



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MILANO

SCUOLA DI DOTTORATO  
IN SCIENZE BIOMEDICHE CLINICHE E SPERIMENTALI

DIPARTIMENTO  
*ISTITUTO DI STATISTICA MEDICA E BIOMETRIA "GIULIO A. MACCACARO"*

CORSO DI DOTTORATO  
*Statistica Biomedica (XXVI Ciclo)*  
Anno accademico 2012-2013

TESI TERZO ANNO DI DOTTORATO DI RICERCA  
**Validazione dell'algoritmo del "Progetto CUORE" e analisi di concordanza con  
il Framingham risk score in una coorte a  
rischio cardiovascolare intermedio**

sigla del settore scientifico disciplinare  
MED/01

NOME DEL DOTTORANDO  
Francesca Perego

NOME E COGNOME DEL TUTOR  
Prof. Piergiorgio Duca

NOME E COGNOME DEL COORDINATORE DEL DOTTORATO  
Prof. Adriano Decarli

## Indice

Prima parte:	
Premessa	pag 4
Obiettivi	pag 7
Introduzione	pag 8
<ul style="list-style-type: none"><li>• Una breve storia</li><li>• Quale è lo stato attuale di applicazione delle <i>prediction rule</i> nella pratica usuale di un reparto di pronto soccorso/medicina interna</li><li>• Perché e come nasce l'interesse per le <i>clinical prediction rule</i></li><li>• Quale EBM? L'importanza di disporre di "griglie" di valutazione analoghe a quelle per stabilire la qualità delle evidenze relative agli studi di efficacia, di accuratezza o di una linea guida (STARD, CONSORT, QUADAS, PRISMA, AGREE)</li></ul>	
Gli standard metodologici per studi che includano <i>prediction rule</i> .	pag 15
<ul style="list-style-type: none"><li>• Ricerca di letteratura</li></ul>	
<i>Prediction rule</i> e analisi d'impatto: revisione della letteratura	pag 28
<ul style="list-style-type: none"><li>• Metodi</li><li>• Risultati</li><li>• Discussione</li><li>• Conclusioni</li></ul>	
Seconda parte:	
Background: epidemiologia e definizione del rischio cardiocerebrovascolare	pag 38
Progetto CAPRESS 1: danno d'organo subclinico nel rischio intermedio	pag 43
Materiali e metodi	pag 44
Analisi statistica	pag 49
Risultati	pag 50
Discussione	pag 53
Progetto CAPRESS 2: follow-up	pag 54
Background	pag 54
Materiali e metodi	pag 55
Analisi statistica	pag 57
Risultati	pag 58
Discussione	pag 70
Terza parte:	
Valutazione della concordanza tra l'algoritmo del "Progetto CUORE e il Framingham risk score	pag 72
Background	pag 72
Obiettivo	pag 79
Materiali e metodi	pag 80
Analisi statistica	pag 81
Risultati	pag 82
Discussione	pag 86
Glossario	pag 89
Bibliografia	pag 92
Bibliografia e Links per gli algoritmi del calcolo del rischio cardiovascolare	pag 101

## **PRIMA PARTE**

### **Clinical prediction rules: dagli standard metodologici alla pratica clinica**

Clinic prediction rules are explicit empirical statement  
that are formulated to improve the efficiency  
and accuracy of physicians' judgments  
(Wasson JH et al, NEJM 1985)

Le clinical prediction rule sono la somma  
degli errori relativi ad ogni variabile in esse inclusa  
(Milani S, 2010)

## Premessa

---

### Scenario clinico

Si presenta in pronto soccorso un uomo di 50 anni, molto ansioso, sportivo, normopeso, per primo episodio di dolore toracico, con irradiazione alla spalla sinistra, associato a sudorazione profusa. Anamnesi negativa per fumo, dislipidemia, cardiopatia, diabete, ipertensione arteriosa, anamnesi positiva per familiarità cardiovascolare. Non assume farmaci. All'ECG non presenta alterazioni di rilievo. Gli enzimi cardiaci sono normali. Il paziente è sicuro di avere un infarto.

Il giovane medico di turno in pronto soccorso, per aiutarsi nella decisione clinica applica il TIMI risk score dal quale risulta che il paziente ha punteggio 0 corrispondente alla probabilità di avere un evento cardiaco nei 14 giorni successivi del 4.7%. Decide di dimettere con l'indicazione di eseguire un test da sforzo ambulatoriale.

Passa di lì il primario che afferma che per quella che è la sua esperienza e sulla base del suo giudizio clinico il paziente "non lo convince" e va ricoverato.

Dopo 24 ore il paziente ha una recidiva di dolore toracico con alterazioni elettrocardiografiche, esegue una coronarografia in urgenza che documenta la presenza di malattia tri-vasale con indicazione all'intervento di by-pass aorto-coronarico urgente.

L'intervento viene eseguito senza complicanze ed il paziente sopravvive.

---

Nello scenario sopra illustrato il giudizio clinico basato su di una solida esperienza si è rivelato strumento più efficace rispetto alla procedura di calcolo (algoritmo) dello score di rischio nell'identificare la effettiva condizione del paziente: la partita si conclude infatti con 1 vero positivo contro 1 falso negativo.

Non si può concludere tuttavia che il giovane medico si sia comportato in maniera scorretta di fronte al malato, si dovrebbe invece concludere che si è avuto un esito sfavorevole a fronte di una decisione corretta, il che può capitare quando si esercita una professione nella quale l'incertezza la fa da padrona e la decisione va spesso presa nel crepuscolo delle probabilità.

Ma possiamo sostenere correttamente che il giovane medico ha utilizzato lo strumento appropriato per il contesto ? Lo strumento utilizzato è da considerare abbastanza affidabile da giustificare l'applicazione che ne è stata fatta ?

Nella pratica della medicina interna, soprattutto se esercitata nel contesto dell'emergenza ed urgenza, è necessario disporre di tutte le conoscenze, di merito e di metodo, che consentano al medico di prendere, talora con tempestività, decisioni che si possono rivelare provvidenziali o catastrofiche.

Naturalmente anche in assenza di particolari urgenze è bene che il medico affronti con conoscenza di causa il percorso clinico diagnostico appropriato a risolvere quei problemi che hanno indotto il paziente a chiederne l'aiuto.

È proprio per sostenerlo nella sua pratica diagnostico-terapeutica che si è diffuso il ricorso a Linee Guida o ad algoritmi di calcolo di punteggi (*score* ricavati applicando ben definite *prediction rule*) che dovrebbero favorire la decisione migliore possibile per quel particolare paziente e nel contesto dato. Ciò è vero in misura ancor maggiore per il medico che, giovane, non abbia ancora maturato una vasta esperienza clinica personale e quindi necessita di uno strumento esplicito che gli consenta più facilmente di arrivare a fare diagnosi o, in alcuni casi, ad escludere un'ipotesi diagnostica particolarmente grave <sup>(Noguchi Y, J Gen Intern Med. 2004).</sup>

Dal punto di vista concettuale il problema del come decidere dovrebbe anzi essere affrontato ancor prima, a partire dal corso di laurea. Infatti come mostrato da Hickam e collaboratori l'utilizzo delle *prediction rule* dovrebbe essere utilizzato come modalità di insegnamento, dal momento che permette allo studente di migliorare la accuratezza della stima delle probabilità di malattia rispetto ad un metodo di insegnamento basato sullo studio dei manuali tradizionali <sup>(Hickam DH, Sox HC Jr J Gen Intern Med. 1987)</sup>. Gli permette, in altre parole, di giungere alla faticosa decisione clinica attraverso un percorso logico se non meno arbitrario, almeno più esplicito e codificato.

Per questi motivi è sempre più frequente la messa a punto di algoritmi prodotti partendo da studi generalmente osservazionali di coorte, di varia dimensione, durata e qualità. Una minore attenzione è però dedicata alla loro validazione nella pratica clinica, pur con meritevoli eccezioni. Con ancor minore frequenza ne è valutato il reale impatto sulla pratica clinica.

Tali algoritmi sono suggeriti per l'uso sia nell'ambito diagnostico (calcolo della *pre test probability*) sia nell'ambito prognostico (*stratificazione di rischio*). Ad esempio una recente pubblicazione in lingua italiana, indirizzata ai medici di Pronto Soccorso <sup>(Lenzi T, Scores clinici in medicina d'urgenza – CG Edizioni Medico Scientifiche 2010)</sup> ne elenca più di 30, da applicare in diversi ambiti

(dall'ortopedico al gastroenterologico, dallo pneumologico al cardiologico, dal neurologico al traumatologico).

Il rapido sviluppo di questi strumenti impone, soprattutto al giovane clinico, la necessità di valutarli criticamente per poter scegliere fra di essi quelli di buona qualità metodologica e di effettiva utilità pratica, il che richiede da parte sua la padronanza di competenze non ancora sufficientemente sviluppate nel tradizionale percorso di formazione clinica.

## Obiettivi

- 1) La definizione degli standard metodologici che consentano di valutare in modo obiettivo e riproducibile (*critical appraisal*) la qualità degli studi intesi a derivare *prediction rule*, a validarne applicabilità e generalizzabilità, a documentarne l'efficacia nell'applicazione della pratica clinica.

Ricerca di letteratura

- 2) La individuazione di *prediction rule* proposte per affrontare problematiche di particolare rilevanza in ambito cardiologico.

Ricerca di letteratura

- 3) La valutazione critica della loro qualità metodologica, applicabilità ed utilità clinica.

Un'applicazione pratica

## **Introduzione**

### **Una breve storia**

Decidere non è facile, mai, soprattutto quando si ha a che fare con le aspettative, la sofferenza e talora la vita stessa delle persone, ma nella pratica clinica quotidiana ci si trova continuamente nella necessità di decidere: a quale test sottoporre il paziente, quale terapia somministrare, ricoverarlo, rassicurarlo e dimetterlo, stare ad osservarne l'evoluzione spontanea nel breve periodo, quando e come rivalutare il quadro clinico, in ogni caso. A quante di queste domande ci si sentirebbe di dare una risposta certa, per quanto semplice possa essere il problema di partenza? Senza peccare di falsa modestia si potrebbe dire "quasi mai" poiché anche nelle situazioni apparentemente più scontate, permane sempre un margine di incertezza più o meno grande. Qual è quindi il grado di incertezza che il medico e il paziente sono disposti a sopportare? Quali sono gli strumenti che aiutano a ridurlo quando ciò è necessario per decidere? Invidio il logico che, date le premesse e una procedura inferenziale corretta, non può giungere che a conclusioni certamente corrette, o il matematico che partendo dagli stessi dati arriva sempre alle stesse conclusioni e un poco anche lo statistico che descrivendo la realtà in termini di probabilità si muove tra uno 0 e un 1 e finché resta nel suo contesto formale, protetto dalla validità degli assunti, non fa male a nessuno. Ma il medico, anche quando voglia mutuare dallo statistico una visione "probabilistica" della realtà in cui si muove, sa che tra 0 e 1, esclusi gli estremi, c'è da considerare tutto ciò che è contenuto tra terra e cielo, grossi guai compresi per il paziente e per se stesso e tuttavia guai se pretende di raggiungere l'uno o l'altro degli estremi prima di decidere. Per questo ha fortissima necessità di avere a disposizione strumenti che lo aiutino a ridurre entro margini accettabili l'incertezza che il paziente (aggettivo) paziente (sostantivo) non gradisce.

Potremmo considerare le *clinical prediction rule* come il tentativo pratico di ridurre l'incertezza inerente la pratica clinica attraverso l'utilizzo di dati clinici (obiettivabili sia con la raccolta dell'anamnesi e con l'esame fisico che con altri approcci) per fare previsioni/predizioni (*prognosi*).

