

Valutazione di un intervento di sanità pubblica: somministrazione diretta del trattamento con Clopidogrel nell'infarto miocardico acuto

Evaluation of a public health programme: direct Clopidogrel administration by cardiology units in acute myocardial infarction

Anna Giulia Pedrazzoli,¹ Daniela Malnis,² Sarah Cattaneo,³ Gianni Rovelli,⁴ Stefano De Servi,⁵ Silvio Klugman,⁶ Maurizio Marzegalli,⁷ Antonio Giampiero Russo¹

¹Osservatorio epidemiologico e registri specializzati, ASL Milano1, Magenta (MI); ²Assistenza specialistica, ASL Milano1, Magenta (MI);

³Assistenza farmaceutica, ASL Milano1, Magenta (MI); ⁴Unità operative di cardiologia, AO Salvini, Garbagnate Milanese (MI);

⁵Unità operative di cardiologia, AO Ospedale Civile di Legnano (MI); ⁶Unità operative di cardiologia, AO Niguarda Ca' Granda, Milano;

⁷Unità operative di cardiologia, AO Ospedale San Carlo Borromeo, Milano

Corrispondenza: Antonio Giampiero Russo; antonio.russo@aslmi1.mi.it

RIASSUNTO

OBIETTIVI: valutare i benefici apportati dalla somministrazione, in pazienti sottoposti a impianto di stent, di pacchetti di terapia personalizzati, dispensati direttamente da unità operative di cardiologia, a confronto con la pratica clinica corrente. **DISEGNO:** studio clinico di confronto in aperto controllato non randomizzato multicentrico, che confronta i pazienti sottoposti a inserzione di stent, afferenti a un gruppo di ospedali in cui è stata introdotta la somministrazione controllata di Clopidogrel da parte del reparto *vs.* un gruppo di ospedali che seguono la pratica corrente (prescrizione su ricetta rossa del medico di medicina generale). **SETTING E PARTECIPANTI:** adottano il nuovo protocollo gli ospedali di Magenta, Legnano e Rho (afferenti alla ASL Milano 1), con 477 pazienti reclutati; il gruppo di controllo è rappresentato dagli ospedali Niguarda e San Carlo (afferenti alla ASL Milano), con 307 pazienti reclutati. Sono inclusi soggetti di età superiore a 40 anni, sottoposti a intervento di angioplastica con stent medicato tra il 01.01.2010 e il 31.03.2011, seguiti per un anno. **PRINCIPALI MISURE DI OUTCOME:** nuovi eventi coronarici, interventi di stent o bypass successivi al primo, morte entro un anno dalla dimissione. **RISULTATI:** le differenze tra i due gruppi sono significative in relazione agli eventi coronarici negli strati di diagnosi alla dimissione più gravi: lo *hazard ratio* (HR) per il gruppo di controllo nei pazienti con STEMI (*ST elevation myocardial infarction*) è pari a 3,32 (IC95% 1,67-6,62), lo HR per pazienti con NSTEMI (*non-ST elevation myocardial infarction*) è 2,44 (IC95% 1,07-5,57). L'adesione a un anno è dell'80% nel gruppo trattato *vs.* 70% nel gruppo di controllo (p-value <0,01). **CONCLUSIONI:** l'applicazione del piano terapeutico, governato dalle cardiologie interventistiche, aumenta l'adesione al trattamento antiaggregante e riduce il rischio di eventi cardiovascolari successivi al posizionamento dello stent. Risulta fondamentale, dunque, un efficiente sistema di governo della fase post-acuta della malattia: la risposta migliore è rappresentata da modelli di integrazione ospedale-territorio che assicurano la presa in carico del paziente.

Parole chiave: eventi coronarici, Clopidogrel, antiaggreganti, outcome cardiovascolare composito

ABSTRACT

OBJECTIVES: to compare the benefit of a personalised outpatient therapy prescribed upon discharge by the cardiology unit to the patients undergoing a percutaneous coronary intervention with drug-eluting stent or bare-metal stent *vs.* the usual practice. **DESIGN:** controlled, multicentre, non-randomized study that enrolled patients who underwent coronary stent implantation and treated in the year after stent implantation with two protocols: the

treatment group received Clopidogrel directly from the cardiology unit at each monitoring visit; the control group received a prescription for outpatient treatment through the standard retail pharmacy channel. **SETTING AND PARTICIPANTS:** the recruited centres adopting the new treatment protocol are Magenta, Legnano, and Rho (ASL Milano1, Magenta – Lombardy Region, Northern Italy), with 477 patients included; the recruited centres following for the standard protocol are Niguarda and San Carlo (ASL Milano), with 307 patients included. We identified all patients aged ≥ 40 years, discharged after coronary stent implantation between January 1st, 2010 and March 31st, 2011, and followed for 1 year. **MAIN OUTCOME MEASURES:** all coronary events, second coronary interventions or deaths in the year after hospital discharge. **RESULTS:** we found differences between the two treatments in relation with coronary events: hazard ratio (HR) for the control group in patients with ST-elevation myocardial infarction (STEMI) is 3.32 (95%CI 1.67-6.62), HR in patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) is 2.44 (95%CI 1.07-5.57). The compliance at 1 year is 80% in the treated group *vs.* 70% in the control group, respectively (p-value <0.01). **CONCLUSIONS:** the application of the therapeutic plan, governed by the interventional cardiology, increases treatment adherence and reduces the risk of cardiovascular events subsequent to the insertion of a stent. It is crucial, therefore, to improve the adherence to dual antiplatelet therapy by using high levels of integration between inpatient and outpatient care to reduce adverse health outcomes during post-surgery phase and to ensure the taking in charge of the patient.

