

**“Analisi della prescrizione farmaceutica in Italia”  
presentazione del Rapporto Nazionale OSMED 2009**

8luglio 2010, Istituto Superiore di Sanità

**L'appropriatezza prescrittiva  
nella prevenzione del rischio  
cardiovascolare**

**Giampiero Mazzaglia**

Health Search, Società Italiana di Medicina Generale

# La prevenzione del rischio cardiovascolare

- Le malattie cardiovascolari sono in Europa la maggiore causa di mortalità, con il 43% di tutte le morti negli uomini ed il 55% nelle donne.



SOCIETÀ ITALIANA DI  
MEDICINA GENERALE

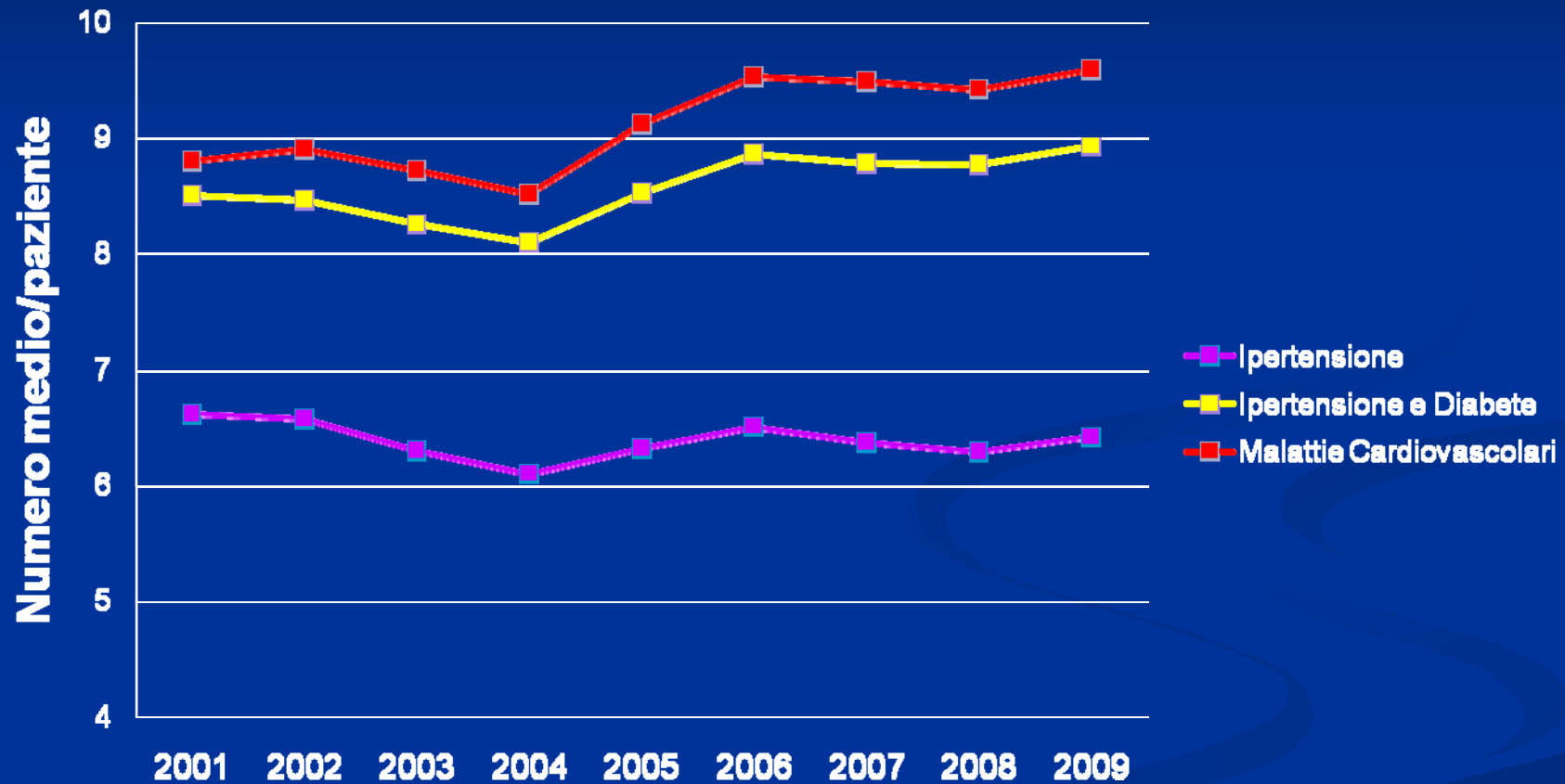
**Documento sulla gestione cronica  
del paziente ad alto rischio  
cardiovascolare in Medicina Generale**