Nella letteratura medica lo sviluppo delle *prediction rule* inizia dal 1960 quando in alcuni pionieristici ospedali si svilupparono comitati decisionali per stabilire quali pazienti sottoporre a dialisi e quali no sulla base di alcuni indicatori socioanagrafici quali la scolarità, la classe sociale, il livello di impiego ed altri. Il comitato fu da alcuni etichettato come “la squadra di Dio”, avendo esso il potere di decidere chi dovesse essere sottoposto alle cure e chi no, influenzando con il suo giudizio pesantemente le possibilità di sopravvivenza del paziente stesso. Mentre da un lato veniva criticata la scelta di indicatori non clinici per la selezione dei malati, dall'altro veniva sollevato il problema di come individuare correttamente altri indicatori da applicare in un processo decisionale che volesse risultare razionale <sup>(Kattan MW Encyclopedia of medical decision making 2009)</sup>. Da lì sono nate e si sono sviluppate le prime *decision rule* il cui numero è andato via via aumentando nel corso degli anni, se si considera che in MEDLINE da 33 pubblicazioni negli anni tra il 1981 al 1984 (considerando esclusivamente le riviste più prestigiose) si è passati ad oltre 400 negli ultimi 2 anni. In ambito cardiologico, più o meno nello stesso periodo di tempo si è passati da una delle prime applicazioni riguardante l'arresto cardiaco verificatosi in contesto extraospedaliero, intesa a prevedere le possibilità di recupero neurologico dei pazienti con arresto sistolico. <sup>(Longstreth WT Jr. N Engl J Med. 1983)</sup> ai 110 algoritmi di cui oggi disponiamo per la stratificazione del rischio cardiovascolare in vari contesti e quadri clinici <sup>(Brindle P, Heart 2006)</sup>. Di essi il “Framingham” è solo, certamente, il più noto.

## **Quale è lo stato attuale di applicazione delle *prediction rule* nella pratica usuale di un reparto di pronto soccorso/medicina interna**

Nella pratica clinica odierna la stratificazione del rischio è sicuramente un aspetto centrale della attività del medico nel contesto della medicina d'urgenza e, in generale, della medicina interna. Tuttavia, proprio in questo ambito, dati generali che mostrino qual è la prevalenza dell'applicazione degli algoritmi o anche solo del giudizio clinico per formulare una formale stratificazione di rischio dei singoli pazienti non sono disponibili. Per altre discipline invece, la chirurgia e l'anestesiologia ad esempio, esso è ormai entrato a far parte della pratica clinica e non esiste paziente per il quale non venga formalmente quantificato il rischio operatorio sia esso chirurgico che anestesiologicalo che cardiologico. Questo potrebbe essere spiegato dal fatto che è più semplice misurare un outcome a breve termine e incontrovertibile quale la mortalità intra- e/o peri-operatoria che non la mortalità a 5 o 10 anni per patologia cardiovascolare di un soggetto sovrappeso. Ma questa è solo una parte del problema, l'altra è sicuramente di tipo culturale: da un lato l'instaurarsi di comportamenti routinari riduce drasticamente il numero di domande che ci si pone, dall'altro però dopo essersi posti la domanda non sempre è semplice trovare la risposta. Con l'entrata in vigore delle linee guida e l'applicazione di protocolli viene facilitato l'instaurarsi di comportamenti, se non corretti, almeno condivisi. Tuttavia, anche solo sulla base della esperienza, i protocolli decisionali (dimostrati efficaci) e realmente entrati nell'uso quotidiano sono rarissimi, in alcuni casi perché non realmente validati, in altri perché non diffusi, in altri ancora perché, pur diffusi, scarsamente applicati (in ambito clinico l'inerzia alimenta l'entropia). Rispetto all'ambito più specifico delle *prediction rule*, da una indagine svolta in 2 pronto soccorso di Milano (dati non ancora pubblicati) emerge che il livello di conoscenza e di applicazione delle linee guida relative al trattamento del paziente che si presenta per sincope, era del 55%, mentre quello delle due principali *prediction rule* era solo del 14 e 5%. Ma volendo praticare una medicina basata sulle evidenze (vedi capitolo successivo) è corretto

basare una decisione clinica su una *prediction rule*? In altri termini: sono le *prediction rule* evidence based ?

Partendo da questo quesito il mio interesse è rivolto a conoscere quali siano da considerare standard metodologici per la produzione e la applicazione di *prediction rule* per la stratificazione del rischio e valutare quindi quale sia la strada ancora da percorrere tra il loro sviluppo e la valutazione di efficacia nella pratica clinica per giungere alla conclusione pratica della raccomandazione del loro uso nella pratica della EBM.

### **Perché e come nasce l'interesse per le *clinical prediction rule***

“Medicina basata sulle prove di efficacia: l'impiego coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori prove disponibili per assumere decisioni riguardanti l'assistenza dei singoli pazienti. La pratica dell'*evidence-based medicine* (EBM) implica l'integrazione della competenza clinica individuale con le migliori prove esterne disponibili, desunte da una ricerca sistematica <sup>(Sackett D.L., La medicina basata sulle evidenze scientifiche.2002)</sup>». Questa è la definizione di evidence-based medicine dello stesso Sackett, uno dei fondatori dell'EBM.

Ritengo che la medicina basata sulle prove di efficacia abbia modificato profondamente e praticamente il modo di fare medicina degli ultimi 20 anni rendendo accessibile e comprensibile anche al clinico pratico l'applicazione di concetti e principi statistici di base che non sono purtroppo comune bagaglio culturale del medico medio. In particolar modo, rispetto al problema della diagnosi, questo approccio, utilizzando un ragionamento di tipo Bayesiano, può rendere più semplice per il clinico, che maneggi i concetti di probabilità a priori e a posteriori di malattia, l'uso pratico delle nozioni di sensibilità e specificità dei test diagnostici per ridurre il suo margine di incertezza diagnostica e aiutarlo nel decidere quale di più test a disposizione sia il più appropriato nel caso particolare di quel paziente. Diffondere fra i medici una tale attitudine sarebbe di per sé già una rivoluzione. Ma c'è dell'altro.

La prediction rule, se non dovesse essere più soltanto un'enorme ed inquietante scatola nera, qualcosa che richiami la scena iniziale di "2001: Odissea nello spazio", potrebbe essere considerata finalmente uno strumento della pratica EBM che consenta, avvalendosi di un livello di complessità sicuramente superiore rispetto a quella dell'analisi di una tabella di contingenza, di mirare alla stessa finalità clinica, ossia di giungere alla decisione clinica partendo da probabilità pre-test e arrivando a probabilità post-test (di malattia) in una situazione di maggiore e più realistica complessità clinica. Naturalmente questo cambiamento di attitudine presuppone che il medico sappia da dove, come e perché gli algoritmi provengono. Da qui il mio particolare interesse ad approfondire l'argomento.

**Quale EBM? L'importanza di disporre di "griglie" di valutazione analoghe a quelle per stabilire la qualità delle evidenze relative agli studi di efficacia, di accuratezza o di una linea guida**

**(STARD, CONSORT, QUADAS, PRISMA, AGREE)**

Con l'avvento delle banche dati elettroniche e con l'enorme mole di pubblicazioni scientifiche cui si può accedere, uno dei problemi per il medico pratico che voglia identificare la migliore prova scientifica disponibile per la gestione di una problematica clinica è, oltre alla selezione delle informazioni, la valutazione della qualità stesse delle informazioni che si ottengono. Non entrando nel merito delle modalità di formulazione delle domande né sulle strategie di recupero delle informazioni (*search strategy*), è però necessaria in questa sede una breve rassegna sulle modalità di valutazione delle informazioni.

Non tutti gli articoli pubblicati sono espressione di una ricerca scientifica svolta con rigore metodologico per cui, nel corso del tempo, si è presentata l'esigenza di predisporre griglie di valutazione critica degli articoli che permettessero di mettere in luce, in modo sistematico, quelli che si sono ritenuti essere i requisiti essenziali di qualità da soddisfare nell'ambito di una specifica

tipologia di ricerca. Tutti i sistemi di valutazione che sono entrati in uso hanno il comune duplice obiettivo di migliorare la qualità metodologica degli studi, definendone a priori i requisiti essenziali, e contemporaneamente di suggerire al lettore, anche non esperto, una modalità di analisi dei risultati della ricerca.

Gli specifici ambiti considerati sono stati:

1) studi di accuratezza diagnostica: si fa riferimento allo STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy) <sup>(Bossuyt PM, Family Practice 2004)</sup> che ha l'obiettivo di permettere ai lettori e agli editori di valutare la presenza di bias potenziali e di giudicare rispetto alla generalizzabilità dei risultati. Tale valutazione viene attuata utilizzando una griglia di lettura basata su 25 item scelti nel corso di un consensus meeting fra i 75 inizialmente elencati.

2) studi randomizzati controllati: si fa riferimento al CONSORT (COnsolidated Standard Of Reporting Trial) <sup>(Moher D BMC Medical Research Methodology 2001)</sup> che ha l'obiettivo di aiutare gli autori nel riportare i risultati e i lettori nell'interpretarli. Tale valutazione viene attuata utilizzando una griglia di lettura basata su 22 item scelti su base empirica finalizzata a minimizzare i bias legati alle stime dell'effetto dei trattamenti e ad ottimizzare la valutazione della affidabilità e rilevanza dei risultati.

3) studi di accuratezza diagnostica inclusi nelle revisioni sistematiche: si fa riferimento al QUADAS (Quality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews) <sup>(Whiting P, BMC Medical Research Methodology 2003)</sup> che ha l'obiettivo di sviluppare uno *strumento evidence based* da utilizzare per la valutazione della qualità degli studi primari di accuratezza diagnostica da includere nelle meta-analisi. Tale valutazione viene attuata utilizzando una griglia di lettura basata su 14 item scelti nel corso di un consensus meeting a partire dai 28 inizialmente considerati.

4) revisioni sistematiche e meta-analisi: si fa riferimento al PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) <sup>(Moher D, PLoS Med 2009)</sup>, evoluzione di un precedente documento (QUORUM, Quality Of Reporting Of Meta-analyses) <sup>(Moher D, Lancet 1994)</sup> che ha l'obiettivo di migliorare le modalità di esposizione dei dati sia delle revisioni sistematiche che delle

meta-analisi senza essere un vero e proprio strumento di valutazione della qualità. E' finalizzato in particolar modo a studi di tipo randomizzati controllato e a studi di valutazione degli interventi.

5) linee guida: si fa riferimento all'AGREE (Appraisal of Guidelines, REsearch and Evaluation) (AGREE Collaboration, Qual Saf Health Care, 2003) che ha l'obiettivo di facilitare la valutazione di qualità dei processi di sviluppo e stesura delle linee guida. Il documento è il risultato di una collaborazione internazionale che attraverso un processo di selezione multi-stadio ha portato alla costruzione di una griglia di lettura basata su 23 item raggruppati in 6 distinti domini.

Per le *prediction rule*, sebbene non sia presente una vera e propria griglia di valutazione, sono disponibili standard metodologici di cui si dovrebbe tener conto nel percorso di sviluppo e applicazione, che verranno esposti nel prossimo capitolo.

## **Gli standard metodologici per studi che includano *prediction rule*.**

### **Ricerca di letteratura: Search strategy**

Al fine di individuare gli standard metodologici che secondo i diversi autori che se ne sono occupati dovrebbero essere soddisfatti per l'elaborazione di *prediction rule* utilizzabili nella pratica clinica è stata eseguita una ricerca bibliografica con i seguenti criteri e risultati:

Banca dati: MEDLINE (Pub med).

Ultimo aggiornamento: 22.08.2011.

Lingua: inglese

Valutatore: unico (F.P.)

Parola chiave: *prediction rule*, nessun limite: 1751 risultati, di cui 202 relativi all'anno 2011.

Punti deboli della ricerca bibliografica: *prediction rule* non è un *mesh term* ma secondo quanto riportato da Ingui BJ et al <sup>(Ingui BJ, J Am Med Inform Assoc. 2001)</sup> nel loro studio volto a valutare la miglior strategia di ricerca per individuare articoli relativi a studi di *clinical prediction rule*, l'uso del testo libero "*prediction rule*" risulta essere il miglior filtro di ricerca considerando come *gold standard* la ricerca manuale. Nel corso dello screening degli articoli sono stati selezionati anche i *related article* che sulla base del titolo o dell'abstract risultavano pertinenti.

