

Sindrome coronarica acuta: dati dal mondo reale in Lombardia

Raffaella Ronco, Giovanni Corrao

Centro di Ricerca Interuniversitario Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università di Milano-Bicocca, Milano

Background. The short-term outcomes of acute coronary syndrome (ACS) have been extensively studied; however, the role of post-discharge monitoring, treatment and rehabilitation in the prevention of long-term outcomes remains debated. The aim of this study was to measure the adherence to a therapeutic pathway and to assess its impact on the long-term risk of hospitalization for cardiovascular (CV) causes.

Methods. A total of 106 104 incident cases of ACS, in which patients aged 40-90 survived hospitalization, were recorded in the administrative databases between 2009-2015 and were identified as index shelters. Each patient had accumulated person-years from the index hospitalization discharge to the first of the following events: hospitalization for CV events or censorship (death, emigration, June 30, 2018). The association between exposure (drug therapy and rehabilitation) and risk of CV hospitalization was assessed using a Cox model in accordance to the intention-to-treat principle.

Results. Compared to untreated patients, those who received prescriptions of beta-blockers, statins, anti-platelet agents or angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers in the year after the index discharge experienced a risk reduction of 13% (95% confidence interval [CI] 11-15%), 10% (95% CI 8-12%), 5% (95% CI 2-6%), and 3% (95% CI 1-6%), respectively, whereas rehabilitation within 2 months reduced the risk by 29% (95% CI 26-32%).

Conclusions. Patients undergoing close monitoring with strict adherence to the recommended treatment after admission have a reduced risk of experiencing long-term CV events.

Key words. Acute coronary syndrome; Adherence; Cardiovascular events; Rehabilitation; Treatment.

G Ital Cardiol 2019;20(10 Suppl 2):e8-e12

INTRODUZIONE

La sindrome coronarica acuta (SCA) comprende le diverse manifestazioni dell'ischemia miocardica, ossia assenza totale o parziale di afflusso di sangue al tessuto miocardico con conseguente carenza di ossigeno ed elevato rischio di sviluppare necrosi cardiaca¹. In Italia si stima che il numero di soggetti colpiti da eventi coronarici in 1 anno superi i 135 000 casi, e che di questi circa 45 000 siano fatali².

Sebbene la SCA sia considerata una sindrome tempo-dipendente, e quindi sia fondamentale riconoscerne tempestivamente l'insorgenza e intervenire di conseguenza per ridurre il rischio di esiti negativi^{3,4}, è tuttavia importante che i pazienti siano opportunamente monitorati dopo la dimissione e che vengano somministrate adeguate terapie di supporto e di riabilitazione⁵.

Questo studio intende (1) misurare l'aderenza al processo territoriale di monitoraggio e cura e alla riabilitazione in regime ospedaliero dei pazienti dopo la dimissione ospedaliera conseguente a un episodio di SCA e (2) valutarne l'impatto sulla riduzione del rischio di un successivo ricovero per cause cardiovascolari (CV).

MATERIALI E METODI

I dati e l'approccio qui presentati sono parte integrante del programma di monitoraggio e valutazione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali garantiti dai livelli essenziali di assistenza (LEA) sperimentati dai pazienti affetti da patologie croniche⁶. Il programma è parte integrante delle attività della Direzione Programmazione del Ministero della Salute. I dati qui presentati, non ancora discussi nel gruppo di lavoro del Ministero, devono essere intesi come esperienza preliminare, da estendere, previa discussione e integrazione con altre esperienze regionali, alle Regioni e Provincie Autonome Italiane.

I dati sono stati estratti dai database amministrativi della Regione Lombardia, contenenti informazioni relative alle dimissioni ospedaliere, prescrizioni farmaceutiche, prestazioni ambulatoriali, domiciliari e di pronto soccorso ed altre informazioni di natura anagrafica ed amministrativa.

Per identificare le cause di ospedalizzazione e le procedure durante il ricovero sono stati utilizzati i codici ICD-9-CM, per le

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

G.C. dichiara di aver ricevuto finanziamenti per la ricerca dalla Comunità Europea (EC), dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) e dal Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR). Ha preso parte a numerosi progetti finanziati da aziende farmaceutiche (Novartis, GSK, Roche, Amgen e BMS). Ha anche ricevuto da Roche il titolo di membro onorario presso l'Advisor Board. R.R. dichiara nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Raffaella Ronco Centro di Ricerca Interuniversitario Healthcare Research & Pharmacoepidemiology, Università di Milano-Bicocca, Via Bicocca degli Arcimboldi 8, 20126 Milano
e-mail: raffaella.ronco@unimib.it

prescrizioni farmacologiche i codici ATC, mentre per le prestazioni ambulatoriali il nomenclatore nazionale della specialistica.

