

Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica

Impatto clinico ed economico

Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica

Impatto clinico ed economico

La redazione del volume è stata curata da

Roberto Grilli coordinamento generale dell'iniziativa

Elena Berti coordinamento generale dell'iniziativa

Monica Fiorini valutazione economica

Paolo Guastaroba analisi statistiche
dell'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Redazione e impaginazione a cura di

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Stampa Regione Emilia-Romagna, Bologna, aprile 2004

Copia del volume può essere richiesta a

Federica Sarti - Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna

Sistema comunicazione, formazione, documentazione

Viale Aldo Moro 21 - 40127 Bologna

e-mail fsarti@regione.emilia-romagna.it

oppure può essere scaricata dal sito Internet

<http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/collidoss/index.htm>

Chiunque è autorizzato per fini informativi, di studio o didattici, a utilizzare e duplicare i contenuti di questa pubblicazione, purché sia citata la fonte.

Questo progetto è il risultato di un impegno collettivo che ha avuto come protagonisti i Centri di emodinamica, pubblici e privati, della Regione Emilia-Romagna e che l'Area di programma Governo clinico dell'Agenzia sanitaria regionale ha supportato sul piano organizzativo e metodologico.

Il primo, e forse più rilevante, risultato di questa iniziativa è proprio la dimostrazione delle potenzialità della collaborazione tra professionisti e tra professionisti e istituzioni come premessa al governo delle innovazioni e alla valutazione del loro impatto sulla pratica clinica.

Si riportano qui di seguito i Centri di emodinamica che hanno collaborato, con i nominativi dei professionisti coinvolti.

Ospedale Civile, Azienda USL di Piacenza

Alessandro Capucci	Gabriella Giovannini
Francesco Passerini	Alberta Cattabiani

Ospedali Riuniti, Azienda ospedaliera di Parma

Sergio Tagliavini	Luigi Vignali
Luigi Favaro	Alberto Menozzi
Enrico Aurier	Emilia Solinas

Arcispedale S. Maria Nuova, Azienda ospedaliera di Reggio Emilia

Antonio Manari
Paola Giacometti
Stefano Fioroni

Ospedale Civile Sant'Agostino di Modena - Ospedale Civico di Sassuolo, Azienda USL di Modena

Stefano Tondi
Gian Domenico Tosoni
Paolo Magnavacchi

Policlinico Azienda ospedaliera di Modena

Giuseppe Geraci
Fabio Sgura
Rosario Rossi

Hesperia Hospital di Modena

Alberto Benassi
Giuseppe D'Anniballe
Luigi Steffanon

Ospedale Maggiore, Azienda USL di Bologna

Pietro Sangiorgio	Gianpiero Nobile
Gianni Casella	Andrea Bubboli

Ospedale S. Orsola-Malpighi, Azienda ospedaliera di Bologna

Antonio Marzocchi
Francesco Saia
Cinzia Marrozzini

Arcispedale S. Anna, Azienda ospedaliera di Ferrara

Dario Barbieri	Giovanni Franco Percoco
Fabrizio Ferrari	Marco Valgimigli

Villa Maria Cecilia di Cotignola (RA)

Alberto Cremonesi	Kareem K. Oshoala
Fausto Castriota	Enrico Ricci
Armando Liso	Alessia Borghesi
Raffaella Manetti	

Ospedale Civile S. Maria delle Croci, Azienda USL di Ravenna

Aleardo Maresta
Elisabetta Varani
Marco Balducelli

Ospedale G.B. Morgagni, Azienda USL di Forlì

Fabio Tarantino
Marcello Galvani
Franco Rusticani

Ospedale degli Infermi, Azienda USL di Rimini

Giancarlo Piovaccari	Nicoletta Franco
Andrea Santarelli	Michele Ruffini
Domenico Santoro	Raffaele Sabattini

Indice

Sommario	7
Introduzione	9
Le iniziative per l'adozione dei DES in Emilia-Romagna	10
Contenuti del documento	12
Valutazione dei profili di utilizzo dei DES	15
Materiali e metodi	15
Risultati	15
Applicazione delle indicazioni della Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale per l'utilizzo dei DES	17
Materiali e metodi	17
Valutazione dell'impatto clinico dei DES	21
Materiali e metodi	21
Risultati	28
Valutazione dell'impatto economico dei DES	45
Materiali e metodi	45
Risultati	47
Discussione	51
Conclusioni	55
Bibliografia	57

Sommario

Nel periodo 1 luglio 2002 - 30 giugno 2003 sono stati inclusi nel Registro regionale angioplastiche coronariche (REAL) 6.276 pazienti. Sulla base delle schede di dimissione ospedaliera relative allo stesso periodo risultavano eseguite in Regione 6.556 procedure di angioplastica coronarica (PTCA), indicando quindi un grado di copertura del REAL del 96%. Dei pazienti inclusi in REAL, 1.092 risultavano trattati con stent a rilascio di farmaco (sirolimus), 4.766 con stent metallico tradizionale e 418 con PTCA senza inserzione di alcun tipo di stent.

In particolare, per quanto riguarda la diffusione degli stent a rilascio di farmaco (DES - *drug eluting stent*), nei primi sei mesi del 2003, dopo la stabilizzazione dei processi di acquisizione da parte delle Aziende, sono stati impiegati nel 21% dei casi. La prevalenza effettiva dei pazienti con caratteristiche delle lesioni simili a quelle indicate dalla Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale come eleggibili all'uso di questi stent è risultata essere del 21%, anziché del 30% come originariamente stimato dalla stessa Commissione. Di questi, il 40% risultava essere stato effettivamente trattato con stent a rilascio di farmaco, come indicato dalla Commissione. Il 15% di coloro che non avevano lesioni coronariche del tipo indicato dalla Commissione come ad alto rischio di ristenosi avevano comunque ricevuto un DES. Complessivamente, gli stent a rilascio di farmaco sono stati utilizzati in indicazioni cliniche congruenti con quelle indicate dalla Commissione regionale nel 42% dei casi.

L'efficacia nella pratica (*effectiveness*) degli stent a rilascio di farmaco è stata valutata su un totale di 4.237 casi (872 trattati con DES e 3.365 con stent metallico), dopo aver escluso i pazienti non residenti in Emilia-Romagna, quelli trattati con PTCA senza inserzione di stent e quelli per i quali mancavano alcune informazioni rilevanti.

Tenendo conto delle diverse caratteristiche cliniche dei pazienti (mediamente quelli trattati con DES erano più gravi e con lesioni più complesse), dopo una mediana di *follow up* di circa 230 giorni, l'uso degli stent a rilascio di farmaco è risultato complessivamente associato a una riduzione relativa del 57% - statisticamente significativa - del rischio di rivascolarizzazione non chirurgica sulla lesione trattata e del 47% del rischio di successive PTCA in generale. Si è inoltre evidenziata una tendenza - sia pure non statisticamente significativa - alla riduzione del rischio di successive rivascolarizzazioni chirurgiche. Non si è invece rilevato alcun effetto sull'incidenza di eventi quali la morte e l'infarto miocardico acuto.

Complessivamente, considerando l'occorrenza di tutti gli eventi avversi (rivascolarizzazioni interventive e chirurgiche, morte, IMA), l'uso degli stent a rilascio di farmaco è associato a una riduzione relativa del rischio - statisticamente significativa - del 44%, con intervalli di confidenza compresi tra il 15% e il 63%.

Tenendo conto della frequenza di utilizzo degli stent a rilascio di farmaco nella popolazione di pazienti ad alto rischio di eventi avversi (quelli indicati dalla Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale come eleggibili agli stent a rilascio di farmaco)

e della loro prevalenza nella popolazione generale di pazienti avviati a PTCA, dal punto di vista del Servizio sanitario regionale dovrebbero essere eseguite 23 PTCA (con intervalli di confidenza compresi tra 16 e 72) per prevenire un evento avverso. Tale numero sarebbe ulteriormente ridotto se la frequenza di utilizzo dei DES in questo sottogruppo di pazienti aumentasse.

Relativamente alla spesa a carico del Servizio sanitario regionale, l'analisi condotta utilizzando le tariffe dei ricoveri ospedalieri per gli eventi di interesse (PTCA, infarto miocardico acuto, *bypass* aorto-coronarico) ha consentito di stimare che il rapporto costo-efficacia degli stent a rilascio di farmaco *vs* stent metallici è di circa € 15.500 per evento avverso prevenuto. Tale costo si riduce a circa € 4.600 nel sottogruppo di pazienti le cui caratteristiche cliniche corrispondono alle indicazioni della Commissione. A fronte inoltre di una spesa complessiva per il Servizio sanitario regionale di 30 milioni di Euro per angioplastiche con impianto di stent a rilascio di farmaco o metallici a pazienti ad alto rischio (il 21% della spesa totale) e a basso rischio (il rimanente 79%), la spesa per prevenire il verificarsi di un evento avverso nella popolazione ad alto rischio trattata con stent a rilascio di farmaco ammonta a circa € 189.000, pari allo 0,6% del totale.

Introduzione

Gli stent *drug eluting* (DES) rappresentano un tipico esempio di uno dei problemi che i sistemi sanitari moderni si trovano a dover affrontare: quello del governo delle innovazioni.

Generalmente sostenute dall'entusiasmo - ovviamente interessato - dell'industria che li promuove e dei professionisti, le tecnologie innovative, rappresentate di volta in volta da farmaci, strumenti diagnostici o terapeutici, emergono dai percorsi non sempre lineari tracciati dalla ricerca clinica e vengono immesse sul mercato, passando senza soluzione di continuità da un uso limitato negli ambiti sperimentali all'impiego routinario nella quotidiana pratica clinica dei servizi sanitari. Anche se spesso alla prova dei fatti non mantengono le promesse che i solitamente scarsi risultati delle ricerche possono fare intravedere, sempre o quasi sempre, anche quando si propongono come costo-efficaci e foriere di futuri risparmi, le innovazioni tecnologiche richiedono al sistema un *surplus* di risorse e importanti modifiche negli assetti organizzativi dei servizi.

Di fronte alle innovazioni, i sistemi sanitari hanno sostanzialmente tre possibili opzioni. La prima linea di condotta generalmente adottata è una acritica accettazione delle nuove tecnologie, lasciando che la loro adozione nei servizi sia decisa dai meccanismi complessi e impliciti che caratterizzano le dinamiche della pratica clinica, governati dalle opinioni e dalle attitudini delle diverse componenti professionali, dai possibili meccanismi di incentivazione all'adozione, dal prevalere delle logiche di mercato. Questo avviene senza alcuna possibilità di verificare (se non quando ormai è troppo tardi...) se e in che misura le innovazioni ottengano davvero nella pratica clinica gli effetti (clinici ed economici) desiderati, e senza alcuna capacità di orientare in modo conseguente le scelte cliniche e organizzative che competono ai diversi livelli di responsabilità del sistema.

Una seconda opzione è quella di una altrettanto acritica chiusura del sistema nei confronti delle innovazioni in ragione del loro impatto sui costi. In questo modo i servizi sanitari si condannano evidentemente alla impopolarità e si candidano a essere causa dell'insoddisfazione dei propri cittadini e dei propri operatori, incapaci di garantire ai primi un accesso tempestivo a strumenti diagnostico-terapeutici potenzialmente importanti e di mettere i secondi in condizione di poter sfruttare al meglio le proprie capacità e competenze.

La terza possibilità, certamente complessa nella sua realizzazione, è rappresentata dalla definizione di strumenti che consentano di governare il processo di adozione delle innovazioni attraverso l'esplicitazione dei criteri per immetterle nella pratica clinica e l'individuazione degli strumenti per la verifica del loro impatto sui pazienti e sui servizi nel loro insieme.

Sul terreno del governo delle innovazioni si misura in sostanza la capacità dei sistemi sanitari di garantire ai cittadini l'accesso a interventi innovativi che possano essere potenzialmente efficaci dal punto di vista clinico, controllandone nel contempo le inevitabili ricadute economiche per mantenere la sostenibilità del sistema nel suo insieme.

Questa capacità si deve necessariamente caratterizzare anche nell'adozione di metodologie e strumenti che consentano non soltanto una immissione tempestiva delle innovazioni, ma anche la realizzazione di percorsi di verifica del loro impatto sia sulle condizioni di salute dei singoli pazienti, sia sui servizi nel loro complesso.

Le iniziative per l'adozione dei DES in Emilia-Romagna

Per affrontare i problemi sopra enunciati, la modalità di adozione dei DES in Emilia-Romagna è stata orientata al perseguimento dei seguenti obiettivi:

- garantire a tutti i cittadini l'accesso alla nuova tecnologia, contenendone le ricadute economiche dovute ai costi;
- orientarne l'impiego nella pratica clinica, privilegiando l'uso nei pazienti che maggiormente possono beneficiarne;
- acquisire le informazioni necessarie a valutare la trasferibilità dei dati della ricerca nella pratica clinica, stimando il reale impatto clinico ed economico di questa innovazione.

Operativamente questi obiettivi si sono tradotti in una serie articolata di iniziative, sinteticamente descritte di seguito.

Contenimento dell'impatto economico dei DES

Il costo unitario di un DES è di circa € 2.300, a fronte dei circa € 600-800 di uno stent metallico tradizionale. Considerando che mediamente vengono impiegati 1,5 stent per procedura, è ovvio che i DES implicano un immediato e sostanziale aumento dei costi per il sistema sanitario.

Per questa ragione, a livello regionale si è proceduto a un accordo tra l'Assessorato alla sanità e le ditte produttrici di DES in base al quale questi ultimi sono stati messi a disposizione delle Aziende sanitarie della regione a un costo unitario non superiore a € 1.800.

Indirizzo dell'utilizzo dei DES nella pratica clinica

La Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale - il gruppo tecnico coordinato dall'Agenzia sanitaria regionale che rappresenta le competenze professionali di questa area clinica e fa da supporto alle scelte di politica sanitaria pertinenti - ha avuto il compito di formulare criteri generali di indirizzo all'uso degli stent a rilascio di farmaco.

La necessità di definire delle indicazioni cliniche di utilizzo dei DES si è scontrata con la scarsa disponibilità di informazioni scientifiche a supporto di questa innovazione. In particolare, nel momento in cui questi stent sono comparsi sul mercato a livello regionale, erano disponibili i dati relativi a un unico studio clinico controllato randomizzato (Morice *et al.*, 2002) condotto su una casistica di piccole dimensioni rappresentata da pazienti a relativamente basso rischio di ristenosi.

Adottare una logica rigorosamente *evidence based*, vale a dire formulare indicazioni di utilizzo dei DES tali da indirizzarne l'impiego solo in pazienti con caratteristiche cliniche simili a quelle dei pazienti inclusi nei *trial* clinici, avrebbe avuto in questo caso la sgradevole implicazione di negare di fatto l'accesso a questa innovazione ai pazienti a più elevato rischio di ristenosi, cioè proprio a coloro che più ne avrebbero bisogno.

Questa è esattamente la ragione per cui, peraltro non casualmente in modo analogo a quanto fatto in altri contesti di fronte al problema DES (Working Group on Drug Eluting Stent, 2003), la Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale ha ritenuto di dover raccomandare che l'uso dei DES fosse riservato in modo prioritario anche se non esclusivo ai pazienti ad alto rischio di ristenosi o in cui la ristenosi potesse avere conseguenze particolarmente gravi. Tale decisione è motivata anche dal fatto che l'uso degli stent a rilascio di farmaco non aumenta il rischio di eventi avversi e complicanze intraprocedurali rispetto agli stent meccanici e dalla considerazione che l'efficacia del *device*, una volta applicato a pazienti ad alto rischio, possa ragionevolmente essere supposta, nel peggiore dei casi, almeno uguale a quella degli stent meccanici.

Queste indicazioni cliniche sono state poste ai professionisti come linee generali di indirizzo, rispettando l'autonomia decisionale dei singoli clinici e quindi lasciando alla loro responsabilità clinica la decisione di utilizzare o meno un DES nei singoli pazienti.

Valutazione dell'impatto dei DES nella pratica clinica

La definizione degli strumenti per acquisire le basi empiriche necessarie a una valutazione dell'impatto clinico dei DES ha rappresentato l'elemento di congiunzione tra le iniziative volte a contenere l'impatto economico di questa innovazione e quelle finalizzate a indirizzarne l'uso nella pratica clinica.

Questo elemento ha evidentemente una valenza critica, dal momento che rappresenta la concreta possibilità da parte del sistema sanitario di verificare se e in che misura l'innovazione abbia effettivamente gli effetti desiderati, sia sul piano clinico che su quello economico-organizzativo.

Operativamente è stato realizzato un Registro regionale degli interventi di angioplastica coronarica (REAL) cui hanno partecipato tutti i centri di emodinamica, pubblici e privati, della regione.

Per ogni paziente sottoposto ad angioplastica sono state raccolte informazioni sulle caratteristiche cliniche, sul tipo di lesioni coronariche e sul tipo di stent impiantato. Il registro aveva il duplice scopo di rendere disponibili informazioni sulle modalità di diffusione di questa nuova tecnologia nella pratica clinica e di consentire una valutazione della sua reale efficacia nella pratica clinica.

Questo documento presenta i risultati complessivi relativi a questo specifico aspetto.