In base a questa ricerca sono stati individuati 12 studi riguardanti la metodologia statistica generale e di questi 6 si occupavano nello specifico di enunciare standard metodologici generali per gli studi di *clinical prediction rule* <sup>(Wasson JH. NEJM, 1985; Laupacis A. JAMA, 1997; Stiell IG, Ann Emerg Med, 1999; McGinn TG, JAMA, 2000; Reilly, B. M, Ann.Intern.Med. ,2006 ; Toll D.B, Journal of Clinical Epidemiology, 2008)</sup>

### **Risultati**

In base al risultato della ricerca bibliografica descritta risulta che standard metodologici che dovrebbero essere utilizzati per la valutazione qualitativa di una *prediction rule* furono elencati per la prima volta nel 1985 da Wasson et al. <sup>(Wasson JH. NEJM, 1985)</sup>. L'interesse degli autori a definire esplicitamente tali standard veniva giustificato dalla constatazione, ancora attualissima, che,

nonostante l'utilizzo di sofisticati metodi matematici/statistici per l'elaborazione dei modelli su cui basare gli algoritmi, le *clinical prediction rule* risultavano, nella loro applicazione alla pratica clinica, meno accurate di quanto ci si potesse attendere in base agli studi originali. Wasson e colleghi definirono pertanto 7 criteri espliciti o standard metodologici il cui rispetto suggerivano di controllare nei lavori originali prima di introdurre nella pratica la *prediction rule* proposta. Gli stessi autori applicarono la strategia di valutazione proposta a tutti gli studi che proponessero *prediction rule* pubblicati dal 1981 al 1984 su 4 *core clinical journal*: *New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine* e *British Medical Journal*, individuando 33 articoli che analizzati sulla base degli standard richiesti diedero i risultati mostrati in Tabella 1.

<b>Criteri metodologici</b>	<b>N° di reports che soddisfano lo standard (%)</b>
1. Definizione dell'outcome Valutazione in cieco quando appropriato	28/33 (85) 3/12 (25)
2. Definizione delle variabili predittive Valutazione in cieco se studio retrospettivo <i>lavori che rispettano i criteri 1 e 2</i>	32/33 (97) 3/11 (27) <b>19/33 (58)</b>
3. Presenza di dati su età e sesso dei pazienti	25/33 (76)
4. Descrizione del setting dello studio <i>lavori che rispettano i criteri da 1 a 4</i>	31/33 (94) <b>14/33 (42)</b>
5. Stima di <i>misclassification rate</i>	11/32 (34)
6. Effetto dell'utilizzo clinico misurato prospetticamente	2/33 ( 6)
7. Descrizione dei metodi statistici	23/28 (82)

Tabella 1 Standard metodologici e applicati a studi pubblicati dal 1981 al 1984 su *New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine* e *British Medical Journal*.

Oltre a ciò evidenziarono che:

- 1) una cattiva definizione degli outcome e una scarsa definizione delle variabili predittive si associavano ad una scarsa la validità interna dello studio,
- 2) era preferibile che gli outcome fossero biologici anziché sociologici e comportamentali
- 3) era necessario che le variabili predittive fossero definite a priori.

Sottolinearono inoltre come, per evitare una fallacia di "circolarità", fosse importante che i predittori clinici, da utilizzare con finalità prognostiche o di stratificazione di rischio, non fossero utilizzati anche come criteri diagnostici.

Rispetto all'applicabilità veniva sottolineata l'importanza di verificare che il setting di applicazione della *prediction rule* fosse lo stesso di quello nel quale essa era stata derivata.

Come mostrato nella tabella 1 al punto 7 (Descrizione dei metodi statistici) si può notare che, mentre lo standard cui attenersi per la descrizione dei metodi era già riconosciuto e sufficientemente rispettato da almeno 30 anni, si evidenziava:

- 1) una carenza nella valutazione del *misclassification rate*, effettuata solo in un terzo delle pubblicazioni;
- 2) una carenza nella validazione esterna delle *prediction rule*, effettuata solo su 2 dei 33 studi considerati .

Per quanto riguarda la valutazione della *misclassification rate* o *error rate* venivano illustrati i metodi statistici utilizzabili, a partire da quelli di base quali l'utilizzo delle tabelle di contingenza, quando gli outcome avessero caratteristiche dicotomiche, per arrivare a metodi più complessi di cross-validazione come il "jackknife", il "bootstrap" e lo "split-sample" (che vanno al di là della presente trattazione e ampiamente descritti altrove <sup>(JC Van Houwelingen ,Statistics in medicine, 1990)</sup> . Un più utile approccio alla valutazione dell'*error rate* consiste nella validazione della *prediction rule* in un campione diverso da quello utilizzato per costruire l'algoritmo, selezionato a caso all'interno dello stesso setting di pazienti reclutati nello studio (validazione interna) o in un nuovo setting clinico indipendente (validazione esterna). Quest'ultimo approccio si riaggancia allo standard n°6 della tabella 1, quello basato sulla valutazione pratica "dell'effetto dell'utilizzo clinico misurato prospetticamente", criterio che risulta gravemente carente e sul quale si è focalizzata l'attenzione degli studi successivi.

Seguendo lo stesso filo conduttore nel 1997 Laupacis et al <sup>(Laupacis A. JAMA,1997)</sup> valutarono la qualità delle *clinical prediction rule* pubblicate dal 1991 al 1994 sulle stesse riviste considerate da Wasson et al. e usando gli stessi standard metodologici integrati dalla loro esperienza clinica.

Essi definirono per la prima volta una *clinical prediction rule* come "a **decision-making tool** for clinicians that included 3 or more variables obtained from the history, physical examination, or

simple diagnostic tests and that **either provided the probability of an outcome or suggested a diagnostic or therapeutic course of action**” e proposero 4 standard aggiuntivi, i primi due come ridefinizione dei precedenti introdotti al posto della *misclassification rate*, il terzo ed il quarto del tutto originali:

- 1) descrizione dei risultati ottenuti con l'applicazione della prediction rule
- 2) validazione prospettica con un appropriato studio prospettico e non solo ottenuta nell'uso nella pratica clinica come precedentemente stabilito da Wasson <sup>(Wasson JH, NEJM, 1985)</sup>
- 3) valutazione di riproducibilità fra osservatori:
  - a) nella rilevazione delle variabili predittive (uso della statistica *k*)
  - b) nella applicazione della prediction rule
- 4) rilevanza nell'uso pratico:
  - a) importanza
  - b) facilità di utilizzo
  - c) prevalenza della patologia considerata
  - d) esplicitata la condotta da seguire in base al risultato

Da 460 lavori identificati con un primo screening vennero analizzati, in quanto eleggibili sulla base della definizione da loro proposta, 32 articoli, di cui 15 erano relativi a studi che stabilivano una *prediction rule*, 4 erano relativi a studi indipendenti di validazione di una *prediction rule* precedentemente derivata, 10 derivavano e validavano nello stesso studio una nuova *prediction rule*, 1 descrivevano i risultati della implementazione nella pratica di una *clinical prediction rule* preesistente.

Nella figura 1 sono mostrati i risultati dello studio di Laupacis et al.

	% (No. ) of Reports That Met Standard	
	Wasson et al <sup>3</sup>	Present Study
<b>Outcome</b>		
Definition†	85 (28/33)	83 (24/29)
Clinical importance	...	100 (29/29)
Blind assessment†	25 (3/12)	41 (12/29)
<b>Predictive variables</b>		
Identification and definition†‡	97 (32/33)	59 (17/29)§
Blind assessment†	27 (3/11)	79 (23/29)
Important patient characteristics described†	76 (25/33)	79 (23/29)
Study site described†	94 (31/33)	66 (19/29)
Mathematical techniques described†	82 (23/28)	100 (29/29)
Results of the rule described†¶	...	100 (29/29)
<b>Reproducibility</b>		
Of predictive variables	...	3 (1/29)
Of the rule	...	0 (0/29)
<b>Sensibility</b>		
Clinically sensible	...	97 (28/29)
Easy to use	...	41 (12/29)
Probability of disease described	...	100 (29/29)
Course of action described	...	0 (0/29)
Prospective validation†¶	45 (5/11)	79 (11/14)#
Effects of clinical use prospectively measured†	6 (2/33)	3 (1/30)

Figura 1. Standard metodologici, modificato da Laupacis et al, JAMA 1997.

La conclusione principale del loro lavoro fu che, pur essendo consci che la loro inclusione fra gli standard della rilevanza pratica nella sua applicazione clinica della *prediction rule* comportava valutazioni più cliniche che statistiche, veniva posto come obiettivo principale quello di fornire uno strumento che permettesse di giudicare di una *prediction rule* la sua potenzialità come strumento di supporto alla decisione clinica e non semplice strumento di calcolo di probabilità. Gli autori, considerando fondamentale questa finalità, trovavano particolarmente scoraggiante che “the effect of the use of the rule on clinical outcomes was prospectively assessed in only 1 study” .

Due anni più tardi Stiell et al<sup>(Stiell IG, Ann Emerg Med, 1999)</sup> arricchirono la precedente definizione di Laupacis<sup>(Laupacis A. JAMA, 1997)</sup> affermando che, in contrapposizione con le linee guida costruite sul consenso di esperti, le *clinical decision rule* (CDR) dovessero essere uno strumento di decisione clinica fondato su risultati di ricerche originali. Gli autori formulavano criteri di valutazione il cui rispetto risultava dalla risposta a 6 quesiti fondamentali, da tenere in considerazione nello sviluppo e nell'utilizzo delle *CPR*, in parte sovrapponibili a quelli già enunciati, ai quali si faceva riferimento, in parte frutto di un nuovo approccio. Il presupposto di partenza non era più soltanto la

valutazione metodologica ma una posizione di rilievo veniva assegnata alla valutazione di merito circa la effettiva necessità di un tale strumento che ne giustificasse la messa a punto e fornisse un rationale al suo uso nella pratica giustificato anche dalla sua costo-efficacia che soltanto ne avrebbe promosso applicazione e diffusione. Le 6 domande cui rispondere per esprimere un giudizio di qualità, configurando un processo di valutazione da sviluppare in 6 passi successivi, sono (Figura 2):

- 1) c'è necessità di una decision rule? La pratica clinica corrente si è mostrata inefficiente, inefficace, molto variabile?
- 2) La derivazione della prediction rule ha rispettato rigorosi standard metodologici?
- 3) È stata validata correttamente e prospettivamente in una nuova popolazione (studio indipendente)?
- 4) È stata implementata con successo nella pratica clinica e si è dimostrata efficace nel modificare i comportamenti?
- 5) L'utilizzo della prediction rule è risultato costo-efficace in una formale analisi?
- 6) In quale modo la prediction rule è stata diffusa per assicurare una vasta applicazione nella pratica ?

A differenza degli articoli precedenti quest'ultimo lavoro non riporta alcun risultato di revisione di letteratura, d'altra parte i dati riferiti da Wasson <sup>(Wasson JH. NEJM, 1985)</sup> e Laupacis <sup>(Laupacis A. JAMA, 1997)</sup> erano sufficienti per concludere che non vi erano ancora *prediction rule* in grado di soddisfare gli ulteriori requisiti richiesti.

In un successivo articolo di Mc Ginn et al venivano riproposti gli stessi contenuti <sup>(McGinn TG, JAMA, 2000)</sup>, con la sottolineatura dell'importanza che una *CPR* si giustificasse solo in quanto utile a modificare i comportamenti, ridurre i costi non necessari mantenendo o migliorando la qualità della cura e la soddisfazione dei pazienti, ribadendo così che ci si dovesse occupare di ***decision rule*** che fossero passate al vaglio della "analisi di impatto" sulla pratica clinica. Sulla base della procedura descritta risulta ora possibile anche classificare le *decision rule*, in analogia a quanto già

formalizzato per gli studi di efficacia terapeutica, entro una gerarchia di livelli di evidenza dall'1, livello di evidenza più alto, al 4, livello di evidenza più basso come mostrato in Figura 3.