Lo studio include tutte le ospedalizzazioni in regime di urgenza, o tramite pronto soccorso, con diagnosi di SCA verificatesi nel periodo compreso tra 01/01/2009 e 31/12/2015. Per ogni beneficiario del Servizio Sanitario Regionale (SSR) è stato considerato il primo o unico ricovero, e la corrispondente data di dimissione è stata considerata come data indice. Sono stati esclusi i pazienti (1) di età <40 anni e quelli di età ≥90 anni, (2) che risultavano beneficiari del SSR da meno di 5 anni precedenti il ricovero indice, (3) che avevano già sperimentato un ricovero per SCA nei 5 anni precedenti il ricovero indice, (4) che morivano durante il ricovero indice. Ogni paziente rimanente è stato incluso nella coorte in studio ed ha accumulato anni-persona dalla data indice alla prima tra le date dei seguenti eventi: ricovero con diagnosi di esito CV, decesso, emigrazione o fine del periodo di osservazione (30/06/2018).

Per ogni paziente incluso nello studio sono state raccolte le informazioni relative alle caratteristiche misurate in condizioni basali e durante il primo anno di follow-up. Al basale, sono state raccolte informazioni su età, genere, indice di comorbosità (Multisource Comorbidity Score, MCS)⁷ e diagnosi principale dell'ospedalizzazione indice (infarto o angina). In riferimento ai 5 anni precedenti il ricovero indice sono state considerate le ospedalizzazioni per altre cause (ictus/attacco ischemico transitorio, altre CV, insufficienza renale cronica) e le prescrizioni di alcuni farmaci (antidiabetici, antipertensivi, statine, broncodilatatori, antiaritmici, anticoagulanti).

L'esposizione al monitoraggio, alla cura e alla riabilitazione dopo la dimissione indice è stata misurata verificando se pazienti con almeno 1 anno di follow-up fossero stati sottoposti durante questo periodo a (1) test di laboratorio (emoglobina glicata, profilo lipidico, creatininemia), (2) esami diagnostici (ecocardiogramma, ECG, test da sforzo), (3) visite cardiologiche ambulatoriali, (4) terapie farmacologiche con betabloccanti, antiaggreganti piastrinici, sostanze che agiscono sul sistema renina-angiotensina, statine, e (5) ricoveri riabilitativi in decenza ordinaria.

Come esito principale è stata considerata la prima ospedalizzazione per causa CV.

L'associazione tra esposizione alle cure e rischio di ospedalizzazione CV è stata misurata seguendo il principio dell'"intention-to-treat", ovvero l'esposizione sperimentata nel primo anno dopo la dimissione indice è stata messa in relazione con la probabilità di insorgenza dell'esito dal secondo anno fino al termine del follow-up. Un disegno di appaiamento 1:1 per High Dimensional Propensity Score⁸, età, genere e MCS è stato utilizzato al fine di (tentare di) garantire il bilanciamento tra esposti e non esposti alle cure per i confondenti. Modelli di tempo al fallimento (stimatore di Kaplan-Meier e log-rank test, e modello dei rischi proporzionali di Cox) sono stati utilizzati per valutare l'associazione tra esposizione alle cure e il tempo di insorgenza dell'esito in studio. Una procedura analoga è stata considerata per valutare l'associazione tra ricovero per riabilitazione CV entro 2 mesi dalla dimissione indice e successiva probabilità di insorgenza dell'esito.

RISULTATI

Fra il 2009 e il 2015, 133 374 pazienti sono stati ricoverati per SCA. I pazienti deceduti durante il ricovero sono stati 7699. Nello specifico, la mortalità intraospedaliera per SCA si

distribuisce nel tempo come segue: 6.5% nel 2009, 6.4% nel 2010, 5.7% nel 2011, 5.8% nel 2012, 5.1% nel 2013, 5.6% nel 2014 e 5.2% nel 2015.

Pazienti

Dei 125 675 pazienti sopravvissuti al ricovero indice, i 117 191 che non avevano avuto episodi di SCA nei 5 anni precedenti l'evento erano per il 65.1% uomini, avevano un'età media di 69 ± 12 anni, e una diagnosi di infarto nel 79.8% dei casi. Nei 5 anni precedenti il ricovero indice (1) il 72.3% ha avuto almeno una prescrizione di antipertensivi, il 37.0% di statine, il 30.7% di farmaci per il trattamento della broncopneumopatia cronica ostruttiva, il 22.2% di antidiabetici, il 7.7% di anticoagulanti e il 6.8% di antiaritmici; (2) il 24.3% ha avuto almeno un ricovero per esiti CV diversi da SCA e ictus, il 9.6% per ictus e l'1.4% per insufficienza renale cronica; (3) il 14.5% presentava un profilo clinico molto complesso.

