

## PREvenzione SEcondaria nel paziente Post-Infartuato – Studio PRE.SE.P.I.\* Governo clinico e audit dei medici di medicina generale della Provincia di Pesaro-Urbino

**Gabriele Scattolari**

Presidente provinciale SIMG, Pesaro

### Premessa

La prevenzione secondaria cardiovascolare viene ormai indicata dalle linee guida <sup>1</sup> come una assoluta priorità. La prevenzione farmacologica e non farmacologica hanno numerosissime prove d'efficacia e un rapporto costo/beneficio altamente favorevole. Rientrano nella prevenzione cardiovascolare (CV) secondaria i pazienti che hanno subito:

- un infarto miocardico acuto (IMA);
- un accidente cerebrovascolare (stroke ischemico);
- interventi di rivascularizzazione miocardica chirurgica (CABG) o percutanea (PTCA).

Sono questi i pazienti presi in considerazione in questo studio. Le terapie farmacologiche raccomandate <sup>2</sup> per la prevenzione CV in questi pazienti sono riportate nella Tabella I.

Il potenziale effetto preventivo cumulativo di aspirina, beta-bloccanti, ACE-inibitori e statine è stato calcolato <sup>3</sup> e si è visto che se i 4 farmaci vengono utilizzati insieme, si ha una riduzione del rischio relativo totale del 75%.

Questa valutazione, basata su elementi teorici, è stata recentemente confermata da dati osservazionali <sup>4</sup>.

Purtroppo la realtà mostra risultati non troppo soddisfacenti.

Uno studio <sup>5</sup> condotto su 266 medici di medicina generale (MMG) di *Health Search* (database della SIMG) che osservavano una popolazione di oltre 420.000 soggetti di età > 15 anni ha permesso di identificare 3588 pazienti con diagnosi codificata e registrata di infarto miocardico e ne ha valutato tra l'altro le prescrizioni; su questi pazienti la percentuale di prescrizioni dei farmaci da parte della Medicina Generale (MG) è praticamente sovrapponibile a quella dei centri ospedalieri degli studi EUROASPIRE <sup>6</sup> e BLITZ <sup>7</sup>, ma si evidenzia come tutti i dati siano lontani dai goal terapeutici indicati dalle Linee Guida <sup>8</sup>, sia per quanto riguarda la prescrizione, sia per quanto riguarda il controllo dei fattori di rischio.

Nell'aprile di quest'anno è stato pubblicato uno studio *Health Search* su *Journal of Cardiovascular Medicine* che documenta un utilizzo sub-ottimale delle quattro classi di farmaci raccomandati sin dal primo anno dall'evento acuto e evidenzia la discontinuità del trattamento <sup>9</sup>.

Può essere utile ricordare che semplici interventi quali audit, reminder, ecc., inseriti nel software di studio possono migliorare di molto la prescrizione farmacologica da parte del MMG <sup>10</sup>.

Una più fattiva collaborazione tra MMG e specialista può da un lato migliorare la prescrizione dei farmaci da parte dei medici e dall'altro migliorare l'adesione alla terapia farmacologica e alle

**TABELLA I**

### Terapie farmacologiche raccomandate nel paziente post-infartuato.

ASA (Ticlop. - Clop. - Dicum.) se ASA non tollerato o indicazioni particolari	Sempre a meno di importanti controindicazioni
ACE-inibitori in alternativa ARBs se ACE-I non tollerati	Sempre, soprattutto se vi è disfunzione ventricolare sinistra
Beta-bloccanti	Sempre nella cardiopatia ischemica No nell'ictus
Statine	Sempre secondo attuale nota AIFA, indipendentemente dal livello di colesterolo
Omega 3-PUFA	Sempre nel post-infarto (disponibile un solo studio randomizzato ) No nell'ictus

\* Coordinatore: Gabriele Scattolari, Presidente SIMG, Pesaro-Urbino

Ricercatori: Massimo Aldorisio, Riccardo Barbadoro, Dario Bartolucci, Roberto Bracci, Silvio Corbelli, Marco Del Bianco, Danilo De Santi, Giovanni Di Giacinto, Corrado Di Pietro, Paolo Drago, Antonio Fioravanti, Michele Gelardi, Maurizio Giorgetti, Claudia Marzi, Vittorio Pecorelli, Leonardo Rivelli, Angela Maria Rossi, Roberto Rossi, Gabriele Scattolari, Gabriele Serafini.

modificazione dello stile di vita da parte dei pazienti negli anni successivi a quello dell'evento acuto.

