

Aderenza alla terapia cardioprotettiva nella cardiopatia ischemica

Sabino Scardi¹, Carmine Mazzone², Andrea Di Lenarda²

¹Dipartimento di Cardiologia, Università degli Studi, Trieste, ²Centro Cardiovascolare, ASS 1 Triestina, Trieste

Key words:

Coronary artery disease;
Evidence-based medicine;
Medication adherence.

Treatment of patients with ischemic heart disease relies on evidence-based medications such as beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers, aspirin and statins, which are considered cornerstones to control symptoms, improve quality of life, reduce future events, and prolong survival.

In spite of the clear benefits of therapy, previous studies have shown differences between the large randomized populations and the "real world" about long-term treatment in terms of efficacy, tolerability, costs, side effects and drug interactions. Moreover, a different awareness of the patient's compliance has been highlighted in relation to the setting (hospital, family doctor, etc.).

The analysis and assessment of the prescription and efficacy of therapy for secondary prevention of coronary artery disease represent one of the most important challenges for the healthcare system, because reliable data are necessary to verify usefulness and results of therapy, prescribed at discharge after an acute coronary syndrome and/or coronary artery bypass graft, but above all the actual application of treatments should be pursued in every clinical setting.

The Cardiology School of the Trieste University has constituted a working group of cardiology students that during the year 2009 will enroll and follow for 1 year all patients with coronary artery disease discharged from the Cardiovascular Department and Emergency Unit of the University Hospital of Trieste to assess: 1) if evidence-based medicine for secondary prevention of coronary artery disease is applied in the Trieste area; 2) adherence to prescribed treatment; 3) factors that are associated with non-adherence and consequences of non-adherence.

(G Ital Cardiol 2009; 10 (4): 241-248)

© 2009 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 6 ottobre
2008; nuova stesura il 5
novembre 2008; accettato
il 6 novembre 2008.

Per la corrispondenza:

Prof. Sabino Scardi
Via U. Moro, 5
34136 Trieste
E-mail:
sabino.scardi@libero.it

*I farmaci non funzionano nei pazienti
che non li assumono*
Everett Koop, US Surgeon General

Premessa

Le linee guida suggeriscono per i pazienti con cardiopatia ischemica una tempestiva valutazione del rischio, la precoce coronarografia, la rivascolarizzazione di quelli con elevato rischio e la terapia cardioprotettiva post-dimissione. Tuttavia dopo la dimissione il rischio di morte (circa 6%), di recidiva infartuale (circa 11%) o di necessità di rivascolarizzazione (50-60%) rimane alto dopo 1 anno di follow-up¹.

La somministrazione della terapia basata sull'evidenza con antiaggreganti, betablocanti, statine e inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori)/sartani, iniziata prima della dimissione e proseguita dopo, si associa invece ad una migliore sopravvivenza²⁻⁴ che è secondaria all'uso dei farmaci e non al miglioramento dello stile di vita che spesso si verifica negli aderenti alla terapia farmacologica^{5,6}.

Tuttavia la riduzione degli eventi dipende non solo dai medici che prescrivono le cure,

ma soprattutto dall'aderenza dei pazienti alle terapie raccomandate. Mentre nei grandi trial l'aderenza è usualmente alta per l'accurata selezione dei pazienti ed i frequenti follow-up, nel mondo reale essa è decisamente più bassa.

Newby et al.⁷, usando la banca dati della Duke University, hanno analizzato l'aderenza di 31 750 pazienti (sottoposti a varie procedure cardiologiche) alla terapia a lungo termine con aspirina (ASA), betablocanti, statine e ACE-inibitori con "survey" annuali dal 1995 al 2002 valutando la mortalità associata all'uso vs non uso dei farmaci aggiustata per i potenziali fattori confondenti. Gli autori hanno dimostrato, grazie all'applicazione delle linee guida, una riduzione di mortalità del 42% con l'uso di ASA, del 37% con quello dei betablocanti, del 48% con quello delle statine e del 25% con l'uso di ACE-inibitori.

La mancata aderenza può contribuire a ridurre l'efficacia della terapia. In una ricerca policentrica internazionale su 21 408 pazienti dimessi dopo una sindrome coronarica acuta (studio GRACE, Global Registry of Acute Coronary Events)⁸ è emerso che l'8-20% non assumeva regolarmente i farmaci basati sull'evi-

Chiave di Lettura

Ragionevoli certezze. La non aderenza alla terapia cardioprotettiva con betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o sartani, aspirina e statine nei pazienti con cardiopatia ischemica è un problema estremamente importante nella pratica clinica quotidiana perché condiziona mortalità, morbilità, riospedalizzazioni e qualità della vita. Negli Stati Uniti sono state valutate le conseguenze della non aderenza alla terapia nella pratica medica generale: 125 000 morti l'anno, 10% dei ricoveri ospedalieri (evitabili) e costi per 100 miliardi di dollari. Viceversa l'aderenza alla terapia basata sull'evidenza determina una riduzione del rischio di mortalità del 42% con l'uso di acido acetilsalicilico, del 37% con quello dei betabloccanti, del 48% con quello delle statine e del 25% con l'utilizzo degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina. La capacità dei medici di rilevare la non aderenza è insufficiente perché non esiste un metodo ideale per valutarla. I fattori implicati nella non aderenza coinvolgono la qualità della prescrizione e le caratteristiche dei pazienti.

Questioni aperte. Nel valutare l'aderenza alla terapia è necessario rilevare anche il corretto dosaggio dei farmaci assunti, perché solo con dosaggi adeguati per il raggiungimento del "target" si ottengono i massimi benefici. Per migliorare l'aderenza sono necessari interventi diretti al sistema di cura, ai medici e ai pazienti che hanno difficoltà a gestire la cura delle malattie croniche.