Keywords: coronary events, Clopidogrel, antiplatelet, cardiovascular composite outcome

Cosa si sapeva già

- Numerosi studi hanno mostrato l'esistenza di una stretta associazione tra sospensione prematura della terapia antiaggregante in soggetti sottoposti a procedura di stent successiva a infarto miocardico e prognosi sfavorevole.
- Il problema relativo all'interruzione anticipata del trattamento può essere eliminato mediante un'azione terapeutica personalizzata e sorvegliata.

Cosa si aggiunge di nuovo

- Lo sviluppo di interventi che aumentano la presa in carico ospedaliera dei pazienti dopo infarto miocardico, che prevedono anche l'erogazione diretta dei farmaci antiaggreganti, aumenta l'adesione al farmaco e riduce significativamente il rischio di eventi avversi cardiovascolari successivi all'impianto di stent.

INTRODUZIONE

In letteratura è ormai un dato consolidato che la doppia terapia antiaggregante piastrinica, costituita dall'associazione dell'aspirina con un inibitore P_Y₁₂ (Clopidogrel), successiva all'inserzione di uno stent coronarico nei pazienti con infarto miocardico acuto, riduce la trombosi dello stent e il rischio degli eventi cardiovascolari conseguenti.¹ Le linee guida correnti definiscono che l'assunzione di aspirina a basse dosi debba essere protratta indefinitamente, mentre l'inibitore P_Y₁₂ debba essere somministrato per un anno. Altrettante evidenze mostrano che l'interruzione precoce o una bassa adesione determinano un rischio significativo di trombosi dello stent, evento potenzialmente mortale.

È stato dimostrato che l'adesione al farmaco Clopidogrel è fondamentale per la prevenzione degli eventi avversi dopo un evento miocardico. Nonostante tale terapia non sia in grado di eliminare totalmente il rischio di nuovi eventi, ne diminuisce considerevolmente l'incidenza: è stata valutata una significativa associazione tra interruzione del trattamento con Clopidogrel e nuovo infarto miocardico, con incremento del rischio di morte, in particolare nei primi 90 giorni dall'interruzione.²⁻⁴

Anche a proposito di possibili eventi avversi successivi a intervento con stent la letteratura ha proposto vari modelli volti ad aumentare e mantenere l'adesione al trattamento;^{5,6} Essi vanno dall'*empowerment* del paziente attraverso counselling mirati a strategie di rinforzo mediante contatto del paziente con un operatore sanitario.⁷

Lo studio si inserisce all'interno del piano cardiocerebrovascolare intrapreso da Regione Lombardia nel 2005.⁸ Il progetto aveva come scopo principale la promozione della salute e del ruolo del cittadino mediante il cambiamento degli stili di vita a rischio, in modo da incrementare, innanzitutto, la prevenzione delle malattie cardiocerebrovascolari e, in secondo luogo, la cura e la successiva riabilitazione. Il piano comprende anche azioni di promozione dell'attività di ricerca volte ad acquisire informazioni epidemiologiche rapide (con procedure di campionamento rappresentativo) e dinamiche (ossia ripetute nel tempo), in modo da individuare le aree in cui intervenire e monitorare gli esiti delle procedure diagnostiche e terapeutiche attuate. Questo studio, nello specifico, si propone di analizzare l'introduzione di nuovi piani diagnostici e terapeutici in ambito cardiovascolare, con particolare attenzione alla comparsa di eventi avversi gravi in soggetti sottoposti a un impianto di stent medicato (trombosi, infarto, decesso).

Obiettivo principale dello studio è la valutazione dei benefici apportati dalla somministrazione di pacchetti di terapia personalizzati dispensati direttamente da alcune unità operative (UO) di cardiologia a favore dei pazienti sottoposti all'impianto di stent medicato, confrontandola con i ri-

sultati ottenuti nei pazienti con le medesime caratteristiche trattati in ospedali che sottopongono a trattamento farmacologico mediante la prescrizione del medico di medicina generale (pratica comune). L'ipotesi è che la procedura di erogazione diretta da parte degli ospedali possa portare a una riduzione degli eventi sfavorevoli nei pazienti trattati attraverso un maggiore controllo dell'adesione, raggiunto grazie all'effettuazione di un numero maggiore di controlli rispetto ai pazienti che acquistano Clopidogrel nelle farmacie con la prescrizione del medico di medicina generale.

