

PROGETTO DI RICERCA

CONTESTO

La mancata aderenza alle terapie a lungo termine per le patologie croniche è un evento molto frequente: si stima che nei paesi industrializzati circa il 50% dei pazienti non sia aderente alla terapia, con conseguente compromissione delle condizioni cliniche e aumento dei costi dell'assistenza (Burkhart & Sabaté, 2003; Alhewiti, 2014; Losi et al., 2021). A questo fenomeno contribuiscono fattori legati al paziente, caratteristiche del trattamento stesso e aspetti organizzativi del sistema sanitario (Viswanathan et al., 2012).

Negli ultimi sessant'anni, si è assistito a un aumento delle patologie croniche e a un invecchiamento della popolazione che hanno reso inadeguati i modelli di assistenza basati prevalentemente sull'erogazione di cure per condizioni acute. In risposta a questi cambiamenti demografici ed epidemiologici, molti Paesi hanno sviluppato nuove politiche sanitarie per rafforzare le cure primarie, investendo nel ruolo del medico di medicina generale (MMG) (De Belvis et al., 2022).

Gli MMG operano a livello territoriale fornendo cure di primo livello, garantendo una presa in carico complessiva dei pazienti e fungendo da *gatekeeper* verso i successivi livelli di cura. I rapporti di questi professionisti con il Servizio sanitario nazionale sono regolati da contratti stipulati a livello nazionale, regionale e locale. A partire dagli anni Novanta, sono state promosse forme di collaborazione tra MMG, successivamente regolamentate nell'Accordo Collettivo Nazionale (ACN) del 2000, che esplicita le diverse modalità associative e gli incentivi economici per i professionisti coinvolti. In particolare, l'ACN prevede tre tipologie di lavoro in *team*: medicina in associazione semplice (condivisione di linee guida diagnostico-terapeutiche), medicina in rete (gestione comune delle schede sanitarie elettroniche) e medicina di gruppo (sede unica con personale amministrativo e/o infermieristico) (Fattore & Salvatore, 2010; Fantini et al., 2012).

Una revisione della letteratura evidenzia che gli MMG che lavorano in gruppo tendono a prescrivere piani terapeutici più appropriati, grazie alla condivisione di competenze e conoscenze (Damiani et al., 2013). Tuttavia, gli studi sull'impatto del lavoro di gruppo nella gestione delle patologie croniche presentano risultati eterogenei, che potrebbero dipendere dalle patologie considerate e dalle metodologie utilizzate (Visca et al., 2013; Perrone et al., 2015).

Nella gestione delle patologie croniche, la letteratura sottolinea l'importanza dei gruppi multidisciplinari in cui l'integrazione tra medici e altre figure professionali permetta di rispondere in modo più appropriato ai bisogni dei pazienti (Ham, 2010; Avaldi et al., 2015; Obbia et al., 2020). A partire da queste esperienze, alcune regioni italiane hanno sviluppato modelli organizzativi volti a facilitare il lavoro multiprofessionale e l'integrazione tra servizi sanitari e sociali. In particolare, nella regione Emilia-Romagna operano 128 Case della comunità (già "Case della salute") su un totale di oltre 500 a livello nazionale. Queste strutture, accessibili a tutti i cittadini, forniscono assistenza sanitaria, sociosanitaria e sociale in modo integrato e di prossimità. Nelle Case della comunità, lavorano insieme vari professionisti per progettare ed erogare interventi sanitari e sociali, coinvolgendo anche la comunità locale: associazioni di cittadini, pazienti, assistenti familiari e volontari.

Poiché le Case della comunità rappresentano una forma di pratica multiprofessionale, si ipotizza che possano influire positivamente sull'aderenza alla terapia. Tuttavia, l'eterogeneità territoriale negli approcci di cura e nei modelli organizzativi, insieme alla distribuzione non uniforme degli MMG, complica il quadro generale, poiché i medici possono operare all'interno o all'esterno di queste strutture.

Tra le patologie croniche, le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte a livello globale e in Europa, e contribuiscono in modo rilevante alla morbilità. Tra queste, lo

scompenso cardiaco è una condizione cronica e progressiva che rappresenta una delle principali cause di ricovero ospedaliero, soprattutto tra gli anziani (Liu et al., 2024). Nei pazienti con scompenso cardiaco, l'aderenza alla terapia farmacologica raccomandata dalle linee guida si è dimostrata cruciale nel migliorare gli esiti clinici e ridurre le ospedalizzazioni, in particolare nei pazienti più aderenti ai trattamenti (Avaldi et al., 2015; Lenzi et al., 2019).