a cura del Comitato Promotore

# La prevenzione del rischio cardiovascolare: inquadramento

- L'onere finanziario per i sistemi sanitari Europei connesso con questo gruppo di patologie è stimato in circa 192 miliardi di euro nel 2006, dovuti per il 57% (circa 110 miliardi) ai costi sanitari, per il 21% alla produttività persa e per il 22% alle cure informali (82 miliardi).
- Ciò equivale ad un costo pro capite di 223 euro all'anno, pari a circa il 10% della spesa sanitaria complessiva in tutta l'Europa.

# Numero medio di molecole utilizzate dai pazienti affetti da malattie cardiovascolari

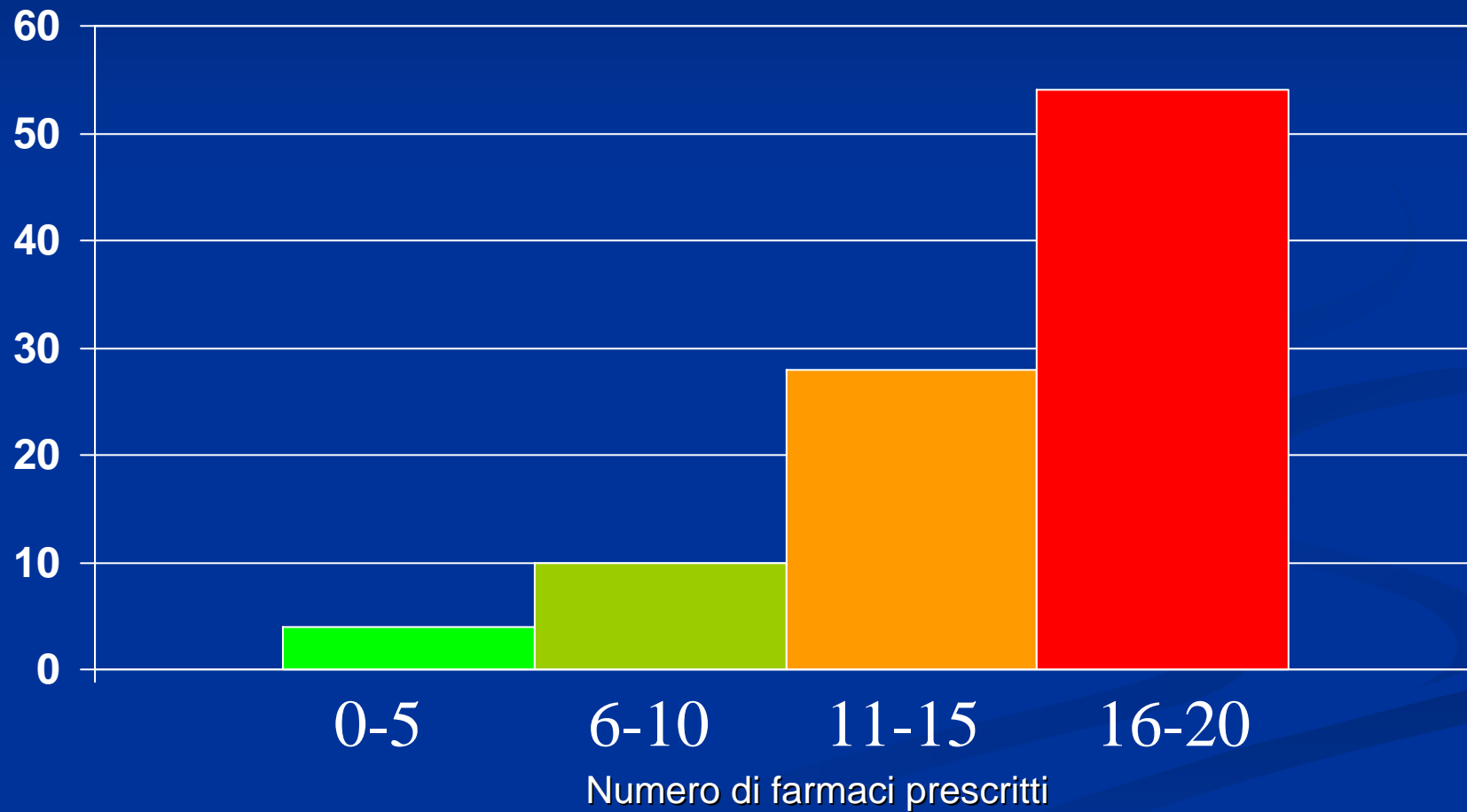


# Polypharmacy

A new paradigm for quality drug therapy in the elderly?

- **“Use of larger numbers of drugs is associated with an increased likelihood of inappropriate prescribing and adverse drug events”.**
- **As older patients move through time, often from physicians to physicians, they are at increasing risk of accumulating layer upon layer of drug therapy, as a reef of accumulates layer upon layer of coral.**

# Incidenza di ADR in relazione al numero dei farmaci prescritti



# Appropriatezza: definizione

L'appropriatezza è nella sua essenza l'espressione della distanza che intercorre tra un comportamento osservato ed un comportamento atteso in base alle **conoscenze scientifiche** e/o ad aspetti normativi ed economici.

# ...e nel paziente con pluripatologie?

*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

## Potential Pitfalls of Disease-Specific Guidelines for Patients with Multiple Conditions

Mary E. Tinetti, M.D., Sidney T. Bogardus, Jr., M.D., and Joseph V. Agostini, M.D.



QUELLO CHE È CORRETTO PER LA  
PATOLOGIA RAPPRESENTA SEMPRE LA  
COSA MIGLIORE PER IL PAZIENTE?



# Cardioaspirina in prevenzione primaria

Esistono diversi studi che dimostrano gli effetti benefici dell'ASA nel ridurre l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori in prevenzione secondaria.

**“In prevenzione primaria mancano solide evidenze scientifiche sul profilo di rischio-beneficio favorevole dell'ASA.**

**.....le maggiori controversie si focalizzano .....i diabetici a basso rischio cardiovascolare, in particolare di sesso femminile, oppure i soggetti non diabetici nei quali la presenza di fattori di rischio cardiovascolare, quali la familiarità, l'ipertensione, il fumo di sigaretta, la dislipidemia o l'obesità, non necessariamente giustifica l'utilizzo di ASA a lungo termine.”**