Come è noto, esistono varie tipologie di DES, che si differenziano sulla base del tipo di farmaco utilizzato per rivestire il *device*. Quando l'iniziativa REAL è stata avviata, sul mercato erano disponibili solo DES del tipo Cypher rivestiti con rapamicina (sirolimus) e solo per questo tipo di *device* erano presenti dati di letteratura derivati da studi clinici

controllati randomizzati (Studio Ravel - Morice *et al.*, 2002). Solo successivamente, a partire dal giugno 2003 sono stati introdotti sul mercato DES di tipo diverso, rivestiti con taxolo.

Pertanto in questo lavoro con il termine DES ci si riferisce solo a quelli a rilascio di sirolimus, dal momento che non sono ancora disponibili dati sufficienti per consentire una valutazione dell'impatto sulla pratica clinica anche dei DES con taxolo.

Contenuti del documento

Il documento affronta in particolare i seguenti aspetti:

- profili di utilizzo e grado di diffusione dei DES nei centri di emodinamica;
- grado di applicazione delle indicazioni della Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale;
- valutazione dell'impatto clinico dei DES rispetto agli stent tradizionali.

Per ciascuno dei punti sopra enunciati verranno di volta in volta esplicitate le modalità di analisi adottate e i risultati ottenuti.

In generale, il REAL ha rappresentato la fonte informativa principale utilizzata per affrontare i tre obiettivi, opportunamente integrato con le altre fonti informative disponibili a livello regionale (schede di dimissione ospedaliera, registro regionale di mortalità e anagrafe assistiti) per valutare l'incidenza di eventi clinici di interesse nei pazienti in esso inclusi.

Il REAL è operativo dal 1° luglio 2002. Da quella data, tutte le procedure eseguite presso i 12 centri di emodinamica della Regione sono registrate in un apposito *database*. In sintesi, per ciascun paziente, al momento della procedura vengono raccolte mediante un applicativo predisposto *ad hoc* informazioni standardizzate relative a:

- dati anamnestici rilevanti,
- caratteristiche cliniche,
- caratteristiche delle lesioni,
- tipo di stent eventualmente impiegato.

Complessivamente, nel periodo 1 luglio 2002 - 30 giugno 2003 sono stati inclusi 6.276 pazienti, le cui caratteristiche generali e il tipo di PTCA cui sono stati sottoposti sono indicati in Tabella 1.

In Tabella 2 sono riportate le caratteristiche delle lesioni coronariche trattate.

Complessivamente, il 28% delle procedure sono state eseguite in emergenza/urgenza (rispettivamente nel 29% dei casi trattati con angioplastica con pallone, nel 30% di quelli trattati con PTCA con inserzione di stent metallico e nel 20% di coloro che avevano ricevuto almeno un DES). Il 54% delle procedure in emergenza/urgenza aveva come patologia di indicazione IMA, il 35% angina instabile o IMA non Q, il 7% infarto del miocardio recente.

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti inclusi nel registro REAL nel periodo luglio 2002 - giugno 2003

Caratteristiche	POBA (*) %	Bare stent %	DES %	Tutti i pazienti %
Età media \pm SD	65,7 \pm 11,2	65,6 \pm 11,1	63,4 \pm 10,8	65,2 \pm 11,0
Maschi	77,8	76,5	74,1	76,2
Diabete mellito	26,3	20,3	25,3	21,6
Dislipidemia	31,8	30,8	28,9	30,5
Ipertensione	60,3	57,4	56,2	57,4
Fumo	22,8	29,4	25,8	28,3
Familiarità	33,3	32,3	33,8	32,7
Precedente <i>bypass</i>	9,6	6,0	9,8	6,9
Precedente PTCA	39,7	10,3	17,8	13,6
Progresso infarto	31,1	21,7	27,5	23,4
IMA	14,4	17,3	7,8	15,5
Angina instabile/IMA non Q	37,6	38,9	43,9	39,7
Angina stabile	25,4	21,1	30,0	23,0
Altre indicazioni	22,7	22,7	18,3	22,0
PTCA multivasali	6,9	14,9	25,2	16,4
Totale pazienti	418	4.766	1.092	6.276

Legenda

POBA = angioplastica con pallone

Tabella 2. Caratteristiche delle lesioni trattate durante il ricovero indice nei pazienti inclusi nel registro REAL

Caratteristiche delle lesioni	Trattamento		
	Stent meccanico/ POBA (N = 6.948)	DES (N = 1.163)	Totale (N = 8.111)
ACC-AHA Class (%)			
A	7,6	3,1	6,9
B1	35,2	28,2	34,1
B2	39,8	42,9	40,2
C	17,4	25,8	18,7
Lunghezza (mm)	9,8 \pm 8,9	15,0 \pm 9,4	10,5 \pm 9,2
Diametro di riferimento basale (mm)	3,1 \pm 0,5	2,8 \pm 0,3	3,0 \pm 0,5
Sede (%)			
Tronco comune	0,9	2,5	1,1
IVA	39,8	65,4	43,5
CX	26,4	17,7	25,1
CDX	32,9	14,5	30,3

Valutazione dei profili di utilizzo dei DES

Materiali e metodi

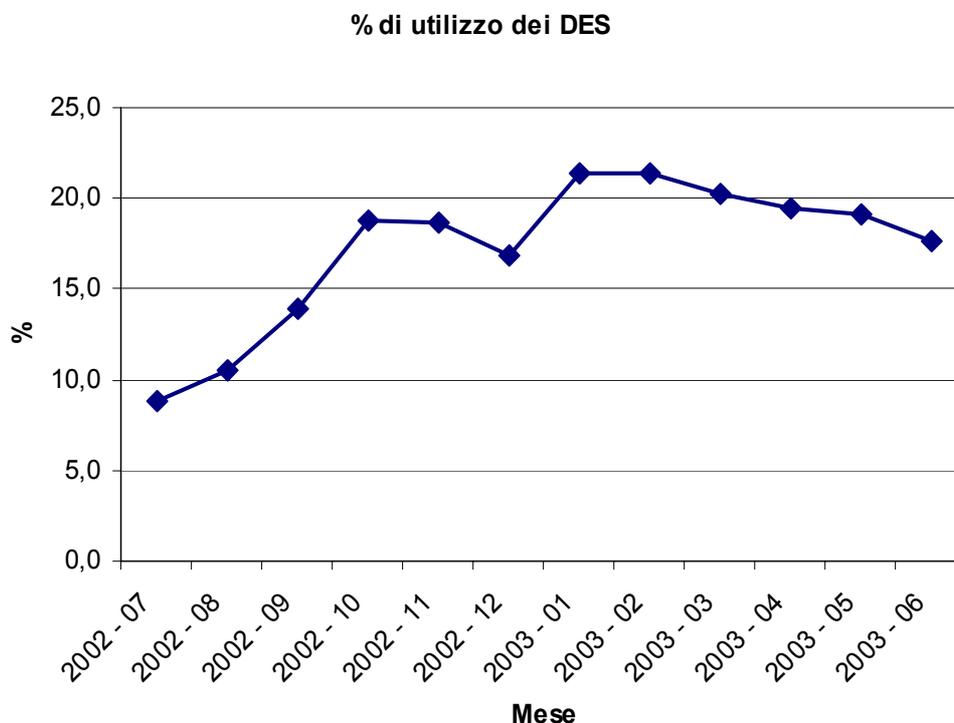
Ai fini della valutazione dei profili di utilizzo degli stent a rilascio di farmaco sono stati considerati tutti i pazienti inclusi nel registro REAL dal luglio 2002 al giugno 2003.

Risultati

La Figura 1 illustra l'andamento mensile della proporzione di pazienti sottoposti a PCI con inserzione di almeno un DES.

Dopo i primi mesi caratterizzati dalla progressiva acquisizione del prodotto da parte delle Aziende, la percentuale di pazienti trattati con DES si è stabilizzata attorno al 20%. La situazione deve tuttavia essere considerata dinamica, anche alla luce della pubblicazione in rapida successione di studi che confermano l'efficacia dei DES (Moses *et al.*, 2003; Schofer *et al.*, 2003).

Figura 1. Proporzioni di pazienti sottoposti a PTCA con DES nei centri di emodinamica dell'Emilia-Romagna



Applicazione delle indicazioni della Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale per l'utilizzo dei DES

Nel maggio-giugno 2002 la Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale, sulla base della a quel tempo particolarmente limitata disponibilità di dati scientifici sulla loro efficacia e in ragione del loro rilevante impatto economico rispetto alle tecnologie in uso, ha formulato indicazioni per favorire l'utilizzo dei DES nei casi qualificati, sulla base delle caratteristiche delle lesioni, come ad alto rischio di eventi coronarici maggiori (ristenosi, morte, infarto miocardico).

Queste indicazioni (*Tabella 3*) non hanno carattere vincolante e mandataro relativamente alle decisioni da adottare nei singoli casi; si tratta piuttosto di raccomandazioni di carattere generale finalizzate a prioritizzare la disponibilità dei DES invitando gli operatori a metterli a disposizione innanzitutto dei pazienti che più avrebbero potuto beneficiarne.

Al momento in cui queste raccomandazioni sono state formulate, in assenza di informazioni empiriche circa l'effettiva prevalenza delle diverse tipologie di pazienti sottoposti a PTCA, la Commissione aveva stimato che circa il 30% dei casi potesse presentare caratteristiche ascrivibili a una o più delle indicazioni cliniche suggerite come eleggibili all'uso dei DES.

Materiali e metodi

Per valutare il grado di applicazione delle indicazioni della Commissione regionale per l'uso dei DES sono stati considerati solo i 4.509 pazienti inclusi nel registro nel periodo 1 gennaio - 30 giugno 2003, per due motivi principali:

- la qualità delle informazioni relative alle caratteristiche delle lesioni era migliore per i pazienti inclusi a partire da quella data; nei mesi precedenti i centri partecipanti non erano ancora in grado di "alimentare" il registro con la necessaria completezza;
- si può ritenere che a partire dal gennaio 2003 la situazione relativa alla disponibilità dei DES presso i centri regionali fosse ormai stabilizzata e che quindi le modalità di impiego del *device* fossero condizionate soltanto dalle attitudini degli operatori e non dalla disponibilità del prodotto.

La Tabella 3 illustra, sulla base dei dati resi disponibili dal registro, la distribuzione delle lesioni corrispondenti alle singole indicazioni cliniche della Commissione, complessivamente e per tipo di trattamento ricevuto.

Tabella 3. Prevalenza delle lesioni del tipo indicato dalla Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale come candidate ai DES e tipo di trattamento effettivamente ricevuto

	BMS/POBA (N = 3.819) %	DES (N = 690) %	Totale (N = 4.509) %
Lesioni ostiali dei rami coronarici principali	4,4	14,8	6,0
Lesioni in ultimo vaso pervio	0,4	2,3	0,7
Lesioni di <i>graft</i> venosi funzionalmente importanti	0,8	0,9	0,8
Lesione di vaso principale che fornisce circolo collaterale per altro vaso principale occluso	0,5	6,7	1,5
Lesione in vaso principale e FE <35	3,1	5,8	3,5
Ristenosi di vaso principale su lesione trattata con POBA	0,1	0,4	0,2
Lesioni >15 mm prossimali del ramo discendente anteriore di calibro <2,8 mm	0,7	8,7	1,9
Biforcazione di ramo principale con collaterale >2,5 mm	2,2	5,5	2,7
Almeno una indicazione DES	11,0	38,8	15,3

NB Sono state considerate le lesioni trattate nel ricovero indice per i pazienti inclusi a partire dal 1° gennaio 2003.

Complessivamente il 15,3% delle lesioni coronariche presentava caratteristiche che rientravano nelle indicazioni della Commissione, corrispondenti a una prevalenza di pazienti pari al 21% (a fronte del 30% originariamente stimato dalla Commissione).

Il 38,8% delle 690 lesioni trattate con DES aveva almeno una indicazione, mentre l'11% delle lesioni trattate con stent meccanico o pallone avrebbero dovuto ricevere un DES sulla base della presenza di almeno una delle indicazioni cliniche. In termini di pazienti, le indicazioni della Commissione risultano essere state applicate nel 42% dei pazienti che hanno ricevuto DES. La corrispondente stima del sottoutilizzo dei DES (percentuale di pazienti con lesioni coronariche trattate con stent meccanico o pallone anziché con DES) risulta pari al 15%.

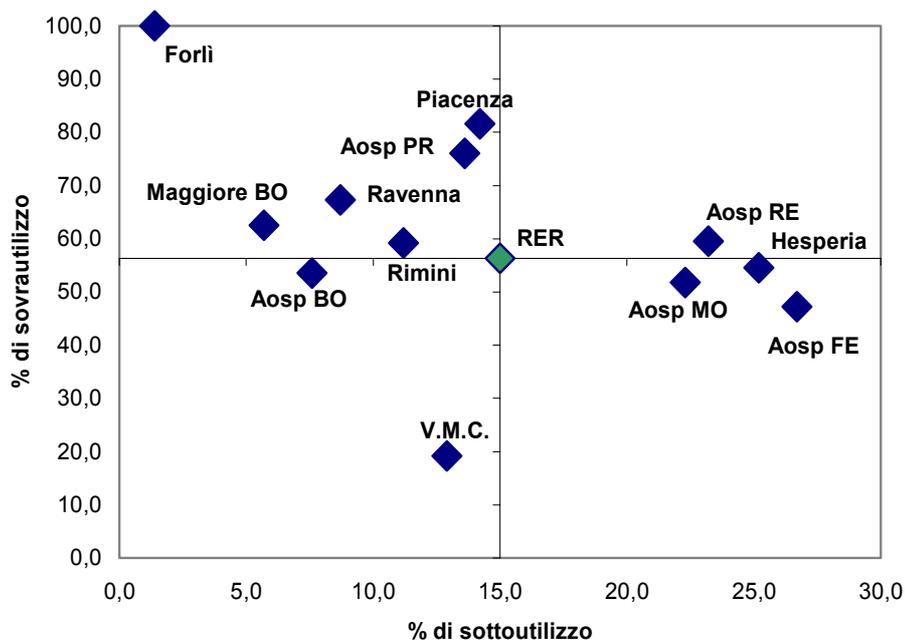
Le motivazioni che hanno indotto gli operatori a ricorrere a un DES in assenza delle indicazioni della Commissione sono state esplicitamente riportate nel 77,3% dei casi. Le cause più frequenti riguardano lesioni in paziente diabetico (18%), in lesioni occluse (11%) o collocate sul tratto prossimale della interventricolare anteriore (13%). Una specifica richiesta del paziente era riferita come motivazione nel 1,7% dei casi (*Tabella 4*).

Tabella 4. Motivazioni che hanno indotto all'uso dei DES in assenza delle indicazioni della Commissione nel periodo 1 gennaio - 30 giugno 2003

Motivazione	%
Lesione in paziente diabetico	18,0
IVA prossimale	13,0
Occlusione	11,3
Inclusione del paziente in uno studio clinico	4,9
Richiesta del paziente	1,7
Tronco comune	1,2
Ristenosi su stent	0,7
Almeno una indicazione alternativa a quelle della Commissione	38,4

Per ciascun centro di emodinamica si è cercato di mettere in correlazione la stima delle percentuali di sovra- e sottoutilizzo dei DES, avendo come riferimento le indicazioni della Commissione. In Figura 2 le linee verticali e orizzontale indicano la media regionale rispettivamente per il sottoutilizzo e il sovrautilizzo dei DES. La situazione ottimale sarebbe teoricamente rappresentata dal quadrante inferiore di sinistra, ove si collocano i centri a relativamente più basso sovra- e sottoutilizzo. Da questa rappresentazione grafica si possono identificare due diverse tipologie di centri: quelli in cui prevale il sottoutilizzo (quadrante superiore sinistro) e quelli in cui prevale il sovrautilizzo (quadrante inferiore destro).

Figura 2. Sovra- e sottoutilizzo dei DES nei centri di emodinamica dell'Emilia-Romagna nel periodo gennaio-giugno 2003



Valutazione dell'impatto clinico dei DES

Obiettivo di questa parte del progetto era valutare l'efficacia comparativa dei DES *vs* i tradizionali stent metallici in termini di riduzione dell'incidenza di eventi quali:

- la ristenosi trattata con un nuovo intervento di PTCA o chirurgicamente con un *bypass* aorto-coronarico (TLR);
- i ricoveri per infarto miocardio acuto (IMA);
- la morte.

Materiali e metodi

Definizione della popolazione in studio

Nel periodo 1 luglio 2002 - 30 giugno 2003 sono stati inclusi nel registro 6.276 pazienti, per un totale di 7.063 procedure.

Di questi, 781 non erano residenti in Regione Emilia-Romagna e sono stati pertanto esclusi dall'analisi. Infatti, solo per i pazienti residenti in regione (n = 5.495) erano disponibili dati relativi all'incidenza degli eventi di interesse (morte, IMA, successive procedure di rivascolarizzazione coronarica di tipo emodinamico o chirurgico) ricorrendo a procedure di *record linkage* tra il *database* REAL e le altre fonti informative presenti a livello regionale. In particolare, attraverso le schede di dimissione ospedaliera è stato possibile per questi pazienti individuare i ricoveri per IMA e per esecuzione di *bypass* aorto-coronarico, mentre i decessi sono stati individuati attraverso il registro regionale di mortalità e l'anagrafe regionale degli assistiti.