Esposizione al monitoraggio, alle cure farmacologiche e alla riabilitazione

La Figura 1 mostra che, tra i 106 104 pazienti con almeno 1 anno di follow-up, nell'anno successivo la dimissione indice il numero di pazienti in trattamento farmacologico è risultato sistematicamente aumentato rispetto all'anno precedente con un incremento relativo compreso tra il 13.4% per gli antidiabetici e il 66.8% per i betabloccanti. Nell'anno successivo la dimissione indice, inoltre, il 68% dei pazienti è stato sottoposto ad almeno una visita cardiologica, il 38% ad un ecocardiogramma, il 77% ad un ECG, il 32% ad un test da sforzo; al 28% è stata testata l'emoglobina glicata, all'81% il profilo lipidico e al 13% la creatininemia. La Figura 2 mostra che il 20% della coorte in studio ha avuto almeno un ricovero per riabilitazione cardiaca entro 2 mesi dalla dimissione indice. Infine, la Figura 3 mostra che entro 9 anni dalla dimissione indice il 70% dei pazienti ha sperimentato un esito clinico rilevante, tra cui, nel 57.5% dei casi (n=25 919) un ricovero per cause CV.

Associazione tra esposizione alle cure e alla riabilitazione e rischio di esiti clinici

Rispetto ai pazienti non trattati, quelli che entro l'anno successivo la dimissione indice hanno avuto almeno una prescrizione di betabloccanti, statine, antiaggreganti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/antagonisti recettoriali dell'angiotensina hanno sperimentato una riduzione del rischio di ricovero per esito CV rispettivamente del 13% (intervallo di confidenza [IC] 95% 11-15%), 10% (IC 95% 8-12%), 5% (IC 95% 2-6%) e 3% (IC 95% 1-6%). La Figura 4 mostra che i pazienti che entro 2 mesi dalla dimissione indice hanno sperimentato un ricovero riabilitativo, hanno una riduzione del rischio CV del 29% (IC 95% 26-32%) rispetto ai pazienti non ricoverati per riabilitazione cardiaca. Dalla figura emerge anche che il tempo mediano di insorgenza dell'esito nei trattati con intervento riabilitativo risulta ritardato di circa 2 anni rispetto ai non trattati.

DISCUSSIONE

La mortalità intraospedaliera e a breve termine (entro 1 anno) per SCA sembra essersi progressivamente ridotta nell'ultimo decennio. Tale riduzione, tuttavia, ha generato un incremento del numero di malati cronici a carico del SSR. Per questo mo-

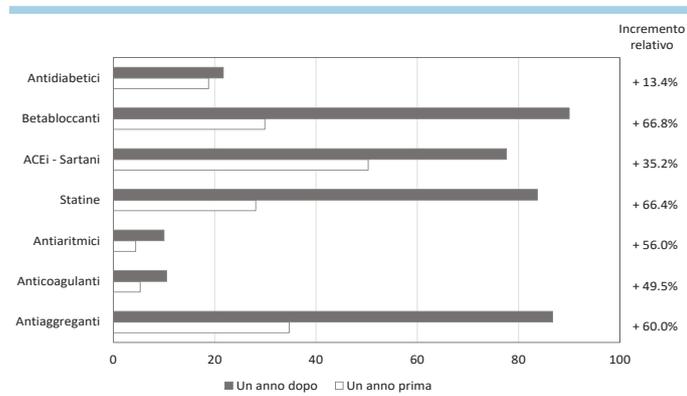


Figura 1. Percentuale di pazienti in trattamento farmacologico 1 anno prima il ricovero indice e 1 anno dopo la dimissione indice, e corrispondente incremento relativo. ACEi, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina.