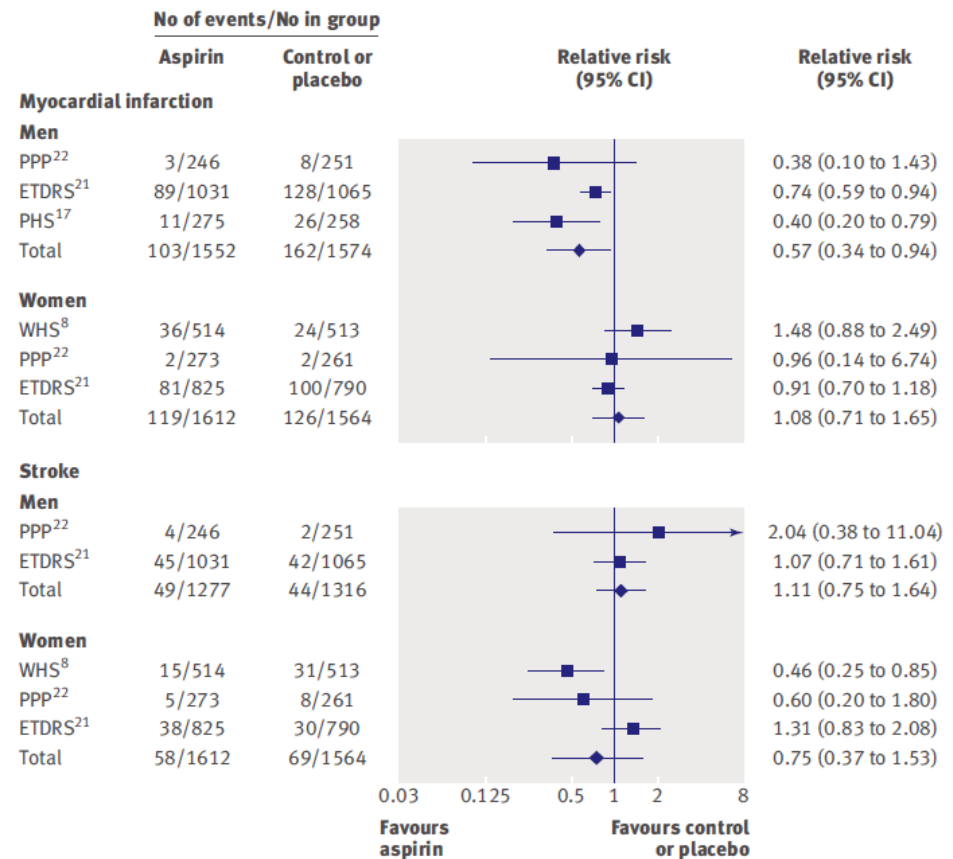
# Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Atherosclerotic Events in Patients With Type 2 Diabetes

A Randomized Controlled Trial

**Results** A total of 154 atherosclerotic events occurred: 68 in the aspirin group (13.6 per 1000 person-years) and 86 in the nonaspirin group (17.0 per 1000 person-years) (hazard ratio [HR], 0.80; 95% confidence interval [CI], 0.58-1.10; log-rank test,  $P = .16$ ). The combined end point of fatal coronary events and fatal cerebrovascular events occurred in 1 patient (stroke) in the aspirin group and 10 patients (5 fatal myocardial infarctions and 5 fatal strokes) in the nonaspirin group (HR, 0.10; 95% CI, 0.01-0.79;  $P = .0037$ ). A total of 34 patients in the aspirin group and 38 patients in the nonaspirin group died from any cause (HR, 0.90; 95% CI, 0.57-1.14; log-rank test,  $P = .67$ ). The composite of hemorrhagic stroke and significant gastrointestinal bleeding was not significantly different between the aspirin and nonaspirin groups.

# Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials

Results Of 157 studies in the literature searches, six were eligible (10 117 participants). When aspirin was compared with placebo there was no statistically significant reduction in the risk of major cardiovascular events (five studies, 9584 participants; relative risk 0.90, 95% confidence interval 0.81 to 1.00), cardiovascular mortality (four studies, n=8557, 0.94; 0.72 to 1.23), or all cause mortality (four studies, n=8557; 0.93, 0.82 to 1.05). Significant heterogeneity was found in the analysis for myocardial infarction ( $I^2=62.2\%$ ;  $P=0.02$ ) and stroke ( $I^2=52.5\%$ ;  $P=0.08$ ). Aspirin significantly reduced the risk of myocardial infarction in men (0.57, 0.34 to 0.94) but not in women (1.08, 0.71 to 1.65;  $P$  for interaction=0.056). Evidence relating to harms was inconsistent.



# Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women and Men

A Sex-Specific Meta-analysis of Randomized Controlled Trials

**Table 2.** Characteristics of Men and Women Included in Trials of Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease\*