È quindi evidente l'urgenza di un intervento che migliori l'uso di farmaci efficaci nel ridurre il rischio di nuovi eventi CV. Si è visto tuttavia che, una volta prescritti, l'efficacia si realizza solo se il farmaco viene assunto in modo adeguato e soprattutto se non viene interrotta l'assunzione.

È ben noto infatti che, anche per i pazienti colpiti da infarto, l'assunzione di farmaci preventivi diminuisce nel tempo<sup>11</sup>.

Oltre all'assunzione dei farmaci è poi importante il controllo dei fattori di rischio quali il fumo, il colesterolo, la pressione arteriosa, il sovrappeso come dimostrato dai risultati degli studi Euroaspire, Blitz e dai dati di HS. Altrettanto importante è lo svolgimento di una regolare attività fisica.

L'effetto della modificazione dei fattori di rischio CV, compreso lo stile di vita, si verifica nel corso di anni.

Pertanto, sia la continuità che l'aderenza al trattamento sono essenziali per ottenere nella pratica clinica i risultati dimostratisi possibili negli studi.

In questo campo un ruolo fondamentale è svolto dal MMG, l'unico sanitario in grado di interagire con continuità col paziente e con i suoi familiari nel corso degli anni.

In funzione di queste affermazioni si è deciso di intraprendere un audit con i MMG aderenti allo studio per valutarne l'efficacia. Durante la proposta iniziale si è svolto un intervento formativo della durata di circa 3 ore da parte del responsabile del dipartimento cardiovascolare provinciale dopo di che è seguita una prima rilevazione dei dati sui database dei Medici partecipanti che è servita come punto di partenza.

Il protocollo dello studio è stato poi sottoposto alla valutazione del Comitato Etico provinciale ed è stato approvato nel maggio 2007.

### Obiettivo primario dello studio

Valutare se l'audit migliora il raggiungimento dei target proposti dalle linee guida per quanto riguarda: pressione arteriosa, colesterolo LDL (*low density lipoprotein*) e prescrizione di antiaggreganti, ACE-inibitori, beta-bloccanti e statine.

### Obiettivi secondari dello studio

Valutare se l'intervento di cui sopra riduce l'incidenza di eventi CV fatali e non, e l'eventuale riduzione delle ospedalizzazioni per MACCE (*Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events*) di questi pazienti.

Valutare se l'intervento di cui sopra migliora l'aderenza alla terapia farmacologica del paziente e la sua attenzione al ripristino del peso ideale, alla sospensione del fumo e allo svolgimento della attività fisica.

### Materiali e metodi

- Studio prospettico, naturalistico, d'intervento non farmacologico – audit – proposto ai medici SIMG della provincia di Pesaro Urbino.
- Interessati i pazienti in prevenzione CV secondaria: criteri di arruolamento e di esclusione in Tabella II.
- Iniziale intervento formativo programmato di 2 ore per la

descrizione dei target previsti dalle linee guida, distribuzione ai MMG partecipanti di materiale informativo per i pazienti (come riconoscere l'angina, proposte di controllo dei fattori di rischio attraverso le modificazioni dello stile di vita) informativa sulla privacy, modulo per il consenso informato e modulo EuroQuol 5.