METODI

Setting e partecipanti

Il lavoro è stato condotto mediante l'utilizzo di uno studio osservazionale (modalità di trattamento nuova *vs.* modalità usuale), controllato, non randomizzato, multicentrico. I centri reclutati sono cinque; di essi tre ospedali insistono sul territorio della ASL Milano1 (Magenta, Legnano, Rho); gli altri due appartengono alla ASL Milano (Niguarda, San Carlo Borromeo). Le unità cardiologiche dei primi tre centri hanno seguito il nuovo protocollo di erogazione del farmaco, dispensando direttamente Clopidogrel ai pazienti lungo l'arco dell'anno successivo alla dimissione dall'ospedale. Ogni paziente è stato convocato dopo 1, 5 e 9 mesi dalla dimissione per una visita di controllo durante la quale, oltre a venire ricordata l'utilità del trattamento farmacologico, gli era consegnata la terapia per il periodo successivo. Presso gli ospedali Niguarda e San Carlo Borromeo è stato, invece, reclutato il gruppo di controllo per il quale la somministrazione di Clopidogrel avveniva mediante l'acquisizione del farmaco – da parte del paziente provvisto di ricetta del medico di medicina generale – direttamente presso le farmacie territoriali. I centri hanno reclutato tutti i soggetti ricoverati, di età superiore ai 40 anni, sottoposti a un intervento di angioplastica con stent medicato tra il 01.01.2010 e il 31.03.2011. Dal gruppo dei pazienti reclutati sono stati esclusi tutti gli individui non eleggibili per il trattamento con Clopidogrel e i non assistiti in una delle due ASL, in considerazione dell'impossibilità di effettuare il follow-up degli eventi sanitari partendo dai flussi sanitari correnti.

Considerando, quindi, questi criteri, tra i 1.008 soggetti reclutati (580 nel gruppo dei trattati e 428 per i controlli) sono stati esclusi:

- 25 dal gruppo dei trattati e 33 da quello di controllo, poiché non eleggibili al trattamento Clopidogrel;
- 78 dal gruppo dei trattati e 88 dal gruppo di controllo, poiché non assistiti da una delle due ASL partecipanti allo studio.

La coorte finale è, dunque, composta da 477 individui

per il gruppo dei trattati e 307 per il gruppo di controllo. Dato che lo studio prevedeva esclusivamente il confronto di diverse modalità di somministrazione del trattamento farmacologico, senza alcuna variazione del dosaggio, in seguito all'evento acuto cardiovascolare, e poiché il gruppo di controllo è rappresentato dal normale comportamento clinico, non è stato ritenuto necessario sottoporre il progetto a un comitato etico.

Misure di outcome

È stato utilizzato un *outcome* composito definito dalla prima occorrenza di uno dei seguenti *outcome* singoli, rilevati nel *database* dei ricoveri regionale:

■ **eventi coronarici**, ossia uno dei possibili eventi che possono verificarsi dopo un impianto di stent, dovuti a una restenosi; i codici ICD-9 degli eventi sono: 410.** (infarto miocardico), 411.** (sindrome post-operatoria, occlusione coronarica acuta senza infarto, ulteriori forme acute e sub acute senza infarto miocardico), 413** (angina);

■ **intervento coronarico**, ovvero un intervento successivo a quello iniziale, con codici ICD-9 delle procedure: 36.01 (impianto di stent medicato), 36.06 (impianto di stent non medicato), 00.66 (angioplastica percutanea coronarica transluminale – PTCA – o atrectomia coronarica), 36.1* (bypass aortocoronarico);

■ **decessi per tutte le cause.**

Al fine di identificare tutti gli eventi che compongono l'*outcome* composito, la coorte è stata analizzata utilizzando il codice fiscale quale chiave di *linkage* con i ricoveri ospedalieri 2010-2013, considerando una finestra temporale di un anno dalla data di dimissione di ogni soggetto reclutato nella coorte. Gli eventi di decesso sono stati identificati, mediante procedure di *record linkage* che utilizzano il codice fiscale, nell'Anagrafe regionale degli assistiti (aggiornata al dicembre 2014) che, essendo sincronizzata con il Ministero dell'economia e delle finanze (MEF), alimentato dalle Anagrafi comunali, rileva tutti i decessi occorsi negli assistiti di Regione Lombardia. Anche per i decessi è stata considerata una finestra temporale di un anno dalla dimissione.

L'adesione al trattamento è stata analizzata utilizzando il flusso delle prescrizioni farmaceutiche territoriali regionali e il File F: sono state, infatti, identificate tutte le prescrizioni relative ai soggetti inclusi nello studio e sono state, pertanto, calcolate le *Daily Defined Dose* (DDD) prescritte per ciascun soggetto nell'anno successivo alla dimissione. Come misura di adesione è stata utilizzata la *Proportion of Days Covered* (PDC) ponendo al numeratore la somma dei giorni coperti dalle prescrizioni, al denominatore la somma dei giorni in cui ciascun soggetto è stato seguito o fino al decesso.

Metodi statistici

La distribuzione nei due gruppi di trattamento delle caratteristiche demografiche e di malattia per l'inclusione nello studio è stata analizzata mediante il test effettuato con il metodo di Fisher.

Il tempo all'evento composito tra i due gruppi di trattamento è stato calcolato come numero di giorni tra la dimissione e il primo evento verificatosi tra uno cardiovascolare, una procedura cardiovascolare specifica oppure la morte. I pazienti senza alcun evento sono stati censurati a 365 giorni dalla dimissione. Sono stati anche analizzati gli *outcome* singoli.