	Men Only			Hypertension Optimal Treatment		Primary Prevention Project		Women's Health Study (N = 39 876)
	Physicians' Health Study (N = 22 071)	British Doctor's Trial (N = 51 399)	Thrombosis Prevention Trial (N = 50 865)	Men (n = 9907)	Women (n = 8883)	Men (n = 1912)	Women (n = 2583)	
Age, mean (SD), y	NA	NA	57.3 (6.6)	60.8 (7.1)	62.3 (7.8)	64.0 (7.7)	64.7 (7.4)	54.6 (7.0)
BMI, mean (SD)	NA	NA	27.5 (3.8)	28.5 (NA)	28.4 (NA)	27.5 (3.8)	27.7 (5.2)	26.0 (5.1)
Smoker	2428 (11)	668 (13)	2100 (41)	2100 (21)	888 (10)	391 (21)	276 (11)	5224 (13)
Hypertension	1986 (9)	514 (10)	1322 (26)	9907 (100)	8883 (100)	1285 (67)	1780 (69)	10 328 (26)
SBP, mean (SD), mm Hg	NA	135.1 (0.41)†	139 (18)	NA	NA	144.3 (16.1)	145.7 (16.2)	NA
Cholesterol	NA	NA	325 (6)	585 (6)	551 (6)	599 (31)	1143 (44)	11 763 (29)
Diabetes	441 (2)	103 (2)	NA	773 (8)	728 (8)	355 (19)	387 (15)	1037 (3)

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters); NA, data not available; SBP, systolic blood pressure.

\*Values are expressed as number (percentage) unless otherwise indicated.

†The value in parentheses is a SE.

# Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Women and Men

A Sex-Specific Meta-analysis  
of Randomized Controlled Trials

**Data Synthesis** Among 51 342 women, there were 1285 major cardiovascular events: 625 strokes, 469 MIs, and 364 cardiovascular deaths. Aspirin therapy was associated with a significant 12% reduction in cardiovascular events (odds ratio [OR], 0.88; 95% confidence interval [CI], 0.79-0.99;  $P=.03$ ) and a 17% reduction in stroke (OR, 0.83; 95% CI, 0.70-0.97;  $P=.02$ ), which was a reflection of reduced rates of ischemic stroke (OR, 0.76; 95% CI, 0.63-0.93;  $P=.008$ ). There was no significant effect on MI or cardiovascular mortality. Among 44 114 men, there were 2047 major cardiovascular events: 597 strokes, 1023 MIs, and 776 cardiovascular deaths. Aspirin therapy was associated with a significant 14% reduction in cardiovascular events (OR, 0.86; 95% CI, 0.78-0.94;  $P=.01$ ) and a 32% reduction in MI (OR, 0.68; 95% CI, 0.54-0.86;  $P=.001$ ). There was no significant effect on stroke or cardiovascular mortality. Aspirin treatment increased the risk of bleeding in women (OR, 1.68; 95% CI, 1.13-2.52;  $P=.01$ ) and in men (OR, 1.72; 95% CI, 1.35-2.20;  $P<.001$ ).