*Checklist of standards for 6 stages in the development of a clinical decision rule.*

---

**1. Is there a need for the decision rule?**

Prevalence of the clinical condition  
Current use of the diagnostic test  
Variation in practice  
Attitudes of physicians  
Clinical accuracy of physicians

**2. Was the rule derived according to methodologic standards?**

Definition of outcome  
Definition of predictor variables  
Reliability of predictor variables  
Selection of subjects  
Sample size  
Mathematical techniques  
Sensitivity of the decision rule  
Accuracy

**3. Has the rule been prospectively validated and refined?**

Prospective validation  
Selection of subjects  
Application of the rule  
Outcomes  
Accuracy of the rule  
Reliability of the rule  
Physicians' interpretation  
Refinement  
Potential effect

**4. Has the rule been successfully implemented into clinical practice?**

Clinical trial  
Effect on use  
Accuracy of the rule  
Acceptability

**5. Would use of the rule be cost-effective?**

**6. How will the rule be disseminated and implemented?**

Figura 2: Fasi della valutazione (produzione) di una CDR. Modificato da Stiell IG, Ann Emerg Med 1999.

**Table 1. Hierarchy of Evidence for Clinical Decision Rules**

Level 1: Rules that can be used in a wide variety of settings with confidence that they can change clinician behavior and improve patient outcomes

At least 1 prospective validation in a different population and 1 impact analysis, demonstrating change in clinician behavior with beneficial consequences

Level 2: Rules that can be used in various settings with confidence in their accuracy

Demonstrated accuracy in either 1 large prospective study including a broad spectrum of patients and clinicians or validated in several smaller settings that differ from one another

Level 3: Rules that clinicians may consider using with caution and only if patients in the study are similar to those in the clinician's clinical setting

Validated in only 1 narrow prospective sample

Level 4: Rules that need further evaluation before they can be applied clinically

Derived but not validated or validated only in split samples, large retrospective databases, or by statistical techniques

Figura 3 Livelli di evidenza delle *clinical decision rule*. Modificato da Mc Ginn et al JAMA 2000

Reilly et al. (Reilly, B. M, Ann.Intern.Med. ,2006) esplicitarono formalmente la differenza tra “ prediction rules, originally intended to help physicians interpret clinical information . . . [and] know what clinical data are important to obtain” (orientate alla diagnosi: conoscenza dello stato di fatto) e decision rule che ha l’obiettivo di “suggest a diagnostic or therapeutic course of action” (orientate alla decisione: suggerire un percorso diagnostico/terapeutico). Veniva sottolineata la differenza tra :

- a) Analisi decisionale: richiede che il valore di uno specifico *outcome* sia esplicitato in termini quantitativi (utilità, beneficio ecc) e utilizza dati di letteratura a fini di politica sanitaria (sebbene possa essere applicato anche al letto del malato)
- b) *decision-support tools*: disegnati per prevenire errori quando la strategia da seguire è definita e si tratta solo di decidere nel caso individuale se è da applicare o meno
- c) *decision rules*: disegnate per aiutare i clinici a prendere decisioni puntuali in un momento specifico del percorso diagnostico/terapeutico (validate empiricamente sul campo e confermate da trial clinici)
- d) Linee guida: nascono per la gestione di pazienti con patologie specifiche globalmente considerate, spesso riflettono il consenso di esperti che non sempre si basa su una forte evidenza scientifica.

Gli autori conclusero che le *decision rules* avrebbero dovuto avvalersi di tutti gli strumenti decisionali e, ove possibile, rafforzarli. E' così che per la valutazione metodologica e l'utilizzo delle *decision rules* viene introdotto un quinto livello di evidenza (attenzione, scala del livello di evidenza invertita rispetto alla precedente pubblicazione con livelli di evidenza crescenti dall'1 al 5) che prevedeva una vasta analisi di impatto trasformando quella che originariamente era considerata una *prediction rule* in una *decision rule*. Nella Figura 4, sebbene non venga dichiarata esplicitamente la strategia di ricerca, sulla base di una nuova revisione della letteratura (verosimilmente sulle stesse 4 riviste considerate sia da Wasson <sup>(Wasson JH. NEJM, 1985)</sup> che da Laupacis <sup>(Laupacis A. JAMA, 1997)</sup> viene mostrato come, a partire dallo studio di Wasson, passando attraverso quello di Laupacis per arrivare al loro lavoro, Reilly <sup>(Reilly, B. M, Ann.Intern.Med., 2006)</sup> mostra che il numero di *prediction rule* con livello di evidenza 1 (minimo) va progressivamente riducendosi, ciononostante il numero di *prediction rule* con livello di evidenza 5 (massimo) rimaneva ancora limitato ai seguenti 4 ambiti:

- 1) valutazione del D-dimero nella diagnosi di sospetta trombosi veniosa profonda <sup>(Wells PS., N Engl J Med., 2003)</sup>.

2) trattamento delle polmoniti acquisite in comunità (Marrie TJ, JAMA. 2000)

3) diagnosi delle lesioni cutanee pigmentate in medicina generale (English DR, BMJ. 2003) valutazione di sistemi di supporto decisionale computerizzato e carte del rischio per la gestione dell'ipertensione arteriosa nella medicina di base (Montgomery AA. BMJ. 2000)

Essi si posero inoltre altri 2 fondamentali interrogativi:

- 1) ha un impatto clinico maggiore uno strumento di supporto che lascia spazio al giudizio clinico (*prediction rule*), o uno strumento direttivo (*decision rule*)?
- 2) Quali sono i livelli di sensibilità, e in minor misura specificità, accettabili per una *prediction/decision rule*?

Essi misero inoltre in evidenza come le prospettive per i medici o per gli “enti paganti” quali potrebbero essere nella nostra realtà l'Istituto Superiore di Sanità (AIFA) piuttosto che la Regione Lombardia siano profondamente diversi. Per i primi è più importante la “sicurezza” intesa come la riduzione al minimo possibile dei pazienti “mancati”, o falsi negativi; per i secondi sono più importanti i rapporti tra costi ed efficacia, per cui l'obiettivo sarà quello di aumentare la specificità, ossia i veri positivi.

Nelle loro osservazioni gli autori cominciarono ad affrontare il problema delle interazioni tra utilizzo delle *decision rule* e giudizio clinico lasciando tuttavia la problematica solo abbozzata a causa della mancanza di possibilità di approfondire la discussione dell'impatto clinico sulla base dei dati di letteratura, ed in particolare per l'assenza di dati sul confronto degli outcome in caso di decisione presa sulla base del solo giudizio clinico piuttosto che sulla base della *decision rule* e in particolare quando il giudizio clinico è in disaccordo con la *decision rule*.

In risposta a questa esigenza Toll et al. (Toll D.B, Journal of Clinical Epidemiology, 2008) nella loro revisione narrativa, considerando le *CPR* posero l'attenzione nuovamente sulla loro validazione (figura 5), ma prima di arrivare ad enunciare l'analisi di impatto, alla quale non apportano sostanziali novità, ripartirono da una semplice osservazione: “When a validation study shows disappointing results, researchers are often tempted to reject the rule and directly pursue to develop new rules with the

data of the validation population only....This is counterintuitive to the intention that scientific inferences should be based on data of as many patients as possible....” suggerendo l’**utilizzo della tecnica metanalitica** o in alternativa l’**utilizzo di un approccio statistico di “correzione”** della *prediction rule* di partenza (Figura 5) che dovrebbe però comunque essere successivamente considerata come una *prediction rule* ex novo e di conseguenza nuovamente validata.

Dal 2008 ad oggi non risultano essere presenti altre revisioni degli standard metodologici ma cominciano ad essere pubblicate meta-analisi indirizzate alla valutazione di impatto delle *prediction rule*. Nel corso del prossimo capitolo verranno analizzate le meta-analisi relative ad alcuni rilevanti ambiti cardiovascolari di particolare interesse nella comune pratica clinica.

**Table 2. Developing and Evaluating Clinical Prediction Rules**

Level of Evidence	Definitions and Standards of Evaluation	Implications for Clinicians	Systematic Reviews, n*		
			Wasson et al., 1985 (1); 1981–1984 (n = 36)	Laupacis et al., 1997 (2); 1991–1994 (n = 32)	Present Study, 2006; 2000–2003 (n = 41)†
Level 1: Derivation of prediction rule	Identification of predictors using multivariate model; blinded assessment of outcomes	Needs validation and further evaluation before using clinically in actual patient care‡	20	15	10 (12–21)
Level 2: Narrow validation of prediction rule	Verification of predictors when tested prospectively in 1 setting; blinded assessment of outcomes	Needs validation in varied settings; may use predictions cautiously in patients similar to sample studied‡	10	4	10 (22–31)
Level 3: Broad validation of prediction rule	Verification of predictive model in varied settings with wide spectrum of patients and physicians	Needs impact analysis; may use predictions with confidence in their accuracy‡	4	11	16 (32–47)
Level 4: Narrow impact analysis of prediction rule used as decision rule	Prospective demonstration in 1 setting that use of prediction rule improves physicians' decisions (quality or cost-effectiveness of patient care)	May use cautiously to inform decisions in settings similar to that studied‡	2	2	1 (52)
Level 5: Broad impact analysis of prediction rule used as decision rule	Prospective demonstration in varied settings that use of prediction rule improves physicians' decisions for wide spectrum of patients	May use in varied settings with confidence that its use will benefit patient care quality or effectiveness	0	0	4 (48–51)

Figura 4 livelli di evidenza delle clinical prediction rule. Modificato da BM. Reilly et al, *Ann Intern Med.* 2000

Consecutive phases in multivariable prediction research, diagnostic or prognostic

Phase	Short description
1. Development	Development of a multivariable (diagnostic or prognostic) prediction rule, including identification of important predictors, assigning the relative weights to each predictor, estimating the rule's predictive accuracy, estimating the rule's potential for optimism using so-called internal validation techniques, and—if necessary—adjusting the rule for overfitting.
2. Validation and updating	Testing the accuracy of the prediction rule in patients that were not included in the development study. Temporal, geographical, and domain validations can be distinguished. If necessary, the prediction rule can be updated, by combining the information captured in the rule (development study) and the data of the new patients (validation study).
3. Impact	Determining whether a (validated) prediction rule is used by physicians, changes therapeutic decisions, improves clinically relevant process parameters, improves patient outcome or reduces costs.
4. Implementation	Actual dissemination of the diagnostic or prognostic prediction rule in daily practice to guide physicians with their patient management.

Updating methods for prediction rules

No.	Updating method	Reason for updating
0	No adjustment (the original prediction rule)	—
1	Adjustment of the intercept	Difference in outcome incidence
2	Adjustment of the regression coefficients of the predictors (by one adjustment factor) and of the intercept	Regression coefficients of the original rule are overfitted
3	Method 2 + extra adjustment of regression coefficients for predictors with a different strength in the validation population compared to the development population	As in method 2, and the strength (regression coefficient) of one or more predictors may be different in the validation population
4	Method 2 + stepwise selection of additional predictors	As in method 2, and one or more potential predictors were not included in the original rule
5	Re-estimation of all regression coefficients, using the data of the validation population	The strength of all predictors may be different in the validation population
6	Model 5 + stepwise selection of additional predictors	As in method 5, and one or more potential predictors were not included in the original rule

Figura 5 metodica di sviluppo delle prediction rule con modelli multivariati e modalità statistiche di up-dating Toll, D. B., et al. *J.Clin.Epidemiol.* 61.11 (2008): 1085-94.

## **Prediction rule e analisi d'impatto: revisione della letteratura**

In questa sessione verrà presentata la revisione della letteratura sulle *prediction rule* di alcuni dei principali argomenti in ambito cardiovascolare (ictus e fibrillazione atriale, embolia polmonare, dolore toracico, sincope, trombosi venosa profonda) finalizzata alla valutazione dell'applicabilità e utilità delle *clinical prediction rules* nella comune pratica clinica.

### **Metodi**

Banca dati: MEDLINE (Pub med).

Lingua: inglese

Valutatore: unico (F.P.)

Ultimo aggiornamento: 22.08.2011.

Di seguito viene mostrata la strategia di ricerca ed il numero dei risultati ottenuti.

