

Caratterizzazione e modalità di trattamento, dei soggetti con prescrizione di antiaggreganti piastrinici: studio di coorte in Medicina Generale

Alessandro Filippi, Cosetta Bianchi*, Paolo Montanari*, Emiliano Sessa**, Giampiero Mazzaglia**

Società Italiana di Medicina Generale, Firenze; * Bayer HealthCare, Milano; ** Health Search, SIMG, Firenze

Introduzione

Le malattie cardiovascolari, incluso l'ictus cerebrale, rappresentano la principale causa di morte e disabilità nei paesi occidentali¹. Pertanto, nel corso degli ultimi decenni, si è avviata la necessità di sviluppare degli strumenti di predizione del rischio cardiovascolare globale: l'obiettivo è quello di identificare e trattare farmacologicamente i soggetti più a rischio e ridurre, di conseguenza, l'incidenza di tali patologie nella popolazione generale. Quasi tutti gli algoritmi di predizione del rischio includono nel modello di valutazione i seguenti fattori: età, sesso, fumo di sigarette, pressione arteriosa, livelli di colesterolo².

A tal proposito, esistono ormai diverse evidenze scientifiche provenienti da studi clinici randomizzati e da meta-analisi che sostengono gli effetti benefici dell'aspirina, sia nei pazienti ad alto rischio non affetti da alcuna patologia cardiovascolare pregressa (prevenzione primaria), sia nei pazienti affetti da malattie cardiovascolari maggiori (prevenzione secondaria)³. Le linee guida più recenti individuano pertanto come soggetti eleggibili al trattamento con aspirina tutti i pazienti diabetici di età maggiore di 40 anni o che hanno almeno un fattore di rischio cardiovascolare, nonché tutti pazienti di età maggiore di 55 anni nei maschi e 65 anni nelle femmine ad alto rischio, anche in assenza di diabete o pregressi eventi cardiovascolari^{4,5}. In tali in casi infatti i benefici del trattamento sembrano essere superiori al potenziale rischio di sanguinamento gastrointestinale che è presente nei soggetti trattati con tali farmaci.

Recentemente sono emerse diverse evidenze scientifiche di un potenziale effetto benefico dell'associazione tra aspirina e clopidogrel vs. la terapia con una delle due molecole, sia nella prevenzione della sindrome coronarica acuta, che nella prevenzione dell'ictus cerebrale. Tuttavia, ad oggi, il parere sull'effetto benefico di tale combinazione sembra piuttosto discordante, mentre tutti concordano circa la necessità di ulteriori evidenze a supporto di tale ipotesi^{6,7}.

Obiettivo di questa analisi è stato pertanto la valutazione del trend prescrittivo di cardioaspirina ed il suo utilizzo in coorti selezionate di pazienti con indicazione clinica al trattamento. Inoltre, abbiamo valutato i potenziali fattori che predicano l'uso di cardioaspirina o della combinazione con clopidogrel in una popolazione di pazienti afferenti agli ambulatori di Medicina Generale.

Metodi

Fonte dati

Per tale studio sono stati selezionati 400 medici di medicina generale (MMG) che fanno confluire le informazioni contenute nei propri archivi al database *Health Search-Thales* (HSD). Il database contiene informazioni demografiche, cliniche (es.: diagnosi, indagini di laboratorio, ricoveri ospedalieri, mortalità), terapie, dati di prevenzione (es.: pressione arteriosa, fumo, indice di massa corporea [BMI], fattori di rischio). Esso viene periodicamente sottoposto a controlli di qualità per valutare la validità dell'informazione in esso contenuta. Diagnosi e terapie sono classificate in accordo alla Classificazione Internazionale delle Patologie, 9ª revisione (ICD-9 C.M.) ed alla Classificazione ATC (Anatomo-Terapeutico-Chimica) rispettivamente. La potenzialità dell'HSD per condurre studi epidemiologici è stata dimostrata dalle diverse pubblicazioni nel campo della cardiologia e della prescrizione di farmaci cardiovascolari^{8,9}.

