascolari	Software gestionale Servizio diabetologico
Presenza di ictus	
Presenza di malattia renale	Software gestionale Servizio diabetologico
Presenza decadimento cognitivo	estrazione da Flussi Farmaceutica (AFT e FED)
Presenza stato di depressione	estrazione da Flussi Farmaceutica (AFT e FED)

Analisi statistiche

Le variabili cliniche che potrebbero essere fattori confondenti sono state inserite nell'ambito di una valutazione clinica.

Per l'analisi statistica descrittiva per le variabili quantitative verranno utilizzate la media e la deviazione standard, la mediana e il range interquartile (IQR), mentre per le variabili qualitative saranno calcolate frequenze assolute e percentuali.

Le statistiche descritte di seguito saranno presentate tramite intervallo di confidenza al 95%.

Lo studio della relazione tra i diversi fattori (vedi tabella -variabili raccolte-) e il livello di aderenza sarà eseguito in analisi univariata tramite il test del chi quadro per le variabili categoriche mentre l'analisi della varianza (ANOVA) e il test per ranghi di Kruskal-Wallis saranno utilizzati per le variabili quantitative, secondo la loro distribuzione.

Per l'analisi multivariata saranno approntati modelli di regressione logistica utilizzando come variabile dipendente la variabile aderenza dicotomizzata (0=livello medio-buono di aderenza; 1=livello scarso).

Saranno studiati gli effetti di confondimento e le modificazioni di effetto fra le variabili risultate associate all'esito in analisi univariata.

Lo studio della relazione tra l'aderenza e gli esiti clinici (variabili cliniche della tabella -variabili raccolte-) sarà svolto utilizzando la variabile categorica aderenza come fattore determinante all'interno di modelli di regressione

Il livello di significatività statistica sarà per $P < 0.05$.

L'analisi sarà eseguita con il software STATA versione 18.0

Calcolo del campione

Saranno arruolati nello studio tra i 3000 e i 5000 pazienti con i criteri di inclusione previsti. Vista la natura descrittiva dell'obiettivo primario dello studio e la natura esplorativa degli obiettivi analitici. La dimensione del campione indicata deriva da una previsione basata sui seguenti criteri:

- Disponibilità di dati relativamente alle variabili di interesse
- Bacino di afferenza di pazienti presso i centri
- Potenzialità di arruolamento e "gestibilità" di tale casistica da parte del centro senza

interferire o eccessivamente appesantire la normale attività svolta dal centro

Al fine di includere casistiche omogenee e di centri esperti si richiede che ogni centro partecipante fornisca almeno 100 casi.

La modalità di arruolamento dei pazienti come descritta sopra, seppur non randomizzata, garantisce un campione rappresentativo della popolazione diabetica in studio, ritenendo minimale un eventuale effetto bias.

Data la natura retrospettiva dello studio e la difficoltà nel contattare i pazienti arruolati, si ricorre all'esimente alla raccolta del consenso per motivi organizzativi dettati anche dalla numerosità del campione (tra 3000-5000 pazienti)

Assicurazione

Non prevista.

Sostenimento dei costi correlati allo studio

Non previsti.

Referenze

- [1] «<https://www.epicentro.iss.it/diabete/epidemiologia-italia>,» [Online].
- [2] B. Presley, «Pharmacy-led interventions to improve medication adherence among adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis,» *Research in Social and Administrative Pharmacy*, (2019) 1057–1067.
- [3] «Linea guida inter-societaria per la gestione della multimorbilità e polifarmacoterapia SIGG – SIGOT – SIMG – SIMI – FADOI – SIF,» giugno 2021.
- [4] M. d. Salute, «“Aderenza terapeutica: analisi critica e prospettive per un percorso efficace di cura delle malattie cardio-cerebrovascolari”,» marzo 2024.
- [5] A. D. Micheli, «More and more elderly diabetics: toward evidence-based deprescribing?,» vol. VOL. 21, pp. N. 1 | 5-13, 2018.
- [6] T. G. F. e. al., «Factors associated with adherence to treatment of patients with diabetes mellitus,» *Acta Paul Enferm.*, pp. 26(3):231-7, 2013.
- [7] M. E. e. al., «MD Adherence to and persistence with antidiabetic medications and associations with clinical and economic outcomes in people with type 2 diabetes mellitus: A systematic literature review,» *Diabetes Obes Metab.*, 2022;24:377–390.
- [8] M. E. e. al, «Socioeconomic factors associated with poor medication adherence in patients with type 2 diabetes,» *European Journal of Clinical Pharmacology*, (2024) 80:53–63.

- [9] WHO, « Adherence to long term therapies: evidence for action,,» Geneva, 2003.
- [10] M. e. al, «Aderenza e persistenza: due elementi chiave per la determinazione dell'efficacia terapeutica in usualcare,» *Farmeconomia e percorsi terapeutici* , 2011;12(Suppl2).
- [11] A. I. d. F. (AIFA)., «L'uso dei farmaci in Italia: Rapporto Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali (OsMed) dell'Agenzia Italiana del Farmaco 2022
<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1967301/Rapporto-OsMed-2022.pdf>».