Le ipotesi. La farmaco-aderenza rappresenta la nuova frontiera della cura, perciò è necessario migliorare la capacità dei medici di rilevare meglio la non aderenza dei propri pazienti. Per migliorare l'aderenza sono necessari interventi diretti ai medici, che non raggiungono spesso i "target" della prevenzione secondaria perché poco motivati a curare pazienti asintomatici, e ai pazienti, introducendo metodiche innovative ed intensive e nuove tecnologie di intervento. Il medico ospedaliero deve coinvolgere più intensamente il medico di medicina generale con raccomandazioni appropriate nella lettera di dimissione. Le Società Scientifiche e in particolare l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) devono assumere la "leadership" per implementare future ricerche in questa direzione. Infatti la sanità pubblica ha necessità di avere informazioni accurate, credibili e valide per verificare l'utilità e gli esiti delle terapie efficaci prescritte alla dimissione e che esse siano applicate nella realtà di un territorio.

denza dopo 6 mesi di follow-up. Anche nello studio PREMIER (Prospective Registry Evaluation Myocardial Infarction: Event and Recovery study)⁹ il 12% aveva sospeso ASA, betabloccanti, statine dopo 1 mese dalla dimissione e all'analisi multivariata la mancata assunzione di uno di questi farmaci si associava indipendentemente ad una più elevata mortalità [hazard ratio (HR) 3.81, intervallo di confidenza (IC) 95% 1.88-7.72].

Jackevicius et al.¹⁰ recentemente hanno pubblicato i risultati di uno studio condotto nell'Ontario (Canada) su 4591 pazienti anziani dimessi con diagnosi di infarto miocardico acuto, per verificare la mortalità a 1 anno in rapporto all'aderenza alla terapia prescritta alla dimissione e seguita fino a 120 giorni dopo la dimissione: solo il 74% seguiva correttamente tutta la terapia. La non aderenza è stata distinta in tre categorie: pazienti che non seguivano in senso assoluto le prescrizioni, pazienti che assumevano

solo alcuni dei farmaci prescritti e quelli che seguivano le prescrizioni per tutti i 120 giorni. L'aderenza alla terapia con statine, betabloccanti e calcioantagonisti è stata rispettivamente del 94.8%, 92.0% e 92.7%. I fattori associati all'aderenza totale (vs la non aderenza) sono risultati: età più giovane, basso reddito, avere come medico di riferimento un cardiologo, documentazione del "counseling" sui farmaci ricevuti alla dimissione ed un più basso numero di farmaci utilizzati prima del ricovero. La mortalità aggiustata ad 1 anno è stata più alta negli aderenti parziali rispetto agli aderenti totali (odds ratio 1.44, IC 95% 1.15-1.79, $p = 0.001$) e nei pazienti che non assumevano alcun farmaco vs quelli che assumevano tutte le prescrizioni (odds ratio 1.80, IC 95% 1.35-2.42, $p < 0.0001$).

Il problema dell'aderenza può riguardare una proporzione elevata di pazienti. Kripalani et al.¹¹ della Mayo Clinic hanno rilevato che, in un gruppo di 84 pazienti dimessi dopo una sindrome coronarica acuta, il 48% mostrava uno scarso grado di aderenza alla terapia ed il 22% non seguiva per nulla la prescrizione dei farmaci. È da rilevare che, tra le cause di non aderenza, il 21% dei pazienti segnalava la difficoltà a capire le finalità della terapia per scarsa "literacy".

La medesima situazione si rileva nel follow-up dei pazienti operati di bypass aortocoronarico. Okrainec et al.¹², su 320 pazienti arruolati nello studio ROSETTA-CABG (Routine versus Selective Exercise Treadmill Testing after Coronary Artery Bypass Graft Surgery), hanno riscontrato che molti riducevano o sospendevano la terapia cardioprotettiva nel primo anno (betabloccanti 36%, ipocolesterolemizzanti 24%, ASA 13%, ACE-inibitori 5%). Tra le variabili predittive di buona aderenza alla terapia a 12 mesi dall'intervento emergevano la presenza preintervento di iperlipemia, ipertensione arteriosa, obesità, frazione di eiezione del ventricolo sinistro <40% e assunzione della terapia prima della dimissione.

L'avvio di programmi educazionali per favorire l'aderenza alla terapia migliora parzialmente le percentuali di assunzione dei farmaci cardioprotettivi dopo 16 mesi da un evento coronarico acuto (98%, 86%, 88% e 92% rispettivamente per antiaggreganti, betabloccanti, ACE-inibitori/sartani e statine) pur rimanendo una quota discreta di pazienti che sospendono uno o più farmaci. È inoltre da segnalare che chi non aderisce al programma terapeutico stabilito spesso dimostra una ridotta aderenza anche alle modificazioni dello stile di vita ed ai programmi di riabilitazione¹³.

Nel valutare l'aderenza alla terapia, però, è necessario rilevare anche il dosaggio dei farmaci assunti, perché solo con dosaggi adeguati per il raggiungimento del "target" si ottengono i massimi benefici. Dagli studi EUROASPIRE (European Action on Secondary and Primary Prevention through Intervention to Reduce Events)¹⁴ risulta che solo il 50% dei pazienti raggiunge i "target" desiderabili dei fattori di rischio in accordo con le linee guida, e la ragione principale è la scarsa aderenza alla terapia ed alle modificazioni dello stile di vita. Queste ultime sono ancora più difficili da seguire da parte di pazienti poco motivati e senza un'opera di "counseling" psicologico-educazionale.