- Decisione di raggiungere i target per pressione arteriosa < 140/90 e colesterolo LDL < 100 come da linee guida.
- Richiamo attivo dei pazienti arruolati, da parte del MMG, secondo le modalità di follow-up stabilito e cioè a 6-12-24-36-60 mesi dall'arruolamento.
- Per tutti i pazienti era prevista la rilevazione periodica e successiva registrazione dei risultati dei dati riportati in Tabella III.
- Iniziale feed-back a 6 mesi per l'audit, poi estrazione annuale da parte dei singoli MMG e raccolta da parte del coordinatore (presidente provinciale SIMG) dei dati riguardanti prescrizioni, aderenza, target pressori, colesterolo e ricoveri per MACCE e poi resi noti a tutti i ricercatori attraverso un incontro annuale.
- L'aderenza al trattamento farmacologico, al ripristino del peso ideale, alla sospensione del fumo e alla pratica di attività fisica regolare viene stimolata attraverso la distribuzione ai pazienti arruolati di un foglietto informativo che sottolinea l'importanza dei comportamenti consigliati.
- Segnalazione diretta del MMG di tutti i ricoveri avvenuti dopo l'arruolamento per problemi cardiocerebrovascolari al Comitato Eventi Avversi composto da: primario della cardiologia di Pesaro, primario della cardiologia di Urbino e dal direttore del dipartimento cardiovascolare provinciale.
- L'aderenza alla terapia viene calcolata da ogni MMG in base al numero di dosi giornaliere prescritte e conteggiato sulla scheda sanitaria del paziente (utilizzando esclusivamente i giorni coperti da prescrizione).
- Pur non potendo stabilire a priori l'entità del miglioramento per l'obiettivo primario e quindi le dimensioni e la durata minime dello studio si è concordato sulla tempistica riportata in Tabella IV.

### Criteri di arruolamento e di esclusione (Tab. II)

Tutti i pazienti iscritti con evento acuto non antecedente all'anno 2000 verranno coinvolti con richiamo attivo da parte del proprio MMG.

L'assunzione di altri farmaci oltre a quelli presenti nella Tabella I non rientra tra i criteri di esclusione.

### Parametri clinici ed ematochimici da valutare (Tab. III)

Le seguenti valutazioni andranno effettuate al tempo 0, 6, 12, 24, 36, 60 mesi e comunque saranno ritenuti validi i parametri comunemente effettuati per il normale follow-up, senza quindi creare alcun aggravio di spesa per il Sistema Sanitario Nazionale.

### Disegno dello studio (Tab. IV)

PRE.SE.P.I. studio eseguito dai MMG operanti nella provincia di Pesaro Urbino.

**TABELLA II**  
**Criteria di arruolamento e di esclusione.**

Criteria di arruolamento	Criteria di esclusione
Età > 18 anni	Pazienti che non diano il consenso informato
e/o pregresso IMA	Pazienti con gravi patologie che siano di impedimento a poter aderire al protocollo e/o accedere allo studio del MMG
e/o pregresso PTCA/CABG	Pazienti giudicati dal MMG non cooperanti con i requisiti del protocollo e del follow-up
e/o pregresso stroke ischemico	Pazienti con aspettativa di vita breve
Rilascio consenso informato	

**TABELLA III**  
**Parametri clinici ed ematochimici da valutare.**

Età
Sesso
Body mass index
Pressione arteriosa S/D (media di 2 misurazioni)
Fumo
Attività fisica ( 30' al di o almeno 30' 3 volte a settimana)
Colesterolo totale - Colesterolo HDL - Colesterolo LDL - Trigliceridi
Terapia continuativa registrata comprendente ACE-inibitori, beta-bloccanti, ASA e/o altri antiaggreganti, statine e relative dosi giornaliere prescritte in un anno
Segnalazione al Comitato Eventi Avversi di eventuali ospedalizzazioni per cause cardiocerebrovascolari
Valutazione della qualità della vita dei pazienti, rilevata mediante il questionario EuroQuol 5

**TABELLA IV**  
**Disegno dello studio.**

	Tempo					
	Arruolamento	6 mesi	1 anno	2 anni	3 anni	5 anni
Demografia	X					
Fattori di rischio e storia cardiovascolare	X					
Terapie pre-	X					
Terapia post-		X	X	X	X	X
Es. laboratorio eseguiti negli ultimi 6 mesi	X	X	X	X	X	X
EuroQuol 5	X		X		X	X
MACCE		X	X	X	X	X

## Risultati

Sono stati arruolati 250 pazienti con le caratteristiche previste dai criteri di inclusione dai 20 MMG SIMG della provincia di Pesaro Urbino che hanno volontariamente partecipato allo studio.