La stima di Kaplan-Meier della probabilità cumulativa dell'evento composito per ciascun gruppo dei trattati è stata utilizzata per produrre un grafico. Il confronto tra i due gruppi è stato effettuato mediante il calcolo del *log-rank test*. La proporzionalità degli *hazard* è stata verificata mediante il *log-log survival plot*. Essendo rispettato l'assunto di proporzionalità anche per le analisi stratificate, è stato utilizzato il modello di Cox per stimare l'*hazard ratio* (HR) e il corrispondente intervallo di confidenza al 95% (IC95%) utilizzando come confondenti il trattamento come fattore e inserendo l'età, il genere, la diagnosi alla dimissione, il numero di stent impiantati, il numero di vasi occlusi, la pregressa effettuazione di una PTCA, il pregresso bypass aortocoronarico, la coesistenza di diabete e/o insufficienza renale cronica.

Le analisi sono state eseguite con il software statistico SAS®, versione 9.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA).

RISULTATI

In tabella 1 è riportata la distribuzione delle caratteristiche sociodemografiche e della condizione clinica dei pazienti per i due gruppi di trattamento all'inclusione nello studio. Mentre i due gruppi non differiscono per le variabili demografiche (genere e classi d'età), emergono, invece, differenze significative in relazione alla situazione clinica. È presente, infatti, una minor proporzione di pazienti con diagnosi alla dimissione di STEMI e NSTEMI nel gruppo di controllo, rispettivamente il 19,5% e il 17,9%, contro il 30,2% e il 23,7% nei trattati. Analogamente, differisce la proporzione di pazienti con pregressa PTCA: il 32,9% nel gruppo di controllo rispetto al 20,3% nei trattati. Non emergono differenze significative per numero di stent impiantati, pregresso bypass coronarico (CABG) e diagnosi di diabete; tuttavia, il gruppo dei trattati risulta avere una proporzione minore di soggetti con insufficienza renale cronica (7,5% *vs.* 13,4%).

L'adesione prescrittiva a 6 mesi è del 72% nei controlli *vs.* 89% nei trattati ($p < 0,01$), mentre a 1 anno è del 70% nei controlli *vs.* 80% nei trattati ($p < 0,01$). Sempre a un anno,

	TOTALE (n. 784)	GRUPPO DI CONTROLLO	GRUPPO DEI TRATTATI	P-VALUE*
	n. (%)	n. (%)	n. (%)	
GENERE				
Uomini	601 (76,7)	242 (78,8)	359 (75,3)	0,2
Donne	183 (23,3)	64 (21,2)	118 (24,7)	
CLASSE DI ETÀ				
40-50	63 (8,0)	22 (7,2)	41 (8,6)	0,6
50-59	177 (22,6)	76 (24,7)	101 (21,2)	
60-69	252 (32,2)	102 (33,2)	150 (31,4)	
70-79	236 (30,1)	88 (28,7)	148 (31,0)	
80+	56 (7,1)	19 (6,2)	37 (7,8)	
NUMERO STENT IMPIANTATI				
Singolo	415 (52,9)	148 (48,2)	267 (56)	0,1
Multipli	350 (44,7)	150 (48,9)	200 (41,9)	
Nessuno	19 (2,4)	9 (2,9)	10 (2,1)	
PREGRESSA PTCA				
No	586 (74,7)	206 (67,1)	380 (79,7)	<0,001
Sì	198 (25,3)	101 (32,9)	97 (20,3)	
PREGRESSO CABG				
No	724 (92,3)	277 (90,2)	447 (93,7)	0,09
Sì	60 (7,7)	30 (9,8)	30 (6,3)	
DIABETE				
DM ID	44 (5,6)	23 (7,5)	21 (4,4)	0,1
DM NI	166 (21,2)	70 (22,8)	96 (20,1)	
No	526 (67,1)	200 (65,2)	326 (68,4)	
Mancante	48 (6,1)	14 (4,5)	34 (7,1)	
GASTROPATIA				
No	748 (95,4)	284 (92,5)	464 (97,3)	0,002
Sì	36 (4,6)	23 (7,5)	13 (2,7)	
INSUFFICIENZA RENALE CRONICA				
No	697 (88,9)	284 (92,5)	413 (86,6)	0,01
Sì	87 (11,1)	23 (7,5)	64 (13,4)	
DIAGNOSI ALLA DIMISSIONE				
STEMI	204 (26,0)	60 (19,5)	144 (30,2)	<0,001
NSTEMI	168 (21,4)	55 (17,9)	113 (23,7)	
Angina instabile	191 (24,4)	89 (29)	102 (21,4)	
Angina stabile	152 (19,4)	65 (21,2)	87 (18,2%)	
Comp./ischemia silente	42 (5,3)	25 (8,1)	17 (3,6)	
Altro	2 (0,3)	2 (0,7)	–	
Mancante	25 (3,2)	11 (3,6)	14 (2,9)	
CORONAROPATIA#				
Monovasale	311 (39,7)	96 (31,3)	215 (45,1)	<0,001
Bivasale	256 (32,6)	97 (31,6)	159 (33,3)	
Trivasale	192 (24,5)	108 (35,2)	84 (17,6)	
Mancante	25 (3,2)	6 (1,9)	19 (4,0)	

* Test esatto di Fisher / Exact Fisher Test

Indica il numero di coronarie interessate; monovasale = una coronaria; bivasale = due coronarie; trivasale = tre coronarie / Number of coronaries interested (one, two or three)

PTCA: angioplastica coronarica transluminale percutanea / percutaneous transluminal coronary angioplasty

CABG: intervento di bypass / Coronary Artery Bypass Graft

DM ID: diabete mellito insulino-dipendente (Tipo I) / Insulin-dependent diabetes mellitus (Type I)

DM NI: diabete mellito non insulino-dipendente (Tipo II) / Non-insulin-dependent diabetes mellitus (Type II)

Tabella 1. Caratteristiche della popolazione, per gruppo di trattamento.
Table 1. Baseline characteristics, by treatment.