In conclusione, se dagli studi e registri osservazionali emerge che una quota importante di pazienti non riceve o non segue un trattamento cardioprotettivo adeguato per

la cardiopatia ischemica (anche post-acuta), si può facilmente ipotizzare che nel mondo reale almeno il 50% dei casi non beneficia per diverse ragioni della terapia cardioprotettiva suggerita dalle linee guida.

Le conseguenze cliniche della non aderenza

Se la scarsa aderenza causa oltre il 50% dei fallimenti terapeutici e si associa a progressione della malattia, ospedalizzazioni evitabili, disabilità e morte^{15,16}, la non aderenza totale incrementa maggiormente il rischio di successivi eventi (2 volte maggiore in un follow-up di 3.9 anni) nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile¹⁷. Nello studio multicentrico tedesco MITRA (Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction)¹⁸ su 4902 pazienti con diagnosi di infarto, nei 509 (10%) che non avevano ricevuto ASA alla dimissione (nonostante l'assoluta controindicazione al farmaco fosse rara, 2.2%) la mortalità a 1 anno risultava doppia rispetto ai pazienti trattati (16.5 vs 8.3%, $p < 0.001$). Questo risultato è stato confermato anche dall'analisi multivariata (odds ratio 1.62, IC 95% 1.15-2.29).

L'interruzione o la completa sospensione della terapia nel primo mese dopo un episodio coronarico acuto (28.8% per i betabloccanti, 21.6% per gli ACE-inibitori e 26.0% per le statine) si associava, dopo un follow-up medio di 4.1 anni, ad un significativo aumento della mortalità rispetto agli aderenti. Nell'analisi multivariata la non aderenza ad un principio terapeutico condizionava un aumentato rischio di mortalità per tutte le cause (sospensione dei betabloccanti HR 1.50, IC 95% 1.33-1.71; ACE-inibitori HR 1.74, IC 95% 1.52-1.98, statine HR 1.85, IC 95% 1.63-2.09) e anche per il rischio di mortalità cardiovascolare (betabloccanti HR 1.53, IC 95% 1.16-2.01; ACE-inibitori HR 1.66, IC 95% 1.26-2.20; statine HR 1.62, IC 95% 1.12-2.13)¹⁹.

Un programma di implementazione terapeutica stabilito già alla dimissione aumenta la frequenza di prescrizione dei farmaci cardioprotettivi e riduce il rischio relativo di morte e riospedalizzazione dopo 30 giorni dalla dimissione (HR 0.81, IC 95% 0.73-0.89, $p < 0.001$; HR 0.92, IC 95% 0.87-0.99, $p = 0.017$). A 1 anno il rischio di morte si riduce ulteriormente (HR 0.79, IC 95% 0.75-0.84, $p < 0.001$), mentre il rischio di riospedalizzazione si stabilizza (HR 0.94, IC 95% 0.90-0.98, $p = 0.002$), probabilmente perché i sopravvissuti hanno più opportunità di essere nuovamente ricoverati²⁰.

Negli Stati Uniti sono state valutate le conseguenze della non aderenza alla terapia nella pratica medica generale. La non aderenza causa 125 000 morti l'anno, il 10% dei ricoveri ospedalieri (evitabili) e costi per 100 miliardi di dollari²¹.

Le cause della non aderenza

La terapia con betabloccanti, ASA, statine e ACE-inibitori è una pietra miliare nella gestione della profilassi secondaria per i pazienti con cardiopatia ischemica per evitare o controllare la sintomatologia, migliorare la qualità della vita, ridurre gli eventi successivi e prolungare la sopravvivenza. Nonostante i dimostrati benefici²² essa però è poco utilizzata nei paesi occidentali²³, compresa l'Italia^{24,25}, per diver-

si motivi fra cui la bassa aderenza dei pazienti al trattamento²⁶.

È necessario anzitutto distinguere l'aderenza dalla compliance. Quest'ultima riflette il grado con cui il comportamento di un paziente coincide con le raccomandazioni del medico. L'aderenza invece è il coinvolgimento attivo e collaborativo del paziente a cui si chiede di partecipare alla pianificazione e all'attuazione del programma terapeutico, elaborando un consenso basato sull'accordo²⁷; è un fenomeno complesso che riflette l'interfaccia tra efficacia, tollerabilità, frequenza di somministrazione, costi di eventuali ticket, interazioni fra preparati ed effetti indesiderati². I medici fanno poca attenzione alla non aderenza dei pazienti probabilmente perché non consapevoli dell'entità del problema, perché l'aderenza è considerata responsabilità del paziente, per la mancanza di metodologie adatte a valutarla e di interventi atti a migliorarla, e infine per l'insufficiente comunicazione fra pazienti e medici e fra medici ospedalieri e medici di medicina generale.

Vi sono due tipi di non aderenza: quella dei medici che non intensificano la terapia per il raggiungimento del "target" nella prevenzione secondaria perché non sono motivati a curare i pazienti asintomatici, definita da Phillips et al.²⁸ "clinical inertia", per evitare la quale gli autori formulano una serie di raccomandazioni (Tabella 1), e quella dei pazienti che hanno difficoltà a gestire la cura delle malattie croniche²⁹.

Esistono fattori predittivi di scarsa aderenza quali ad esempio depressione, deficit cognitivi, patologie asintomatiche, inadeguato piano di cura alla dimissione, mancata percezione di immediato beneficio dal trattamento, insufficiente rapporto medico-paziente, ostacoli alla cura e al reperimento dei farmaci^{15,17}.

Numerose sono poi le cause della non aderenza inerenti alle modalità di follow-up (Tabella 2). Ad esempio, Dau-

Tabella 1. Raccomandazioni per evitare l'inerzia clinica dei medici.