Sono stati successivamente esclusi dall'analisi 349 pazienti che risultavano essere stati sottoposti a PTCA senza inserzione di alcuno stent (angioplastica con pallone), 445 pazienti per i quali non erano disponibili informazioni relative alle caratteristiche delle lesioni coronariche trattate, e 444 che presentavano dati incompleti relativamente ad alcune informazioni rilevanti.

Risultano in questo modo disponibili per la comparazione *bare stent vs* DES 4.237 pazienti (872 trattati con DES e 3.365 con *bare stent*). Le caratteristiche delle due coorti sono descritte nella Tabella 5.

Tabella 5. Caratteristiche dei pazienti analizzati ai fini della valutazione dell'efficacia dei DES

Caratteristiche dei pazienti	Tipo di trattamento		
	Bare stent N = 3.365	DES N = 872	p
Età media	66,0 ± 11,3	64,0 ± 10,9	<.0001
Maschi	76,0	73,3	0.1017
Diabete mellito	20,3	25,3	0.0011
Dislipidemia	28,5	27,3	0.4811
Ipertensione	59,8	60,8	0.5848
Fumo	29,8	25,9	0.0385
Familiarità	33,3	34,4	0.6126
Precedente <i>bypass</i>	5,2	9,3	<.0001
Precedente PTCA	9,6	15,9	<.0001
Pregresso infarto	22,7	26,4	0.0238
IMA	18,8	8,6	<.0001
Angina instabile/IMA non Q	40,5	47,7	0.0001
Angina stabile	17,8	25,2	<.0001
Altre indicazioni	23,0	18,5	0.0042
PTCA multivasali	15,9	27,6	<.0001

Il gruppo trattato con DES risultava essere più giovane, con una più elevata frequenza di diabete e un precedente infarto; in questi pazienti erano già state eseguite più frequentemente procedure di rivascolarizzazione coronarica (chirurgica e interventiva). L'abitudine al fumo (un fattore prognosticamente sfavorevole) era invece più frequente nei pazienti non-DES.

Quanto alle indicazioni cliniche alla base della procedura di angioplastica, il gruppo dei pazienti che avevano ricevuto l'inserzione di DES era stato sottoposto a un'angioplastica primaria solo nel 9% dei casi, *vs* il 19% dei pazienti che avevano ricevuto uno stent metallico tradizionale. Viceversa, PTCA multivasali sono state eseguite nei pazienti DES in frequenza significativamente superiore (27,6 *vs* 15,9) dei non-DES.

La Tabella 6 illustra le caratteristiche delle lesioni trattate con i due diversi tipi di stent ed evidenzia che gli stent metallici sono stati impiegati mediamente in lesioni più corte e di relativa minore complessità. Inoltre, il gruppo dei pazienti che ha ricevuto almeno un DES aveva lesioni di calibro inferiore (2,8 mm *vs* 3,1 mm).

È infine importante segnalare che 206 (23%) degli 872 pazienti trattati con l'inserzione di DES avevano anche ricevuto almeno uno stent metallico.

Tabella 6. Caratteristiche delle lesioni nei due gruppi (*bare stent* e DES)

Caratteristiche	Pazienti con DES (N = 872)			Pazienti con solo <i>bare metal</i> (N. 3.365) (N. lesioni 4.772)	p value (*)
	Bare metal/POBA	DES	Totale		
	(N. lesioni 463)	(N. lesioni 938)	(N. lesioni 1.401)		
Numero medio di lesioni per paziente	0,5	1,1	1,6	1,4	<.0001
ACC-AHA Class (%)					
A	12	2,5	5,6	7,4	0.0255
B1	36,1	27,3	30,2	35,4	0.0005
B2	38	43,7	41,9	40,2	0.2752
C	13,9	26,4	22,4	17	<.0001
Lunghezza lesione (mm)	10,1 ± 8,1	16,2 ± 8,9	14,2 ± 9,1	11,2 ± 8,4	<.0001
Diametro del vaso trattato (mm)	2,9 ± 0,6	2,8 ± 0,6	2,8 ± 0,4	3,1 ± 0,5	<.0001
Sede della lesione (%)					
Tronco comune	4,3	2,3	3	0,7	<.0001
IVA	34,8	65,7	55,5	40,5	<.0001
CX	31,1	17,4	21,9	25,2	0.0121
CDX	29,4	14,2	19,2	33,3	<.0001
Su Graft	0,4	0,4	0,4	0,4	0.6973

Legenda

* Il valore di p si riferisce al confronto tra *bare stent* vs DES.

Valutazione epidemiologica

Un confronto tra gli esiti clinici delle coorti di pazienti sottoposti a diverse tipologie di PTCA deve ovviamente tenere conto delle differenze esistenti in termini di caratteristiche cliniche dei pazienti e di complessità e gravità delle lesioni che le Tabelle 5 e 6 documentano. In particolare, occorre considerare che i pazienti avevano una diversa probabilità di ricevere un DES, in funzione di:

- caratteristiche cliniche;
- caratteristiche delle loro lesioni;
- diverse attitudini dei centri all'uso del nuovo *device* (per disponibilità, e/o atteggiamento delle *équipe* cliniche).

Per tenere conto di questa diversa propensione al trattamento si è fatto ricorso al *propensity score*, un metodo ampiamente utilizzato nel contesto di studi osservazionali per la valutazione comparativa di efficacia di un intervento, in modo da ridurre il

problema del confondimento da indicazione (D'Agostino, 1998; Joffe, Rosebaum, 1999; Rubin, 1997). Operativamente il *propensity score* è stato calcolato utilizzando un modello di regressione logistica, avente come variabile dipendente l'impianto di un DES (0=no, 1=sì), e come variabili predittive le caratteristiche cliniche del paziente e delle lesioni e dei centri statisticamente associate all'impianto di un DES in una serie di analisi univariate preliminari.

Il modello logistico includeva come covariate le variabili riportate in Tabella 6. In aggiunta alle variabili relative alle caratteristiche dei pazienti, il *propensity score* tiene conto anche del fatto che la propensione all'uso dei DES era legata ad altri fattori di contesto, quali ad esempio la partecipazione dei singoli centri ad altre sperimentazioni e studi clinici per i quali era previsto l'uso di questo *device*. Per questo motivo il modello di stima del *propensity score* ha incluso anche le variabili relative ai singoli centri di emodinamica e il fattore tempo. Infatti i DES sono stati di fatto disponibili per i singoli centri in modo graduale, a partire dal luglio 2002. Pazienti con caratteristiche simili hanno avuto diverse possibilità di essere esposti a questo trattamento in ragione del periodo dell'anno in cui la procedura è stata eseguita. In particolare, a parità di caratteristiche cliniche i pazienti inclusi nel registro nel corso dei primi sei mesi avevano una probabilità di circa il 50% più bassa di ricevere un DES (*Tabella 7*).

Il modello logistico stimato sulla base delle covariate presenta ottime caratteristiche di predizione e calibrazione, rispettivamente sulla base della statistica *c* (0,78) e del test di Hosmer-Lemeshow ($p=0.94$). In questo modo è stato quindi possibile attribuire a ciascun paziente una probabilità stimata di ricevere un DES.

Tabella 7. Variabili incluse nel modello di stima del *propensity score*

Covariata	Odds Ratio	95% CI	
Età	0.980	0.971	0.990
Sesso (maschile)	0.801	0.659	0.973
Indice di Charlson (in continuo)	0.860	0.789	0.938
Tipo stenosi Ellis B2/C	1.744	1.393	2.183
PTCA progressa	1.644	1.165	2.319
Diabete	1.309	1.059	1.617
IMA	0.299	0.224	0.398
Lesione sul 1° vaso diagonale	1.810	1.319	2.484
Lesione in IVA medio	2.547	2.110	3.074
Lesione in IVA prossimale	2.498	2.074	3.009
Lesione in tronco comune	4.358	2.528	7.513
Presenza di stenosi ostiale	2.843	2.167	3.729
PTCA multivasale (si=1)	1.454	1.181	1.789
Presenza di ricoveri cardiologici precedenti	1.181	1.091	1.278
Procedura eseguita nel terzo trimestre 2002	0.508	0.402	0.643
Centro 080213	3.946	2.894	5.381
Centro 080902	3.148	2.305	4.300
Centro 080903	3.458	2.569	4.656
Centro 080904	4.261	3.017	6.017
Centro 080908	1.815	1.317	2.502
Centro 080909	4.639	3.251	6.619
Centro 08009501	1.522	1.096	2.115
Centro 080239	3.155	2.024	4.918

Endpoint dello studio

Obiettivo primario della valutazione era la stima comparativa dell'incidenza di ristenosi nei pazienti trattati con i due tipi di stent. Dal punto di vista operativo, la ristenosi è stata definita come l'occorrenza di un nuovo intervento di angioplastica o di *bypass* aorto-coronarico su una lesione già precedentemente trattata (TLR).

Obiettivi secondari erano l'incidenza di altri eventi maggiori, quali l'infarto miocardico acuto e la morte (per tutte le cause). Per quanto riguarda il primo, la sua occorrenza è stata stimata attraverso la rilevazione di ricoveri per infarto miocardico acuto nelle schede di dimissione ospedaliera. Per quanto riguarda l'evento morte, per la rilevazione si è utilizzato il registro regionale di mortalità e l'anagrafe assistiti.

Un ulteriore *endpoint* dello studio è stato rappresentato dalla combinazione di tutti gli eventi sopra menzionati, rilevando l'occorrenza di almeno uno di essi. Questo specifico *endpoint* combinato sarà da qui in avanti denominato MACE (*major adverse cardiac events*).

L'incidenza cumulativa degli eventi di interesse nei due gruppi è stata stimata in base all'analisi della sopravvivenza secondo Kaplan-Meier e al modello di Cox (Cox, Hinkley, 1974). Il modello di Cox è un metodo di analisi multivariata applicabile al caso di eventi tempo-dipendenti che consente la stima del rischio cumulativo di morte a specifici intervalli temporali, tenendo conto dell'effetto di confondimento dei fattori prognostici. In questo modo si è ottenuta una stima della mortalità aggiustata per *case mix* (attraverso il *propensity score*), i cui risultati sono espressi in termini di rischio relativo (RR), rapporto tra l'incidenza degli eventi di interesse nei pazienti che avevano ricevuto un DES *vs* quelli trattati con *bare stent*. Un RR <1 indica una riduzione del rischio di eventi MACE nei primi rispetto ai secondi (al netto delle differenze rappresentate dal *case mix*), mentre un RR >1 indica un aumento del rischio di MACE nei pazienti che hanno ricevuto DES.

Struttura delle analisi

La valutazione dell'efficacia clinica dei DES è avvenuta nel contesto di uno studio osservazionale in cui le modalità di rilevazione dei dati erano comuni e standardizzate mentre le procedure e le modalità di assistenza dei pazienti erano lasciate alle scelte dei singoli *team* di operatori.

In particolare, le modalità di *follow up* dei pazienti sono risultate diverse e in alcuni centri i pazienti che ricevevano un DES erano poi seguiti nel tempo con controlli clinici e strumentali più frequenti di quanto non fossero quelli dedicati ai pazienti che ricevevano il tradizionale stent metallico. Si ritiene che questo sia accaduto per due ragioni:

- il DES rappresentava una novità per gli operatori, che erano quindi indotti a seguire con maggiore attenzione i pazienti con questo tipo di *device*;
- una quota di questi stessi pazienti era inclusa in altri studi clinici e quindi soggetta ai protocolli di monitoraggio clinico e strumentale definiti da questi.

La variabilità nella frequenza e intensità del *follow up* (ben visibile in Tabella 8, nella quale viene riportata l'incidenza di controlli coronarografici nei pazienti con DES *vs bare metal stent*) ha rappresentato un problema metodologico sostanziale per queste analisi, dal momento che l'occorrenza almeno di alcune delle tipologie di eventi di interesse (in particolare le TLR) è certamente influenzata dalle modalità di monitoraggio. In altri termini, era lecito supporre che laddove i pazienti fossero stati seguiti in modo più intensivo e con una maggiore frequenza di controlli angiografici, una eventuale risteno si potesse essere più facilmente identificata e trattata con un nuovo intervento di rivascolarizzazione.

Tabella 8. Incidenza di controlli angiografici nei pazienti che hanno ricevuto DES e *bare metal stent* nei centri che hanno adottato un *follow up* intensivo specifico per i pazienti con DES

Trattamento	Incidenza cumulativa di controllo angiografico entro 9 mesi
<i>bare metal stent</i>	4,5%
DES	26,1%

In effetti, una preliminare verifica condotta sui dati ha evidenziato che i centri con maggiore intensità di *follow up* per i pazienti con DES presentavano una più alta incidenza di ristenosi. La Tabella 9 illustra l'effetto che questa diversa modalità di *follow up* ha sulla probabilità dei pazienti di avere un evento TLR: come si vede, tale probabilità era relativamente più elevata per i pazienti che avevano ricevuto un DES, mentre non si osservano sostanziali differenze in funzione del tipo di *follow up* adottato per i pazienti trattati con stent metallico.

Per ovviare a questo *bias* da indicazione (Miettinen, 1983; Miettinen, Cook, 1981) che introduce nell'analisi una distorsione sistematica del confronto a sfavore del DES, i centri sono stati classificati in base al tipo di *follow up* adottato, rispettivamente definito come intensivo laddove la differenza nell'incidenza di controllo coronarografico a 9 mesi per i pazienti con DES *vs* quelli con *bare stent* risulta statisticamente significativa, e come non intensivo in caso contrario.

Questa classificazione dei centri è stata eseguita escludendo i pazienti che risultavano aver avuto un evento MACE. Infatti, in assenza di eventi clinici di quel tipo, era più difendibile l'assunzione che il tipo di *follow up* adottato fosse funzione principalmente delle attitudini del centro, più che espressione delle esigenze assistenziali poste dai singoli pazienti.

Complessivamente 2.466 pazienti erano assistiti in centri a *follow up* intensivo, di cui 479 (19%) trattati con DES. Per quanto riguarda i rimanenti 1.771 assistiti in centri a *follow up* non intensivo, 393 (22%) erano stati trattati con DES.

Le analisi sono state condotte separatamente, in modo stratificato, nell'ambito dei due tipi di centri, e si è verificato se la stima dell'effetto dei DES fosse diversa nei due gruppi mediante il test di omogeneità degli HR. Tale test ha una bassa potenza statistica (DerSimonian, Laird, 1986; Gavaghan *et al.*, 2000). Pertanto, valori di p inferiori 0,20 sono stati interpretati come suggestivi di una possibile interazione tra effetto del trattamento e tipo di centro (ad alta *vs* bassa intensità di *follow up*) presso cui il paziente era stato assistito. In questo caso, la stima complessiva dell'effetto del trattamento è stata ottenuta introducendo nel modello di regressione anche i termini dell'interazione.

Tabella 9. Incidenza di TLR a 9 mesi nei pazienti trattati con DES *vs* metallico, in funzione delle modalità di *follow up* angiografico adottate dai centri

Trattamento	Modalità di <i>follow up</i>	
	Intensivo per DES	Non differenziato
DES	8,9	4,2
<i>bare metal stent</i>	6,0	6,8

Analisi per sottogruppi

Oltre che sull'insieme della popolazione di pazienti inclusa nel registro, l'effetto dei DES è stato valutato in modo specifico all'interno del sottogruppo di pazienti identificati dalla Commissione regionale come candidati elettivi all'impianto di uno stent a rilascio di farmaco, cioè quei pazienti ritenuti a più elevato rischio di eventi MACE.

Inoltre, per valutare l'impatto di diverse politiche assistenziali di utilizzo dei DES, la definizione della Commissione regionale di pazienti ad alto rischio è stata allargata includendo anche le seguenti due tipologie:

- i pazienti diabetici, esplicitamente non indicati dalla Commissione. I pazienti diabetici sono comunque riconosciuti essere a più alto rischio di risteno e in quanto tali sono identificati come candidati ai DES da alcune raccomandazioni sull'uso di questo *device* (Working Group on Drug Eluting Stent, 2003) formulate a livello internazionale;
- tutti i pazienti che presentavano una lesione su vaso principale (IVA prossimale, su tronco comune o su una occlusione), anche senza – come invece indicato dalla Commissione – la contestuale presenza di altre caratteristiche (quali ad esempio una FE <35).

Risultati

A 9 mesi la frequenza di eventi MACE è risultata pari al 12,3% nei pazienti che avevano ricevuto un DES *vs* 12,1% per coloro che avevano ricevuto un *bare stent* (Tabella 10).

Per nessuno degli indicatori di esito, considerati separatamente o aggregati, si evidenzia una differenza statisticamente significativa. Inoltre, in 13 dei 34 eventi TL PTCA attribuiti ai pazienti con DES si trattava di eventi su lesione trattata con *bare metal stent*.