22 pazienti sono stati persi al follow-up (di cui 20 per decesso, 2 perché emigrati). La durata media del follow-up è di 361 giorni nel gruppo di controllo e di 358 giorni nel gruppo dei trattati; la durata mediana è di 365 giorni per entrambi i gruppi.

Durante il follow-up sono stati osservati 247 eventi totali (tabella 2): 115 nel gruppo di controllo e 132 nel gruppo dei trattati. In particolare, 130 soggetti (16,58%) sono stati ricoverati a causa di un evento coronarico e 97 soggetti (12,37%) sono stati sottoposti a una procedura successiva; i decessi complessivi sono 20 (2,55%).

La figura 1 riporta le stime non parametriche delle curve di incidenza cumulativa relative all'outcome composito, mentre in figura 2 sono presentate le curve strato-specifiche.

	CONTROLLI/ TRATTATI (n. 115/132)	HR GREZZO (IC95%)	HR AGGIUSTATO* (IC95%)
EVENTO CORONARICO			
STEMI	22/19	3,43 (1,85-6,34)	3,32 (1,67-6,62)**
NSTEMI	16/14	2,72 (1,33-5,57)	2,44 (1,07-5,57)**
Angina instabile	14/13	1,26 (0,59-2,68)	1,26 (0,52-3,06)
Angina stabile	17/10	2,08 (0,95-4,54)	1,34 (0,52-3,47)
Mancante	2/3		
Totale	71/59	2,05 (1,45-2,90)	1,83 (1,26-2,67)**
INTERVENTO CORONARICO			
STEMI	9/22	0,94 (0,43-2,03)	0,60 (0,25-1,42)
NSTEMI	7/18	0,78 (0,32-1,86)	0,61 (0,24-1,58)
Angina instabile	11/12	1,04 (0,46-2,35)	1,25 (0,48-3,24)
Angina stabile	8/8	1,18 (0,44-3,13)	0,81 (0,22-2,98)
Mancante	1/1		
Totale	36/61	0,90 (0,60-1,36)	0,74 (0,48-1,15)
DECESSI PER CAUSE CARDIOVASCOLARI			
STEMI	2/5	1,20 (0,23-6,17)	4,45 (0,24-81,4)
NSTEMI	3/5	1,37 (0,33-5,73)	0,58 (0,08-4,47)
Angina instabile	1/2	0,57 (0,05-6,29)	0,34 (0,01-17,7)
Angina stabile	1/0		
Mancante	1/0		
Totale	8/12	1,11 (0,45-2,72)	1,34 (0,48-3,77)
OUTCOME COMPOSITO			
STEMI	26/30	2,50 (1,48-4,24)	2,34 (1,30-4,21)**
NSTEMI	19/24	1,82 (0,99-3,32)	1,66 (0,83-3,30)
Angina instabile	18/19	1,09 (0,57-2,08)	1,16 (0,55-2,45)
Angina stabile	20/12	2,05 (1,00-4,20)	1,49 (0,60-3,69)
Mancante	3/3		
Totale	86/88	1,63 (1,21-2,20)	1,46 (1,06-2,02)**

* Categoria di riferimento: trattati. Modello aggiustato per età, genere, stent impiantati, numero di vasi occlusi, pregressa PTCA, pregresso bypass aortocoronarico, coesistenza di diabete e/o insufficienza renale cronica. Il totale è aggiustato anche per diagnosi alla dimissione / Reference category: Treated group. Model including terms for age, gender, number of stent, number of occluded vessels, previous PTCA, previous CABG, presence of diabetes and/or chronic renal insufficiency. In the "Total" the model includes also diagnosis

** Statisticamente significativo, $p < 0,05$ / Statistically significant, $p < 0,05$

Tabella 2. Distribuzione degli eventi per diagnosi e per outcome con relativi Hazard Ratio (HR) e intervalli di confidenza (IC95%) stimati mediante modelli di Cox.
Table 2. Distribution of events by diagnosis and outcome and corresponding Hazard Ratios (HR) and 95% Confidence Intervals (95%CI) estimates from Cox models.

che per l'outcome composito. La tabella 2 riporta le stime degli HR grezzi e aggiustati con i relativi intervalli di confidenza per gli outcome singoli e per l'outcome composito. Gli outcome singoli si distribuiscono in maniera differente nelle due coorti: per quanto riguarda gli eventi coronarici totali, si osserva una differenza significativa nella distribuzione dei fallimenti nei due gruppi, con una percentuale maggiore di eventi nel gruppo di controllo: 12,37% di eventi nel gruppo dei trattati contro il 23,13% dei controlli (HR aggiustato: 1,83; IC95% 1,26-2,67). L'analisi strato-specifica mostra una differenza statisticamente significativa tra i due regimi di trattamento nei soggetti con diagnosi di STEMI e NSTEMI. Infatti, i controlli mostrano eccessi significativi di oltre 3 volte di eventi coronarici nell'anno successivo all'inserzione dello stent nei gruppi STEMI (HR aggiustato: 3,32; IC95% 1,67-6,62) e di oltre 2 volte nel gruppo con diagnosi di NSTEMI (HR aggiustato: 2,44; IC95% 1,07-5,57). La ridotta dimensione campionaria degli altri due strati, rappresentati dai pazienti con angina stabile e instabile, fanno sì che non sia evidenziabile una differenza significativa, sebbene la forma della curva dell'incidenza cumulativa nei pazienti con angina stabile sia la stessa della STEMI-NSTEMI.