Dei 250 pazienti arruolati 51 erano femmine e 199 erano maschi; il 49% era affetto da IMA, il 30% era stato sottoposto a PTCA, il 15% a CABG e il 6% affetto da stroke ischemico.

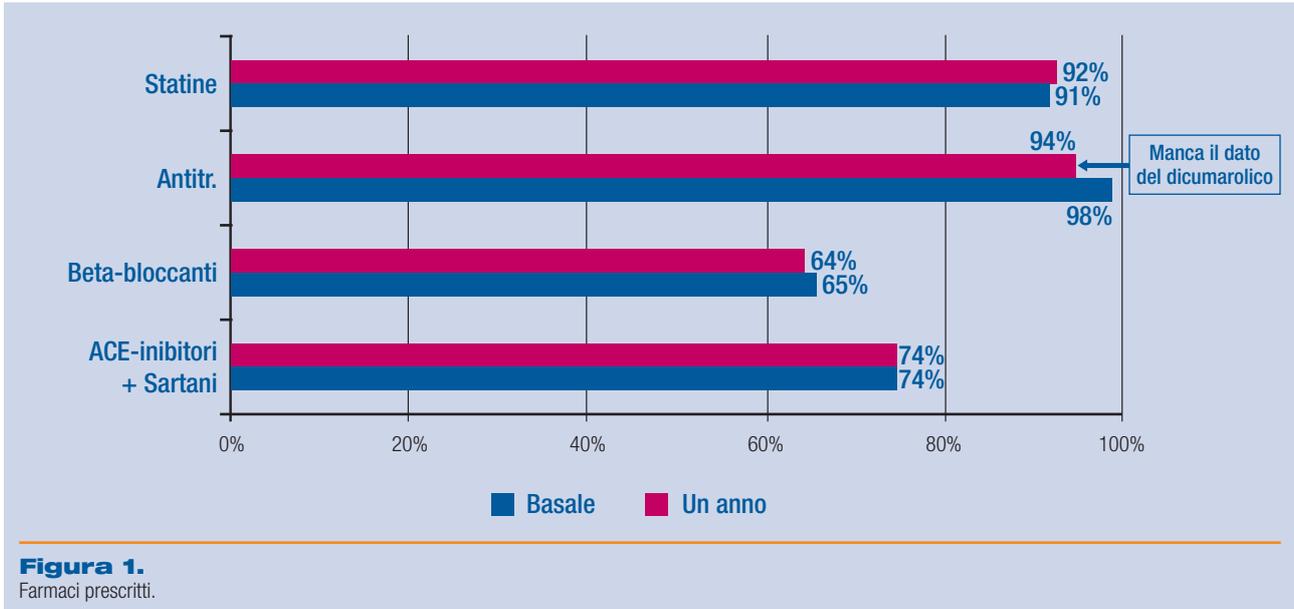
Riportiamo qui di seguito i dati riferiti al primo anno di osservazione. Durante il primo anno di follow-up non si sono verificati drop-out.