Selezione dei pazienti

Per tale studio, è stata inizialmente selezionata una popolazione di riferimento di soggetti di età > 18 anni con almeno un anno di storia clinica registrata al momento dell'ingresso nello studio (1° gennaio 2005-31 dicembre 2005) ed un anno di follow-up nel periodo successivo. Da questa popolazione, sono stati identificati tutti coloro che nel periodo dello studio avevano ricevuto almeno una prescrizione di cardioaspirina, clopidogrel o entrambi. Per la coorte di soggetti in trattamento con antiaggreganti piastrinici (AP) la data della prima prescrizione nel periodo di osservazione ha rappresentato la data indice valida ai fini della caratterizzazione clinica del paziente. Per tutti gli altri soggetti la data indice è rappresentata dal 31 dicembre 2005.

Caratterizzazione e valutazione di eleggibilità

Per la caratterizzazione demografica e clinica sono state considerate le seguenti covariate: età, sesso, area geografica, patologie controindicate (malattie emorragiche, ulcera peptica, asma, insufficienza renale cronica), indicazioni al trattamento come il diabete mellito, le malattie cerebrovascolari e le malattie ischemiche cardiache, altre patologie concomitanti, prescrizioni concomitanti, BMI, fumo e familiarità per malattie cardiovascolari, diabete e disli-

pidemia. Alla luce di tale caratterizzazione è stato possibile definire dei criteri di eleggibilità al trattamento con cardioaspirina:

- prevenzione primaria: 1) pazienti diabetici di età > 40 anni e uno o più fattori di rischio; 2) pazienti non diabetici (maschi > 55 anni/femmine > 65 anni) con 2 o più fattori di rischio;
- prevenzione secondaria: angina/infarto miocardico (IMA), attacco ischemico transitorio (TIA)/ictus.

Sono stati considerati i seguenti fattori di rischio: 1) fumo; 2) ipertensione; 3) obesità; 4) dislipidemia; 5) familiarità per malattie cardiovascolari.

Analisi statistica

Tutti i risultati sono stati analizzati mediante statistica descrittiva per variabili categoriche e per variabili continue. L'uso di AP vs. il non uso, nonché l'uso dell'associazione cardioaspirina + clopidogrel vs. la sola cardioaspirina è stata valutata anche attraverso dei modelli di regressione logistica multivariata con l'obiettivo di identificare tutti i possibili fattori che inducono il MMG, indipendentemente da altre variabili, a prescrivere cardioaspirina o l'associazione con clopidogrel. L'identificazione delle covariate è stata condotta attraverso un approccio *stepwise* dove solo le covariate che hanno mostrato significatività statistica ($p < 0,05$) all'analisi univariata sono state incluse nel modello finale.

Risultati

Nel corso del 2005 un totale di 83,7/1000 pazienti è risultato in trattamento con cardioaspirina, di cui 88,4/1000 negli uomini e 79,5/1000 nelle donne. L'uso è stato correlato positivamente all'aumento dell'età. Infatti, a fronte di una stima di 2,9/1000 nella fascia di età 19-29 anni si è raggiunto un picco di 277/1000 pazienti negli ultra 75enni (Fig. 1).

La Tabella I descrive l'uso di cardioaspirina in prevenzione primaria e secondaria. Complessivamente, solo il 24,9% dei pazienti diabetici di età > 40 anni è risultato in trattamento con cardioaspirina e soltanto il 28% dei pazienti diabetici di età > 40 anni con almeno un fattore di rischio. Tale proporzione è aumentata progressivamente all'aumentare del numero di fattori di rischio, dal 14,0% nei pazienti senza alcun fattore di rischio fino al 51,1% nei pazienti con 5 o più fattori di rischio. Il dato è risultato sensibilmente più basso nei pazienti non affetti da diabete. In questa coorte la prevalenza d'uso