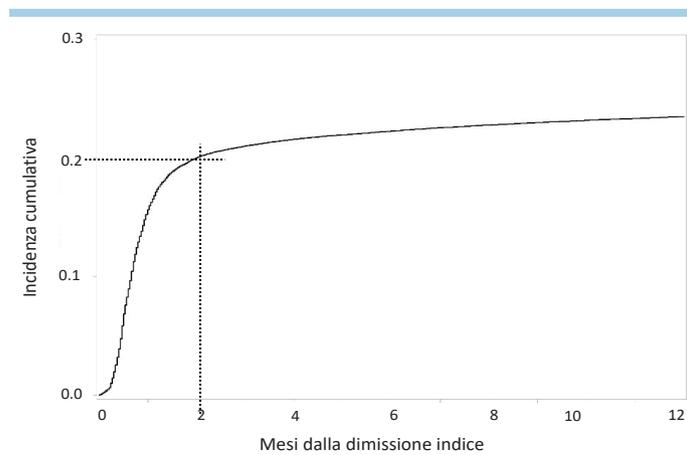
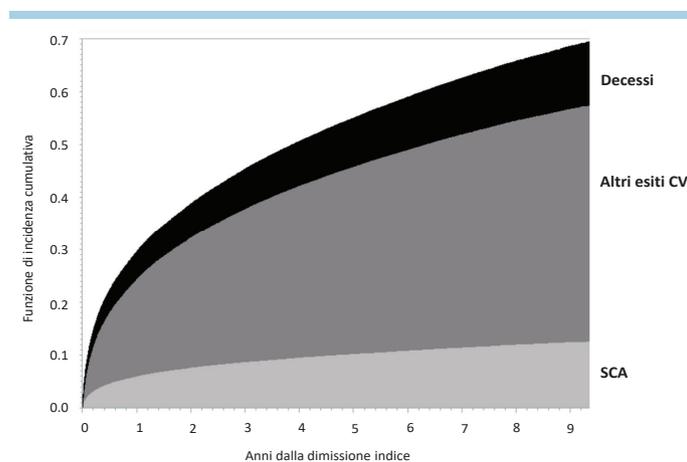


Figura 2. Incidenza cumulativa di ricovero riabilitativo in degenza ordinaria entro 1 anno dalla dimissione indice.



N. a rischio	117 919	82 520	71 707	58 964	44 464	32 513	22 403	14 115	7,243
Decesso	5585	1437	1137	818	608	437	302	164	80
Esiti CV	21 928	7441	5188	3534	2400	1672	1105	610	241
SCA	7158	1935	1223	833	575	402	263	171	58

Figura 3. Stima dell'incidenza cumulativa di ricoveri per sindrome coronarica acuta (SCA) e per altri esiti cardiovascolari (CV) e di morte nella coorte dei pazienti dimessi vivi per ricovero in urgenza con causa di SCA dalla dimissione indice ai 9 anni successivi.

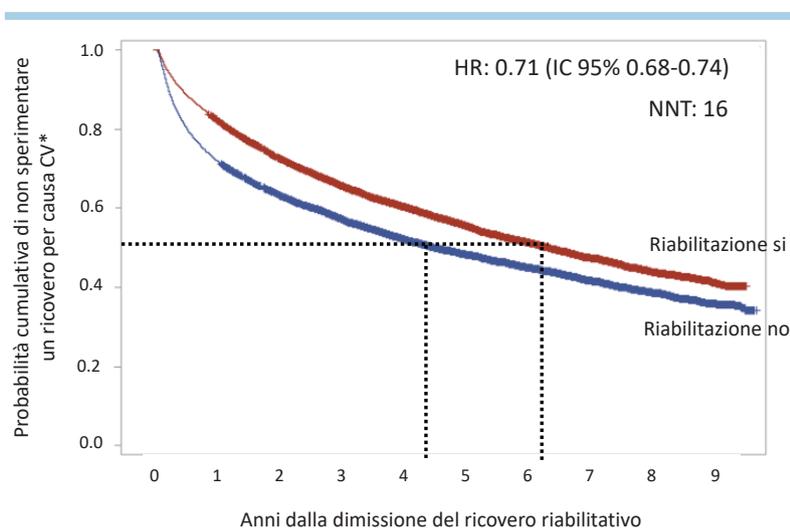


Figura 4. Probabilità cumulativa di non essere ospedalizzati per esiti cardiovascolari nei pazienti che sperimentano, e in quelli che non sperimentano, intervento riabilitativo in regime di degenza entro 2 mesi dalla dimissione indice. CV, cardiovascolare; IC, intervallo di confidenza; HR, hazard ratio; NNT, number needed to treat.

*Stime ottenute con appaiamento 1:1 in base a età e genere al ricovero indice, Multi-source Comorbidity Score e High Dimensional Propensity Score.

tivo, è necessario indagare quali fattori possono condizionare la prognosi dei pazienti a lungo termine.