All'arruolamento 212 pazienti non fumavano mentre 38 erano

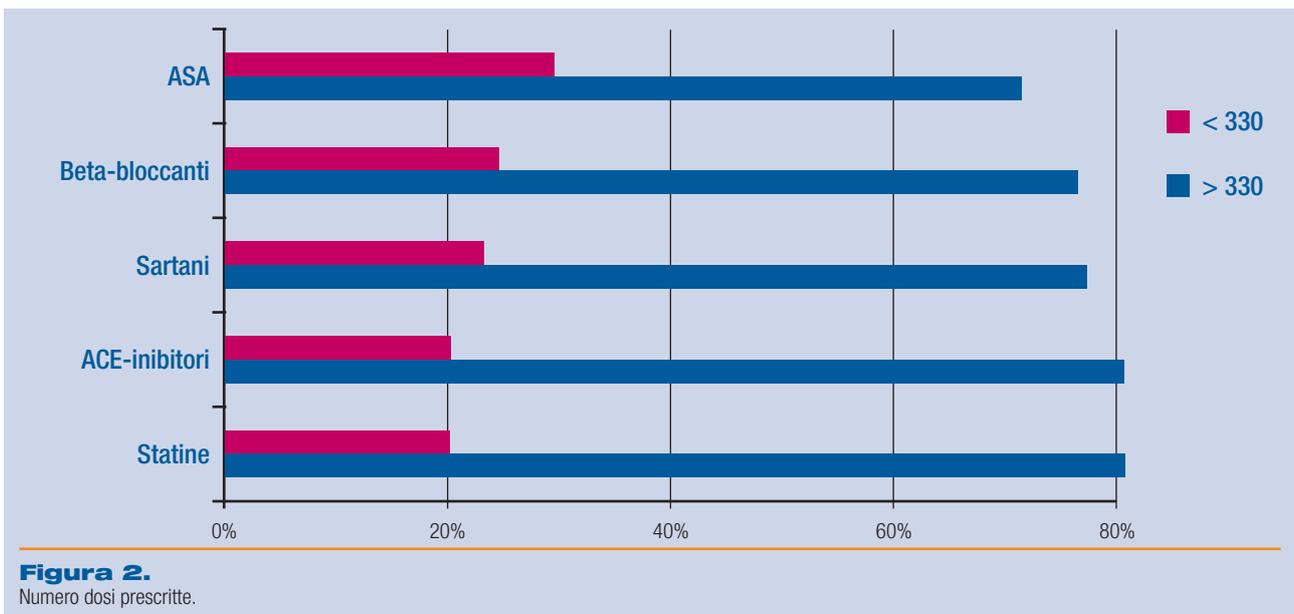
fumatori; nella raccolta dati a 1 anno i fumatori erano rimasti 23 con una riduzione del 6% e cioè dal 15,2% iniziale al 9,2% a 1 anno, si è avuta cioè una sospensione del fumo nel 39,5% (IC 95% 24-55%).

Per quanto riguarda il BMI all'arruolamento i pazienti con valori superiori a 25 erano il 64% mentre a 1 anno erano il 62%; anche l'attività fisica non ha fatto notare modificazioni sostanziali: all'arruolamento il 66% dei pazienti faceva attività fisica per 90 minuti o più a settimana e a 1 anno questa percentuale rimaneva sostanzialmente invariata (65%).

All'inizio dello studio la PAS (pressione arteriosa sistolica) e PAD (pressione arteriosa diastolica) erano controllate (< 140/90)



**Figura 1.**  
Farmaci prescritti.



**Figura 2.**  
Numero dosi prescritte.

rispettivamente nel 76 e nel 95% dei pazienti; dopo un anno le percentuali erano rispettivamente del 92% ( $p < 0,01$ ) e del 96% ( $p = 0,875$  n.s.).

Le variazioni dei valori del colesterolo LDL sono quelle a nostro avviso maggiormente rilevanti in quanto siamo passati da un 56% dei pazienti con valori  $< 100$  mg/dl al 66% nella raccolta a 1 anno ( $p = 0,028$ ); purtroppo ancora il 12% dei pazienti ha valori  $> 130$  mg/dl e il restante 22% ha valori compresi tra 100 e 130. I ricoveri durante il primo anno sono stati 14, tutti maschi così suddivisi: 10 SCA, 2 stroke, 1 fibrillazione atriale, 1 impianto di PMK; al momento è prematura una qualsiasi valutazione.

Per quanto riguarda i farmaci (Fig. 1) si partiva da dati sicuramente rassicuranti già all'arruolamento: il 91% dei pazienti assumeva la statina, il 74% un ACE-inibitore o un sartano, il 65% un beta-bloccante e il 98% assumeva antiaggreganti o anticoagulanti (per

un errore nella scheda raccolti dati a 1 anno non sono stati inseriti i pazienti che assumevano l'anticoagulante e quindi il valore del 2008 è sceso al 94%).