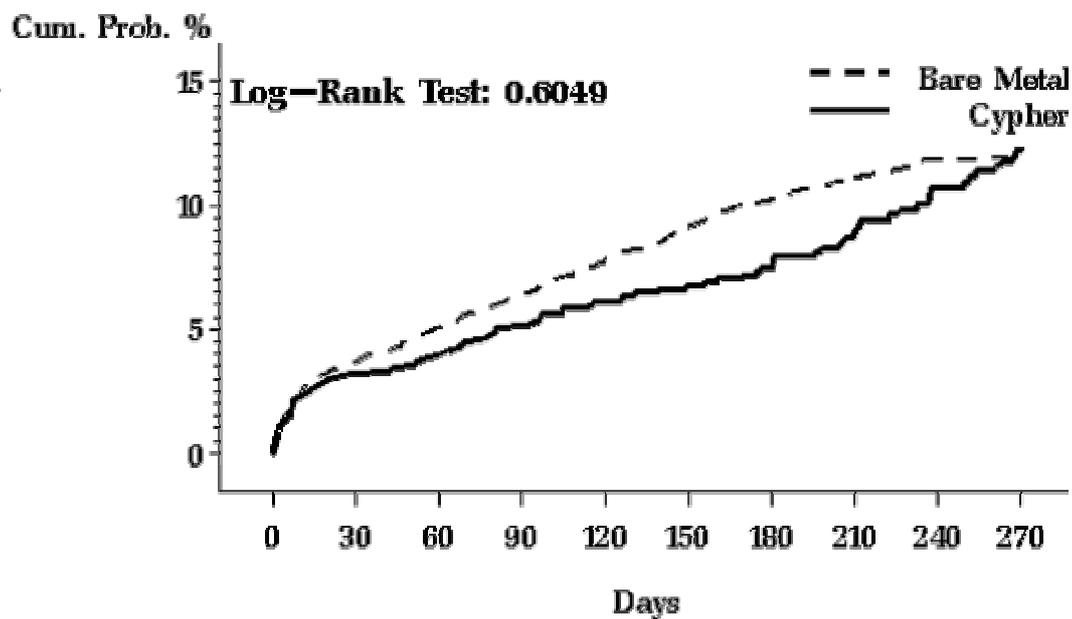
L'andamento nel tempo degli eventi di interesse è illustrato nella Figura 3.

Un effetto favorevole dei DES in termini di riduzione relativa dell'incidenza di eventi MACE si manifesta dopo aver aggiustato il confronto per l'effetto di confondimento dovuto alle differenze di *case mix* dei due gruppi (Tabella 11).

Tabella 10. Incidenza cumulativa (Kaplan-Meier) a 9 mesi delle diverse tipologie di eventi MACE e corrispondente stima del rischio relativo (RR) grezzo

Eventi MACE	DES (N = 872)		<i>bare metal</i> (N = 3.365)		RR	95%CI	
	N.	%	N.	%			
TLR	44	6,8	188	6,3	1,08	0,81	1,42
di cui							
CABG	10	1,5	58	2,1	0,71	0,39	1,27
TL PTCA	34	5,3	130	4,5	1,18	0,78	1,59
Morte	36	4,7	141	4,6	1,02	0,73	1,42
IMA	18	2,4	90	2,9	0,83	0,52	1,32
Almeno un evento MACE	86	12,3	367	12,1	1,02	0,83	1,24

Figura 3. Incidenza cumulativa (non aggiustata per *case mix*) di eventi MACE nei pazienti che hanno ricevuto *bare stent* e DES



Pazienti a rischio

Cypher	872	844	838	828	759	674	591	488	394	309
Bare metal	3.363	3.243	3.196	3.149	2.850	2.528	2.201	1.872	1.558	1.277

Eventi %

Cypher		3.2	3.9	5	6.1	6.8	7.5	8.9	10.7	12.3
Bare metal	0.1	3.6	5	6.4	7.8	9	10.2	11.1	11.8	12.1
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270

Giorni

Tabella 11. Effetto dei DES (espresso in termini di rischio relativo con intervalli di confidenza al 95%) sull'incidenza di eventi MACE, dopo aggiustamento per *case mix* mediante il *propensity score*, separatamente per modalità di *follow up* adottato dal centro e complessivo

Eventi	RR nei centri con <i>follow up</i> più intensivo nei pazienti con DES			RR negli altri centri			RR complessivo			Test di omogeneità dei RR
	RR	L95%CI	U95%CI	RR	L95%CI	U95%CI	RR	L95%CI	U95%CI	Valore di p *
TLR	0,95	0,62	1,47	0,49	0,26	0,91	0,43	0,23	0,78	0,09
di cui										
TL PTCA	1,03	0,64	1,65	0,51	0,23	1,14	0,43	0,20	0,91	0,13
CABG	0,66	0,25	1,76	0,42	0,15	1,12	0,52	0,26	1,06	0,52
IMA	0,76	0,39	1,50	0,54	0,22	1,35	0,67	0,39	1,16	0,55
morte	1,15	0,70	1,89	0,89	0,47	1,70	1,04	0,70	1,55	0,53
IMA + morte	0,96	0,64	1,44	0,79	0,47	1,35	0,89	0,65	1,23	0,57
ogni tipo di MACE	0,98	0,72	1,33	0,62	0,40	0,95	0,56	0,37	0,85	0,09

Legenda

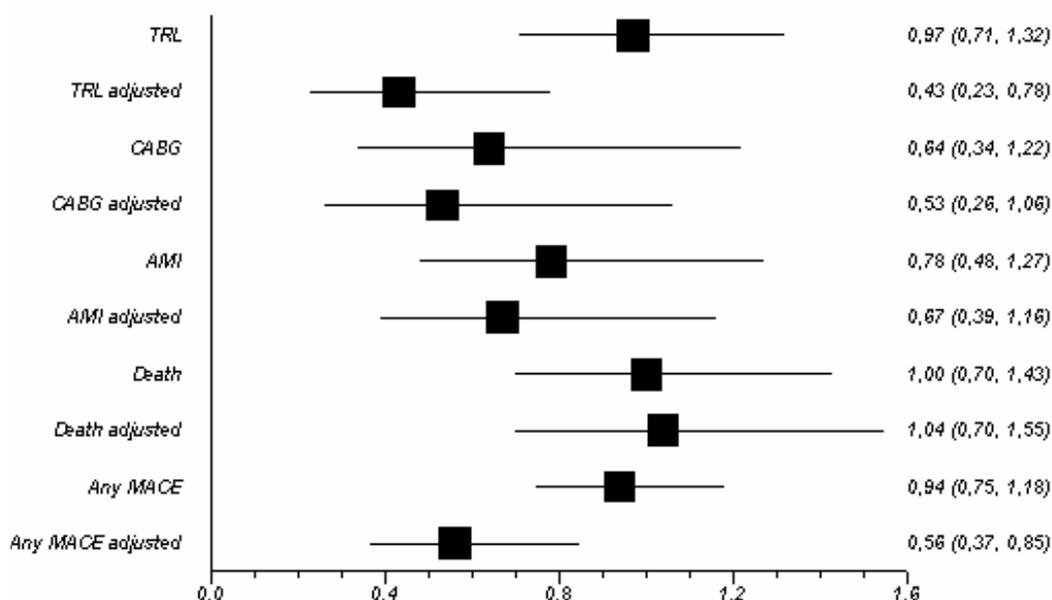
* Valori <0,20 sono stati considerati indicativi di interazione tra effetto DES e modalità di *follow up* dei centri. I RR complessivi corrispondenti sono pertanto stati stimati includendo nel modello di regressione di Cox anche le covariate dell'interazione tra DES e *follow up*.

Come si vede in Tabella 11, l'uso dei DES è risultato associato a una riduzione statisticamente significativa del rischio di TLR (RR: 0,43; 95%CI: 0,23-0,78). Analizzando in modo disaggregato le due tipologie di possibili re-interventi, si osservano una riduzione statisticamente significativa del rischio di TL PTCA e un *trend* verso una riduzione del rischio di successive rivascolarizzazioni chirurgiche (RR: 0,53; 95%CI: 0,26-1,06), che pure approssima la significatività statistica canonica. Non si evidenzia invece alcun effetto sull'incidenza degli eventi morte e infarto miocardico acuto, e solo considerando l'occorrenza di eventi MACE in generale l'uso dei DES risulta associato a una riduzione del rischio statisticamente significativa del 44%, con intervalli di confidenza compresi tra il 15% e il 63%.

Per alcune tipologie di eventi - quali le TLR - si è evidenziata un'interazione tra l'effetto dei DES Cypher e il tipo di *follow up* adottato dai centri (Tabella 11). Il fatto che per questi eventi i RR stimati per i pazienti visti in centri che facevano maggiore ricorso ai controlli angiografici nei pazienti con DES siano >1 conferma come un monitoraggio più intensivo comporti una più elevata probabilità di individuare delle ristenosi.

L'effetto dell'aggiustamento per *case mix* è illustrato in Figura 4, nella quale sono riportati i RR grezzi e aggiustati per ciascun evento MACE.

Figura 4. RR grezzi e aggiustati (*adjusted*) di eventi MACE associati a DES



Risultati dell'analisi per sottogruppi

Queste analisi sono state condotte per verificare l'impatto dei DES nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio. Come già accennato, nella definizione di questa categoria di pazienti sono stati adottati due approcci:

- la definizione fornita dalla Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale;
- una definizione più allargata, che include anche i pazienti con diabete e quelli con lesioni su un vaso principale.

Analisi dell'impatto delle indicazioni della Commissione

Le analisi per sottogruppi sono state principalmente finalizzate a valutare l'impatto delle indicazioni fornite dalla Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale relativamente all'uso dei DES. In particolare, si trattava di verificare se e in che misura i pazienti che erano stati identificati come ad alto rischio fossero effettivamente coloro che più di altri avevano beneficiato dell'efficacia del *device*.

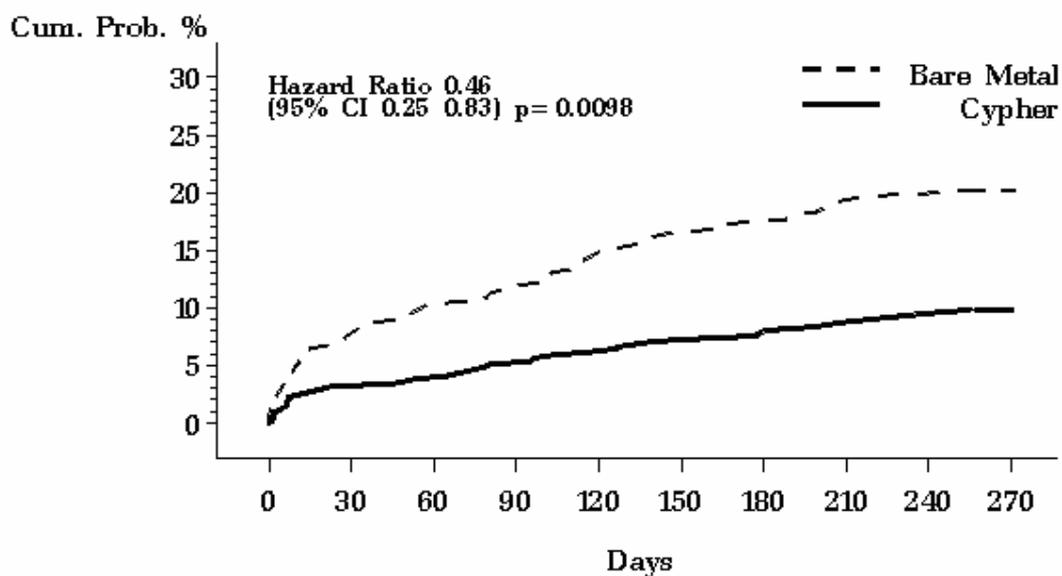
La Tabella 12 illustra l'effetto dei DES nel sottogruppo rappresentato dagli 843 pazienti definiti come ad alto rischio sulla base delle indicazioni della Commissione (356 dei quali erano stati trattati con stent medicato) e nei rimanenti casi. Come si vede, i valori dei rischi relativi indicano un effetto dei DES relativamente stabile nei diversi sottogruppi in termini di riduzione del rischio.

Le Figure 5-8 illustrano l'andamento temporale aggiustato per *case mix* dell'incidenza di eventi stimata dal modello nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio in funzione del trattamento ricevuto.

Tabella 12. Effetto dei DES (espresso in termini di rischio relativo con intervalli di confidenza al 95%) sull'incidenza di eventi MACE, dopo aggiustamento per *case mix* mediante il *propensity score*, nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio secondo la Commissione regionale e nei rimanenti casi

Eventi	RR nei pazienti ad alto rischio			RR negli altri pazienti		
	RR	L95%CI	U95%CI	RR	L95%CI	U95%CI
TLR	0,40	0,17	0,93	0,33	0,13	0,84
IMA + morte	0,71	0,45	1,13	0,82	0,51	1,30
ogni tipo di MACE	0,46	0,25	0,83	0,52	0,29	0,93

Figura 5. Incidenza di eventi MACE nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio sulla base delle indicazioni della Commissione regionale



Pazienti a rischio

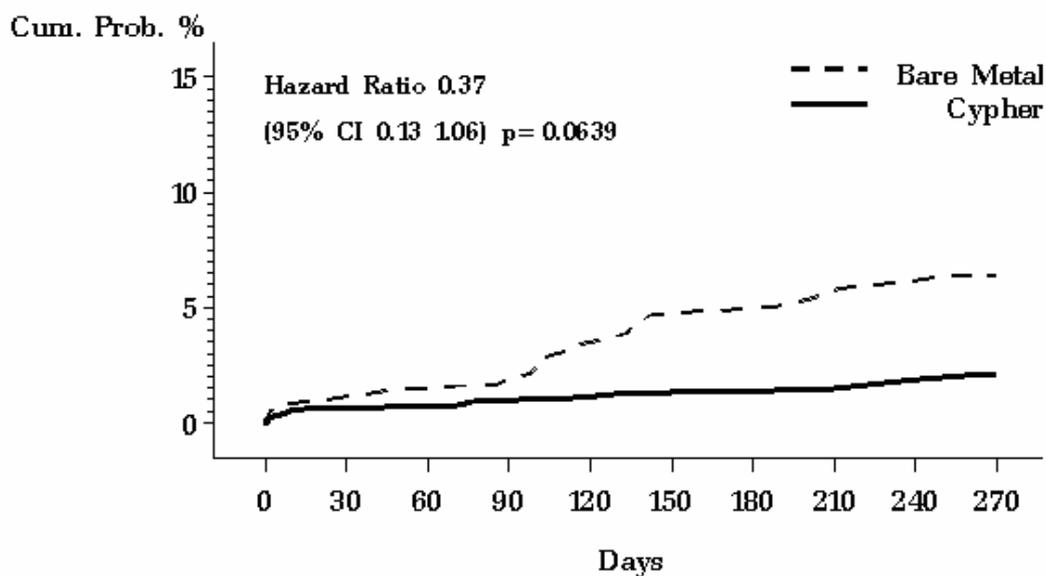
Cypher	356	339	336	329	302	265	237	195	153	120
Bare metal	487	453	440	432	388	336	292	236	193	152

Eventi %

Cypher		3.2	3.8	5.2	6.2	7.3	7.5	8.6	9.4	9.8
Bare metal	0.2	7.4	10.2	11.9	14.8	16.5	17.3	19.2	19.6	20.1
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270

Giorni

Figura 6. Incidenza di TL PTCA nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio sulla base delle indicazioni della Commissione regionale



Pazienti a rischio

Cypher	356	350	350	347	323	288	257	214	167	129
Bare metal	488	485	482	481	440	382	335	275	223	174

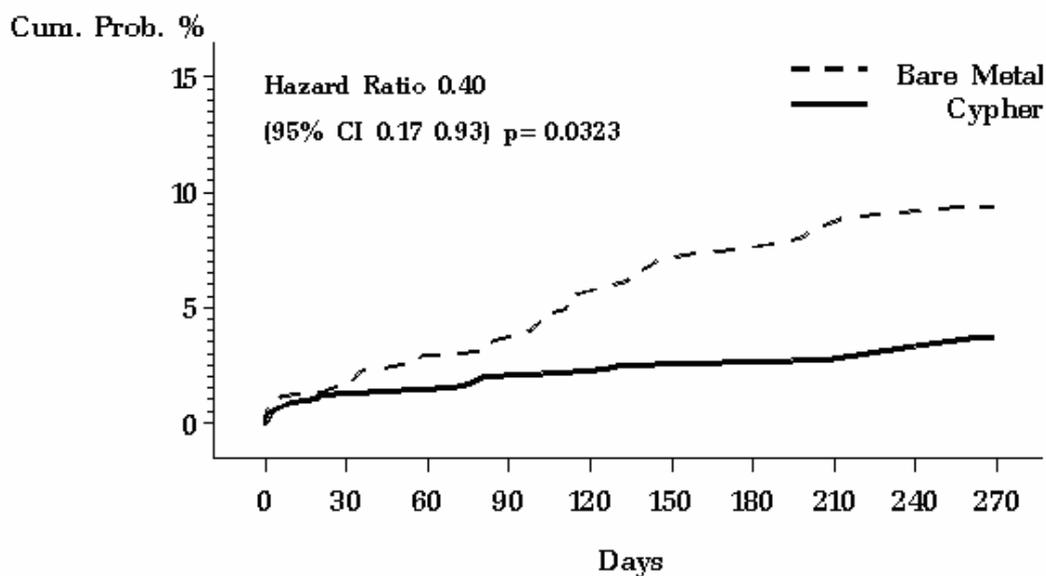
Eventi %

Cypher		0.6	0.6	0.9	1.1	1.3	1.3	1.5	1.9	2.1
Bare metal		0.7	1.4	1.6	3.3	4.7	4.7	5.4	5.8	6.4