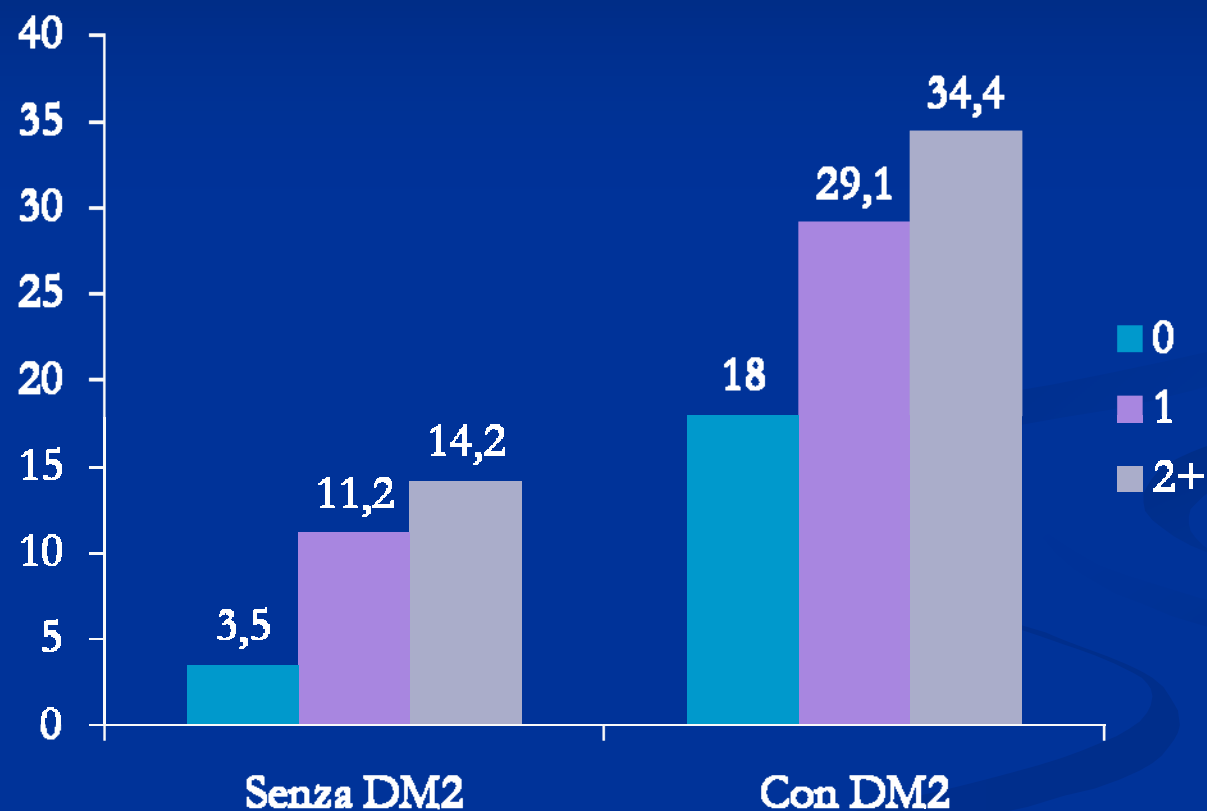
# Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials

Taken together, our findings do not support strong recommendations to use aspirin in the primary prevention of cardiovascular events in all people with diabetes. A decision should still be taken on an individual patient basis, after careful evaluation of a trade-off between benefits and harms, particularly the risk of major bleeding. Although not confirmed in trials of only people with diabetes, several studies in the general population have shown an absolute excess of about one to two major bleeding complications for every 1000 people treated with low doses of aspirin for one year. The risk of bleeding increases sharply in people aged over 70.<sup>27</sup> The fact that our meta-analysis

In assenza di un algoritmo di valutazione del profilo di rischio-beneficio l'approccio del medico a questa problematica sarà con buona probabilità di tipo empirico - ragionato.

La valutazione del profilo di rischio-beneficio dovrebbe tenere in considerazione:  
-la possibilità di riduzione del rischio di UGIB attraverso un'adeguata strategia preventiva;  
-il rischio assoluto di ictus emorragico.

## Prevalenza d'uso di ASA nei soggetti di età > 45 anni senza e con diabete mellito



*a) obesità, b) fumo, c) dislipidemia,  
d) ipertensione, e) familiarità per patologie cardiovascolari.*

# Fattori predisponenti l'uso di ASA in un setting di medicina generale

	Adjusted OR <sup>b</sup> (95% CI)
<b>Demographic variables</b>	
75+	20.8 (17.5-24.7)
Females	0.68 (0.67-0.70)
<b>Contra-indications</b>	
History of peptic ulcer and GI bleeding	0.51 (0.48-0.55)
Hemorrhagic stroke	0.72 (0.58-0.90)
<b>Indications</b>	
Diabetes mellitus	1.41 (1.37-1.45)
Ischemic stroke/TIA	3.43 (3.21-3.68)
Coronary heart diseases	5.59 (5.25-5.95)
<b>Others</b>	
Atrial fibrillation	1.99 (1.85-2.14)
Hypertension	1.18 (1.16-1.21)
Deep vein thrombosis	1.47 (1.28-1.69)
Peripheral arterial diseases	1.61 (1.52-1.70)
<b>Concurrent drug use</b>	
Proton pump inhibitors	1.18 (1.12-1.24)