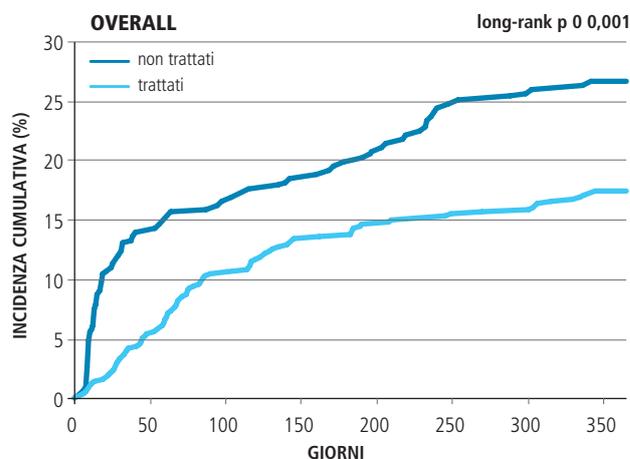


Figura 1. Confronto dell'incidenza cumulativa dell'outcome composito nell'anno successivo all'inclusione nello studio.

Figure 1. Kaplan-Meier Cumulative Incidence Curves of composite outcome in the first year of follow-up.

Contrariamente, l'outcome interventi coronarici sembra svilupparsi in misura maggiore nei trattati (12,79% vs. 11,73%), ma tale differenza non risulta significativa (HR aggiustato: 0,74; IC95% 0,48-1,15).

Infine, i decessi per cause cardiovascolari non mostrano

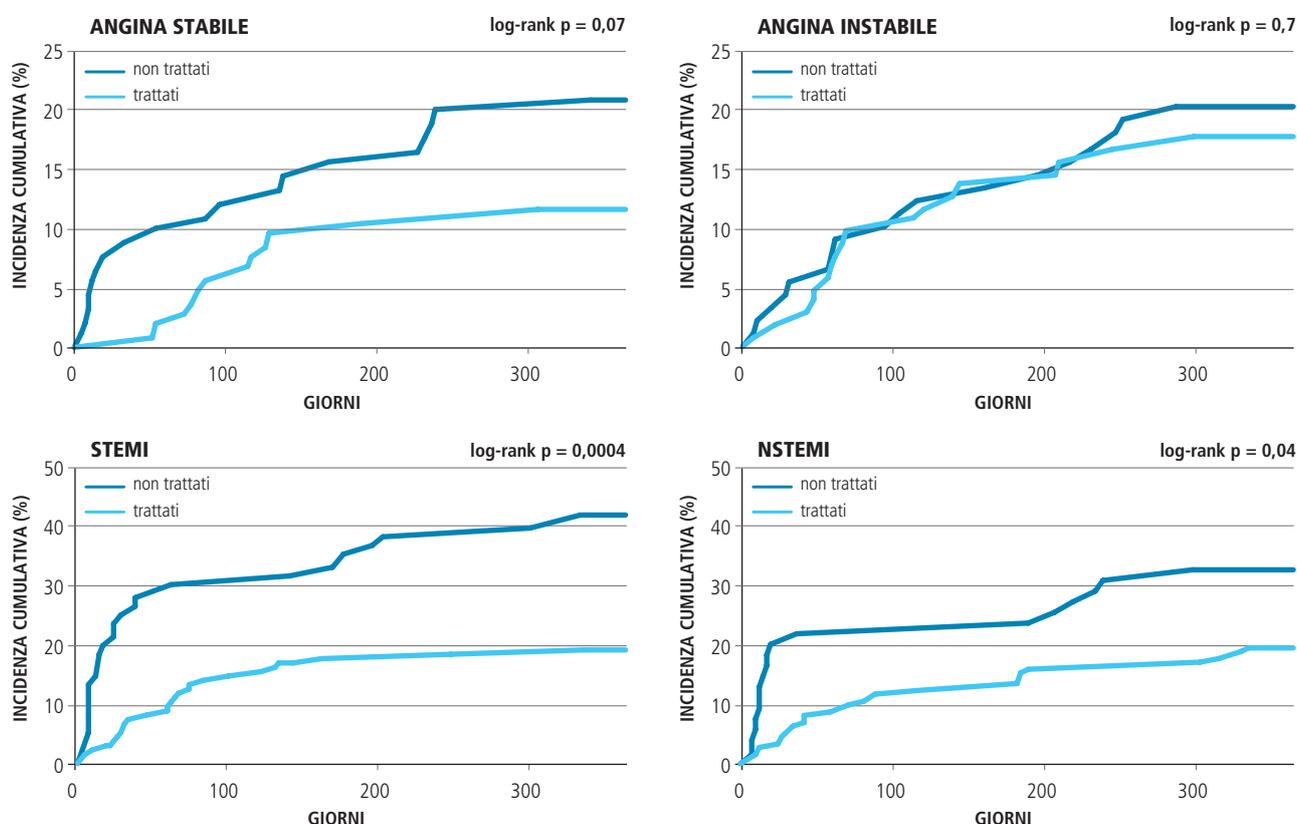


Figura 2. Incidenza cumulativa dell'outcome composito stratificato per diagnosi principale alla dimissione.