Nella rilevazione ad un anno le variazioni percentuali delle prescrizioni sono minime e quindi da considerarsi non significative. Queste percentuali di prescrizione dei farmaci, se si esclude quella degli ACE-inibitori/ARBS (*Angiotensin II Receptor Blockers*) che dovrebbe essere superiore all'80%, sono valori tutti al di sopra di quelli definiti dalla SIMG indicatori standard di riferimento per estrazioni computerizzate dalle cartelle cliniche adottate dalla Medicina Generale<sup>11</sup>.

Il dato maggiormente rilevante, se confrontato con altri simili in letteratura, riguarda la *compliance* dei pazienti durante il primo anno di osservazione (non disponibili dati sulla *compliance* precedenti all'arruolamento), che è stata valutata attraverso la conta

nei data base dei MMG, delle dosi giornaliere prescritte dei vari farmaci; il farmaco è stato assunto per > 90% dei giorni (> 330 giorni/anno) nel 69, 80, 77, 76 e 80% dei pazienti rispettivamente per ASA, ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti e statine (Fig. 2).

## Riflessioni dopo un anno di audit

L'intervento per il controllo del peso e l'aumento della attività fisica nonostante la distribuzione di foglietti informativi ai pazienti arruolati, per aumentarne l'aderenza, non ha sortito risultati apprezzabili.

Molto incoraggiante, invece, il dato di riduzione dei fumatori che è passato dal 15,2% dell'arruolamento al 9,2% pari a una diminuzione tra i fumatori del 39,5% ( $p < 0,01$ ) del primo anno esso è nettamente superiore al tasso di abbandono spontaneo del fumo che si attesta sul 2-4%<sup>13</sup> e ci permette di poter dire che l'intervento è stato efficace.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica è noto che le percentuali di prescrizione dei farmaci raccomandati è molto inferiore all'ideale. Recentemente uno studio basato sui dati Health Search e pubblicato su *Journal of Cardiovascular Medicine* in aprile 2009, ha evidenziato come l'uso delle statine passi dal 53% del primo anno al 45% del terzo anno mentre solo il 13% dei pazienti assumeva i 4 farmaci raccomandati.

I pazienti partecipanti allo studio presentavano livelli di prescrizione molto elevati a distanza anche di molti anni dall'evento acuto. Questa situazione particolarmente favorevole può ragionevolmente essere attribuita alle modalità di dimissione e follow-up adottate nel nostro territorio.

Le divisioni di cardiologia della nostra provincia alla dimissione dei pazienti post-infartuati utilizzano una *checklist* che evidenzia l'utilità dei 4 farmaci e pone obbligo al medico che esegue la dimissione di giustificare la mancata prescrizione di 1 o più dei 4 farmaci. Pertanto, pur con i limiti dell'esiguo numero di pazienti, si può affermare che una buona integrazione ospedale-territorio e una buona collaborazione nel seguire i pazienti dopo la fase acuta, può portare a una gestione quasi ottimale dei pazienti in prevenzione secondaria CV.

Dato l'alto livello di prescrizione iniziale, maggiore rispetto a quello riportato dalla letteratura, era difficile ipotizzare ulteriori miglioramenti. Speriamo che i risultati che saranno disponibili nel corso del tempo siano in grado di dimostrare il mantenimento negli anni di questo grado di continuità alla terapia farmacologica. Ciò nonostante si è registrato un significativo miglioramento del controllo pressorio (PAS) e di quello lipidico (colesterolo LDL). È possibile che questi risultati siano dovuti a modifiche della terapia (incremento dosaggio, modifica dei farmaci, aumento delle associazioni) e/o all'aumento dell'aderenza terapeutica, dato che i dati su attività fisica e BMI escludono che vi sia stato un significativo miglioramento in questo campo. Al momento non disponiamo ancora di questi dati, ma si deve osservare come i livelli di aderenza terapeutica rilevati nel corso del primo anno d'osservazione siano estremamente elevati: oltre il 90% dei giorni di terapia nella gran parte dei pazienti. Ulteriori miglioramenti potrebbero comunque essere possibili in futuro.