Lo scopo di questo studio è analizzare la relazione tra i modelli organizzativi in cui operano gli MMG e l'aderenza alla politerapia nei pazienti con scompenso cardiaco, considerata come proxy di buona pratica ed efficacia assistenziale. In particolare, si ipotizza che l'associazionismo medico e la pratica svolta all'interno delle Case della comunità possano migliorare l'aderenza terapeutica dei pazienti.

MATERIALI E METODI

Setting e popolazione

La popolazione in studio comprenderà i residenti nell'Azienda unità sanitaria locale (AUSL) della Romagna dimessi da qualunque ospedale italiano con diagnosi di scompenso cardiaco tra il 1° gennaio 2021 e il 31 dicembre 2023. I pazienti saranno identificati attraverso le diagnosi ICD-9-CM presenti nelle schede di dimissione ospedaliera (SDO) seguendo l'algoritmo di selezione proposto dal Programma nazionale esiti (PNE).

Per ciascun paziente saranno rintracciate le riammissioni per tutte le cause successive all'evento acuto, considerando come singolo "episodio" le riammissioni entro due giorni dalla data di dimissione dal ricovero indice. Come riferimento per l'inizio del follow-up, sarà pertanto considerata la data di dimissione dell'episodio indice, corrispondente con buona approssimazione al momento della presa in carico del paziente da parte della medicina territoriale. Il periodo di follow-up si estenderà fino al 31 marzo 2024 o meno, nel caso di morte prematura, e sarà diversificato per ogni paziente a seconda della data di dimissione.

Saranno applicati i seguenti criteri di esclusione: età inferiore a 18 anni, decesso durante l'episodio indice, e presenza di ricoveri con diagnosi di scompenso cardiaco e/o DRG 127 (insufficienza cardiaca e shock) nei sei anni precedenti il ricovero indice.

Variabili di esposizione

Attraverso operazioni di *data linkage* con l'Anagrafe aziendale dei medici prescrittori saranno estratti i codici identificativi degli MMG dei pazienti. Per ogni MMG saranno recuperate informazioni riguardanti la forma di associazionismo (semplice, rete, gruppo) e l'afferenza a una Casa della comunità. Eventuali cambi di MMG durante il periodo di osservazione saranno registrati sulla banca dati e opportunamente gestiti in fase di analisi.

Misure di esito

I dati di farmaco-utilizzazione provengono dal Flusso dell'assistenza farmaceutica, che comprende sia le prescrizioni farmacologiche territoriali (AFT) sia le erogazioni da parte delle farmacie ospedaliere (FED) rimborsate dal Servizio sanitario nazionale. In base ai codici del Sistema di classificazione anatomico terapeutico chimico (ATC), i farmaci saranno classificati in due categorie distinte: ACE-inibitori/sartani (ATC C09) e betabloccanti (ATC C07).

I farmaci appartenenti alla stessa categoria ATC saranno conteggiati per tutta la durata del follow-up del paziente, e l'aderenza a ciascun gruppo sarà calcolata usando l'indicatore *Proportion of Days Covered* sulla base delle "dosi definite giornaliere" (*Defined Daily Doses*, DDD). La PDC è la percentuale di giorni coperti dal farmaco in un periodo di tempo; tale misura evita i doppi conteggi quando le erogazioni si sovrappongono tra loro o vi sono prescrizioni multiple, non tenendo conto delle situazioni in cui i pazienti si riforniscono del farmaco prima di averne terminato le scorte. Per ciascuna delle due terapie farmacologiche considerate, i pazienti saranno suddivisi a priori in due gruppi sulle base delle PDC: aderenti (PDC \geq 80%) e parzialmente o non aderenti (PDC $<$ 80%) (Lenzi et al., 2015). A questa

seconda categoria appartengono anche i pazienti che non hanno ricevuto alcuna prescrizione nell'arco del follow-up. Saranno considerati aderenti alla politerapia i pazienti con PDC \geq 80% per entrambe le categorie ATC in studio. Saranno conteggiate e rimosse dal denominatore le giornate trascorse dal soggetto in ospedale (Suissa, 2008).

Data la relativa arbitrarietà di questi approcci metodologici, saranno svolte analisi di sensibilità per testare la robustezza dei risultati. Per prima cosa, il PDC sarà sostituito con il *Medication Possession Ratio* (MPR), una misura meno conservativa che somma i giorni in terapia senza rimuovere eventuali sovrapposizioni di prescrizioni multiple. In seconda battuta, i follow-up saranno partizionati in intervalli trimestrali all'interno dei quali saranno conteggiate le effettive giornate coperte da terapia secondo l'uno o l'altro indicatore.