Educazione continua ad accettare le linee guida di cura con la terapia basata sull'evidenza.
Ricordare i danni dell'inerzia.
Insegnare le strategie per assicurare una buona cura.
Autovalutazione della performance sul raggiungimento dei livelli "target" dei fattori di rischio.
Utilizzare l'informatica per il follow-up dei test diagnostici e il monitoraggio delle terapie.
Feedback della propria performance.

Tabella 2. Fattori implicati nell'aderenza alla terapia prescritta.

Inerenti alla terapia: numero e dosaggi dei farmaci, numero assunzioni giornaliere, effetti indesiderati, classe farmacologica, tollerabilità, costo dei ticket.
Inerenti al paziente: età, sesso, grado di istruzione, stato socio-economico, tipo di patologia, presenza di comorbilità, deficit psichici e cognitivi, mancanza di adeguate informazioni ("literacy"), mancata risposta alla terapia, depressione, dimenticanza.
Inerenti al sistema di cura: insufficiente rapporto medico-paziente e medico ospedaliero-medico di medicina generale, atteggiamento non convincente e non aggressivo dei medici.

gherty et al.³⁰ hanno riscontrato, con uno studio prospettico osservazionale, che i pazienti non visitati entro 1 mese dalla dimissione assumono in minor misura betabloccanti, ASA o statine dopo 6 mesi di follow-up. Le linee guida suggeriscono perciò un "team approach" per il follow-up che comprenda il medico di medicina generale e il cardiologo ospedaliero per incoraggiare l'aderenza almeno alla terapia basata sull'evidenza²⁹.

Quali pazienti dimostrano scarsa aderenza al programma terapeutico dopo la dimissione

In letteratura è stato riferito più volte che la scarsa aderenza è un ostacolo critico per il successo della terapia, ma numerose sono le barriere per la corretta assunzione dei farmaci³⁰⁻³⁵. Infatti l'aderenza è un processo complesso, influenzato dall'ambiente in cui il paziente vive, dal personale sanitario e dal Sistema Sanitario del paese di residenza. Così, ad esempio, nel Nord America, una causa importante di non aderenza è il pagamento dei farmaci, così come in Italia il costo di eventuali ticket. Inoltre i fattori implicati nella non aderenza coinvolgono la qualità della prescrizione (numero e dosaggi dei farmaci, numero di assunzioni giornaliere, effetti indesiderati) e le caratteristiche dei pazienti (età, sesso, grado di istruzione, stato socio-economico, tipo di patologia, presenza di comorbidità, deficit psichici e cognitivi)³⁴⁻³⁶.

La terapia farmacologica per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica è complessa perché comporta la politerapia. Quest'ultima può innescare potenziali interazioni con la comparsa di effetti indesiderati che provocano cattiva qualità di vita, numerosi accessi al Pronto Soccorso o richieste di visite cardiologiche urgenti e persino ricoveri ospedalieri, ma soprattutto possono favorire la non aderenza. Tuttavia molte interazioni sono prevedibili e perciò evitabili. La politerapia in ogni caso comporta regimi complessi con prescrizioni multiple e pluralità di somministrazione dei farmaci in ore differenti della giornata^{34,37}.

Tarn et al.³⁸ però hanno dimostrato che spesso i cardiologi, i medici ospedalieri e quelli di famiglia non spiegano adeguatamente il regime prescritto oppure omettono di riferire ai pazienti il nome commerciale del farmaco, o ancora cambiano spesso la denominazione commerciale (con le inevitabili difficoltà, in particolare per gli anziani con memoria visiva, di riconoscere confezioni e colori diversi), la durata del trattamento e la modalità di somministrazione; infine non informano i pazienti dei possibili effetti indesiderati causa di frequenti ricorsi al medico curante o accessi al Pronto Soccorso. Questa mancanza di adeguate informazioni favorisce la non aderenza³⁴. L'aderenza è difficile per tutti i pazienti, ma rappresenta una sfida particolare per gli anziani con difficoltà di comunicazione o di accesso ai medici e alle strutture sanitarie, frequenti comorbidità, mancanza di informazioni sull'utilità della terapia o mancata risposta alla stessa o per scarsa tollerabilità (frequente con la politerapia). Però uno studio di Setoguchi et al.³⁹ ha dimostrato che anche i pazienti anziani (in media intorno agli 80 anni), se assumono correttamente la terapia basata sull'evidenza, hanno una riduzione della mortalità del 3% l'anno rispetto ai non aderenti. Infine favori-

scono la non aderenza la mancanza di un sistema di supporto, il frequente "turnover" del personale sanitario, la mancanza di capacità di "counseling" da parte del medico che spesso non ha tempo o che predilige i problemi acuti di salute e infine l'atteggiamento non particolarmente aggressivo o convincente dei medici, in particolare per i pazienti asintomatici o paucisintomatici^{31,32}.

In risposta ad un questionario della Mayo Clinic è stato riportato che i pazienti non assumono i farmaci per le motivazioni più varie: dimenticanza (30%), altre priorità (16%), decisione di ridurre la terapia (11%), mancanza di informazioni (9%), fattori emozionali (7%), mentre il 27% ha una scarsa "literacy"³⁵. Con il termine "literacy" si definisce la capacità di ottenere, interpretare e comprendere le informazioni sanitarie di base, necessarie per prendere decisioni appropriate sulla cura della salute. La "non literacy" ostacola l'aderenza perché i pazienti non comprendono il piano terapeutico e le modalità di assunzione dei farmaci.