Parole chiave	N° articoli individuati
<u>#28</u> Search <b>prediction rule</b>	<u>1751</u>
<u>#27</u> Search (((#1) AND #2) AND #4) ) AND #25	<u>3</u>
<u>#26</u> Search (((#1) AND #2) AND #3) AND #25	<u>5</u>
<u>#25</u> Search <b>atrial fibrillation</b>	<u>38630</u>
<u>#24</u> Search (((#1) AND #2) AND #4) AND #22	<u>2</u>
<u>#23</u> Search (((#1) AND #2) AND #3) AND #22	<u>3</u>
<u>#22</u> Search <b>acute coronary syndrome</b>	<u>12735</u>
<u>#17</u> Search (((#1) AND #2) AND #3) AND #15	<u>6</u>
<u>#21</u> Search (((#1) AND #2) AND #4) AND #19	<u>0</u>
<u>#20</u> Search (((#1) AND #2) AND #3) AND #19	<u>1</u>
<u>#19</u> Search <b>pulmonary embolism</b>	<u>37403</u>
<u>#18</u> Search (((#1) AND #2) AND #4) AND #15	<u>4</u>
<u>#16</u> Search (((#1) AND #2) AND #4) AND #13	<u>1</u>
<u>#15</u> Search <b>chest pain</b>	<u>64411</u>
<u>#14</u> Search (((#1) AND #2) AND #3) AND #13	<u>1</u>
<u>#13</u> Search <b>syncope</b>	<u>14026</u>
<u>#11</u> Search (((#1) AND #2) AND #4) AND #9	<u>14</u>
<u>#10</u> Search (((#1) AND #2) AND #3) AND #9	<u>24</u>

<u>#9</u> Search <b>stroke</b>	<u>170981</u>
<u>#8</u> Search (((#1) AND #2) AND #4) AND #5	<u>1</u>
<u>#7</u> Search (((#1) AND #2) AND #3) AND #5	<u>4</u>
<u>#6</u> Search (((#1) AND #2) AND #3) AND #4) AND #5	<u>1</u>
<u>#5</u> Search <b>deep vein thrombosis</b>	<u>59196</u>
<u>#4</u> Search <b>prognosis</b>	<u>917160</u>
<u>#3</u> Search <b>diagnosis</b>	<u>7270689</u>
<u>#2</u> Search <b>meta analysis</b>	<u>50116</u>
<u>#1</u> Search <b>risk score</b>	<u>52610</u>

---

Ogni articolo è stato analizzato secondo i requisiti presentati in tabella 2 strutturata in riferimento agli standard metodologici di valutazione delle *prediction rule* con particolare attenzione alla valutazione, negli obiettivi delle meta-analisi, dell'analisi di impatto definita secondo i 5 livelli proposti da Reilly <sup>(Reilly, B. M, Ann.Intern.Med. ,2006)</sup> e dell'implementazione delle *prediction rule*. La modalità di esposizione dei dati di ogni meta-analisi è stata valutata utilizzando il PRISMA statement <sup>(Moher D, PLoS Med 2009)</sup> con riferimento esplicito alla presenza di eterogeneità tra gli studi inclusi. E' stato inoltre riportato l'eventuale utilizzo dei criteri QUADAS <sup>(Whiting P, BMC Medical Research Methodology 2003)</sup> per la valutazione della qualità degli studi inclusi nelle meta-analisi.

autore	argomento	Tipo di studio	PRISMA	N studi valutati	N studi inclusi (%val)	N paz	Val QUADAS	I <sup>2</sup>	N pred rule	Liv1	Liv2	Liv3	Liv4	Liv5	% implem
Ceriani <sup>1</sup>	embolia polmonare	Meta-analisi	25	3752	29 (0.8)	31215	si	si	8	0	3	0	5	n.v.	n.v.
Serrano <sup>2</sup>	sincope	Meta-analisi	27	388	12 (3.0)	10994	no	si	9	7	0	2	0	0	10
Keogh <sup>3</sup>	ictus in FA	Meta-analisi	20	2815	13 (0.5)	2815	no	si	2	2	0	0	0	0	n.v.
Steurer <sup>4</sup>	dolore toracico	Rev. sist	n.v.	2710	14 (0.5)	26488	si	n.v.	20	10	4	6	0	0	n.v.
Hess <sup>5</sup>	dolore toracico	Rev. sist	n.v.	720	8 (1.1)	7937	si	n.v.	6	3	2	1	0	0	n.v.
Hess <sup>6</sup>	dolore toracico	Meta-analisi	21	383	8 (2.1)	17265	si	si	1	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.v.
Tamariz <sup>7</sup>	TVP	Rev. sist	n.v.	72	23 (31.9)	7122	no	n.v.	3	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.v.
Goodacre <sup>8</sup>	TVP	Meta-analisi	21	3501	51 (1.5)	??	no	si	8	7	0	1	0	0	n.v.
Goodacre <sup>9</sup>	TVP	Meta-analisi	7	n.d.	14 (n.c.)	9790	no	n.v.	1	0	0	0	0	1	n.v.
Sherbino <sup>10</sup>	ArrestoC extraosp	Rev. sist	n.v.	72	6 (8.3)	27344	no	n.v.	4	3	1	0	0	0	n.v.

Tabella 2: sinossi della valutazione delle revisioni sistematiche e meta-analisi

Legenda: PRISMA (Moher D, PLoS Med 2009); QUADAS (Whiting P, BMC Medical Research Methodology 2003); I<sup>2</sup>: eterogeneità; pred. Rule: prediction rule; Liv (1-5): livelli gerarchici di qualità secondo Reilly (ref); % implem: percentuale degli studi inclusi per i quali è stata eseguita l'implementazione della prediction rule FA: fibrillazione atriale; n.v.: non valutato; n.a.: non applicabile; rev sist: revisione sistematica; TVP: trombosi venosa profonda; n.d.: non dichiarato; n.c.: non calcolabile; ArrestoC extraosp: arresto cardiaco extraospedaliero

Bibliografia da 1 a 10:

<sup>1</sup> (Ceriani E., J Thromb Haemost 2010) <sup>2</sup> (Serrano LA, Ann Emerg Med 2010) <sup>3</sup> (Keogh C, Thromb Haemost 2011) <sup>4</sup> (Steurer J, Emerg Med J 2010) <sup>5</sup> (Hess PE, CJEM 2008) <sup>6</sup> (Hess PE, CMAJ 2010) <sup>7</sup> (Tamariz LJ, Am J Med 2004) <sup>8</sup> (Goodacre S, Ann Intern Med 2005) <sup>9</sup> (Goodacre S, Q J Med 2006) <sup>10</sup> (Sherbino J, The Journal of Emergency Medicine 2010)

<b>Autore</b>	<b>Argomento</b>	<b>Tipo di studio</b>	<b>Obiettivo</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>CPR inserite in linee guida</b>
Ceriani <sup>1</sup>	embolia polmonare	Meta-analisi	Revisione e confronto delle performance delle CPR disponibili per la stratificazione del rischio di embolia polmonare	Le CPR disponibili mostrano accuratezza simile nella diagnosi di embolia polmonare. Tuttavia non sono equivalenti e devono essere scelte sulla base della prevalenza locale di embolia polmonare, tipo di pazienti e tipo di metodica disponibile per la misurazione del D-dimero	sì
Serrano <sup>2</sup>	sincope	Meta-analisi	Valutare la qualità metodologica e l'accuratezza prognostica delle CPR per la sincope in pronto soccorso.	qualità metodologica e accuratezza prognostica scarsa, sconsigliata come decision rule	sì
Keogh <sup>3</sup>	ictus in FA	Meta-analisi	Valutare il valore predittivo del CHADS score	utilità clinica minima in tutte le classi di rischio	sì
Steurer <sup>4</sup>	dolore toracico	Rev. sist	Valutare sicurezza ed efficienza di tutte le CPR disponibili da studi di validazione.	nessuna prediction rule soddisfa i criteri di sicurezza richiesti per la pratica clinica	no
Hess <sup>5</sup>	dolore toracico	Rev. sist	Valutare l'accuratezza diagnostiche delle CPR per l'esclusione di sindrome coronarica acuta in pronto soccorso.	limiti metodologici, manca implementazione, non raccomandabili in pratica clinica	no
Hess <sup>6</sup>	dolore toracico	Meta-analisi	Valutazione accuratezza prognostica del TIMI risk score in pronto soccorso nel dolore toracico	efficienza dello score sovrapponibile ma non sicuro che nel gruppo a basso rischio funzionino per rule out (con soglia decisionale <3%)	no
Tamariz <sup>7</sup>	TVP	Rev. sist	Sintetizzare l'evidenza del valore predittivo delle CPR nella diagnosi di tromboembolismo venoso.	lo score di Wells è utile per escludere la trombosi, non è stata eseguita analisi di impatto	sì
Goodacre <sup>8</sup>	TVP	Meta-analisi	Valutare se l'obiettività clinica, i risk score ed il giudizio medico empirico modificano la probabilità di diagnosi di DVT sulla base di un test definitivo.	lo score di wells stratifica il rischio meglio del giudizio clinico ma non è stata eseguita analisi di impatto	sì
Goodacre <sup>9</sup>	TVP	Meta-analisi	Identificare la miglior strategia costo-efficacia per il sistema sanitario inglese nella gestione del paziente con sospetta trombosi venosa profonda.	categoria di rischio bassa e d-dimero neg dimessi senza altri test	sì
Sherbino <sup>10</sup>	Arresto cardiaco extraospedaliero	Rev. sist	Può una CPR per il termine delle manovre rianimatorie identificare il paziente senza probabilità di sopravvivenza nel setting dell'arresto cardiaco extraospedaliero?	risultati promettenti per VPP vicino al 100% ma non testata per nessuna rule la validità esterna	no

Tabella 3 obiettivi e conclusioni delle revisioni sistematiche e meta-analisi selezionate. Per bibliografia vedi tabella 2.

## Risultati

Dei 1751 articoli eleggibili, 1696 sono stati esclusi sulla base di titolo e abstract. Sono state individuate 55 meta-analisi di cui 45 sono state escluse in quanto non pertinenti. 10 meta-analisi sono state giudicate idonee.

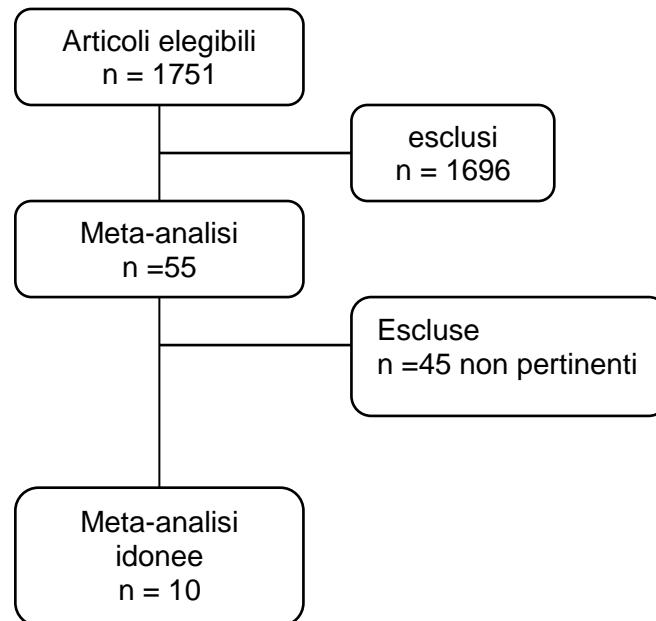


Figura 5 diagramma di flusso della ricerca bibliografica.

I risultati della ricerca sono sintetizzati nelle tabelle 2 e 3. Dei 10 studi individuati 1 era relativo all'embolia polmonare, 1 alla sincope, 1 all'ictus nella fibrillazione atriale, 3 al dolore toracico, 3 alla trombosi venosa profonda, 1 all'arresto cardiaco extraospedaliero. Non è stato possibile quantificare il numero totale dei pazienti considerati dal momento che meta-analisi diverse relative allo stesso quesito potevano includere in parte gli stessi pazienti.