Dalle analisi è emerso che un'adeguata aderenza alla terapia farmacologica può ridurre il rischio di esiti CV a lungo termine dal 3% al 13% circa a seconda del trattamento utilizzato. Sebbene sia raccomandato effettuare almeno una visita cardiologica di controllo entro il primo anno, il 32% dei soggetti non ha seguito tale indicazione. Diverse linee guida raccomandano di effettuare almeno un ECG entro il primo anno dall'episodio, ma anche in questo caso la raccomandazione non è stata seguita dal 23% dei pazienti. Infine, si è osservato che solo il 20% circa dei soggetti inizia un percorso riabilitativo in regime ospedaliero entro 2 mesi dalla dimissione indice, e questi hanno un rischio di avere esiti CV nel follow-up di circa il 30% inferiore rispetto ai soggetti che non sperimentano ospedalizzazione per riabilitazione.

In conclusione, i pazienti sottoposti ad un più attento monitoraggio dopo il ricovero e maggiormente aderenti alle terapie prescritte hanno un rischio ridotto di sperimentare eventi CV a lungo termine.

RIASSUNTO

Razionale. Gli esiti a breve termine della sindrome coronarica acuta (SCA) sono stati ampiamente studiati, tuttavia è in discussione il ruolo di monitoraggio, terapie e riabilitazione post-di-

missione nella prevenzione di esiti a lungo termine. Scopo dello studio è stato misurare l'aderenza al percorso terapeutico e valutarne l'impatto sul rischio di ricovero per causa cardiovascolari (CV) a lungo termine.

Materiali e metodi. Complessivamente, 106 104 episodi incidenti di SCA in cui pazienti di 40-90 anni sono sopravvissuti al ricovero sono stati registrati nei database amministrativi fra il 2009 e il 2015 e identificati come ricoveri indice. Ogni paziente ha accumulato anni-persona dalla dimissione del ricovero indice al primo tra i seguenti eventi: ricovero per CV o censura (decesso, emigrazione, 30 giugno 2018). L'associazione tra esposizione (terapie farmacologiche e riabilitazione) e rischio di ospedalizzazione CV è stata valutata mediante un modello di Cox in accordo con l'approccio "intention-to-treat".

Risultati. Rispetto ai pazienti non trattati, quelli con prescrizioni di betabloccanti, statine, antiaggreganti e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina/antagonisti recettoriali dell'angiotensina nell'anno successivo la dimissione indice hanno sperimentato una riduzione del rischio rispettivamente del 13% (intervallo di confidenza [IC] 95% 11-15%), 10% (IC 95% 8-12%), 5% (IC 95% 2-6%) e 3% (IC 95% 1-6%). Il ricovero riabilitativo entro 2 mesi ha invece ridotto il rischio del 29% (IC 95% 26-32%).

Conclusioni. I pazienti sottoposti ad un più attento monitoraggio dopo il ricovero e maggiormente trattati hanno un rischio ridotto di sperimentare eventi CV a lungo termine.

Parole chiave. Aderenza; Esiti cardiovascolari; Riabilitazione; Sindrome coronarica acuta; Trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Timmis A. Acute coronary syndromes. *BMJ* 2015;351:h5153.
2. Perugini E, Maggioni AP, Boccanelli A, Di Pasquale G. Epidemiologia delle sindromi coronariche acute in Italia. *G Ital Cardiol* 2010;11:718-29.

3. Jiang M, Mao J, Pu K, He B. Timing of early angiography in non-ST elevation acute coronary syndrome. *J Invasive Cardiol* 2014;26:47-54.
4. Deharo P, Bode C, Cohen M, et al. Timing of angiography and outcomes in high-risk patients with non-ST-seg-

ment-elevation myocardial infarction managed invasively: insights from the TAO trial (Treatment of Acute Coronary Syndrome with Otamixaban). *Circulation* 2017;136:1895-907.

5. Piironen M, Ukkola O, Huikuri H, et al. Trends in long-term prognosis after

acute coronary syndrome. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:274-80.

6. Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al.; Working Group 'Monitoring and assessing diagnostic-therapeutic paths' of the Italian Health Ministry. Effectiveness of adherence to recommended clinical examinations of diabetic patients in pre-

venting diabetes-related hospitalizations. *Int J Qual Health Care* 2018 Sep 11. doi: 10.1093/intqhc/mzy186 [Epub ahead of print].

7. Corrao G, Rea F, Di Martino M, et al. Developing and validating a novel multi-source comorbidity score from administrative data: a large population-based

cohort study from Italy. *BMJ Open* 2017;7:e019503.

8. Schneeweiss S, Rassen JA, Glynn RJ, Avorn J, Mogun H, Brookhart MA. High-dimensional propensity score adjustment in studies of treatment effects using health care claims data. *Epidemiology* 2009;20:512-22.