	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270

Giorni

Figura 7. Incidenza di TLR nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio sulla base delle indicazioni della Commissione regionale



Pazienti a rischio

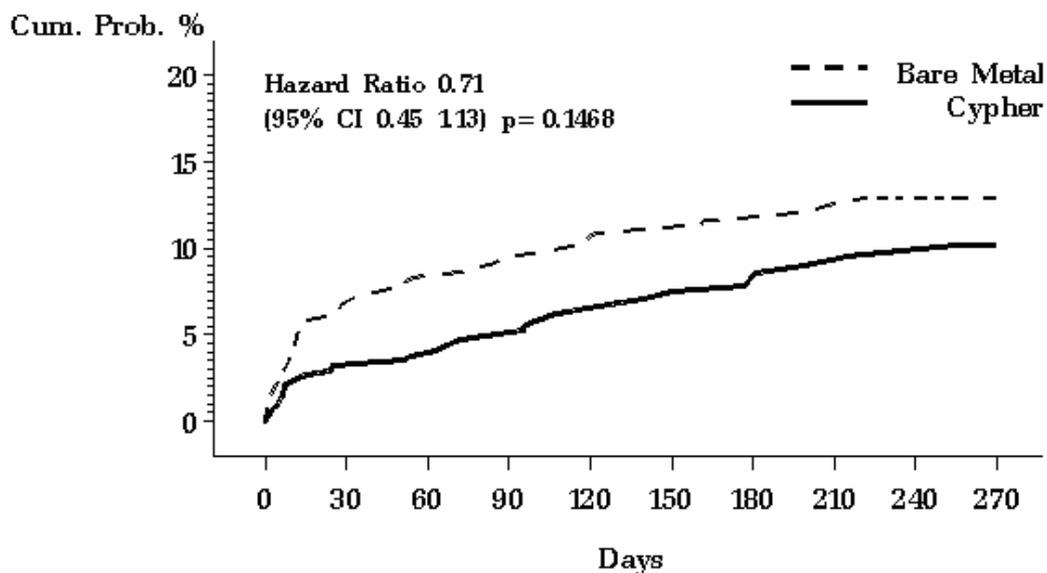
Cypher	356	348	347	343	319	284	253	211	164	127
Bare metal	487	482	475	472	429	373	325	267	218	171

Eventi %

Cypher		1.2	1.4	2	2.1	2.5	2.5	2.7	3.3	3.7
Bare metal	0.2	1.3	2.9	3.5	5.6	7.1	7.4	8.4	8.8	9.3

	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270
Giorni										

Figura 8. Incidenza di morte e infarto miocardico acuto nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio sulla base delle indicazioni della Commissione regionale



Pazienti a rischio

Cypher	356	345	343	339	311	276	248	205	161	125
Bare metal	488	455	448	442	406	355	311	255	206	164

Eventi %

Cypher		3.2	3.8	5	6.5	7.5	7.8	9	9.5	10.2	
Bare metal		6.8	8.3	9.5	10.6	11	11.6	12.5	12.9	12.9	
		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270

Analisi dell'impatto delle indicazioni della Commissione allargate anche ai pazienti diabetici o con lesioni su IVA prossimale, tronco comune o occlusione

Includendo nella definizione di pazienti ad alto rischio formulata dalla Commissione regionale anche i pazienti diabetici, i pazienti trattati su IVA prossimale, tronco comune o su una occlusione, l'effetto del DES risulta particolarmente evidente. Come documenta la Tabella 13, con la sola eccezione dell'endpoint combinato IMA + morte, per le altre tipologie di eventi si osserva un effetto maggiore di quello registrato nei rimanenti casi.

Le Figure 9-11 illustrano in dettaglio l'andamento dell'incidenza di eventi nel sottogruppo ad alto rischio con l'inclusione dei pazienti diabetici.

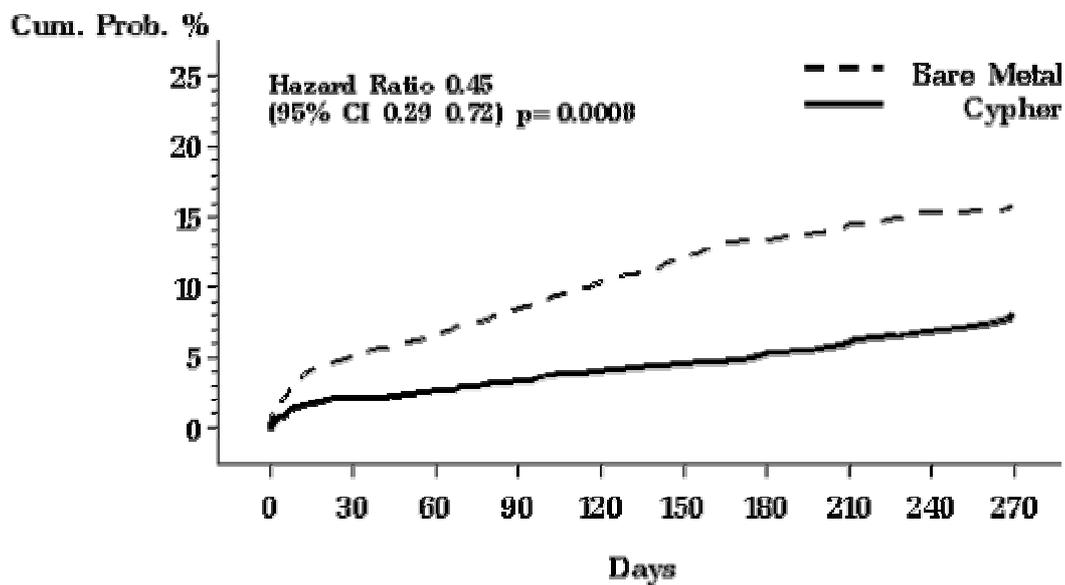
Tabella 13. Effetto dei DES (espresso in termini di rischio relativo con intervalli di confidenza al 95%) sull'incidenza di eventi MACE, dopo aggiustamento per *case mix* mediante il *propensity score*, aggiungendo al sottogruppo di pazienti ad altro rischio identificati dalla Commissione regionale i pazienti diabetici o con lesione su vaso principale

Eventi	RR nei pazienti ad alto rischio *			RR negli altri pazienti		
	RR	L95%CI	U95%CI	RR	L95%CI	U95%CI
TLR	0,37	0,19	0,71	0,52	0,12	2,26
TL PTCA	0,38	0,16	0,86	0,44	0,06	3,45
IMA + morte	0,89	0,63	1,27	0,70	0,31	1,57
ogni tipo di MACE	0,45	0,29	0,72	0,95	0,40	2,28

Legenda

* Include quelli identificati dalla Commissione regionale, più i pazienti diabetici, con IVA prossimale, TC e con vaso occluso.

Figura 9. Incidenza di eventi MACE nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio sulla base delle indicazioni della Commissione regionale con l'inclusione dei pazienti diabetici o con lesione su vaso principale



Pazienti a rischio

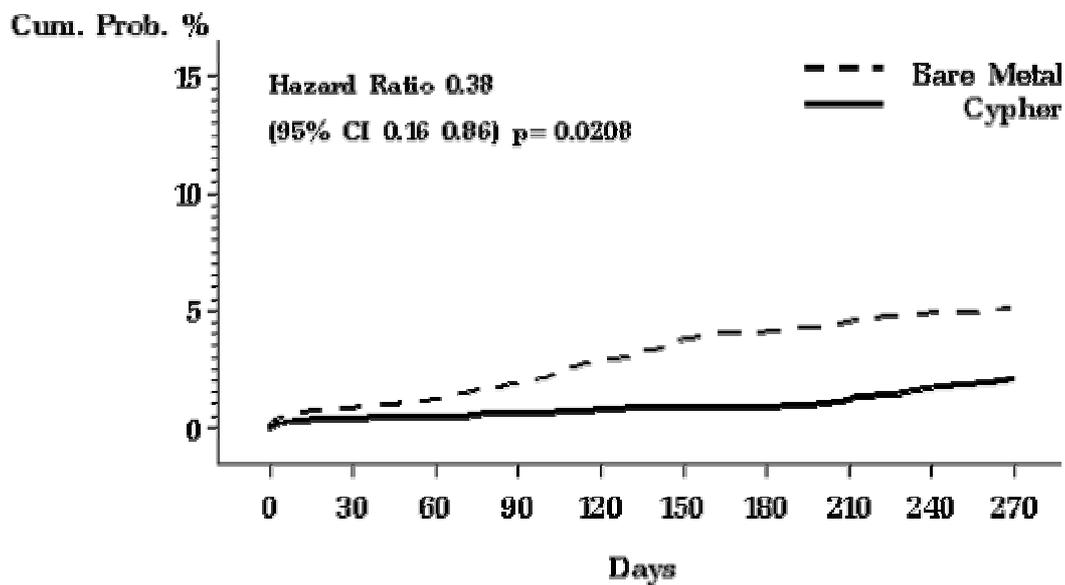
Cypher	656	632	627	619	567	502	441	363	285	225
Bare metal	1.896	1.810	1.781	1.748	1.565	1.372	1.192	991	822	668

Eventi %

Cypher		2.1	2.6	3.3	4	4.5	5.1	6	6.9	8
Bare metal	0.1	4.9	6.6	8.5	10.3	12	13.3	14.4	15.2	15.6
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270

Giorni

Figura 10. Incidenza di TL PTCA nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio sulla base delle indicazioni della Commissione regionale dei pazienti diabetici o con lesione su vaso principale



Pazienti a rischio

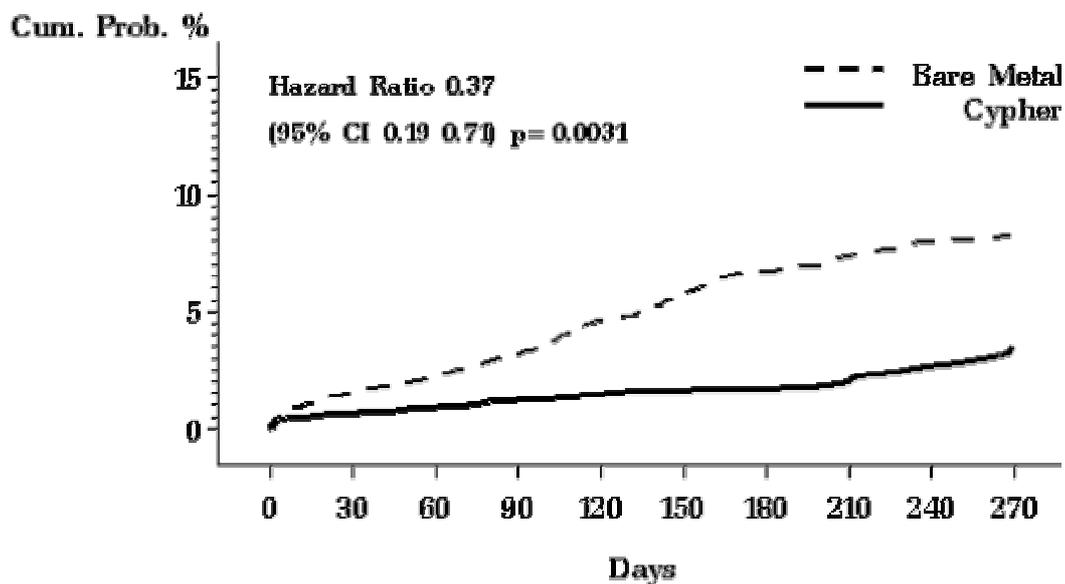
Cypher	656	649	648	645	598	533	470	391	308	242
Bare metal	1.897	1.881	1.874	1.860	1.682	1.484	1.301	1.090	907	737

Eventi %

Cypher		0.4	0.4	0.6	0.7	0.8	0.9	1.2	1.7	2.1
Bare metal		0.8	1.2	1.9	2.9	3.7	4	4.5	4.8	5.1

	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270
Giorni										

Figura 11. Incidenza di TLR nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio sulla base delle indicazioni della Commissione regionale con l'inclusione dei pazienti diabetici o con lesione su vaso principale



Pazienti a rischio

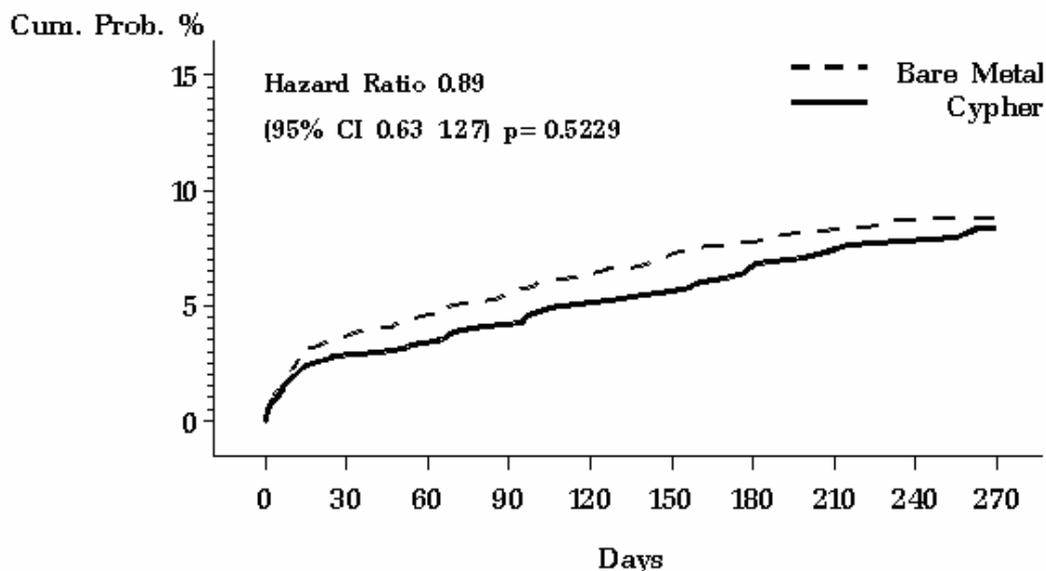
Cypher	656	647	644	640	592	528	465	388	305	239
Bare metal	1.896	1.872	1.859	1.842	1.660	1.464	1.275	1.065	885	720

Eventi %

Cypher		0.7	0.9	1.2	1.4	1.6	1.7	2	2.7	3.4
Bare metal	0.1	1.4	2.2	3.2	4.6	5.7	6.5	7.3	7.9	8.2
	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270

Giorni

Figura 12. Incidenza di morte e infarto miocardico nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio sulla base delle indicazioni della Commissione regionale con l'inclusione dei pazienti diabetici o con lesione su vaso principale



Pazienti a rischio

Cypher	656	638	635	630	579	515	455	378	300	238
Bare metal	1.897	1.828	1.810	1.791	1.622	1.433	1.256	1.056	880	720

Eventi %

Cypher		2.8	3.3	4.1	5.1	5.6	6.4	7.3	7.6	8.3	
Bare metal		3.6	4.6	5.6	6.3	7.1	7.7	8.3	8.7	8.8	
		0	30	60	90	120	150	180	210	240	270

La valutazione dell'impatto delle indicazioni formulate dalla Commissione regionale è stata condotta anche attraverso alcune misure epidemiologiche che traducono la dimensione dell'effetto di un intervento nella stima del numero di pazienti da trattare per prevenire un evento (NNT). Questa misura è calcolata come 1/ARR, dove ARR indica differenza assoluta del rischio di eventi tra controlli e trattati. Il NNT indica quindi quanti pazienti un medico deve trattare, in questo caso con un DES, per prevenire un evento MACE (Laupacis *et al.*, 1988).

Questa misura epidemiologica può essere ulteriormente elaborata rapportandola al numero di pazienti che - tra coloro che sono eleggibili al trattamento - effettivamente lo ricevono; tale misura è denominata *disease impact number* (DIN) (Heller, Dobson, 2000; Heller *et al.*, 2002) e si ottiene tenendo conto della proporzione di eleggibili che ricevono

effettivamente il trattamento. In pratica, il DIN è l'analogo del NNT rapportato alla totalità dei soggetti eleggibili al trattamento e indica il numero di pazienti tra i quali un possibile evento potrebbe essere prevenuto dal trattamento. In sintesi, i valori DIN danno una stima dell'impatto di un intervento dal punto di vista del sistema sanitario nel suo insieme, più che dal punto di vista dei singoli operatori che lo utilizzano.

Nel contesto di questa analisi, i parametri di riferimento utilizzati per le stime dell'effetto del DES nel sottogruppo di pazienti con le caratteristiche identificate dalla Commissione sono stati i seguenti:

- rischio di evento nei pazienti che ricevono *bare metal stent*;
- RR indicante l'effetto del DES sull'incidenza dell'evento di interesse nei pazienti con e senza le indicazioni formulate dalla Commissione;
- differenza assoluta di rischio (ARR) di evento tra *bare metal* e DES;
- NNT, stimato da $1/ARR$;
- DIN, stimato da $1/ARR \times (\text{percentuale di soggetti con/senza le indicazioni della Commissione effettivamente trattati con DES})$.