# Clopidogrel ed IPP: cronistoria

- 1. Novembre 2006 – Gennaio 2008:** Prime segnalazioni di una riduzione “in vitro” dell’effetto antiaggregante del clopidogrel in pazienti in trattamento con IPP (*RCT ed osservazionale*)
- 2. Gennaio 2009:** Avviso ai medici dall’FDA
- 3. Febbraio 2009:** Pubblicato su JAMA uno studio osservazionale che conferma una maggiore incidenza di morte e recidiva di SCA
- 4. Maggio 2009:** Dati preliminari del CMOS
- 5. Maggio 2009:** Avviso ai medici dall’EMA

# Clopidogrel ed IPP: Plausibilità biologica

- Il VASP test fornisce un indice di reattività piastrinica che varia tra gli individui: un valore più alto del basale è indice di maggior rischio di eventi trombotici.
- In 105 soggetti trattati con clopidogrel + ASA dopo angioplastica coronarica il valore medio del VASP era pari a 52,2. Tale valore è risultato significativamente più alto solo in presenza di IPP (61,4;  $P=0.007$ )
- L'effetto di inibizione potrebbe essere mediato dall'effetto competitivo di clopidogrel ed IPP sul CYP2C19
- La riduzione dell'attività piastrinica è stata confermata in un RCT di 124 pazienti trattati con omeprazolo vs. placebo, in aggiunta alla terapia standard

# Risk of Adverse Outcomes Associated With Concomitant Use of Clopidogrel and Proton Pump Inhibitors Following Acute Coronary Syndrome

**Table 2.** Adverse Outcomes Following Hospital Discharge for Acute Coronary Syndrome (ACS)

Outcome	No. (%) of Events		Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI) <sup>a</sup>
	Clopidogrel Without PPI (n = 2961)	Clopidogrel With PPI (n = 5244)		
Primary outcome				
Death or rehospitalization for ACS	615 (20.8)	1561 (29.8)	1.62 (1.45-1.80)	1.25 (1.11-1.41)
Secondary outcome				
Rehospitalization for ACS	205 (6.9)	764 (14.6)	2.29 (1.95-2.69)	1.86 (1.57-2.20)
Revascularization procedures	353 (11.9)	815 (15.5)	1.36 (1.19-1.55)	1.49 (1.30-1.71)
Death (all-cause)	493 (16.6)	1042 (19.9)	1.24 (1.10-1.40)	0.91 (0.80-1.05)

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio; PPI, proton pump inhibitors.

<sup>a</sup>Adjusted for all variables in Table 1 except male sex.

**Table 3.** Risk of Death or Rehospitalization While Taking Clopidogrel and a Proton Pump Inhibitor (PPI) Following Hospital Discharge for Acute Coronary Syndrome

	No. of Patients	Crude HR (95% CI)	Adjusted HR (95% CI) <sup>a</sup>
Use of clopidogrel with PPI after hospital discharge or during follow-up <sup>b</sup>	5244	1.35 (1.18-1.56)	1.27 (1.10-1.46)
No history of gastrointestinal tract bleeding	4830	1.38 (1.19-1.61)	1.30 (1.11-1.51)
No gastrointestinal tract bleeding during index hospitalization or follow-up	3956	1.32 (1.13-1.56)	1.23 (1.04-1.45)
No H <sub>2</sub> -antagonist prescription	3697	1.30 (1.09-1.54)	1.21 (1.02-1.44)

Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio.

<sup>a</sup>Adjusted for all variables in Table 1 except male sex.

<sup>b</sup>Compared with periods of use of clopidogrel without PPI.

# Clopidogrel ed IPP: forza dell'evidenza

## A FAVORE

- Associazione confermata da diverse analisi di sensibilità
- Assenza di relazione dose-risposta, ma relazione positiva associata alla durata dell'esposizione
- Plausibilità biologica

## CONTRO

- I pazienti trattati con IPP risultavano a maggior rischio cardiovascolare (età più alta, maggiore prevalenza di diabete, IMA, scompenso, malattie cerebrovascolari, malattie renali, demenza, etc.)
- L'analisi di sensibilità condotta esclusivamente sui pazienti trattati può non aver eliminato completamente il confondimento da indicazione (es. IPP come marker di severità, dolore epigastrico con conseguente prescrizione)

# Clopidogrel ed IPP: effetto di classe?

» maggio 2009

## Dati preliminari dello studio più ampio: tutti i PPI riducono l'efficacia del clopidogrel

Del Clopidogrel Medco Outcomes Study (*risultati definitivi non ancora pubblicati*) sono disponibili solo due comunicazioni a congresso.<sup>10,11</sup> Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo che ha coinvolto 18.162 pazienti (di cui 4.005 diabetici) trattati con clopidogrel nei 12 mesi dopo il posizionamento di uno stent coronarico. Si tratta pertanto dello studio più ampio tra quelli disponibili.