ha raggiunto complessivamente la quota di 13,2% dei pazienti; da tali dati si evince un evidente sottoutilizzo di cardioaspirina in pazienti eleggibili (solo il 17,7% dei pazienti con uno o più fattori di rischio e soltanto il 23% con 2 o più fattori di rischio) accanto ad un uso inappropriato nel 7,8% non diabetici senza alcun fattore di rischio. In prevenzione secondaria la prevalenza d'uso di cardioaspirina è risultata maggiore al 50% sia per la malattia coronarica (56%) che per quella cerebrovascolare (52,8%).

La Tabella II descrive i principali fattori demografici e clinici associati all'uso di cardioaspirina ed all'aggiunta del clopidogrel nei pazienti in trattamento con cardioaspirina. L'età è risultata positivamente associata all'uso di cardioaspirina, mentre una relazione inversa statisticamente significativa è stata riscontrata per l'aggiunta del clopidogrel. In genere, è da sottolineare un comportamento tendenzialmente appropriato dei MMG alla luce della riduzione del "rischio" di trattamento in presenza di patologie controindicate come l'emorragia gastrointestinale (OR: 0,61; 95% IC: 0,54-0,69), l'ictus emorragico (OR: 0,70; IC 95%: 0,56-0,86) e l'ulcera peptica (OR: 0,46; IC 95%: 0,43-0,50), in confronto all'assenza di tali patologia. Contestualmente, si può rilevare un aumento della probabilità di uso di cardioaspirina in pazienti con malattie cardiovascolari pregresse. Per le malattie coronariche si è stimata la probabilità maggiore di utilizzo, rispetto ai pazienti non affetti da tale patologia, sia per quanto riguarda la cardioaspirina (OR: 3,50; 95% IC: 3,37-3,65), sia per quanto riguarda l'aggiunta con clopidogrel (OR: 5,46; 95% IC: 4,61-6,46). Infine, è da sottolineare l'aumento della probabilità di utilizzo di cardioaspirina all'aumentare del numero di molecole concomitanti assunte dal paziente. In genere, questa variabile può rappresentare un valido indice di severità complessiva del paziente.

Conclusioni

I risultati della presente analisi indicano che per pazienti con indicazione "assoluta e forte", ovvero con patologie cardiovascolari pregresse, la sotto-prescrizione, anche quando corretta da controindicazioni forti, risulta importante e nell'ordine di almeno il 30% dei pazienti. Il fenomeno più rilevante per la mancata prescrizione dovrebbe essere rappresentato dall'interruzione della terapia, a sua volta verosimilmente dovuto ad intolleranza oppure ad una scarsa *compliance* da parte del paziente per una sottovalutazione da parte del paziente del profilo di rischio/beneficio di una strategia preventiva.

Il fenomeno del sottoutilizzo risulta ancora più marcato nei pazienti diabetici, in assenza di pregresse malattie cardiovascolari, dove le prove di efficacia del trattamento preventivo con cardioaspirina non sono considerate conclusive, sebbene indirizzano verso un effetto benefico. Tuttavia, anche focalizzando l'attenzione sui pazienti con almeno un fattore di rischio, esistono importanti margini di miglioramento dell'attitudine prescrittiva. Per i pazienti non diabetici in prevenzione primaria, i dati a nostra disposizione non permettono di predire con certezza l'eleggibilità o meno al trattamento con cardioaspirina. Tuttavia, l'incremento della prevalenza d'uso, associato all'aumento del numero di fattori di rischio, fa ipotizzare un