Dalla applicazione alle sole meta-analisi della griglia del PRISMA statement <sup>(Moher D, PLoS Med 2009)</sup> emerge che 5 dei 6 studi soddisfacevano  $\geq 20$  dei 27 item richiesti. Estendendo l'analisi anche alle revisioni sistematiche tuttavia solo in 4 dei 10 studi considerati veniva fatto esplicito riferimento (QUADAS) <sup>(Whiting P, BMC Medical Research Methodology 2003)</sup> alla qualità degli studi inclusi.

In tutti gli studi in cui veniva valutato (50%) era presente un livello elevato di eterogeneità ( $I^2$ ) (vedi glossario).

Le 51 *prediction rule* considerate, alcune delle quali analizzate in più studi (totale di colonna=62) sono state classificate in 8 dei 10 studi tramite la stratificazione per livelli secondo gli standard metodologici per le *prediction rule* (Reilly, B. M, Ann.Intern.Med. ,2006) . Solo in 6 di queste (11%) era possibile giungere ad una conclusione rispetto al loro impatto sulla decisione clinica (Tab 2). Il livello di implementazione della *prediction rule* era stato valutato in un unico studio, quello sulla sincope, ma limitatamente al 10% degli studi inclusi nella meta-analisi.

Andando a considerare gli argomenti trattati emerge che per la sincope, il dolore toracico e l'ictus nella fibrillazione atriale l'uso delle *prediction rule* come *decision rule* è sconsigliato, mentre dati più incoraggianti si possono trarre dall'analisi delle *prediction rule* di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare che possono essere raccomandate nella pratica clinica. Per quanto riguarda l'arresto cardiaco extraospedaliero, sebbene il valore predittivo positivo della *rule* sia prossimo al 100%, non ne è stata ancora valutata la validità esterna per cui al momento non ne può essere raccomandato l'utilizzo nella pratica clinica.

E' interessante notare che per la sincope e l'ictus nella fibrillazione atriale, sebbene le prove di efficacia non siano ancora sufficienti per raccomandarne l'adozione nella pratica clinica, esse sono già state promosse all'interno delle linee guida. Per gli altri argomenti considerati, invece, le linee guida danno indicazioni concordi rispetto alle conclusioni delle meta-analisi e revisioni sistematiche considerate (Tabella 3).

## Discussione

Nel corso degli ultimi anni, in analogia a quanto successo per altri tipi di studi (di accuratezza diagnostica, di terapia, linee guida), anche rispetto alle *prediction rule* si sono sviluppati degli standard metodologici che permettono di valutarne l'affidabilità e l'impatto clinico. Tuttavia, da quanto emerge dal confronto delle meta-analisi inerenti alcune delle *prediction rule* disponibili per alcune delle grandi problematiche in ambito cardiovascolare, si è potuto osservare che, al momento, data la non sempre esplicitata qualità degli studi inclusi ed il loro elevato livello di eterogeneità, l'applicabilità di questo strumento nella pratica clinica rispetto all'utilizzo del semplice giudizio clinico e la successiva analisi delle ricadute su un più ampio discorso di gestione della salute pubblica non è ancora disponibile. Delle numerosissime *prediction rule* che sono state prodotte negli anni solo per pochissime (2 di quelle analizzate) è stato completato o sta per completarsi il passaggio dal livello gerarchico 1 (derivazione) al 5 (applicazione nella pratica clinica come *decision rule*).

Ciò merita alcune riflessioni: da un punto di vista storico si potrebbe ritenere che ciò che si evidenzia dal confronto dei dati delle meta-analisi non sia altro che la fotografia di un percorso che è già stato avviato e che si completerà in un periodo di tempo più o meno lungo: prima o poi tutte le *prediction rule* con livello 1 di sviluppo arriveranno al livello 5 per cui sarà chiaro se potranno o meno essere utilizzate nella pratica clinica.

Da un punto di vista concettuale però gli interrogativi già posti da Reilly <sup>(Reilly, B. M, Ann.Intern.Med. ,2006)</sup> ossia "ha un impatto clinico maggiore uno strumento di supporto che lascia spazio al giudizio clinico (*prediction rule*), o uno strumento direttivo (*decision rule*)? Quali sono i livelli di sensibilità, e in minor misura specificità, accettabili per una *prediction/decision rule*?" sono lontani dall'essere risolti.

Rispetto al primo quesito, per quanto già detto poco sopra, è solo da poco tempo che è stata avviata l'indagine delle interazioni tra utilizzo delle *decision rule* e giudizio clinico ed i dati in merito sono ancora carenti. Considerando inoltre che la modificazione dei comportamenti (e di conseguenza i

critéri in base ai quali le decisioni vengono prese) passa attraverso l'acquisizione di nuove informazioni in continuo aggiornamento (es linee guida, in cui le prediction rule o in maniera più o meno esplicita le variabili che le compongono sono già inserite) sarà difficile avere una chiara stima degli effetti separati delle due modalità di gestione della decisione clinica (giudizio clinico vs *prediction rule*) e della loro interazione, in particolare quando il giudizio clinico sia in disaccordo con la *decision rule*. Come suggerito da Toll et al. (Toll D.B, Journal of Clinical Epidemiology, 2008), una soluzione potrebbe essere quella dell'utilizzo della tecnica metanalitica o in alternativa l'utilizzo di un approccio statistico di "correzione" di *prediction rule* già esistenti ogniqualvolta ci siano dati contrastanti, piuttosto che non ripartire dall'inizio con una nuova *prediction-rule* in caso di risultati negativi o non attesi. Il numero di meta-analisi sull'argomento fa ipotizzare che questo suggerimento sia stato colto, mentre i dati relativi a revisione dell'approccio statistico sono rari. Rispetto al secondo quesito, "quali sono i livelli di sensibilità, e in minor misura specificità, accettabili per una *prediction/decision rule*?" ha già in gran parte risposto Steurer (Steurer J, Emerg Med J 2010): "...Doctors are predominantly socialised in an idealised zero-error environment and accept only very small or even no uncertainty. In a survey among emergency doctors most declared that a prediction rule would be helpful to calculate probabilities of an acute coronary syndrome. However, they would use it only when the false negative rate would be below 2%. Fear of a bad professional reputation or of legal problems might be an explanation. The 2% threshold represents the result of one survey questioning doctors explicitly about an acceptable false negative rate. The given answer is coherent with desirable zero-error medicine, but it is questionable if the 2% really reflects the level of uncertainty doctors intuitively accept in real practice." D'altra parte una decisione basata sul semplice giudizio clinico non avrà certo una possibilità di errore nulla. Si potrebbe dire che il medico tende a preferire un livello di errore ignoto piuttosto che uno strumento quale la *prediction rule* affetta da una possibilità di errore nota! A dispetto di dati in larga parte non conclusivi sul reale impatto delle *prediction rule* nella pratica clinica, il comportamento da suggerire potrebbe essere

quello di utilizzare le *prediction rule* come supporto nella decisione clinica essendo ben consci delle virtù e dei vizi dello strumento che si sta utilizzando.

## Conclusioni

Lo strumento delle *prediction rule* è ancora in una fase di validazione. Essa sta avvenendo su un percorso che è già stato indicato dal punto di vista metodologico ma che non è ancora stato intrapreso con sufficiente decisione (continuo sviluppo di nuove *prediction rule* prima che sia stato completato il percorso per le numerose già presenti). Nell'attesa che siano disponibili dati di confronto tra l'applicazione delle *prediction rule* e la decisione presa sulla base del giudizio clinico sarebbe auspicabile che il clinico si avvallesse delle *prediction rule* già disponibili solo dopo averne approfondito gli ambiti di applicazione e conosciuto il livello di validazione.

Oltre alle *prediction rule* derivate e validate da *setting* strettamente clinici, ci sono gli algoritmi di stratificazione del rischio derivati da studi di popolazione che hanno l'obiettivo di definire **il rischio medio di quella popolazione** a partire da caratteristiche specifiche. Tuttavia il modello che viene generato viene poi spesso applicato in un ambito differente, quello clinico, con un obiettivo differente che è la quantificazione del **rischio individuale**.

Quali sono i problemi che possono nascere da questo *shift* sull'applicazione del modello? Quello che va bene per descrivere una popolazione va bene allo stesso modo quando viene applicato all'individuo?

Obiettivo della seconda e terza parte della tesi sarà quello di validare l'algoritmo del "Progetto CUORE" e analizzare la concordanza con il Framingham risk score in una coorte a rischio cardiovascolare intermedio.

## SECONDA PARTE

### **Validazione dell’algoritmo del “Progetto CUORE” e analisi della concordanza con il Framingham risk score in una coorte a rischio cardiovascolare intermedio.**

#### **Background**

#### **Epidemiologia e definizione del rischio cardio-cerebrovascolare**

Le malattie ischemiche cardio-cerebrovascolari rappresentano ad oggi la principale causa di mortalità e morbilità nel mondo, nonostante i progressi avvenuti negli ultimi 20 anni nell’individuazione e correzione dei fattori di rischio cardiovascolare <sup>(Desai. Am Heart J 2004)</sup>. Secondo le previsioni epidemiologiche dell’Organizzazione Mondiale della Sanità, tale dato è destinato ad aumentare nei prossimi decenni (dagli 11,5 milioni di persone decedute nel 2002 ai 23,3 milioni di morti previsti nel 2030), principalmente in relazione all’invecchiamento della popolazione mondiale. Il costo sociale ed economico che ne deriva costituisce un problema di sanità pubblica di estrema attualità e difficile soluzione: è stato ad esempio calcolato che gli U.S.A. spendono più di 400 miliardi di dollari l’anno per tali patologie. In linea con tale quadro, l’Organizzazione Mondiale della Sanità ha indicato come obiettivo primario la prevenzione del rischio cardiovascolare assoluto, determinato da uno o più fattori di rischio <sup>(NCEP, JAMA 2001)</sup>.

Si definisce come “rischio cardiovascolare globale” la probabilità assoluta di un soggetto di incorrere, in un intervallo di tempo definito (in genere 10 anni), in un evento clinico di natura cardiovascolare. Tale probabilità può essere oggi stimata attraverso l’impiego di algoritmi (es. carte del rischio) che valutano alcuni parametri di facile raccolta (sesso, età, colesterolemia, pressione arteriosa, diabete, abitudine al fumo di sigaretta, ecc.). Il rischio globale viene per convenzione suddiviso in tre fasce (basso, intermedio e alto) con valori soglia differenti a seconda dei diversi algoritmi (in genere < 10%, 10 - 20%, >20% rispettivamente). Se il punteggio di Framingham <sup>(Peter W.F. Wilson, Circulation. 1998;97:1837-1847)</sup> è il primo e più noto modello ad essere stato creato a tale scopo, ricordiamo che in Italia è in uso la Carta del Rischio dell’Istituto Superiore di Sanità <sup>(Palmieri L, et al. (2004) Ann Ist Super Sanita 40:393-399)</sup>.

Le Linee Guida Europee <sup>(Perk J, European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701)</sup> per la prevenzione della malattia cardiovascolare raccomandano l'utilizzo di strumenti per la stratificazione del rischio per i pazienti asintomatici ma ad elevato rischio per il verificarsi futuro di eventi cardiovascolari. Tuttavia nella revisione sistematica di Brindle et al <sup>(Brindle P. Heart. 2006;92:1752–1759)</sup> in cui è stata valutata l'accuratezza e l'efficacia dei metodi di stratificazione del rischio in diverse popolazioni emerge una bassa evidenza che la loro applicazione determini un miglioramento degli *outcome* della popolazione sebbene, tra i 110 algoritmi presenti, 70 di questi avessero come obiettivo specifico quello di indirizzare il medico verso strategie di prevenzione primaria della malattia cardiovascolare anche tenendo in considerazione specifica la collocazione geografica delle popolazioni in oggetto. Nella meta analisi viene inoltre sottolineato che, in particolare, i dati nei soggetti classificati come a rischio intermedio sono carenti.