Tabella 14. Stima di NNT e DIN relativi all'effetto dei DES sull'occorrenza di eventi MACE nel sottogruppo di pazienti con e senza le indicazioni della Commissione regionale

	RR	L95% CI	U95% CI	NNT	NNT 95% CI	NNT U95% CI	% uso DES	DIN	DIN L95% CI	DIN U95% CI
Pazienti ad alto rischio di eventi MACE	0,46	0,25	0,83	10	7	30	0,42	23	16	72
Pazienti a basso rischio di eventi MACE	0,52	0,29	0,93	19	13	131	0,15	127	86	874

Come si vede dalla Tabella 14, i risultati delle analisi indicano consistentemente valori inferiori per NNT e DIN relativi ai pazienti con le indicazioni segnalate dalla Commissione. In ragione del rischio di base più elevato in questo sottogruppo di pazienti (19,4% vs 10,9%), oltre che della frequenza di utilizzo dei DES osservata, occorre trattare un minor numero di pazienti, sia a livello di singolo centro che a livello di popolazione per essere in grado di prevenire un evento MACE. Stante il livello di utilizzo dei DES documentato in questo rapporto, per prevenire un evento MACE con DES nei pazienti ad alto rischio il SSR dovrebbe eseguire 23 PTCA (95%CI 16-72). Nel sottogruppo di pazienti a rischio relativamente più basso, il numero corrispondente è 127 (95%CI 86-874).

A questo proposito è interessante verificare il possibile effetto di una maggiore *compliance* alle indicazioni della Commissione, stimando quali sarebbero stati gli effetti a livello di popolazione se la percentuale di pazienti eleggibili (cioè con le indicazioni della Commissione) effettivamente trattata con DES fosse stata superiore a quella osservata (42%).

La Figura 13 indica la variazione dei valori di DIN (con relativi intervalli di confidenza al 95%) all'aumentare della percentuale di utilizzo dei DES nella popolazione eleggibile: per percentuali di utilizzo uguali o superiori al 70% si osservano stime di DIN sempre inferiori ai 50 casi.

La Figura 14 illustra il variare dei valori di DIN rispettivamente per il gruppo ad alto e a basso rischio, in funzione della proporzione di pazienti effettivamente trattata con DES.

Figura 13. Andamento delle stime del *disease impact number* (numero di PTCA da eseguire per prevenire un evento avverso) relativo all'impatto dei DES, al variare della proporzione di pazienti con le indicazioni cliniche definite dalla Commissione effettivamente trattati con questo *device*

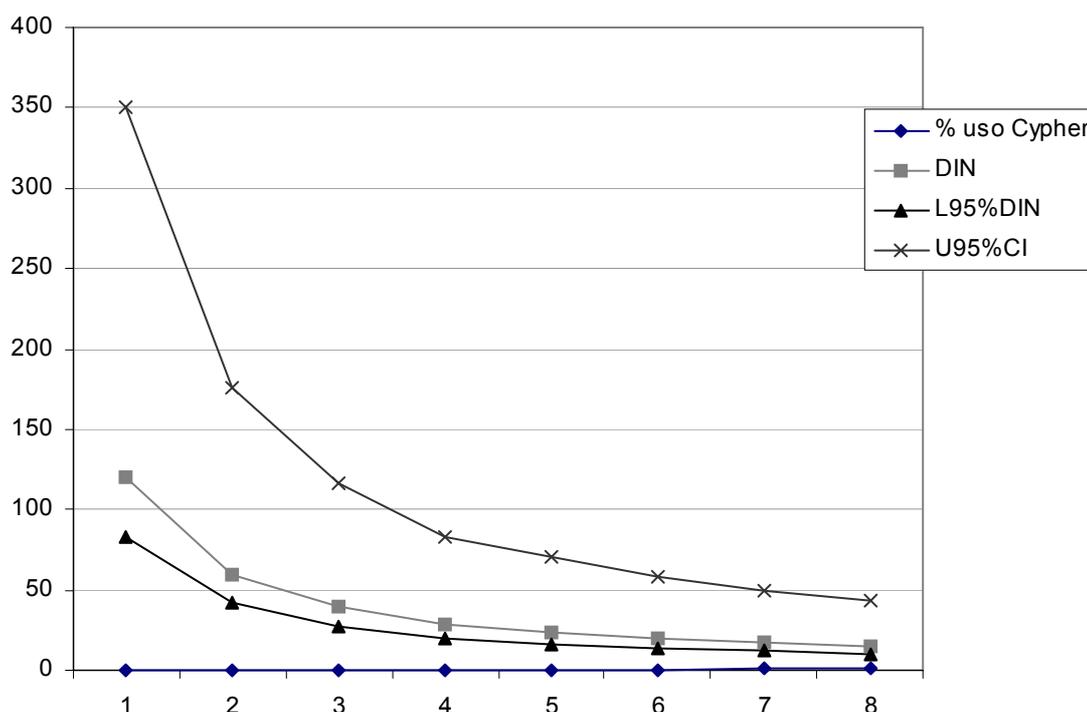
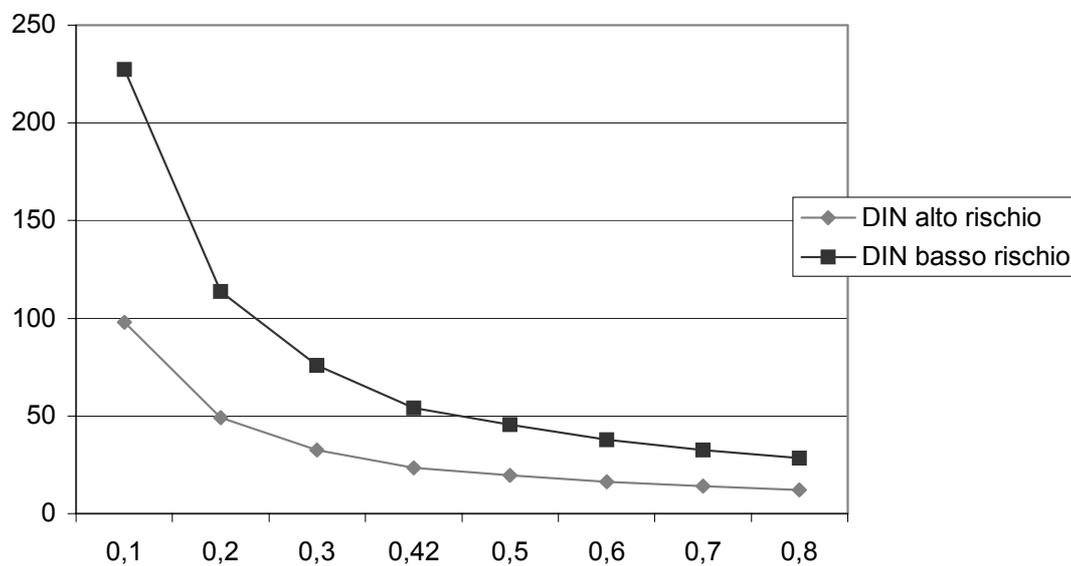


Figura 14. Andamento delle stime del *disease impact number* (numero di pazienti da trattare con PTCA a livello regionale per prevenire un evento avverso) relativo all'impatto dei DES, al variare della proporzione di pazienti effettivamente trattati con questo *device*, rispettivamente nel sottogruppo ad alto e a basso rischio



Valutazione dell'impatto economico dei DES

Questa articolazione del progetto ha avuto due obiettivi principali:

- stimare il rapporto costo-efficacia dei DES rispetto agli stent metallici tradizionali;
- valutare l'impatto economico dei criteri di utilizzo adottati dalla Commissione cardiologica cardiocirurgica regionale.

Materiali e metodi

Stima del profilo di costo-efficacia dei DES

Al fine di stimare il profilo di costo-efficacia dei DES rispetto agli stent metallici tradizionali sono state utilizzate come *proxy* della spesa a carico del Sistema sanitario regionale le tariffe dei ricoveri ospedalieri corrispondenti, parzialmente rettificata.

L'analisi costo-efficacia consente di confrontare trattamenti alternativi, rapportando i costi che si sostengono per una determinata opzione terapeutica rispetto agli *output*, ossia ai risultati ottenuti con tale opzione. Permette in particolare di stimare il rapporto costo-efficacia incrementale, ottenuto rapportando la differenza fra i costi dei due trattamenti alternativi presi in esame (ΔC) alla differenza di risultato - espressa in termini di efficacia clinica - fra gli stessi (ΔE) (Drummond *et al.*, 1997; Drummond, McGuire, 2001; Petitti, 1994). Il rapporto costo-efficacia descrive quindi il costo per unità di beneficio aggiuntivo di una nuova opzione terapeutica (ad es. l'impianto di DES) rispetto a una precedente opzione (BMS).

Nel caso analizzato, la differenza fra i costi totali attesi delle angioplastiche con impiego di stent medicati e i costi totali attesi delle angioplastiche con stent tradizionali è stata rapportata alla differenza di efficacia, valutata in termini di:

- sopravvivenza a 9 mesi libera da eventi cardiaci di interesse (MACE), dove per eventi MACE si intendono la morte (per qualsiasi causa), l'infarto e la rivascolarizzazione della stessa lesione (effettuata con *bypass* o con una nuova PTCA);
- numero di rivascolarizzazioni (CABG e PTCA) sulla stessa lesione (TLR) evitate per paziente (Greenberg, Cohen, 2002).

Nella stima dei costi totali attesi si è tenuto conto del costo iniziale della procedura di rivascolarizzazione, dell'occorrenza (e del relativo costo) di episodi di IMA o di ristenosi che richiedono ulteriori interventi di rivascolarizzazione (TL PTCA o *bypass*). Non sono stati invece considerati altri costi associati al *follow up* dei pazienti, quali quelli connessi al consumo di farmaci, alle visite ambulatoriali, ai controlli angiografici o ai test funzionali, che si presume avrebbero pesato maggiormente sui costi dei pazienti trattati con DES in quanto associati a una maggiore intensità di *follow up*, e che saranno oggetto di future valutazioni.

Poiché attualmente la tariffa del DRG 112 Interventi sul sistema cardiovascolare per via percutanea (pari, nell'anno 2003, a € 7.006,60 per le strutture di fascia A) è utilizzata per remunerare gli interventi di angioplastica eseguiti sia senza impianto di stent sia con stent (medicati e non), per stimare la spesa attesa delle angioplastiche con stent medicato si è tenuto conto dell'adeguamento tariffario previsto. Considerando infatti che l'utilizzo medio di stent impiantati per paziente è pari a 1,4 e non differisce a seconda del tipo di stent adottato, è prevista una integrazione della tariffa del DRG 112 pari a € 1.200 nel caso di impianto di DES, equivalente alla differenza di costo tra il DES (€ 1.800, come stabilito nell'accordo fra Regione e la ditta Cordis) e il BMS (è stata adottata una stima conservativa di € 600 quale costo medio).

Per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri per IMA e per CABG è stata considerata la media delle tariffe, rispettivamente dei DRG 121 e 122 (Malattie cardiovascolari con IMA con e senza complicanze) e dei DRG 106 e 107 (CABG con e senza cateterismo cardiaco), ponderata in base al *case mix* osservato nell'anno 2003. Le tariffe utilizzate ai fini dell'analisi risultano quindi le seguenti:

- PTCA con DES € 8.206,62
- PTCA con BMS € 7.006,62
- IMA (DRG 121 e 122) € 4.745,02
- CABG (DRG 106 e 107) € 15.015,31
- TL PTCA € 7.006,62

Analisi dell'impatto economico della prioritizzazione dei DES Cypher ai pazienti ad alto rischio di eventi MACE

A partire dalle stime sui costi della PTCA con DES e con *bare metal stent* già presentate, si è cercato di valutare l'impatto economico delle indicazioni formulate dalla Commissione regionale relativamente al trattamento con DES riservato in via prioritaria ai pazienti ad alto rischio di evento MACE.

L'analisi è stata condotta secondo due diverse modalità:

- valutando il rapporto costo-efficacia dei DES *vs bare metal* nel sottogruppo di pazienti rispondente alle caratteristiche definite dalla Commissione regionale come ad alto rischio;
- valutando la resa delle indicazioni della Commissione dal punto di vista del Sistema sanitario regionale nel suo complesso, a partire dai valori di DIN stimati in termini di costi che il SSR deve sostenere per evitare il verificarsi di un evento MACE, rispettivamente nella popolazione a basso e ad alto rischio, secondo le indicazioni della Commissione regionale.

Risultati

La Tabella 15 presenta il rapporto costo-efficacia della PTCA con DES rispetto alla PTCA con BMS in riferimento alla popolazione generale di pazienti in studio, tenendo conto della frequenza di eventi osservati nei pazienti trattati con *bare metal stent* (*baseline risk*) e del rischio relativo (aggiustato per *case mix*) indicante l'effetto dei DES.

Tabella 15. Costo-efficacia del DES vs *bare metal stent*

	PTCA con DES*	PTCA con BMS
PTCA	€ 8.206,62	€ 7.006,62
IMA	€ 92,20	€ 137,61
CABG	€ 163,97	€ 315,32
TL PTCA	€ 135,58	€ 315,30
<i>Costo totale atteso a 9 mesi</i>	€ 8.598,37	€ 7.774,85
Sopravvivenza a 9 mesi libera da eventi MACE	93,2%	87,9%
<i>Rapporto costo-efficacia del DES vs BMS ($\Delta C/\Delta E$)</i>	€ 15.467,99	
<i>IC95%</i>	(€ 10.803,04 - € 45.372,78)	
Rivascolarizzazioni (TLR) ripetute evitate	97,3%	93,7%
<i>Rapporto costo-efficacia del DES vs BMS ($\Delta C/\Delta E$)</i>	€ 22.932,78	
<i>IC95%</i>	(€ 16.976,21 - € 59.416,74)	

Legenda

* La stima dell'incidenza degli eventi MACE (IMA, CABG, TL PTCA) per i pazienti sottoposti ad angioplastica con DES è stata calcolata moltiplicando il rischio di base, ossia il rischio di eventi nei pazienti trattati con *bare metal stent*, per il RR aggiustato per il *case mix*. Ciò ha consentito di tenere conto dell'effetto di confondimento dovuto alle differenze di *case mix* nel trattamento dei pazienti sottoposti a PTCA con DES e dei pazienti sottoposti a PTCA con BMS.

I risultati mostrano come il rapporto costo-efficacia dei DES rispetto ai BMS sia positivo e, a fronte di un effetto positivo dei DES in termini di riduzione delle rivascolarizzazioni ripetute (sia chirurgiche sia di angioplastica) e di aumento della sopravvivenza a 9 mesi libera da eventi MACE, si osservano comunque costi maggiori rispetto ai BMS. Si stima in particolare un costo aggiuntivo per evento MACE evitato per i pazienti che ricevono un DES rispetto a pazienti con BMS pari a € 15.467,99 (€ 10.803,04 - € 45.372,78) e un costo per rivascolarizzazione ripetuta evitata pari a € 22.932,78 (€ 16.976,21 - € 59.416,74).

Analisi dell'impatto economico della prioritizzazione dei DES ai pazienti ad alto rischio di eventi MACE secondo le indicazioni della Commissione

Le Tabelle 16 e 17 presentano i risultati delle analisi condotte rispettivamente nel sottogruppo di pazienti non rispondenti ai criteri della Commissione regionale (pazienti a basso rischio) e in coloro che invece erano qualificabili come ad alto rischio.

Per i pazienti a basso rischio, a fronte di una sopravvivenza a 9 mesi libera da eventi MACE, il costo aggiuntivo dei DES in confronto ai BMS è pari a € 17.189,95 (€ 11.621,38 - € 117.873,98), superiore rispetto a quanto osservato per la popolazione generale. Diversamente, per i pazienti considerati ad alto rischio il rapporto costo-efficacia incrementale dei DES vs BMS, pari a € 4.626,69 (€ 3.331,22 - € 14.696,54), è inferiore rispetto a quanto osservato per la popolazione generale e per la popolazione a basso rischio. Se si considerano sottogruppi di pazienti ad alto rischio di ristesi si registrano infatti valori di efficacia dei DES più elevati rispetto ai BMS.

Tabella 16. Costo-efficacia dei DES vs *bare metal* nel sottogruppo di pazienti a basso rischio

	PTCA con DES*	PTCA con BMS
PTCA	€ 8.206,62	€ 7.006,62
IMA	€ 86,83	€ 142,35
CABG	€ 227,03	€ 270,28
TL PTCA	€ 99,42	€ 301,28
<i>Costo totale atteso a 9 mesi</i>	€ 8.619,91	€ 7.720,53
Sopravvivenza a 9 mesi libera da eventi MACE	94,3%	89,1%
<i>Rapporto costo-efficacia del DES vs BMS ($\Delta C/\Delta E$)</i>	€ 17.189,95	
<i>IC95%</i>	(€ 11.621,38 - € 117.873,98)	
Rivascolarizzazioni (TLR) ripetute evitate	98,1%	94,1%
<i>Rapporto costo-efficacia del DES vs BMS ($\Delta C/\Delta E$)</i>	€ 22.751,79	
<i>IC95%</i>	(€ 17.521,50 - € 95.273,14)	

Legenda

- * La stima dell'incidenza degli eventi MACE (IMA, CABG, TL PTCA) per i pazienti sottoposti ad angioplastica con DES è stata calcolata moltiplicando il rischio di base, ossia il rischio di eventi nei pazienti trattati con *bare metal stent*, per il RR aggiustato per il *case mix*. Ciò ha consentito di tenere conto dell'effetto di confondimento dovuto alle differenze di *case mix* nel trattamento dei pazienti sottoposti a PTCA con DES e dei pazienti sottoposti a PTCA con BMS.