Figure 2. Kaplan-Meier Cumulative Incidence Curves of composite outcome stratified according to diagnosis at discharge.

differenze significative nei due gruppi, riportando, invece, differenze tra la stima dell'HR grezzo rispetto a quello aggiustato dovute alla ridotta numerosità degli eventi.

L'*outcome* composito riporta 88 soggetti nel gruppo dei trattati, 86 nel gruppo di controllo. Il confronto delle probabilità cumulative dell'*outcome* composito tra i due gruppi (figura 1 e tabella 2) mette in luce una differenza significativa (*log-rank test*, p -value = 0,001) con un HR aggiustato per i fattori confondenti pari a 1,46 (IC95% 1,06-2,02). L'analisi stratificata ripropone una differenza significativa solo per il gruppo STEMI (HR aggiustato: 2,34; IC95% 1,30-4,21).

DISCUSSIONE

I risultati ottenuti mostrano un effetto protettivo del piano terapeutico che garantisce una migliore adesione al trattamento, soprattutto nei pazienti in situazioni più gravi (STEMI e NSTEMI), rispetto all'*outcome* composito e agli eventi coronarici: infatti, nei gruppi con diagnosi di STEMI e NSTEMI i pazienti senza somministrazione controllata rischiano fino a 3 volte in più rispetto ai pazienti seguiti con il nuovo piano terapeutico. L'evidenza, inoltre, che a 6 mesi i pazienti nel gruppo dei trattati hanno un'adesione prescrittiva dell'89%, confrontata con il 72% del gruppo di controllo, rappresenta un importante risultato dello studio, anche se a un anno la differenza tra i due gruppi si dimezza.

Tale risultato è in linea con gli studi effettuati sull'adesione e la discontinuità dell'assunzione del farmaco Clopidogrel in pazienti con stent medicato, in cui viene dimostrato che l'interruzione dell'assunzione di Clopidogrel comporta un aumento di eventi avversi dopo l'impianto di stent. Boggon et al.³ hanno riportato un'associazione significativa tra interruzione prematura (entro 12 mesi) della terapia con Clopidogrel e insorgenza di eventi avversi gravi (morte e infarto miocardico), riportando un HR aggiustato pari a 2,62 (IC95% 2,17-3,17). Un altro studio⁹ dimostra che la discontinuità nell'assunzione di Clopidogrel dopo 7-8 mesi dall'intervento porta a un importante aumento di eventi avversi, tanto da ridurre il beneficio che si dovrebbe ottenere dagli stent medicati (DES) rispetto a quelli metallici (BMS). In tale studio, infatti, il numero di eventi avversi dopo l'interruzione di tale trattamento in pazienti con DES risulta essere 4,9% *vs.* 1,3% per gli stent metallici.

Allo stesso modo, è stata recentemente valutata una modalità di sorveglianza terapeutica telefonica.¹⁰ È stato sottolineato che l'adesione alla terapia antiaggregante aumenta in modo considerevole se, durante l'anno successivo all'impianto di stent, i pazienti vengono costantemente contattati telefonicamente per ricordare i benefici e le mo-

dalità di assunzione del farmaco: per il gruppo sottoposto a rinforzo telefonico, l'adesione mediana alla terapia antiaggregante a un anno dall'intervento è stata del 99% *vs.* il 91% del gruppo di controllo. Andando a confrontare i singoli trattamenti si è visto che per Clopidogrel nei primi sei mesi è stato registrato un tasso di persistenza mediano alla terapia del 90% nel gruppo supportato dalla chiamata telefonica, contro il 67% del gruppo di controllo, mentre considerando un follow-up di un anno i tassi di persistenza mediani scendono, rispettivamente, all'87% e al 43%. Lo studio che viene proposto in questo articolo presenta alcuni limiti. Il principale è rappresentato dal disegno non randomizzato che inficia parte dei risultati, anche se il *bias* di selezione agisce includendo casi a peggiore prognosi nel gruppo dei trattati rispetto a quello di controllo e, quindi, agisce in senso conservativo. L'analisi stratificata dovrebbe ridurre tale problema permettendo un confronto dei due regimi di trattamento all'interno di una categoria diagnostica più omogenea. Il disegno sperimentale randomizzato sarebbe stato possibile se l'acquisto del farmaco (che nel momento in cui è stato condotto lo studio era ancora sotto brevetto) fosse stato effettuato da parte di tutte le ASL di competenza degli ospedali inclusi (distribuzione diretta della ASL). Questo è stato possibile solo per una delle due ASL, perciò al momento dell'avvio dello studio è stato possibile effettuare il solo disegno non randomizzato, avendo come unica cautela l'inclusione di tutti i soggetti con procedura di stent transitati dal reparto nel periodo dello studio. Non ci sono, invece, sostanziali ipotesi di *bias* di selezione legati alle strutture di riferimento che sono tutte inserite nella rete dell'emergenza-urgenza e sono dotate di emodinamiche con volumi maggiori di 250 procedure/anno. Il disegno osservazionale, che include tutta la popolazione target, costituisce il punto di forza dello studio; così come l'utilizzo estensivo di procedure di *record linkage*, che rende il follow-up degli eventi completo e confrontabile tra i due regimi di trattamento.