Analisi secondarie prenderanno in considerazione indicatori di processo e di esito alternativi all'aderenza farmacologica, tra cui il numero di ecocardiogrammi, il numero di visite specialistiche (nefrologia, endocrinologia, pneumologia e cardiologia), il numero di accessi in pronto soccorso stratificati per codice, disciplina specialistica ed esito, e il numero di ricoveri ospedalieri stratificati per modalità di accesso.

Confondenti

Oltre al sesso e all'età al momento del ricovero, saranno valutati ulteriori confondenti che potrebbero influenzare l'aderenza farmacologica. Tra questi l'indice di deprivazione della sezione censuaria di residenza, il *Modified-Chronic Disease Score* (M-CDS) (Iommi et al., 2020), precedenti ospedalizzazioni stratificate per disciplina, ed eventuali erogazioni pregresse di ACE-inibitori/sartani e/o betabloccanti. Saranno infine recuperate le caratteristiche demografiche degli MMG di riferimento.

Analisi statistiche

La relazione tra aderenza alle terapie e determinanti organizzativi sarà valutata tramite un'analisi di regressione logistica multilivello. In particolare, per tenere conto della struttura gerarchica dei dati, la regressione sarà articolata su tre livelli: paziente, MMG e nucleo organizzativo di appartenenza dell'MMG. Date le marcate differenze organizzative all'interno dell'AUSL, le variabili di esposizione (associazionismo e afferenza a una Casa della comunità) saranno incluse sia come covariate nella componente fissa del modello, sia come *random slope* nella componente casuale. Sarà inoltre testata l'interazione tra le due variabili per verificare se l'impatto del tipo di associazionismo sull'aderenza alle terapie vari in base all'ubicazione dei gruppi professionali nelle Case della comunità. Per rafforzare l'inferenza causale derivante dalle analisi, i potenziali confondenti saranno utilizzati per calcolare la probabilità di ricadere in una determinata categoria di esposizione tramite algoritmi di *boosting*. Dopo essere stati troncati al 95° percentile per garantire la stabilità dei risultati, i *propensity score* così ottenuti saranno applicati al modello di regressione logistica con il metodo dell'*inverse probability weighting*. I risultati saranno infine presentati in termini di ATE (*Average Treatment Effect*), che esprime l'effetto medio di un'esposizione sull'intera popolazione di riferimento (McCaffrey et al., 2013; Austin & Stuart, 2015).

L'analisi di sensibilità condotta sulle finestre di follow-up trimestrali sarà eseguita utilizzando una regressione binomiale negativa anziché logistica.

BIBLIOGRAFIA

Alhewiti A. Adherence to Long-Term Therapies and Beliefs about Medications. *Int J Family Med.* 2014;2014:479596. doi: 10.1155/2014/479596. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24688792; PMCID: PMC3943193.

Austin PC, Stuart EA. Moving towards best practice when using inverse probability of treatment weighting (IPTW) using the propensity score to estimate causal treatment effects in

observational studies. *Stat Med*. 2015 Dec 10;34(28):3661-79. doi: 10.1002/sim.6607. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26238958; PMCID: PMC4626409.

Avaldi VM, Lenzi J, Castaldini I, Urbinati S, Di Pasquale G, Morini M, Protonotari A, Maggioni AP, Fantini MP. Hospital readmissions of patients with heart failure: the impact of hospital and primary care organizational factors in Northern Italy. *PLoS One*. 2015 May 26;10(5):e0127796. doi: 10.1371/journal.pone.0127796. PMID: 26010223; PMCID: PMC4444393.

Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh*. 2003;35(3):207. PMID: 14562485.

Damiani G, Silvestrini G, Federico B, Cosentino M, Marvulli M, Tirabassi F, Ricciardi W. A systematic review on the effectiveness of group versus single-handed practice. *Health Policy*. 2013 Nov;113(1-2):180-7. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.07.008. Epub 2013 Jul 31. PMID: 23910731.

De Belvis AG, Mereaglia M, Morsella A, Adduci A, Perilli A, Cascini F, Solipaca A, Fattore G, Ricciardi W, Maresso A, Scarpetti G. Italy: Health System Review. *Health Syst Transit*. 2022 Dec;24(4):1-236. PMID: 36951263.

Fantini MP, Compagni A, Rucci P, Mimmi S, Longo F. General practitioners' adherence to evidence-based guidelines: a multilevel analysis. *Health Care Manage Rev*. 2012 Jan-Mar;37(1):67-76. doi: 10.1097/HMR.0b013e31822241cf. PMID: 21712723.

Fattore G, Salvatore D. Network organizations of general practitioners: antecedents of formation and consequences of participation. *BMC Health Serv Res*. 2010 May 11;10:118. doi: 10.1186/1472-6963-10-118. PMID: 20459821; PMCID: PMC2882383.