Per questo motivo, prima di utilizzare gli algoritmi nella pratica clinica, essi andrebbero analizzati più nel dettaglio rispetto ai loro limiti. Innanzitutto, all'interno degli *scores* vengono considerati solo alcuni dei convenzionali fattori di rischio con esclusione di altri (sovrappeso/obesità, sedentarietà, familiarità, ecc.); non viene valutata la durata dell'esposizione ai fattori considerati; viene attribuito un peso talora eccessivo all'età anagrafica e al sesso maschile con una conseguente sottostima del rischio nei soggetti più giovani e di sesso femminile a fronte di una sovrastima in quelli più anziani e di sesso maschile; i *cut-off* discriminanti tra i vari livelli di rischio sono arbitrari; infine, l'eventuale presenza di lesione vascolare subclinica non viene considerata come fattore aggiuntivo nel determinare il rischio cardiovascolare di un individuo.

Da ciò deriva un crescente consenso nella comunità scientifica sulla necessità di migliorare la selezione dei soggetti a rischio elevato integrando i fattori tradizionali con altri parametri attualmente non compresi nelle carte del rischio. Poiché questa ulteriore caratterizzazione non è applicabile all'intera popolazione in prevenzione primaria, per motivi di gestione e di costo, si impone l'individuazione di quale sottogruppo di pazienti ne trarrebbe maggiore beneficio. Sulla base delle evidenze scientifiche ed epidemiologiche oggi disponibili, tale gruppo sembrerebbe rappresentato dalla fascia a rischio intermedio (10-20%) a cui appartiene, secondo i dati del NHANES, il 25-40% della popolazione adulta americana. In particolare, in tale fascia, rimane ad oggi misconosciuta una larga percentuale di soggetti a rischio elevato che vengono così ad essere privati di una terapia preventiva ad efficacia dimostrata. La selezione di questi individui potrebbe essere attuata integrando gli *scores* tradizionali con parametri anamnestici (es. familiarità), antropometrici (es. indice di massa corporea) e/o laboratoristico/strumentali (es. metodiche per la valutazione del danno d'organo subclinico). Studi che hanno valutato l'impatto di tali informazioni "aggiuntive" sulla ristrutturazione del rischio globale hanno complessivamente mostrato una

ridistribuzione dei pazienti tra le tre classi con una riduzione della quota appartenente al rischio intermedio e un aumento di quella ad alto rischio.

Tra i parametri anamnestici, in numerosi studi epidemiologici, la **familiarità per eventi cardiocerebrovascolari** si è rivelata un forte fattore di rischio indipendente per tali patologie.

Anche l'**obesità** e il **sovrappeso** (espressi come valori di circonferenza addominale o di BMI) si associano ad un'aumentata mortalità e morbilità cardiovascolare e sono attualmente tra i fattori di rischio meno controllati nel mondo occidentale. La loro prevalenza nella popolazione generale appare in continua ascesa, tanto da assumere le dimensioni di un vero e proprio fenomeno epidemico.

In modo analogo, il **tabagismo** rappresenta un fattore di rischio cardiovascolare indipendente sia in soggetti asintomatici sia in pazienti con anamnesi positiva per precedenti eventi. I meccanismi attraverso i quali il fumo provoca i suoi effetti nocivi sull'apparato cardiovascolare sono molteplici e tra questi un ruolo importante è giocato dalle sue proprietà aterogene e trombogene. Nelle carte e negli algoritmi del rischio attualmente in uso, l'abitudine al fumo di sigaretta è espressa come valore categorico (presenza/assenza), modalità che non offre una misurazione effettiva del rischio cardiovascolare conferito, strettamente correlato alla quantità di tabacco fumata giornalmente e alla durata dell'esposizione al fumo.

Numerose metodiche laboratoristico/strumentali sono state messe a punto negli ultimi anni per individuare la malattia aterosclerotica asintomatica al fine di arrestarne la progressione e promuoverne la regressione riducendo il rischio di manifestazioni cliniche. Il razionale per la ricerca del **danno d'organo subclinico** risiede nelle acquisizioni degli ultimi anni in termini di fisiopatologia della malattia aterotrombotica, considerata come un processo infiammatorio sistemico dell'intero albero arterioso. L'endotelio e la parete vascolare costituiscono il "bersaglio" comune di agenti lesivi meccanici e bioumorali, espressione degli effetti di noti fattori di rischio cardiovascolare, che con il protrarsi del tempo determinano alterazioni inizialmente funzionali e poi strutturali (rilevabili precocemente ricercando la presenza di danno d'organo) che porteranno al manifestarsi dell'evento clinico.

È stato dimostrato come, attraverso una modificazione dello stile di vita e specifici interventi farmacologici, si possa ottenere una regressione della lesione subclinica con conseguente riduzione della morbilità e mortalità cardiovascolare. Dato che la presenza di danno d'organo in una sede si associa ad un interessamento di altri distretti, è evidente che tali misure terapeutiche possono contribuire in maniera significativa alla prevenzione globale della malattia aterotrombotica.

Ricercare la presenza di lesioni vascolari asintomatiche può quindi essere un metodo realmente efficace per ristrutturare i pazienti a rischio cardiovascolare intermedio individuando coloro che, a

parità di rischio secondo gli algoritmi, presentano una maggiore probabilità di eventi avversi e necessitano di un regime terapeutico e di monitoraggio più intenso <sup>(Greenland. Circ 2001)</sup>.

Tra le metodiche proposte quelle che hanno trovato maggior impiego sono il dosaggio della

**albuminuria di basso grado**, il calcolo dell'**indice pressorio braccio-caviglia** (*Ankle-Brachial*

*Index*, “ABI”) <sup>(Hedblad B. Eur J Prev Cardiol 2013)</sup>, la valutazione ecografica dello **spessore medio-intimale**

**carotideo** (*Carotid Intima-Media Thickness*, “c-IMT”) <sup>(Lorenz MW, Circulation 2007)</sup> e la misurazione

ecocardiografica della **massa ventricolare sinistra indicizzata** (“MVSI”) <sup>(Lang. J Am Soc Echocardiogr</sup>

<sup>2005)</sup>. Numerosi studi hanno documentato come la presenza di lesioni subcliniche riscontrate con

ciascuna di queste metodiche sia associata, indipendentemente dai classici fattori di rischio, ad

un' aumentata incidenza di eventi cardiovascolari fatali e non fatali: ad esempio, nei 5.888 soggetti

asintomatici arruolati nel “Cardiovascular Health Study”, la presenza di malattia aterosclerotica

subclinica si associa ad un' aumentata incidenza di eventi e mortalità coronarica nei 10 anni di

*follow-up*. Nelle European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

(version 2012) <sup>(European Heart Journal (2012) 33, 1635–1701 doi:10.1093)</sup> viene suggerito di utilizzare alcune

metodiche non invasive per lo screening del danno d'organo subclinico in particolare nella

popolazione a rischio cardiovascolare intermedio (vedi figura di seguito riportata).

### Recommendations regarding imaging methods

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	GRADE	Ref <sup>c</sup>
Measurement of carotid intima-media thickness and/or screening for atherosclerotic plaques by carotid artery scanning should be considered for cardiovascular risk assessment in asymptomatic adults at moderate risk.	IIa	B	Strong	130–132
Measurement of ankle-brachial index should be considered for cardiovascular risk assessment in asymptomatic adults at moderate risk.	IIa	B	Strong	133–135
Computed tomography for coronary calcium should be considered for cardiovascular risk assessment in asymptomatic adults at moderate risk.	IIa	B	Weak	136–138
Exercise electrocardiography may be considered for cardiovascular risk assessment in moderate-risk asymptomatic adults (including sedentary adults considering starting a vigorous exercise programme), particularly when attention is paid to non-electrocardiogram markers such as exercise capacity.	IIb	B	Strong	46, 139, 140

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>References.

Tuttavia, ad oggi, sono ancora poche le informazioni relative a tali associazioni nella popolazione italiana e non è noto se il riscontro di danno d'organo subclinico sia correttamente correlata alla stratificazione del rischio cardiovascolare attuata applicando l'algoritmo del Progetto Cuore. In particolare, i dati disponibili si riferiscono per lo più a soggetti appartenenti a tutte le classi di rischio, prevalentemente ipertesi afferenti ad ambulatori specialistici, senza un'attenzione specifica verso la classe a **rischio intermedio**. Secondo i dati del NHANES, nella fascia a Rischio Intermedio rimane misconosciuta una larga percentuale di soggetti a rischio elevato che vengono così ad essere privati di una strategia preventiva. Inoltre nessuno studio italiano ha valutato l'associazione tra danno d'organo ed eventi in soggetti a rischio intermedio ulteriormente selezionati per la presenza di “**variabili aggiuntive**” (familiarità cardiocerebrovascolare (CCV), sovrappeso/obesità, tabagismo rilevante).

Inoltre, poiché un'ulteriore caratterizzazione del profilo cardiovascolare non è applicabile all'intera popolazione in prevenzione primaria per motivi sia di gestione sia di costo, le informazioni derivanti dalla reale incidenza di eventi in soggetti “particolarmente selezionati” (**rischio**

**intermedio con presenza di una o più “variabili aggiuntive”**) potrebbe portare all’individuazione di quale sottogruppo di pazienti sottoporre ad uno *screening* più approfondito (Ingelsson. Circ 2007) .

Al momento, in letteratura i dati relativi all’evoluzione clinica della lesione d’organo nel soggetto asintomatico, definito a rischio intermedio, non sono definitivi e risultano difficilmente estensibili a popolazioni diverse da quelle su cui sono stati testati.

## **Progetto CAPRESS-1 (CArdiovascular PREvention Sacco Study)**

Dal marzo 2007 all'ottobre 2009 si è svolto il Progetto CAPRESS-1 (CArdiovascular PREvention Sacco Study) (Perego F et al (2011) Target organ damage in a population at intermediate cardiovascular risk, with adjunctive major risk factors: CArdiovascular PREvention Sacco Study (CAPRESS). Intern Emerg Med) promosso al fine di stimare la prevalenza delle lesioni d'organo subcliniche in una popolazione di **soggetti asintomatici a rischio intermedio** (definito secondo il punteggio individuale del Progetto Cuore) selezionati per la presenza di una o più "variabili aggiuntive" attualmente non contemplate negli algoritmi (familiarità cardiovascolare, sovrappeso/obesità, tabagismo rilevante).