Come si valuta l'aderenza

La capacità dei medici a rilevare la non aderenza è insufficiente perché non esiste un metodo ideale per valutarla. Alcuni poi valutano l'aderenza, ma non verificano i suoi effetti sulla qualità e aspettativa di vita dei pazienti⁴⁰.

Diversi autori^{15,19,22,23,40} sottolineano che la valutazione dell'aderenza razionalmente o idealmente deve essere fatta con il miglioramento dell'outcome e in particolare della mortalità, ma questa strategia necessita di un adeguato follow-up, a volte impossibile in molte istituzioni. Sono disponibili però numerosi altri strumenti (Tabella 3). Si può ottenere una sua diretta ed accurata dimostrazione misurando la concentrazione plasmatica ed urinaria dei farmaci assunti e dei loro metaboliti, ma la modalità è molto costosa e difficile da gestire nel territorio. Metodi indiretti di misura si sono dimostrati: l'intervista⁴¹, i questionari, come ad esempio il SEAMS (Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale)⁴² o l'ARMS (Adherence to Refills and Medications Scale)¹¹, il conteggio manuale delle pillole nelle confezioni, il monitoraggio elettronico del numero delle compresse rimaste nelle confezioni, la ripetizione delle prescrizioni da parte del medico curante in 1 mese, l'annotazione su un diario del consumo mensile dei farmaci, le telefonate o le lettere inviate periodicamente ai pazienti⁴⁰.

Tutti questi strumenti hanno limitazioni, alcuni sono inadeguati perché sovrastimano, mentre l'utilizzo di quelli elettronici rappresenta un metodo più obiettivo di misura.

Conclusioni

La "farmaco-aderenza" è un nuovo termine coniato per un problema importante e rappresenta la nuova frontiera della cura. I medici, ed in particolare i cardiologi ed i cardiologi riabilitatori, devono garantire un trattamento ottimale ai pazienti con cardiopatia ischemica, favorendo l'aderenza che è costo-efficace, ma che richiede un intervento multifattoriale sui pazienti, sul sistema sanitario e sui

Tabella 3. Metodi di valutazione dell'aderenza.

Metodi diretti	
Osservazione diretta della terapia	Molto accurato
Misura del tasso plasmatico o urinario del farmaco o suoi metaboliti	Obiettivo
Misura dei marker biologici nel sangue	Obiettivo
Metodi indiretti	
Questionari, autoreferenza	Semplice, non costoso, largamente usato nel contesto clinico
Conta delle pillole	Obiettivo, quantificabile, facile
Frequenza di riprescrizione dei farmaci	Obiettivo, facile da ottenere
Risposta clinica del paziente	Semplice, facile da eseguire
Conteggio elettronico dei farmaci	Preciso, facile da quantificare
Misura dei marker fisiologici (frequenza cardiaca, pressione arteriosa, ecc.)	Spesso facile da praticare
Diario del paziente	Facile da ricordare
Se paziente anziano questionario per familiari	Semplice, obiettivo

“provider”, perché la non aderenza ai farmaci è sconcertante, costosa e spesso fatale^{43,44}.

La dimissione rappresenta il momento ideale per migliorare la prescrizione terapeutica per la prevenzione secondaria, perché è un'opportunità fondamentale per stabilire un rapporto di fiducia tra pazienti e sistema di cura e per identificare quelli a più alto rischio che possono beneficiare di un trattamento preventivo intensivo. La prima visita dopo la dimissione rappresenta poi la chiave per identificare i problemi¹⁷.

Per raggiungere la piena adesione dei pazienti alla cura è necessario stabilire “un'alleanza terapeutica” che richiede medici preparati e disponibili al confronto con i malati (Tabella 4). Infatti, cardine dell'intervento non sono solo le prescrizioni, ma anche la terapia di sostegno che ogni operatore, coinvolto nella cura dei pazienti, deve offrire perché essi accettino di proseguire le indicazioni terapeutiche che alla lunga non sono di semplice realizzazione^{43,44}. Il medico di medicina generale deve essere ampiamente coinvolto in questo problema perché prescrive la terapia e segue i suoi pazienti a lungo termine. Una lettera di dimissione più esplicativa della situazione clinica del paziente e dell'utilità della terapia cardioprotettiva potrebbe favorire una sua più attiva collaborazione. Le associazioni mediche, ed in particolare l'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), devono assumere la “leadership” per implementare future ricerche in questa direzione²⁴.

L'analisi e la verifica dell'efficacia dei trattamenti per la prevenzione secondaria rappresentano una delle maggiori sfide del Sistema Sanitario, perché la sanità pubblica ha necessità di avere informazioni accurate, credibili e valide per verificare l'utilità e gli esiti delle terapie efficaci prescritte alla dimissione dopo un evento coronarico, ma soprattutto è necessario verificare che siano applicate nella realtà di un territorio⁴³.

Tabella 4. Strategie per migliorare la comunicazione medico-paziente.

Informare con chiarezza tenendo presente il livello socio-culturale
Favorire la fiducia nell'informazione
Costruire un rapporto fiduciario
Informazione chiara senza allarmismi
Volontà di condividere le scelte

La Scuola di Specialità in Cardiologia dell'Università degli Studi di Trieste ha creato un gruppo di lavoro, formato dagli specializzandi del primo anno, che nel 2009 effettuerà l'arruolamento e successivamente un follow-up annuale dei pazienti dimessi con diagnosi di cardiopatia ischemica dalle Strutture Complesse di Cardiologia e Cardiochirurgia e dalla Medicina d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste (vedi Appendice)^{41,45}.