Il rischio complessivo di eventi cardio e cerebrovascolari nei pazienti trattati con PPI è risultato del 25,1%, significativamente superiore rispetto al 17,9% osservato nei pazienti non trattati con PPI (*vedi tabella 1*). L'analisi limitata ai pazienti diabetici confermava in questa popolazione un maggior rischio di eventi nei pazienti in cura con PPI. L'aumento di rischio è stato osservato per **ognuno dei PPI studiati**: non è noto se le differenze riscontrate tra i diversi principi attivi siano statisticamente significative. Nei 12 mesi di osservazione dello studio l'incidenza di ricoveri per sanguinamento delle alte vie digestive è risultata molto bassa in entrambi i gruppi: 1,1% nei pazienti in terapia con PPI e 0,07% tra i pazienti non trattati.

I risultati ottenuti in questo studio si discostano da quelli di altri condotti su esiti surrogati (es. aggregabilità piastrinica) o su numeri di pazienti nettamente inferiori.

In base ai dati attualmente disponibili di questo studio **non sembra sostenibile l'ipotesi di differenze tra i vari PPI nell'interazione col clopidogrel.**

**Tabella 1.** Frequenza di eventi cardiovascolari e cerebrali in pazienti trattati con clopidogrel con e senza PPI. Non sono riportati separatamente i dati relativi al rabeprazolo per la bassa numerosità del campione.

Trattamento	Pazienti N	Eventi CV e cerebrali
solo clopidogrel	9.862	17,9%
clopidogrel + PPI	6.828	25,1%
+ pantoprazolo	1.653	29,2%
+ omeprazolo	2.307	25,1%
+ esomeprazolo	3.257	24,9%
+ lansoprazolo	785	24,3%

# Prevalenza di pazienti in trattamento concomitante (DDD/utilizzatore >14/anno) con clopidogrel ed IPP

	Inibitori di Pompa Protonica (IPP)					
	Tutti		Omeprazolo		Esomeprazolo	
	%	Δ % 09-08	%	Δ % 09-08	%	Δ % 09-08
<b>ANALISI GEOGRAFICA</b>						
NORD (1579)	54,8	-8,1	13,1	+3,6	6,1	-29,7
CENTRO (869)	62,9	+9,1	10,9	+11,3	8,1	+40,6
SUD E ISOLE (989)	63,1	-1,8	20,1	+18,4	5,2	-23,1
<b>ANALISI PER GENERE</b>						
Maschi (1075)	60,0	-2,7	14,4	+8,6	6,7	-25,0
Femmine (2362)	58,9	-1,9	14,6	+10,9	6,2	-8,1
<b>ANALISI PER ETÀ</b>						
≤45 (108)	50,0	-2,9	8,3	-43,9	4,6	-6,5
46-65 (1166)	54,3	-7,5	14,8	+15,5	5,1	-37,9
66-75 (1044)	61,6	-1,2	14,8	+12,8	8,2	+12,7
>75 (1119)	63,1	+1,7	14,7	+7,7	6,0	-8,8
ITALIA (3437)	59,2	-2,1	14,6	+10,2	6,3	-14,0

# Conclusioni

- L'appropriatezza nella prevenzione del rischio cardiovascolare è fortemente influenzata dalla complessità clinica del paziente e dall'assenza in talune circostanze di solide evidenze
- Gli atti regolatori, le linee guida, gli strumenti di *audit* sono (dovrebbero essere) di ausilio alla decisione terapeutica da parte del medico.
- Il medico, all'atto della prescrizione, rappresenta il giudice ultimo di tale processo decisionale.