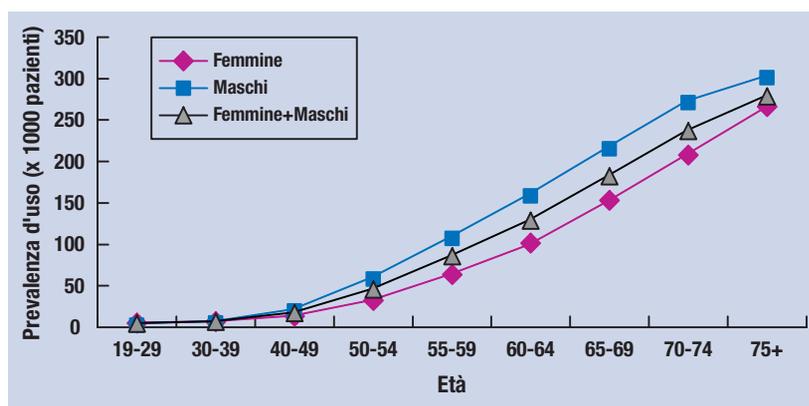


Figura 1.

Prevalenza (x 1000 pazienti) di utilizzatori di cardioaspirina nel 2005 stratificati per sesso e classi d'età.

TABELLA I.
Uso di cardioaspirina nell'anno 2005 in una popolazione di pazienti eleggibili al trattamento.

	Uso cardioaspirina		Totale
	Sì	No	
Prevenzione primaria			
Pazienti diabetici di età > 40 anni	6251 (24,9)	18.883 (75,1)	25.134
Nessun fattore di rischio	778 (14,0)	4785 (86,0)	5563
+ 1 fattore di rischio	2320 (23,0)	7750 (77,0)	10070
+ 2 fattori di rischio	1987 (30,6)	4497 (69,4)	6484
+ 3 fattori di rischio	905 (37,2)	1528 (62,8)	2433
+ 4 fattori di rischio	239 (44,5)	298 (55,5)	537
+ 5 fattori di rischio	22 (51,1)	21 (48,9)	43
Pazienti non diabetici (maschi di età > 55 anni; femmine di età > 65 anni)	16.724 (13,2)	109.668 (86,8)	126.392
Nessun fattore di rischio	4454 (7,8)	52.805 (92,2)	57.259
+ 1 fattore di rischio	7571 (15,6)	40.822 (84,4)	48.393
+ 2 fattori di rischio	3518 (21,1)	13.115 (78,9)	16.633
+ 3 fattori di rischio	1009 (27,8)	2619 (72,2)	3628
+ 4 fattori di rischio	162 (36,1)	287 (63,9)	449
+ 5 fattori di rischio	10 (38,5)	16 (61,5)	26
Prevenzione secondaria			
Pregresso IMA/angina	11.499 (56,0)	9023 (44,0)	20.522
Pregresso ictus/TIA	9546 (52,8)	8523 (47,2)	18.069
Totale			
Prevenzione primaria	22.975 (15,2)	128.551 (84,8)	151.526
Prevenzione secondaria	21.045 (54,5)	17.546 (45,5)	38.591
Prevenzione primaria + secondaria	44.020 (23,2)	14.6097 (76,8)	190.117

processo decisionale razionale e potenzialmente corretto da parte del MMG. Infine, è interessante rilevare il processo appropriato da parte dei MMG nell'uso del clopidogrel in associazione alla cardioaspirina nei soggetti affetti da malattia coronarica.

In conclusione, i risultati del presente studio indicano che esistono margini di miglioramento dell'appropriatezza prescrittiva nella prevenzione cardiovascolare, in particolare per gli antiaggreganti piastrinici. La letteratura scientifica mostra, ad esempio, che il fenomeno del sottoutilizzo potrebbe essere ridotto: a) migliorando il coinvolgimento del paziente, b) aumentando l'uso di inibitori di pompa protonica (IPP), strategia che appare sempre più conveniente in particolare in quei pazienti che hanno una maggiore tendenza all'abbandono della terapia.

Esiste pertanto la necessità di aumentare la consapevolezza del paziente e del MMG circa l'importanza di una corretta valutazione del rischio cardiovascolare e di conseguenza di un corretto utilizzo delle strategie di prevenzione sia secondaria che primaria attraverso un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio nell'iniziare un trattamento con cardioaspirina.