Riassunto

Il trattamento dei pazienti affetti da cardiopatia ischemica è fondato sulla terapia basata sull'evidenza, ovvero su betabloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina o sartani, aspirina e statine, considerati pietre miliari per controllare la sintomatologia, migliorare la qualità della vita, ridurre il rischio di eventi futuri e garantire una sopravvivenza più a lungo termine.

Nonostante gli evidenti benefici della terapia, studi precedenti hanno dimostrato l'esistenza di differenze tra le popolazioni di ampi trial randomizzati e il “mondo reale” in relazione al trattamento a lungo termine, relativamente ai parametri di efficacia, tollerabilità, costi, effetti collaterali e interazioni farmacologiche. È stato evidenziato, inoltre, come l'aderenza alla terapia sia influenzata anche dal contesto clinico (ospedale, medico di famiglia, ecc.).

L'analisi e la verifica della prescrizione e dell'efficacia dei trattamenti per la prevenzione secondaria della coronaropatia rappresentano una delle maggiori sfide del Sistema Sanitario, perché la sanità pubblica ha necessità di avere informazioni accurate, credibili e valide per verificare l'utilità e gli esiti delle terapie efficaci, prescritte alla dimissione dopo un evento coronarico, ma soprattutto è necessario verificare che siano applicate nella realtà di un territorio.

La Scuola di Specialità in Cardiologia dell'Università degli Studi di Trieste ha creato un gruppo di lavoro, formato dagli specializzandi del primo anno, che nel 2009 inizierà l'arruolamento e successivamente un follow-up annuale in tutti i pazienti dimessi con diagnosi di cardiopatia ischemica dalle Strutture Complesse di Cardiologia e Cardiochirurgia e Medicina d'Urgenza dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste per verificare se un trattamento, ritenuto efficace per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica, è applicato nella realtà del territorio di Trieste, se i pazienti sono aderenti alle prescrizioni ed i fattori associati alla non aderenza e le conseguenze della non aderenza.

Parole chiave: Aderenza; Malattia coronarica; Terapia basata sull'evidenza.

Appendice

Aderenza alla terapia cardioprotettiva nella cardiopatia ischemica nell'area di Trieste

Protocollo della ricerca

Steering Committee: Di Lenarda Andrea, Guarnieri Gianfranco, Scardi Sabino, Sinagra Gianfranco, Zingone Bartolo, Maras Patrizia, Gori Pierpaolo, Mazzone Carmine, Brun Francesca, Barbieri Lorenza, Bollini Marina, Miccio Maddalena, Minutillo Sergio

Executive Committee: Scardi Sabino (tutor), Giansante Carlo, Mazzone Carmine

Specializzandi del primo anno: Armellini Ilaria, Brigida Silvana, Buiatti Alessandra, Cinello Margherita, Finocchiaro Gherardo, Giannini Francesco, Magagnin Adriana, Marinigh Ricarda, Olenik Lara, Pyxaras Stylianos, Roman-Pognuz Alberto, Rubimbura Vladimir.

Premessa

L'analisi e la verifica dell'effettiva assunzione e dell'efficacia dei trattamenti per la prevenzione secondaria da parte dei pazienti dimessi dall'ospedale con diagnosi di cardiopatia ischemica rappresentano una delle maggiori sfide del Sistema Sanitario. Infatti la sanità pubblica ha necessità di avere informazioni accurate, credibili e valide per verificare nella pratica del territorio l'efficacia e gli esiti delle cure prescritte.

Obiettivi

1. Verificare l'applicazione dei trattamenti ritenuti efficaci per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica nella realtà del territorio di Trieste.
2. Verificare l'attitudine dei medici alla prescrizione di farmaci basati sulle evidenze ai pazienti dimessi con diagnosi di cardiopatia ischemica.
3. Valutare l'aderenza di questi pazienti alle prescrizioni, in termini di persistenza in terapia (presenza del paziente nel database delle prescrizioni ed acquisto di farmaci basati sull'evidenza almeno 3 volte nei periodi presi in considerazione) e di copertura posologica (aderenza ai trattamenti basati sull'evidenza nell'anno successivo al reclutamento: almeno 300 dosi prescritte sufficienti al trattamento quotidiano considerando una tolleranza del 20% sui 365 giorni).
4. Identificare i fattori associati alla non aderenza.
5. Valutare le conseguenze della non aderenza in termini di ricorso al Pronto Soccorso, eventi cardiovascolari fatali e non, sintomatologia, effetti indesiderati della terapia prescritta.

Disegno dello studio

Studio prospettico di coorte, osservazionale su tutti i pazienti dimessi consecutivamente dalle Strutture Complesse di Cardiologia e Cardiocirurgia e Medicina d'Urgenza con diagnosi di cardiopatia ischemica (angina pectoris, sindrome coronarica acuta, infarto miocardico con e senza sopraslivellamento del tratto ST, angioplastica, bypass aortocoronarico).

Popolazione "target"

Pazienti eleggibili (collaboranti e che possono essere seguiti nel follow-up).

Criteri di esclusione

Non volontà di partecipare, presenza di patologie sistemiche o psichiche che rendono impossibile l'assunzione o la valutazione dell'aderenza.