Tabella 17. Costo-efficacia dei DES *vs bare metal* nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio secondo le indicazioni della Commissione

	PTCA con DES*	PTCA con BMS
PTCA	€ 8.206,62	€ 7.006,62
IMA	€ 105,05	€ 128,12
CABG	€ 125,53	€ 570,58
TL PTCA	€ 145,18	€ 392,37
<i>Costo totale atteso a 9 mesi</i>	€ 8.582,38	€ 8.097,69
Sopravvivenza a 9 mesi libera da eventi MACE	91,1%	80,6%
<i>Rapporto costo-efficacia del DES vs BMS ($\Delta C/\Delta E$)</i>	€ 4.626,69	
<i>IC95%</i>	(€ 3.331,22 - € 14.696,54)	
Rivascolarizzazioni (TLR) ripetute evitate	96,5%	91,3%
<i>Rapporto costo-efficacia del DES vs BMS ($\Delta C/\Delta E$)</i>	€ 9.285,28	
<i>IC95%</i>	(€ 6.712,25 - € 79.588,16)	

Legenda

- * La stima dell'incidenza degli eventi MACE (IMA, CABG, TL PTCA) per i pazienti sottoposti ad angioplastica con DES è stata calcolata moltiplicando il rischio di base, ossia il rischio di eventi nei pazienti trattati con *bare metal stent*, per il RR aggiustato per il *case mix*. Ciò ha consentito di tenere conto dell'effetto di confondimento dovuto alle differenze di *case mix* nel trattamento dei pazienti sottoposti a PTCA con DES e dei pazienti sottoposti a PTCA con BMS.

I costi che il Servizio sanitario regionale deve sostenere per evitare il verificarsi di un evento MACE nella popolazione ad alto e basso rischio trattata con DES sono riportati in Tabella 18. A fronte di una spesa complessiva per il SSR di 30 milioni di Euro per angioplastiche con stent - DES o BMS - a pazienti residenti (di cui il 23% per angioplastiche con impianto di stent medicato), se si considera il DIN, la spesa per prevenire il verificarsi di eventi MACE nella popolazione ad alto e a basso rischio trattata con DES, tenendo conto dell'attuale livello di utilizzo del DES, è pari rispettivamente a € 188.753 e € 1.043.000. Tali valori corrispondono al 6,5% e al 24,6% della spesa sostenuta dal SSR per l'impianto di DES nei pazienti ad alto e basso rischio, e allo 0,6% e 3,4% rispettivamente della spesa complessiva. Ciò evidenzia che l'impianto di DES nei pazienti ad alto rischio consente di trattare meno pazienti (DIN pari a 23 anziché 127) al fine di prevenire un evento MACE e comporta quindi una spesa di gran lunga inferiore. È interessante notare che se si incrementasse al 70% la percentuale di utilizzo dei DES nei pazienti ad alto rischio (attualmente tale percentuale è pari al 42%), lasciando invariata la proporzione totale di pazienti trattati con DES rispetto alla popolazione generale (Tabella 19), si avrebbe un incremento alquanto contenuto (+1%) della spesa

complessiva per il Servizio sanitario regionale e una riduzione del 40% del costo per prevenire il verificarsi di un evento MACE nella popolazione ad alto rischio trattata con DES. Si ridurrebbe, infatti, il corrispondente valore del DIN, in termini sia di numero di pazienti ad alto rischio da trattare (14) sia di proporzioni della spesa sul totale della spesa per impianto di DES nei pazienti ad alto rischio (2,4%).

Tabella 18. Costi del Servizio sanitario regionale per evitare il verificarsi di un evento MACE nella popolazione ad alto e basso rischio

	N. paz.	Costo totale (in €)	%	Pazienti trattati con DES			Pazienti trattati con BMS		
				N. paz.	Costo (in €)	%	N. paz.	Costo (in €)	%
Popolazione a basso rischio	3.394	24.399.668,28	79%	516	4.234.615,92	59%	2.878	20.165.052,36	85%
Popolazione ad alto rischio	843	6.333.780,66	21%	356	2.921.556,72	41%	487	3.412.223,94	15%
<i>Totale</i>	<i>4.237</i>	<i>30.733.448,94</i>	<i>100%</i>	<i>872</i>	<i>7.156.172,64</i>	<i>100%</i>	<i>3.365</i>	<i>23.577.276,30</i>	<i>100%</i>

DIN	N. paz.	Costo per evento prevenuto (in €)	% su costo pazienti ad alto/basso rischio trattati con DES	% su costo totale
Popolazione a basso rischio	127	1.042.240,74	24,6%	3,4%
Popolazione ad alto rischio	23	188.752,26	6,5%	0,6%

Tabella 19. Costi del Servizio sanitario regionale per evitare il verificarsi di un evento MACE nella popolazione ad alto e basso rischio, assumendo che il 70% dei pazienti ad alto rischio riceva stent Cypher

	N. paz.	Costo totale (in €)	%	Pazienti trattati con DES			Pazienti trattati con BMS		
				N. paz.	Costo (in €)	%	N. paz.	Costo (in €)	%
Popolazione a basso rischio	3.394	24.399.668,28	79%	516	4.234.615,92	47%	2.878	20.165.052,36	92%
Popolazione ad alto rischio	843	6.614.580,66	21%	590	4.841.905,80	53%	253	1.772.674,86	8%
<i>Totale</i>	<i>4.237</i>	<i>31.014.248,94</i>	<i>100%</i>	<i>1.106</i>	<i>9.076.521,72</i>	<i>100%</i>	<i>3.131</i>	<i>21.937.727,22</i>	<i>100%</i>

DIN	N. paz.	Costo per evento prevenuto (in €)	% su costo pazienti ad alto/basso rischio trattati con DES	% su costo totale
Popolazione a basso rischio	127	1.042.240,74	24,6%	3,4%
Popolazione ad alto rischio	14	114.892,68	2,4%	0,4%

Discussione

Comparsi sul mercato all'inizio del 2002, gli stent medicati per gli interventi di PTCA hanno subito conosciuto una rapida diffusione nella pratica clinica, inizialmente sulla scorta dei brillanti risultati di uno studio clinico controllato randomizzato che documentava come nel gruppo di pazienti trattati con stent rivestito con rapamicina (sirolimus) l'incidenza di ristenosi fosse azzerata (Morice *et al.*, 2002).

Questo studio lasciava comunque aperti alcuni dubbi circa l'efficacia del *device*, soprattutto per le sue piccole dimensioni e per l'elevato grado di selezione delle casistica, rappresentata da pazienti con un'unica lesione coronaria di relativa bassa complessità.

Studi successivi hanno sostanzialmente confermato - anche se in modo meno eclatante - i risultati soddisfacenti dello stent a rilascio di sirolimus, accanto al quale si sono aggiunti altri tipi di stent medicati con farmaci diversi. Una recente meta-analisi condotta dal NICE (2003) in Inghilterra ha stimato che complessivamente l'effetto attribuibile agli stent con sirolimus è una riduzione del 88% (con intervalli di confidenza compresi tra il 92% e il 83%) del rischio di ristesosi.

Continuano a persistere tuttavia gli aspetti problematici che fanno sì che alcuni esponenti della comunità scientifica guardino con qualche apprensione all'estrema diffusione che questi *device* stanno avendo nella pratica clinica.

Innanzitutto, nonostante siano ormai certi gli effetti positivi sulla riduzione dell'incidenza delle ristesosi, l'uso di questi *device* non si associa ad alcun effetto su altri eventi clinicamente rilevanti, quali la morte e l'infarto miocardico acuto. Da questo punto di vista i DES sarebbero in grado di curare il vaso coronario, ma non il paziente.

In secondo luogo, come spesso accade, si è di fronte a un'innovazione medica particolarmente costosa. Il costo unitario dei DES è di € 2.300, a fronte dei circa € 600-800 degli stent metallici tradizionali. Si tratta quindi di un *device* che inevitabilmente ha un impatto considerevole sui costi assistenziali, soprattutto visto che si inserisce in un contesto che vede una generale *escalation* delle prestazioni di PTCA erogate.

I sostenitori dei DES ritengono che questi costi aggiuntivi dovrebbero essere più che compensati dalla riduzione degli interventi di successiva rivascolarizzazione, emodinamica o chirurgica, che i DES renderebbero possibile attraverso la riduzione del numero delle ristenosi. Tuttavia, non è ancora dimostrato che questo fenomeno avvenga nelle dimensioni attese, anche alla luce delle problematiche legate alla trasferibilità nella pratica clinica dei risultati osservati negli studi sperimentali. Infatti, questi ultimi sono condotti su casistiche selezionate, non necessariamente rappresentative dei pazienti effettivamente visti nella pratica clinica quotidiana, in cui le condizioni stesse di impiego di una tecnologia sono diverse. Ad esempio, come si è osservato in questo studio, nella pratica clinica corrente una quota di pazienti viene trattata con stent di entrambi i tipi, scelta motivata probabilmente dalle diverse caratteristiche delle lesioni che indirizzano all'uso di questo o quel *device*, come pure dalla necessità di essere parsimoniosi

nell'impiego dei DES, alla luce del loro costo. Questa condizione ibrida, non presente in alcun modo negli studi sperimentali, condiziona evidentemente l'impatto dello stent medicato sulla storia clinica del paziente.

È per l'insieme delle problematiche sopra enunciate che, non sorprendentemente, nel corso degli ultimi due anni si sono sviluppate due diverse opzioni relative all'uso dei DES: una sostiene l'integrale sostituzione dei tradizionali stent metallici con quelli medicati, l'altra è maggiormente orientata a una prassi di utilizzo di questi *device* più selettiva, sostanzialmente riservandoli ai pazienti ritenuti ad altro rischio di ristenosi o di eventi clinici rilevanti in generale.

Questa seconda opzione è stata adottata, già all'inizio del 2002, dall'apposito comitato dell'Ontario Cardiac Care Network (Working Group on Drug Eluting Stent, 2003), che ha formulato indicazioni generali raccomandandone l'impiego in pazienti ad alto rischio. Le stesse indicazioni del NICE (2003), di più recente formulazione, sostengono modalità di impiego molto selettive e basate sulle sole caratteristiche (lunghezza e diametro) delle lesioni coronariche da trattare.

La Commissione cardiologica cardiocirurgica dell'Emilia-Romagna ha adottato un approccio simile nel giugno 2002 quando ha formulato le proprie indicazioni all'uso dei DES, in un contesto in era disponibile un solo studio clinico che ne documentasse l'efficacia. Anche in questo caso si è ritenuto di dover riservare i DES principalmente ai pazienti definiti come ad alto rischio, sulla base delle caratteristiche delle loro lesioni coronariche. In quella circostanza inoltre, si è ritenuto fondamentale accompagnare la formulazione delle indicazioni di utilizzo alla creazione delle condizioni operative necessarie a valutarne l'impatto.

In questo contesto è stato quindi avviato il registro regionale delle PTCA (REAL), che ha rappresentato l'ambito in cui, grazie alla partecipazione di tutti i centri pubblici e privati di emodinamica della regione, è stato possibile ottenere informazioni empiriche circa l'impatto degli stent a rilascio di sirolimus nella pratica clinica.

I risultati ottenuti nel corso del primo anno di attività del registro confermano l'effetto positivo degli stent a rilascio di sirolimus sulla riduzione degli eventi di ristesosi, anche se tale effetto è relativamente meno vistoso di quello osservato negli studi clinici controllati sin qui condotti. Allo stesso modo viene confermata l'assenza di un tangibile effetto sulla riduzione di altre tipologie di eventi, quali la morte e l'infarto miocardico. Il fatto che non sia stato possibile documentare un effetto sulla mortalità neppure nel contesto di questo studio, in cui sia le dimensioni del campione analizzato sia la relativamente ampia prevalenza di pazienti ad alto rischio avrebbero dovuto massimizzare la probabilità di osservarlo (se effettivamente presente), fa pensare che tra l'evento ristenosi e altri *endpoint* di maggiore rilevanza clinica - come appunto la morte - non vi sia una relazione tale per cui la prevenzione del primo si traduca immediatamente in una riduzione del secondo.

Inoltre, va sottolineato come i dati relativi al profilo di costo-efficacia emerso da questa valutazione supportino l'ipotesi di un uso degli DES indirizzato su casistiche selezionate di pazienti a rischio.

Ovviamente i risultati di questo studio vanno considerati anche alla luce delle intrinseche limitazioni proprie di uno studio osservazionale non randomizzato, come quello condotto. Il confronto tra pazienti trattati con DES e stent metallici ha dovuto tener conto del fatto che, anche per la presenza di specifiche indicazioni in merito, i primi avevano caratteristiche tali da renderli mediamente più gravi e con lesioni più complesse dei secondi. Questo problema è stato affrontato attraverso l'uso del *propensity score*, un sofisticato metodo di aggiustamento per tenere conto del confondimento da indicazione, ma, come tutte le metodologie, anche questa non è perfetta ed è quindi possibile che questo confondimento non sia stato completamente rimosso dall'analisi.

Inoltre, proprio per la sua natura di studio osservazionale, non vi erano modalità standardizzate di *follow up* dei pazienti: erano infatti più intensive nei pazienti trattati con DES rispetto a quelli trattati con stent metallici. Come documentato, queste diverse modalità di *follow up* hanno portato a identificare eventi come le ristenosi più facilmente nei pazienti con DES che in quelli con lo stent tradizionale. Le analisi hanno tenuto conto di questa distorsione, ma anche in questo caso vale il richiamo alla cautela interpretativa precedentemente esplicitato.

Infine, si sono dovuti escludere dalle analisi finalizzate al confronto tra DES e stent metallico i 909 pazienti eleggibili al confronto ma per i quali non erano disponibili specifiche informazioni. Considerando le dimensioni del registro regionale degli interventi di PTCA e il fatto che si tratta di un'iniziativa relativamente recente (avviata nel luglio 2002) e complessa, questa percentuale di pazienti persi può essere ritenuta fisiologica e inevitabile. Poteva tuttavia introdurre distorsioni nelle analisi. In realtà, come si vede dalla Tabella 20, le caratteristiche generali dei pazienti esclusi dalle analisi non risultano sostanzialmente diverse da quelli dei pazienti inclusi; si notano differenze solo nella minore frequenza di pazienti sottoposti a PTCA per infarto miocardio acuto (13,8% *vs* 16,7%) e nella maggiore frequenza di pazienti con angina stabile (24,4% *vs* 19,3%) e con ipertensione (50% *vs* 45,9%). Considerando la frequenza di eventi MACE, i pazienti inclusi nell'analisi rappresentavano una popolazione a maggior rischio, avendo un'incidenza cumulativa di eventi MACE a 9 mesi del 19,5% *vs* il 14,5% dei pazienti esclusi (*log rank test*: 7,43; *p*: 0,006).

Tabella 20. Caratteristiche dei pazienti esclusi e inclusi nell'analisi comparativa tra DES e stent metallici

Caratteristiche dei pazienti	Pazienti non inclusi nell'analisi %	Pazienti inclusi nell'analisi %	Valore di p
Età media	66,5	65,5	0.0225
Maschio	75,0	75,4	0.8096
Diabete (*)	18,6	17,8	0.5587
Dislipidemia (*)	26,1	23,2	0.0670
Iperensione (*)	50,4	45,9	0.0135
<i>Bypass</i> pregresso (*)	1,0	0,9	0.8968
PTCA pregressa (*)	7,3	5,6	0.0527
IMA pregresso (*)	10,9	9,3	0.1329
Indice di Charlson media (*)	1,15	1,18	0.5258
IMA	13,8	16,7	0.0304
Angina instabile IMA non Q	39,6	42,0	0.1903
Angina stabile	24,4	19,3	0.0005
Altre indicazioni	22,2	22,0	0.9064
PTCA multivasali (*)	16,5	16,4	0.9559
N. casi	909	4.237	

Conclusioni

Le analisi condotte sui dati relativi al primo anno di attività del REAL consentono di trarre le seguenti conclusioni.