Ham C. The ten characteristics of the high-performing chronic care system. *Health Econ Policy Law*. 2010 Jan;5(Pt 1):71-90. doi: 10.1017/S1744133109990120. PMID: 19732475.

Iommi M, Rosa S, Fusaroli M, Rucci P, Fantini MP, Poluzzi E. Modified-Chronic Disease Score (M-CDS): Predicting the individual risk of death using drug prescriptions. *PLoS One*. 2020 Oct 16;15(10):e0240899. doi: 10.1371/journal.pone.0240899. PMID: 33064757; PMCID: PMC7567358.

Lenzi J, Avaldi VM, Molinazzi D, Descovich C, Urbinati S, Cappelli V, Fantini MP. Are degree of urbanisation and travel times to healthcare services associated with the processes of care and outcomes of heart failure? A retrospective cohort study based on administrative data. *PLoS One*. 2019 Oct 28;14(10):e0223845. doi: 10.1371/journal.pone.0223845. PMID: 31658280; PMCID: PMC6816546.

Lenzi J, Rucci P, Castaldini I, Protonotari A, Di Pasquale G, Di Martino M, Perrone E, Forti P, Fantini MP. Does age modify the relationship between adherence to secondary prevention medications and mortality after acute myocardial infarction? A nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015 Feb;71(2):243-50. doi: 10.1007/s00228-014-1793-8. Epub 2014 Dec 23. PMID: 25529226.

Liu Z, Li Z, Li X, Yan Y, Liu J, Wang J, Guan J, Xin A, Zhang F, Ouyang W, Wang S, Xia R, Li Y, Shi Y, Xie J, Zhang Y, Pan X. Global trends in heart failure from 1990 to 2019: An age-period-cohort analysis from the Global Burden of Disease study. *ESC Heart Fail*. 2024 Jun 27. doi: 10.1002/ehf2.14915. Epub ahead of print. PMID: 38937863.

Losi S, Berra CCF, Fornengo R, Pitocco D, Biricolti G, Federici MO. The role of patient preferences in adherence to treatment in chronic disease: a narrative review. *Drug Target Insights*. 2021 Nov 8;15:13-20. doi: 10.33393/dti.2021.2342. PMID: 34785884; PMCID: PMC8591552.

McCaffrey DF, Griffin BA, Almirall D, Slaughter ME, Ramchand R, Burgette LF. A tutorial on propensity score estimation for multiple treatments using generalized boosted models. *Stat*

Med. 2013 Aug 30;32(19):3388-414. doi: 10.1002/sim.5753. Epub 2013 Mar 18. PMID: 23508673; PMCID: PMC3710547.

Obbia P, Graham C, Duffy FJR, Gobbens RJJ. Preventing frailty in older people: An exploration of primary care professionals' experiences. *Int J Older People Nurs.* 2020 Jun;15(2):e12297. doi: 10.1111/opn.12297. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31873984.

Perrone E, Lenzi J, Avaldi VM, Castaldini I, Protonotari A, Rucci P, Piccinni C, Morini M, Fantini MP. Determinanti organizzativi e assistenziali dell'aderenza alle terapie di prevenzione secondaria nei pazienti con infarto miocardico acuto [Organisational determinants of adherence to secondary prevention medications after acute myocardial infarction]. *Epidemiol Prev.* 2015 Mar-Apr;39(2):106-14. Italian. PMID: 26036739.

Suissa S. Immeasurable time bias in observational studies of drug effects on mortality. *Am J Epidemiol.* 2008 Aug 1;168(3):329-35. doi: 10.1093/aje/kwn135. Epub 2008 May 30. PMID: 18515793.

Visca M, Donatini A, Gini R, Federico B, Damiani G, Francesconi P, Grilli L, Rampichini C, Lapini G, Zocchetti C, Di Stanislao F, Brambilla A, Moirano F, Bellentani D. Group versus single handed primary care: a performance evaluation of the care delivered to chronic patients by Italian GPs. *Health Policy.* 2013 Nov;113(1-2):188-98. doi: 10.1016/j.healthpol.2013.05.016. Epub 2013 Jun 22. PMID: 23800605.

Viswanathan M, Golin CE, Jones CD, Ashok M, Blalock SJ, Wines RC, Coker-Schwimmer EJ, Rosen DL, Sista P, Lohr KN. Interventions to improve adherence to self-administered medications for chronic diseases in the United States: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012 Dec 4;157(11):785-95. doi: 10.7326/0003-4819-157-11-201212040-00538. PMID: 22964778.

PIANO DI ATTIVITÀ

- 1) Mesi 1-3: Acquisizione dei dati e costruzione della coorte;
- 2) Mesi 4-9: Analisi statistiche;
- 3) Mesi 10-12: Stesura di un articolo scientifico e *submission* a una rivista internazionale.