Modalità di arruolamento e follow-up

L'arruolamento avverrà nel 2009, ogni paziente al momento della dimissione sarà preso in carico da uno specializzando che lo segui-

rà per 1 anno, spiegherà la finalità del protocollo e otterrà il consenso informato scritto, verificherà i farmaci prescritti alla dimissione e il proseguimento della terapia al follow-up a 1, 6, 12 mesi, controllando il numero delle pillole contenuto nelle confezioni ed il numero delle dosi assunte (ove non possibile verrà fatta una valutazione semiquantitativa delle percentuali di giorni di assunzione sulla base di un'attenta anamnesi farmacologica) ed inoltre l'assunzione di altri preparati (aggiunti o esclusi dal proprio medico di medicina generale rispetto alle visite precedenti). Raccoglierà inoltre le seguenti informazioni:

- età, sesso, nazionalità (italiana o straniera), scolarità, se vive solo o in famiglia o presso istituzioni protette, se sposato o celibe, abitudine al fumo, attività fisica (cammina almeno 3 volte alla settimana per 30 min?), abitudini alimentari (in 1 settimana quante volte consuma frutta, verdura e pesce?) e le terapie assunte prima del ricovero;
- la diagnosi alla dimissione;
- la severità della malattia (classe NYHA, funzione di pompa del ventricolo sinistro), le comorbidità (diabete, cancro, insufficienza renale o epatica importante, ictus, depressione, ecc.).

Tramite il Servizio Farmaceutico dell'Azienda per i Servizi Sanitari n. 1 "Triestina" sarà verificata la prescrizione dei farmaci da parte dei medici curanti e il relativo acquisto in farmacia.

Modalità dell'intervista

Domande semplici (tradotte da Morisky et al.⁴¹):

- Si dimentica mai di assumere anche solo una delle sue medicine? (si/no)
- A volte trascura di assumere anche solo una delle sue medicine? (si/no)
- Quando si sente meglio, a volte interrompe anche solo una delle sue medicine? (si/no)
- Se si sente peggio quando prende le medicine, a volte ne interrompe anche solo una? (si/no).

Ogni risposta ha un punteggio: sì = 0, no = 1.

Ed inoltre:

- Dall'ultima visita di controllo, quante pillole al giorno assume per la sua cardiopatia? (3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10)
- Gli orari in cui deve assumere le sue medicine sono scomodi? (si/no)

Valutazione dell'aderenza

- Percentuale di giorni di assunzione dei farmaci prescritti (beta-bloccanti, ACE-inibitori, statine, aspirina) in 1 anno.
 - Percentuale di giorni di assunzione dei farmaci alle dosi prescritte (betabloccanti, ACE-inibitori, statine, aspirina) in 1 anno.
- Sono definiti aderenti coloro che assumono il 75% dei farmaci prescritti: aderenza alta ($\geq 75\%$), intermedia (40-74%), bassa ($< 40\%$)⁴⁵. Verranno analizzati i predittori di non aderenza parziale o totale.

Outcome

Lo studio valuterà se l'aderenza ai trattamenti raccomandati:

- influenza il ricorso al Pronto Soccorso, le ospedalizzazioni, le visite cardiologiche urgenti,
- riduce morbilità e mortalità.

Analisi statistica

Verrà validata la versione italiana del questionario di Morisky et al.⁴¹ tramite uno studio-pilota: il questionario sarà somministrato a circa 200 pazienti di età, sesso ed eziologia assimilabile alla popolazione oggetto di studio, ed i punteggi del questionario verranno analizzati dal punto di vista della correlazione item-totale (mediante il calcolo del coefficiente alfa di Cronbach) e dell'affidabilità tramite il calcolo del coefficiente di correlazione intraclassa con relativo intervallo di confidenza al 95%. Dopo questa fase, quando saranno disponibili i risultati del questionario sull'intera popolazione arruolata e nei vari momenti del follow-up, si procederà ad un'analisi di correlazione del punteggio totale del questionario.

nario con le altre misure di aderenza raccolte (percentuali di assunzione dei farmaci prescritti, dati relativi all'acquisto in farmacia). Verranno inoltre investigate le relazioni tra le misure di aderenza e gli outcome di interesse, sia tramite analisi di correlazione che tramite modelli multivariati di regressione opportuni. Con gli stessi strumenti, verrà analizzato l'impatto di alcune caratteristiche del paziente e della terapia come possibili predittori di non aderenza.