- Nonostante le ovvie difficoltà iniziali, l'iniziativa di un registro regionale dedicato alle procedure di angioplastica coronarica si è dimostrata fattibile dal punto di vista operativo. I singoli centri hanno manifestato un variabile grado di difficoltà organizzativa a gestire la raccolta dei dati, ma complessivamente dopo i primi mesi di avvio si è registrato un sensibile e generalizzato miglioramento, in termini di completezza e qualità dei dati raccolti.
- Il grado di diffusione dei DES si è attestato su livelli relativamente limitati (circa il 20% dei casi), che sono probabilmente il risultato del concorso di diversi fattori, in primo luogo la limitata disponibilità del *device* in ragione dell'aggravio sui *budget* aziendali (nonostante la riduzione del prezzo unitario ottenuta a livello regionale) e le indicazioni della Commissione regionale che invitavano a un suo uso "mirato" alla popolazione ad alto rischio.
- Le indicazioni della Commissione per l'impiego di questi *device* nella pratica clinica hanno trovato un buon riscontro nelle circostanze cliniche in cui i DES sono stati effettivamente impiegati. Complessivamente, il 36% dei pazienti che hanno ricevuto un DES soddisfacevano i requisiti indicati dalla Commissione. Queste indicazioni non sono state sostenute da alcuna attiva iniziativa di promozione nei centri, a parte il monitoraggio dell'uso dei DES avviato nell'ambito del registro. Inoltre, una proporzione dei pazienti trattati con DES al di fuori delle indicazioni della Commissione è rappresentata da pazienti riconoscibili come ad alto rischio per fattori non considerati dalla Commissione (come ad esempio i pazienti diabetici).
- Le analisi relative alla valutazione dell'impatto dei DES *vs* gli stent metallici tradizionali hanno evidenziato risultati che sono in linea con quanto documentato dagli studi clinici controllati randomizzati recentemente pubblicati (Morice *et al.*, 2002; Moses *et al.*, 2003; Schofer *et al.*, 2003). Il rischio di eventi MACE complessivamente riscontrato nella casistica regionale è significativamente inferiore a quello documentato nelle popolazioni di pazienti incluse negli studi clinici sperimentali. Accanto a ragioni ascrivibili ai criteri di eleggibilità degli studi, probabilmente questo dato è spiegato anche dalle differenti procedure di monitoraggio dei pazienti nel corso del *follow up* praticate nell'ambito delle sperimentazioni piuttosto che nella pratica clinica routinaria. I controlli angiografici, tipicamente previsti nei protocolli sperimentali, inducono verosimilmente all'identificazione di eventi MACE (ristenosi in particolare) che nella pratica clinica sfuggono se non accompagnati da sintomatologie che li portino all'attenzione degli operatori, inducendoli a ricorrere appunto al controllo angiografico.

- I DES del tipo a rilascio di sirolimus sono associati a una riduzione statisticamente significativa degli eventi MACE complessivamente considerati e a una riduzione dell'incidenza di successive rivascolarizzazioni sulla lesione originariamente trattata; non vi sono invece differenze sulla frequenza di IMA e di mortalità per tutte le cause.
- Per quanto riguarda la valutazione costo-efficacia dei DES *vs* quelli metallici, i risultati divergono rispetto a quanto evidenziato dai pochi studi finora condotti (Cohen, 2003; Tarricone *et al.*, 2003), in quanto non si verifica, come ipotizzato, una riduzione dei costi a 9 mesi bensì un relativo incremento. Ciò è presumibilmente da ascrivere al fatto che l'incidenza di rivascolarizzazioni sulla stessa lesione (TLR) per i pazienti sottoposti ad angioplastiche con stent tradizionale nella coorte di pazienti considerata è di gran lunga inferiore rispetto a quella osservata nei *trial* clinici randomizzati, e quindi la differenza di costo iniziale fra le PTCA con *bare metal vs* DES non è sufficientemente compensata dalla riduzione (pur presente) dell'incidenza di successivi eventi. Inoltre, gli studi sino ad ora condotti sono rappresentati da valutazioni di costo-efficacia basate su modelli di analisi decisionale, piuttosto che sulla diretta osservazione di impatto. Una delle assunzioni su cui tali modelli si basano è che i pazienti ricevano esclusivamente stent di un tipo o dell'altro e che l'appropriatezza d'uso sia del 100%. Come si è visto nel contesto di questo studio, in realtà una percentuale di pazienti viene trattata con DES e con stent metallici. Uno degli effetti di tale pratica, motivata dalla presenza di più lesioni con diverse caratteristiche, è che l'effetto del DES viene diluito.
- I risultati sull'impatto dei DES consentono di affermare la validità delle indicazioni della Commissione che richiedevano un uso mirato dei DES ai pazienti ad alto rischio di ristenosi. Sulla base anche della valutazione di impatto economico, sembra ragionevole concludere che l'utilizzo dei DES dovrebbe continuare a essere riservato ai pazienti ad alto rischio.

Bibliografia

- Cox D.R., Hinkley D.V. *Theoretical Statistics*. London (UK), Chapman and Hall, 1974.
- D'Agostino R.B. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Statistics in Medicine*, 17: 2265-2281, 1998.
- DerSimonian R., Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials*, 7: 177-188, 1986.
- Drummond M., O'Brien B., Stoddart G., Torrance G. *Methods for the economic evaluation of health care*. Oxford, Oxford University Press, 1997.
- Drummond M., McGuire A. *Economic evaluation of health care*. Oxford, Oxford University Press, 2001.
- Gavaghan D.J., Moore A.R., McQay H.J. An evaluation of homogeneity tests in meta-analysis in pain using simulations of patient data. *Pain*, 85: 415-424, 2000.
- Greenberg D., Cohen D.J. Examining the economic impact of restenosis: implications for the cost-effectiveness of an antiproliferative stent. *Z Kardiol*, 91 (Suppl 3): III/137-III/143, 2002.
- Heller R.F., Dobson A.J. Disease impact number and population impact number: population perspectives to measures of risk and benefit. *BMJ*, 321: 950-953, 2000.
- Heller R.F., Dobson A.J., Attia J., Page J. Impact numbers: measures of risk factor impact on the whole population from case-control and cohort studies. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 56: 606-610, 2002.
- Joffe M.M., Rosebaum P.R. Propensity scores. *American Journal of Epidemiology*, 150: 327-333, 1999.
- Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med*, 318: 1728-1733, 1988.
- Miettinen O.S. The need for randomization in the study of intended effects. *Stat Med*, 2: 267-271, 1983.
- Miettinen O.S., Cook E.F. Confounding: essence and detection. *Am J Epidemiology*, 114: 593-603, 1981.
- Morice M.C., Serruys P.W., Sousa J.E., Fajadet J., Ban Hayashi E., Perin M. *et al.* A Randomized Comparison of a Sirolimus-Eluting Stent with a Standard Stent for Coronary Revascularization. *N Engl J Med*, 346: 1773-1780, 2002.
- Moses J.W., Leon M.B., Popma J.J., Fitzgerald P.J., Holmes D.R., O'Shaughnessy C. *et al.* Sirolimus-Eluting Stents versus Standard Stents in Patients with Stenosis in a Native Coronary Artery. *The New England Journal of Medicine*, 349: 1315-1323, 2003.
- NICE - National Institute for Clinical Excellence. *Coronary artery stents: rapid systematic review and economic evaluation*, 2003.

- Petitti D.B. *Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis*. New York, Oxford, Oxford University Press, 1994.
- Rubin D.B. Estimating causal effects from large data sets using propensity scores. *Annals of Internal Medicine*, 127: 757-763, 1997.
- Schofer J., Schluter M., Gershlick A.H., Wijns W., Garcia E., Schampaert E., Breithardt G. Sirolimus-eluting stents for treatment of patients with long atherosclerotic lesions in small coronary arteries: double-blind, randomised controlled trial (E-Sirius). *Lancet*, 362 (1093): 1099, 2003.
- Tarricone R., Marchetti M., Torbica A. Analisi costo-efficacia dello stent a rilascio di sirolimus nel trattamento delle coronaropatie in Italia. Roma, Associazione Italiana Economia Sanitaria. Conference Proceeding, 2003.
- Working Group on Drug Eluting Stents. *Report on initial utilization strategy. Final report and Recommendations*. Toronto, Ontario (Canada), Cardiac Care Network of Ontario, 2003.

COLLANA DOSSIER a cura della Regione Emilia-Romagna

1. Centrale a carbone "Rete 2": valutazione dei rischi, Bologna, 1990. (*)
2. Igiene e medicina del lavoro: componente della assistenza sanitaria di base. Servizi di igiene e medicina del lavoro. (Traduzione di rapporti OMS), Bologna, 1990. (*)
3. Il rumore nella ceramica: prevenzione e bonifica, Bologna, 1990. (*)
4. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione. I edizione - 1990, Bologna, 1990. (*)
5. Catalogo delle biblioteche SEDI - CID - CEDOC e Servizio documentazione e informazione dell'ISPESL, Bologna, 1990. (*)
6. Lavoratori immigrati e attività dei servizi di medicina preventiva e igiene del lavoro, Bologna, 1991. (*)
7. Radioattività naturale nelle abitazioni, Bologna, 1991. (*)
8. Educazione alimentare e tutela del consumatore "Seminario regionale Bologna 1-2 marzo 1990", Bologna, 1991. (*)
9. Guida alle banche dati per la prevenzione, Bologna, 1992.
10. Metodologia, strumenti e protocolli operativi del piano dipartimentale di prevenzione nel comparto rivestimenti superficiali e affini della provincia di Bologna, Bologna, 1992. (*)
11. I Coordinamenti dei Servizi per l'Educazione sanitaria (CSES): funzioni, risorse e problemi. Sintesi di un'indagine svolta nell'ambito dei programmi di ricerca sanitaria finalizzata (1989 - 1990), Bologna, 1992. (*)
12. Epi Info versione 5. Un programma di elaborazione testi, archiviazione dati e analisi statistica per praticare l'epidemiologia su personal computer. Programma (dischetto A). Manuale d'uso (dischetto B). Manuale introduttivo, Bologna, 1992. (*)
13. Catalogo collettivo dei periodici per la prevenzione in Emilia Romagna. 2a ed., Bologna, 1992. (*)
14. Amianto 1986-1993. Legislazione, rassegna bibliografica, studi italiani di mortalità, proposte operative, Bologna, 1993. (*)
15. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1991, Bologna, 1993. (*)
16. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica delle USL dell'Emilia-Romagna, 1991, Bologna, 1993. (*)

(*) volumi disponibili presso l'Agenzia sanitaria regionale dell'Emilia-Romagna. Sono anche scaricabili dal sito <http://www.regione.emilia-romagna.it/agenziasan/colldoss/index.htm>

17. Metodi analitici per lo studio delle matrici alimentari, Bologna, 1993. (*)
18. Venti anni di cultura per la prevenzione, Bologna, 1994.
19. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1992, Bologna, 1994. (*)
20. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1992, Bologna, 1994. (*)
21. Atlante regionale degli infortuni sul lavoro. 1986-1991. 2 volumi, Bologna, 1994. (*)
22. Atlante degli infortuni sul lavoro del distretto di Ravenna. 1989-1992, Ravenna, 1994. (*)
23. 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994, Bologna, 1994.
24. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna 1993, Bologna, 1995. (*)
25. Rischi ambientali, alimentari e occupazionali, Attività di prevenzione e controllo nelle USL dell'Emilia-Romagna. 1993, Bologna, 1995. (*)
26. La valutazione della qualità nei Servizi di igiene pubblica dell'Emilia-Romagna. Sintesi del triennio 1992-1994. Dati relativi al 1994, Bologna, 1996. (*)
27. Lavoro e salute. Atti della 5a Conferenza europea sui rischi professionali. Riccione, 7-9 ottobre 1994, Bologna, 1996. (*)
28. Gli scavi in sottterraneo. Analisi dei rischi e normativa in materia di sicurezza, Ravenna, 1996. (*)
29. La radioattività ambientale nel nuovo assetto istituzionale. Convegno Nazionale AIRP, Ravenna, 1997. (*)
30. Metodi microbiologici per lo studio delle matrici alimentari, Ravenna, 1997. (*)
31. Valutazione della qualità dello screening del carcinoma della cervice uterina; Ravenna, 1997. (*)
32. Valutazione della qualità dello screening mammografico del carcinoma della mammella, Ravenna, 1997. (*)
33. Processi comunicativi negli screening del tumore del collo dell'utero e della mammella (parte generale). Proposta di linee guida, Ravenna, 1997. (*)
34. EPI INFO versione 6. Ravenna, 1997. (*)
35. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore del collo dell'utero. Vademecum per gli operatori di front-office, Ravenna, 1998.
36. Come rispondere alle 100 domande più frequenti negli screening del tumore della mammella. Vademecum per gli operatori di front-office, Ravenna, 1998. (*)
37. Centri di Produzione Pasti. Guida per l'applicazione del sistema HACCP, Ravenna, 1998. (*)
38. La comunicazione e l'educazione per la prevenzione dell'AIDS, Ravenna, 1998. (*)
39. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 - 1995-1997, Ravenna, 1998. (*)

40. Progetti di educazione alla salute nelle Aziende sanitarie dell'Emilia Romagna. Catalogo 1995 – 1997, Ravenna, 1999. (*)
41. Manuale di gestione e codifica delle cause di morte, Ravenna, 2000.
42. Rapporti tecnici della Task Force D.Lgs 626/94 – 1998-1999, Ravenna, 2000. (*)
43. Comparto ceramiche: profilo dei rischi e interventi di prevenzione, Ravenna, 2000. (*)
44. L'Osservatorio per le dermatiti professionali della provincia di Bologna, Ravenna, 2000. (*)
45. SIDRIA Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente, Ravenna, 2000. (*)
46. Neoplasie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2000. (*)
47. Salute mentale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.
48. Infortuni e sicurezza sul lavoro. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
49. Salute Donna. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2000.
50. Primo report semestrale sull'attività di monitoraggio sull'applicazione del D.Lgs 626/94 in Emilia-Romagna, Ravenna, 2000. (*)
51. Alimentazione. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
52. Dipendenze patologiche. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
53. Anziani. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
54. La comunicazione con i cittadini per la salute. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
55. Infezioni ospedaliere. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)
56. La promozione della salute nell'infanzia e nell'età evolutiva. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.
57. Esclusione sociale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.
58. Incidenti stradali. Proposta di Patto per la sicurezza stradale. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001.
59. Malattie respiratorie. Rapporto tecnico per la definizione di obiettivi e strategie per la salute, Ravenna, 2001. (*)

60. AGREE. Uno strumento per la valutazione della qualità delle linee guida cliniche, Bologna, 2002.
61. Prevalenza delle lesioni da decubito. Uno studio della Regione Emilia-Romagna, Bologna, 2002.
62. Assistenza ai pazienti con tubercolosi polmonare nati all'estero. Risultati di uno studio caso-controllo in Emilia-Romagna, Bologna, 2002. (*)
63. Infezioni ospedaliere in ambito chirurgico. Studio multicentrico nelle strutture sanitarie dell'Emilia-Romagna, Bologna, 2002. (*)
64. Indicazioni per l'uso appropriato della chirurgia della cataratta, Bologna, 2002. (*)
65. Percezione della qualità e del risultato delle cure. Riflessione sugli approcci, i metodi e gli strumenti, Bologna, 2002. (*)
66. Le Carte di controllo. Strumenti per il governo clinico, Bologna, 2002.
67. Catalogo dei periodici. Archivio storico 1970-2001, Bologna, 2002.
68. Thesaurus per la prevenzione. 2a edizione. Bologna, 2002. (*)
69. Materiali documentari per l'educazione alla salute. Archivio storico 1970-2000. Bologna, 2002. (*)
70. I Servizi socio-assistenziali come area di policy. Note per la programmazione sociale regionale. Bologna, 2002. (*)
71. Farmaci antimicrobici in età pediatrica. Consumi in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
72. Linee guida per la chemiopprofilassi antibiotica in chirurgia. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2002. (*)
73. Liste di attesa per la chirurgia della cataratta: elaborazione di uno score clinico di priorità. Bologna, 2002. (*)
74. Diagnostica per immagini. Linee guida per la richiesta. Bologna, 2002. (*)
75. FMEA-FMECA. Analisi dei modi di errore/guasto e dei loro effetti nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 1. Bologna, 2002. (*)
76. Infezioni e lesioni da decubito nelle strutture di assistenza per anziani. Studio di prevalenza in tre Aziende USL dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
77. Linee guida per la gestione dei rifiuti prodotti nelle Aziende sanitarie dell'Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
78. Fattibilità di un sistema di sorveglianza dell'antibioticoresistenza basato sui laboratori. Indagine conoscitiva in Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
79. Valutazione dell'appropriatezza delle indicazioni cliniche di utilizzo di MOC ed eco-color-Doppler e impatto sui tempi di attesa. Bologna, 2003. (*)
80. Promozione dell'attività fisica e sportiva. Bologna, 2003. (*)
81. Indicazioni all'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (FDG - PET) in oncologia. Bologna, 2003. (*)

82. Applicazione del DLgs 626/94 in Emilia-Romagna. Report finale sull'attività di monitoraggio. Bologna, 2003. (*)
83. Organizzazione aziendale della sicurezza e prevenzione. Guida per l'autovalutazione. Bologna, 2003. (*)
84. I lavori di Francesca Repetto. Bologna, 2003. (*)
85. Servizi sanitari e cittadini: segnali e messaggi. Bologna, 2003. (*)
86. Il sistema di incident reporting nelle organizzazioni sanitarie. Sussidi per la gestione del rischio 2. Bologna, 2003. (*)
87. I Distretti nella Regione Emilia-Romagna. Bologna, 2003. (*)
88. Misurare la qualità: il questionario. Sussidi per l'autovalutazione e l'accreditamento. Bologna, 2003. (*)
89. Promozione della salute per i disturbi del comportamento alimentare. Bologna, 2004. (*)
90. La gestione del paziente con tubercolosi: il punto di vista dei professionisti. Bologna, 2004. (*)
91. Stent a rilascio di farmaco per gli interventi di angioplastica coronarica. Impatto clinico ed economico. Bologna, 2004. (*)