Tenuto conto degli obiettivi previsti dalle linee guida<sup>12</sup> per la pressione arteriosa di questa categoria di pazienti (130/80) si ritiene

migliorabile il controllo pressorio aumentando le prescrizioni di farmaci anti-ipertensivi.

Anche il target dei livelli di colesterolo LDL è stato raggiunto soltanto nei 2/3 dei pazienti; pertanto si potrà migliorare il risultato con diverse dosi e/o molecole di statine.

I pazienti arruolati hanno manifestato soddisfazione per il miglior controllo dei fattori di rischio che riescono ad ottenere con il richiamo attivo e i MMG si sentono parte attiva nella gestione di queste patologie un tempo di esclusiva competenza del cardiologo.

Concludendo, anche solo in base ai dati iniziali, possiamo quindi auspicare che queste iniziative non siano prerogativa di singoli gruppi, ma che possano essere strutturate e fatte proprie da tutta la Medicina Generale Italiana.

## Bibliografia

- 1 De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice.* Eur Heart J 2003;24:1601-10.
- 2 Linee Guida AHA/ACC 2006 ([www.americanheart.org](http://www.americanheart.org)) - Linee Guida ESC 2007 ([www.escardio.org](http://www.escardio.org)) - Linee Guida NICE 2007 ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)).
- 3 Yusuf S. *Two decades of progress in preventing vascular disease.* Lancet 2002;360:2-3.
- 4 Filippi A, Vannuzzo D, Bignamini A, Mazzaglia G, Brignoli O, Sabatini A, et al. *Secondary prevention of myocardial infarction: a survey in primary care.* J Cardiovasc Med 2006;7:422-6.
- 5 Schwammenthal E, Sandach A, Kiempfer R, Adler Y, Boyco V, Hod H, et al. *Predicting mortality in survivors of acute coronary syndrome according to the four drugs score: risk stratification by discharge medication.* AHA Scientific Session, New Orleans 7-10 November, 2004.
- 6 Filippi A, D'ambrosio G, Saffi Giustizi E, Pecchioli S, Mazzaglia G, Cricelli C. *Il trattamento farmacologico dopo infarto acuto del miocardio dal 2001 al 2006: una ricerca nella Medicina Generale italiana.* JCM Progetto ASCO aprile 2009;36 ([www.progettoasco.it/default2.asp?active\\_page\\_id=634](http://www.progettoasco.it/default2.asp?active_page_id=634)).
- 7 EURASPIRE II Study Group. *Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries.* Eur Heart J 2001;22:554-72.
- 8 Di Chiara A, Chiarella F, Savonitto S, Lucci D, Bolognese L, De Servi S, et al.; BLITZ Investigators. *Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the BLITZ study.* Eur Heart J 2003;24:1616-29.
- 9 *Linee guida nazionali su cardiologia riabilitativa e prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari.* [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)
- 10 Walton RT, Harvey E, Dovey S, Freemantle N. *Computerised advice on drug dosage to improve prescribing practice.* Cochrane Database Syst Rev 2001;(1):CD002894.
- 11 Jamtvedt G, Young JM, Kristoffersen DT, Thomson O'Brien MA, Oxman AD. *Audit and feedback: effects on professional practice and health care outcomes.* Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD000259.
- 12 Butler J, Arbogast PG, Be Lue R, Daugherty J, Jain MK, Ray WA, et al. *Outpatient adherence to beta-blocker therapy after acute myocardial infarction.* J Am Coll Cardiol 2002;40:1589-95.
- 13 *Linee guida cardiovascolari in Medicina Generale.* Milano: Hippocrates 2006.
- 14 Hughes JR, Carpenter MJ. *The feasibility of smoking reduction: an update.* Addiction 2005;100:1074-89.