Il modello di analisi sviluppato presenta elementi di interesse per l'epidemiologo clinico che, forse, permettono di considerare con occhio più benevolo i *bias* di un disegno non randomizzato in un momento storico in cui i trial clinici sono meno facili da condurre, mentre, aumentando l'accesso alle fonti informative sanitarie correnti, aumentano i *real life studies*. L'integrazione di dati clinici, che possono anche rappresentare differenti modelli di presa in carico del paziente e il confronto con la pratica usuale, con i dati dei flussi amministrativi, dove ormai vengono letti gli esiti dei trattamenti (basti pensare al Programma nazionale esiti), è una nuova sfida per l'epidemiologia clinica e per la sanità pubblica. Inoltre, la possibilità che tali progetti diventino oggetto di finanziamenti regionali, finaliz-

zati da un lato alla riduzione della spesa (con la promozione di politiche di acquisto diretto dei farmaci da parte delle ASL che riescono a ottenere sconti molto rilevanti) e dall'altro alla riduzione degli esiti sfavorevoli di trattamenti diffusi nella popolazione generale, deve indurre l'epidemiologia a esplorare nuove possibilità di disegno di studio. A ciò si affiancherebbe anche il vantaggio di poter derivare informazioni per promuovere nuovi modelli e favorire processi di integrazione ospedale-territorio, processi che per troppo tempo sono stati trascurati da una sanità che ha considerato gli ospedali come il fulcro del sistema, e le costose sperimentazioni cliniche controllate (in cui vengono spesso operate importanti selezioni all'inclusione dei pazienti negli studi) l'unica fonte da cui derivare evidenze per l'introduzione di nuovi farmaci/modelli.

CONCLUSIONI

L'applicazione di un nuovo piano terapeutico, che utilizza la contemporanea somministrazione di tecniche di rinforzo con la verifica della somministrazione del farmaco al paziente, sembra portare a una diminuzione degli eventi avversi a seguito di un impianto di stent, soprattutto nei pazienti più gravi, grazie a un maggiore controllo dell'a-

desione al trattamento. Con l'attuale uscita dal brevetto di Clopidogrel dovrebbero essere implementati programmi di incremento dell'adesione alla doppia terapia antiaggregante in considerazione degli evidenti benefici e dei modesti rischi del trattamento protratto nel tempo. Ulteriori importanti ambiti di studio sono la durata del trattamento (6 o 12 mesi) e l'utilizzo di altri farmaci nei pazienti resistenti al trattamento con Clopidogrel. Più in generale, rimane cruciale, dal punto di vista della sanità pubblica, il mantenimento dell'adesione ai trattamenti cronici (diabete, ipertensione), che costituisce uno degli obiettivi più importanti per ridurre gli esiti del mancato trattamento. Devono, quindi, essere sviluppati strumenti che garantiscano un aumento dell'adesione ai trattamenti attraverso l'integrazione tra ASL, erogatori e medici di medicina generale, e mediante lo sviluppo di progetti che agiscano incrementando l'*empowerment* del paziente.

Conflitti di interesse dichiarati: nessuno.

Finanziamenti: il progetto è stato oggetto di un finanziamento nell'ambito dei progetti in campo cardiocerebrovascolare presentati dalle ASL lombarde «Implementazione dell'aderenza alla terapia nei pazienti con impianto di stent medicato quale strumento di prevenzione degli eventi trombotici» (Decreto n. 9941 del 05.10.2009).

BIBLIOGRAFIA

1. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* 1996;348(9038):1329-39.
2. Mette C, Nielsen LH, Lindhardsen J et al. Clopidogrel discontinuation after myocardial infarction and risk of thrombosis: a nationwide cohort study. *Eur Heart J* 2012;33(20):2527-34.
3. Boggon R, van Staa TP, Timmis A et al. Clopidogrel discontinuation after acute coronary syndromes: frequency, predictors and associations with death and myocardial infarction – a hospital registry-primary care linked cohort (MINAP-GPRD). *Eur Heart J* 2011;32(19):2376-86.
4. Ho PM, Tsai TT, Wang TY et al. Adverse events after stopping Clopidogrel in post-acute coronary syndrome patients: insights from a large integrated healthcare delivery system. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3(3):303-8.
5. Harmon G, Lefante J, Krousel-Wood M. Overcoming barriers: the role of providers in improving patient adherence to antihypertensive medications. *Curr Opin Cardiol* 2006;21(4):310-5.
6. Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *MedGenMed* 2005;7(1):4.
7. Quilici J, Fugon L, Beguin S et al. Effect of motivational mobile phone short message service on aspirin adherence after coronary stenting for acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2013;168(1):568-9.
8. Regione Lombardia. *Determinazioni inerenti il piano regionale della prevenzione attiva, ai sensi dell'intesa fra il governo, le regioni e le province autonome del 23.3.2005. Secondo adempimento.* Deliberazione n. VIII/1534 del 22.12.2005.
9. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Buser PT et al. Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 2006;48(12):2584-91.
10. Rinfred S, Rodés-Cabau J, Bagur R et al. Telephone contact to improve adherence to dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation. *Heart* 2013; 99(8):562-9.