Bibliografia

¹ European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2007;14(Suppl.2):S1-113.

² Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. Circulation 1998;97:1837-47.

³ Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006;295:306-13.

⁴ Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2009;150:405-10.

⁵ Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. Circulation 2007;115:114-26.

⁶ Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;3:CD005158.

⁷ Fox K. Is clopidogrel plus aspirin more cost-effective than aspirin alone in high-risk patients with acute coronary syndromes? Nat Clin Pract Cardiovasc Med 2005;2:444-5.

⁸ Filippi A, Bignamini AA, Sessa E, Samani F, Mazzaglia G. Secondary prevention of stroke in Italy: a cross-sectional survey in family practice. Stroke 2003;34:1010-4.

⁹ Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, Filippi A, Trifirò G, Cricelli C, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. J Hypertens 2005;23:2093-100.

TABELLA II.

Regressione logistica multivariata per la valutazione dei fattori di rischio demografici e clinici associati all'uso di cardioaspirina e dell'associazione cardioaspirina + clopidogrel nel 2005.

	OR (IC 95%) aggiustato	
	Cardioaspirina vs. nessuna terapia	Cardioaspirina + clopidogrel vs. cardioaspirina
VARIABILI DEMOGRAFICHE		
Fasce età		
19-39	1,00	1,00
40-54	3,05 (2,81-3,31)	0,71 (0,37-1,34)
55-64	6,61 (6,10-7,15)	0,44 (0,23-0,83)
65-74	10,0 (9,24-10,8)	0,38 (0,20-0,72)
75+	14,1 (13,0-15,3)	0,32 (0,17-0,70)
Sesso		
Maschi	1,00	1,00
Femmine	0,69 (0,67-0,71)	0,82 (0,71-0,94)
Area geografica		
Nord	1,00	1,00
Centro	1,04 (1,01-1,08)	1,65 (1,40-1,94)
Sud e isole	1,05 (1,03-1,08)	0,94 (0,81-1,09)
MALATTIE CONCOMITANTI		
Controindicazioni (%)		
Porpora	0,80 (0,62-0,94)	-
Emorragia gastrointestinale	0,61 (0,54-0,69)	-
Ictus emorragico	0,70 (0,56-0,86)	-
Asma	0,77 (0,72-0,82)	-
Ulcera peptica gastrointestinale	0,46 (0,43-0,50)	-
Insufficienza renale	0,73 (0,68-0,78)	-
Indicazioni (%)		
Diabete	1,20 (1,15-1,25)	0,80 (0,69-0,83)
Ictus ischemico/TIA	3,21 (3,09-3,34)	1,28 (1,08-1,51)
Malattie ischemiche cardiache	3,50 (3,37-3,65)	5,46 (4,61-6,46)
FARMACI CONCOMITANTI		
Controindicazioni (%)		
Anticoagulanti (B01AA)	0,09 (0,08-0,10)	-
Metotressato (L01BA01)	0,73 (0,58-0,92)	-
FANS (M01A)	0,80 (0,78-0,83)	0,70 (0,60-0,82)
Altri (%)		
Altri antidiabetici (A10)	1,69 (1,62-1,77)	-
Nitrati (C01DA)	1,52 (1,45-1,60)	1,77/1,54-2,03
Anti-ipertensivi (C02,C03,C07-C09)	2,19 (2,13-2,26)	-
Ipolipidizzanti (C10A)	2,59 (2,52-2,68)	3,15 (2,68-3,71)
IPP (A02BC)	1,20 (1,17-1,24)	2,90 (2,55-3,31)
SSRI (N06AB)	1,19 (1,13-1,25)	-
N. molecole complessive		
0	1,00	-
1-4	6,47 (6,05-6,91)	-
5+	12,7 (11,8-13,6)	-

Tutte le stime sono aggiustate per le variabili incluse nella tabella.