Bibliografia

- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 970-1062.
- Brown MJ. A rational basis for selection among drugs of the same class. *Heart* 2003; 89: 687-94.
- Mukherjee D, Fang J, Chetcuti S, Moscucci M, Kline-Rogers E, Eagle KA. Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 109: 745-9.
- Tay EL, Chan M, Tan V, Sim LL, Tan HC, Cheng YT. **Impact of combination evidence-based medical therapy on mortality following myocardial infarction in elderly patients.** *Am J Geriatr Cardiol* 2008; 17: 21-6.
Viene sottolineata l'importanza dell'aderenza alla terapia cardioprotettiva basata sull'evidenza per ridurre la mortalità negli anziani con infarto miocardico.
- Bradshaw PJ, Jamrozik K, Gillfillan I, Thompson PL. Preventing recurrent events long term after coronary artery bypass graft: suboptimal use of medications in a population study. *Am Heart J* 2004; 147: 1047-53.
- Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177-86.
- Newby LK, LaPointe NM, Chen AY, et al. **Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease.** *Circulation* 2006; 113: 203-12.
Per migliorare la prescrizione dei farmaci cardioprotettivi alla dimissione è necessario implementare le linee guida.
- Eagle KA, Kline-Rogers E, Goodman SG, et al. Adherence to evidence-based therapies after discharge for acute coronary syndrome: an ongoing prospective, observational study. *Am J Med* 2004; 117: 73-81.
- Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1842-7.
- Jackevicius CA, Li P, Tu JV. **Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction.** *Circulation* 2008; 117: 1028-36.
Ampio studio condotto in Ontario sulle conseguenze cliniche dell'aderenza parziale e totale e della non aderenza su circa 5000 pazienti con età >65 anni dimessi con diagnosi di infarto del miocardio. Viene sottolineata l'importanza del "counseling" e del follow-up post-dimissione per migliorare l'aderenza.
- Kripalani S, Henderson LE, Jacobson TA, Vaccarino V. Medication use among inner-city patients after hospital discharge: patient-reported barriers and solutions. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 529-35.
- Okrainec K, Pilote L, Platt R, Eisenberg MJ. Use of cardiovascular medical therapy among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: results from the ROSETTA-CABG registry. *Can J Cardiol* 2006; 22: 841-7.
- Khanderia U, Townsend KA, Erickson SR, Vlasnik J, Prager RL, Eagle KA. Medication adherence following coronary artery bypass graft surgery: assessment of beliefs and attitudes. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 192-9.
- Kotseva K, Stagmo M, De Bacquer D, De Backer G, Wood D. Treatment potential for cholesterol management in patients with coronary heart disease in 15 European countries: findings from the EUROASPIRE II survey. *Atherosclerosis* 2008; 197: 710-7.
- Osterberg L, Blaschke T. **Adherence to medication.** *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97.
Una completa ed accurata rassegna sull'argomento, in particolare sugli ostacoli all'aderenza e sugli interventi idonei per migliorarla.
- Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521-30.
- O'Connor PJ. Improving medication adherence: challenges for physicians, payers, and policy makers. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1802-4.
- Frilling B, Schiele R, Gitt AK et al, for the Maximal Individual Therapy in Acute Myocardial Infarction Study Group. Too little aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in patients at high risk for cardiovascular events: results from the MITRA study. *Am Heart J* 2004; 148: 306-11.
- Ho PM, Magid DJ, Shetterly SM, et al. Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2008; 155: 772-9.
- Lappé JM, Muhlestein JB, Lappé DL, et al. Improvements in 1-year cardiovascular clinical outcomes associated with a hospital-based discharge medication program. *Ann Intern Med* 2004; 141: 446-53.
- Smith DL. Compliance packaging: a patient education tool. *Am Pharm* 1989; NS29: 42-5, 49-53.
- Mukherjee D. **Improving adherence to medications - can we make this horse drink?** *Am Heart J* 2008; 155: 589-90.
Vengono descritti alcuni interventi utilizzati in letteratura per migliorare l'aderenza alla terapia.
- Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *JAMA* 2002; 288: 2880-3.
- Casella G, Greco C, Maggioni AP, Di Pasquale G. La prevenzione secondaria delle sindromi coronariche acute: stiamo disattendendo le linee guida? *G Ital Cardiol* 2006; 7: 176-85.
- Di Martino M, Degli Esposti L, Ruffo P, et al. Underuse of lipid-lowering drugs and factors associated with poor adherence: a real practice analysis in Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 225-30.
- Stafford RS, Radley DC. The underutilization of cardiac medications of proven benefit, 1990 to 2002. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 56-61.
- Sommaruga M, Bettinardi O, Opasich C. **La comunicazione tra medico e paziente con scompenso cardiaco cronico può aiutare ad ottenere gli obiettivi terapeutici. Come renderla efficace?** *Ital Heart J Suppl* 2001; 2: 945-57.
Viene sottolineata l'importanza della comunicazione fra medici e pazienti per raggiungere gli obiettivi terapeutici nei pazienti con scompenso cardiaco.
- Phillips LS, Branch WT, Cook CB et al. Clinical inertia. *Ann Intern Med* 2001; 135: 825-34.
- Davis RM, Wagner EH, Groves T. Managing chronic disease. *BMJ* 1999; 318: 1090-1.
- Daugherty SL, Ho PM, Spertus JA, et al. **Association of early follow-up after acute myocardial infarction with higher rates of medication use.** *Arch Intern Med* 2008; 168: 485-92.
È estremamente importante un precoce follow-up per migliorare l'aderenza alla terapia nei pazienti con infarto del miocardio.

31. Golin CE, Liu H, Hays RD, et al. A prospective study of predictors of adherence to medication. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 756-65.
32. Miller NH, Hill M, Kottke T, Ockene IS. The multilevel compliance challenge: recommendations for a call to action. A statement for healthcare professionals. *Circulation* 1997; 95: 1085-90.
33. Sud A, Kline-Rogers EM, Eagle KA, et al. Adherence to medications by patients after acute coronary syndromes. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1792-7.
34. Simpson RJ Jr. Challenges for improving medication adherence. *JAMA* 2006; 296: 2614-6.
35. Maniaci MJ, Heckman MG, Dawson NL. Functional health literacy and understanding of medications at discharge. *Mayo Clin Proc* 2008; 83: 554-8.
36. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-9.
37. Wu JY, Leung WY, Chang S, et al. Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 522.
38. Tarn DM, Heritage J, Paterniti DA, Hays RD, Kravitz RL, Wenger NS. Physician communication when prescribing new medications. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1855-62.
39. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, Mittleman MA, Levin R, Winkelmayer WC. Improvements in long-term mortality after myocardial infarction and increased use of cardiovascular drugs after discharge: a 10-year trend analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1247-54.
40. Smith DH, Kramer JM, Perrin N, et al. A randomized trial of direct-to-patient communication to enhance adherence to beta-blocker therapy following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008; 168: 477-83.
41. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24: 67-74.
42. Risser J, Jacobson TA, Kripalani S. Development and psychometric evaluation of the Self-Efficacy for Appropriate Medication Use Scale (SEAMS) in low-literacy patients with chronic disease. *J Nurs Meas* 2007; 15: 203-19.
43. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15.
44. **Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540-50.**
Descrizione di alcuni interventi efficaci per migliorare l'aderenza alla terapia medica nelle condizioni mediche croniche.
45. Wei L, Wang J, Thompson P, Wong S, Struthers AD, MacDonald TM. Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 2002; 88: 229-33.