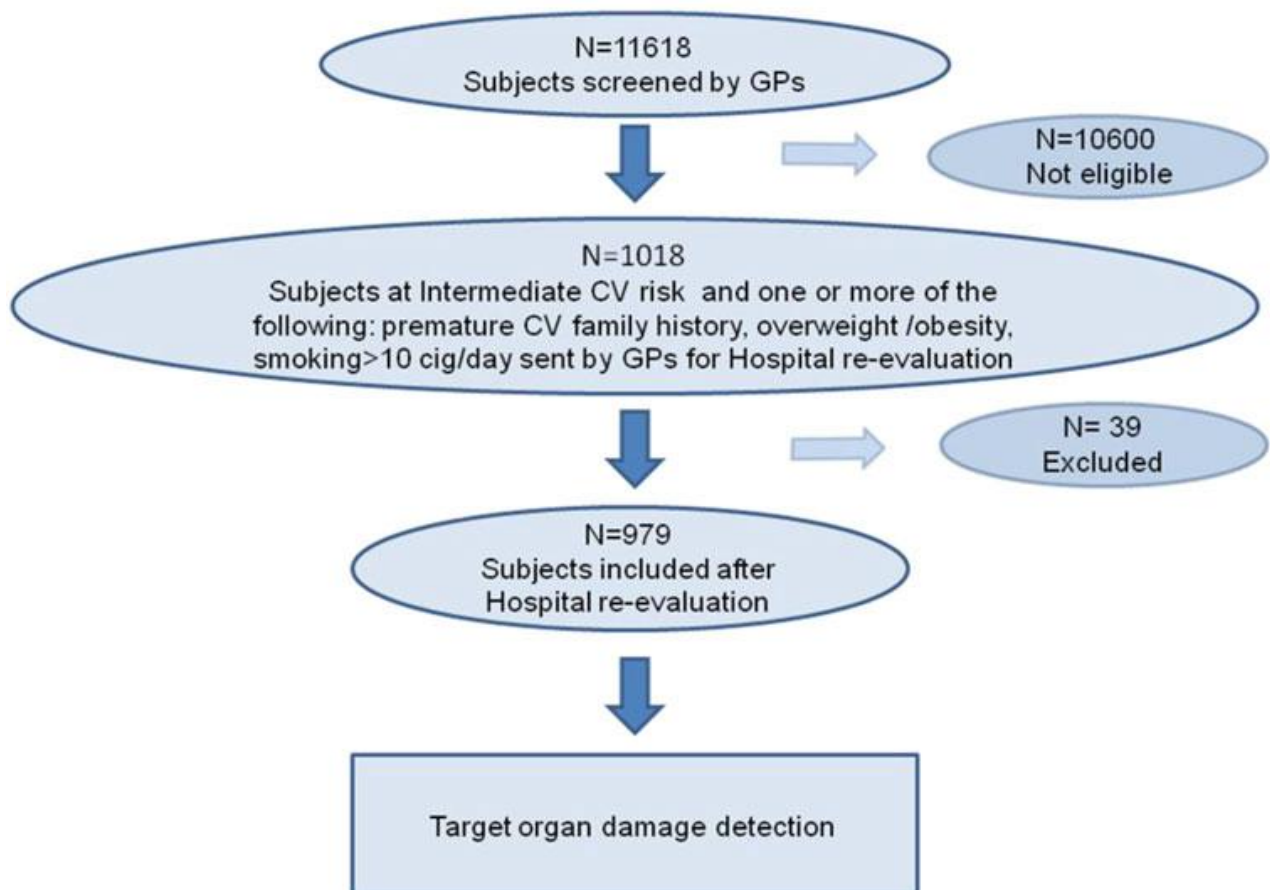
## Materiali e metodi

### Popolazione e disegno dello studio

Lo studio è stato condotto dal Centro per lo Studio e la Prevenzione dell'Aterotrombosi cardiocerebrovascolare presso l'Ospedale Luigi Sacco in collaborazione con 51 medici di medicina generale appartenenti all'area di Milano che afferisce all'Ospedale, aderenti su base volontaria. I medici inizialmente invitati a partecipare al progetto erano 145.

Tra il marzo 2007 e il luglio 2009 sono state screenate dai medici di base 11618 persone per la stratificazione del rischio cardiovascolare durante visita ambulatoriale (vedi flow-chart di seguito) indipendentemente dal motivo della visita.

Flow chart



Il rischio cardiovascolare è stato calcolato con l'algoritmo del Progetto Cuore (<http://www.cuore.iss.it>) che stima il rischio cardiovascolare a 10 anni. Le informazioni utilizzate per il calcolo sono state le seguenti: sesso, età, presenza di diabete di tipo 1 o 2, abitudine al fumo,

valori pressori sistolici, livelli di colesterolemia totale e HDL, presenza di trattamento antipertensivo.

Il punteggio individuale non è stato applicato per valori estremi dei seguenti fattori di rischio: PAS > 200 mmHg o < 90 mmHg; colesterolemia totale > 320 mg/dl o < 130 mg/dl; colesterolemia HDL < 20 mg/dl o > 100 mg/dl. Pazienti aventi tali valori sono quindi stati esclusi dallo studio.

L'equazione alla base del calcolo del rischio cardiovascolare è la seguente:

### ALGORITMO PROGETTO CUORE

$1 - [S(t)]^{\{ \text{EXP} [\beta_1 \times \text{età} + \beta_2 \times \text{PAS} + \beta_3 \times \text{COL} + \beta_4 \times \text{HDL} + \beta_5 (\text{se FUMATORE}) + \beta_6 (\text{se DIABETICO}) + \beta_7 (\text{se TRATTATO con antipertensivi}) - G(\mu) \]}}$  dove S(t) è la sopravvivenza a 10 anni valutata al valor medio dei fattori;  $\beta_i$  corrispondono ai coefficienti dei fattori di rischio riportati nella tabella sottostante; e G( $\mu$ ) è la combinazione lineare delle medie dei fattori o delle prevalenze in ogni categoria per i rispettivi coefficienti  $\beta_i$  riportati nella tabella sottostante .

**Tabella 3.** - Coefficienti  $\beta$  ed errori standard (ES) dei fattori di rischio, G( $\mu$ ) e sopravvivenza S(t) determinanti le funzioni di rischio cardiovascolare a 10 anni distintamente per uomini e donne

		Uomini		Donne	
		$\beta$	ES	$\beta$	ES
Età (anni)	$\beta_1$	0,076	0,006	0,079	0,009
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)	$\beta_2$	0,013	0,002	0,016	0,003
Colesterolemia Totale (mg/dl)	$\beta_3$	0,006	0,001	0,003	0,001
HDL-Colesterolemia (mg/dl)	$\beta_4$	-0,013	0,003	-0,015	0,004
Fumo di sigaretta	$\beta_5$	0,508	0,084	0,773	0,152
Diabete	$\beta_6$	0,462	0,132	0,339	0,189
Trattamento ipertensione	$\beta_7$	0,490	0,111	0,590	0,132
G( $\mu$ )		6,583		6,016	
Sopravvivenza alla linea base, S(t)		0,953	0,004	0,989	0,002

I test di laboratorio sono stati eseguiti nei sei mesi precedenti la valutazione clinica. La pressione sistolica, il colesterolo totale e il colesterolo HDL sono stati misurati in corso di trattamento. I fattori di rischio tradizionali sono stati definiti come

- a) Ipertensione arteriosa: PAS  $\geq$  140 mmHg e/o PAD  $\geq$  90 mmHg e/o terapia antipertensiva in corso;

- b) Dislipidemia: colesterolemia totale > 190 mg/dl e/o colesterolemia LDL > 115 mg/dl e/o colesterolemia HDL < 40 mg/dl nella donna e < 46 mg/dl nell'uomo e/o trigliceridi > 150 mg/dl e/o terapia ipolipemizzante in corso;
- c) Diabete: glicemia a digiuno > 126 mg/dl in due misurazioni successive eseguite nell'arco di una settimana e/o terapia ipoglicemizzante in corso;
- d) Abitudine al fumo: una o più sigarette al giorno oppure interruzione da meno di 12 mesi.

Sono stati esclusi i pazienti a basso o alto rischio cardiovascolare, mentre i pazienti a rischio intermedio (rischio compreso tra il 10 e il 20% a 10 anni) sono stati successivamente valutati per la presenza di tre “variabili aggiuntive” non originariamente incluse nell'algoritmo per il calcolo del rischio.

Le variabili “aggiuntive” sono state definite come:

- a) Familiarità cardiovascolare: evento cardiovascolare aterosclerotico occorso in un consanguineo di I° grado prima dei 55 anni se uomo (quindi padre, fratello, figlio) e prima dei 65 anni se donna (quindi madre, sorella, figlia);
- b) Sovrappeso: BMI 25 – 30 Kg/m<sup>2</sup>; Obesità: BMI > 30 Kg/m<sup>2</sup>;
- c) Tabagismo rilevante: numero di sigarette/die > 10.

I pazienti a rischio intermedio e con la presenza di almeno una variabile aggiuntiva sono stati inclusi nello studio ed inviati in Ospedale per la valutazione della presenza di danno d'organo subclinico. I pazienti con ipertensione secondaria, dislipidemia secondaria, presenza di patologia polmonare, renale, epatica, gastrointestinale, autoimmune o sistemica severa, i pazienti con neoplasia e malattia cardiovascolare sintomatica sono stati esclusi dallo studio.

Dal momento che il diabete è considerato un equivalente cardiovascolare, anche i pazienti con diabete mellito di tipo 1 e 2 sono stati esclusi dallo studio.

Nel corso della valutazione ospedaliera è stato ricalcolato il rischio cardiovascolare ed ogni soggetto è stato sottoposto a raccolta anamnestica ed esame obiettivo generale. Sono state raccolte informazioni rispetto all'attività fisica e all'assunzione di alcoolici. Sono stati rilevati i parametri antropometrici ed è stata misurata la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca.

Tutti i partecipanti hanno fornito il loro consenso informato. Lo Studio è stato approvato dal comitato etico dell'Assessorato alla Sanità della Regione Lombardia. La Pfizer Italia ha fornito un supporto economico.

Valutazione del danno d'organo

- a) Rapporto albuminuria/creatininuria: i campioni *spot* di urine (circa 10 cc) sono stati raccolti la mattina con paziente a digiuno ed analizzati in giornata. Nei casi in cui non è stata possibile un'analisi immediata, i campioni sono stati conservati alla temperatura di 4 – 8 °C per un periodo massimo di 48 ore. La presenza di microalbuminuria è stata valutata mediante il calcolo del rapporto albuminuria/creatininuria. In particolare, l'albumina è stata dosata tramite nefelometria cinetica, mentre la creatinina è stata misurata attraverso metodica enzimatica. I risultati di albuminuria erano basati sulla media di due prelievi
- b) Indice pressorio braccio-caviglia: prima delle misurazioni, i pazienti sono stati tenuti a riposo in posizione supina per 5 minuti. È stata misurata prima la pressione sistolica (PAS) a livello di ciascun arto superiore posizionando lo sfigmomanometro a livello del braccio e la sonda Doppler in prossimità dell'arteria radiale. È stata quindi eseguita la misurazione della pressione degli arti inferiori posizionando il manicotto al 1/3 medio o inferiore di gamba e la sonda Doppler in prossimità delle arterie pedie di ciascuna gamba. L'indice è stato calcolato considerando il maggior valore pressorio rilevato agli arti superiori e il minor valore rilevato agli arti inferiori secondo la seguente formula:
- $$\text{ABI} = \text{minor valore PAS alle caviglie} / \text{maggior valore PAS agli arti superiori.}$$
- c) Spessore medio-intimale carotideo: l'esame ecografico dei tronchi sovra-aortici è stato eseguito secondo la metodologia *standard* con paziente in posizione supina e capo extraruotato controlateralmente di 45 °C. Sono state eseguite scansioni longitudinali prima dell'arteria carotide destra, poi della carotide sinistra. Per ogni asse vascolare, sono stati identificati la carotide comune, il bulbo, le carotidi interna ed esterna, anche con l'uso del color-doppler. L'operatore ha effettuato misurazioni manuali dell'IMT a livello della carotide comune, del bulbo e della carotide interna per ogni lato del paziente per un totale di almeno 6 misurazioni. Tutte le immagini così acquisite sono state registrate.
- d) Massa ventricolare sinistra indicizzata: l'esame ecocardiografico è stato eseguito con il paziente in decubito laterale sinistro e sono stati misurati i seguenti parametri: il diametro telesistolico (VSs) e telediastolico (VSd) del ventricolo sinistro, lo spessore del setto interventricolare a telediastole (SIVd) ed in sistole (SIVs), lo spessore della parete posteriore in telediastole (PPd) ed in sistole (PPs). Tali dati sono stati successivamente utilizzati per il calcolo della massa ventricolare sinistra (MVS), della massa ventricolare sinistra indicizzata (MVSI) per la superficie corporea e per l'altezza elevata a 2,7 e della frazione di accorciamento (SF%), secondo le relative formule. Tutte le immagini acquisite sono state registrate.

## Definizioni

### 3. Presenza di danno d'organo

- a) Rapporto albuminuria/creatininuria  $> 22$  mg/g per gli uomini e  $> 31$  mg/g per le donne e/o
- b) ABI  $< 0,9$  e/o
- c) IMT  $> 0,9$  mm a livello della carotide comune o presenza di placca (IMT  $> 1,3$  mm) in qualsiasi distretto carotideo (carotide comune, carotide interna e bulbo) e/o
- d) MVS  $> 102$  g/m<sup>2</sup> nei maschi e  $> 88$  g/m<sup>2</sup> nelle femmine

## **Analisi statistica**

E' stata eseguita una statistica descrittiva (media, deviazione standard, mediana, range interquartile, proporzioni) per definire le caratteristiche basali della popolazione. Le differenze tra le caratteristiche basali dei pazienti con e senza danno d'organo subclinico sono state analizzate con test chi-quadrato per le variabili categoriche, t-test per le variabili continue. Modelli di regressione logistica uni variata e multivariata sono stati costruiti per analizzare le relazioni tra alcune caratteristiche individuali ed il danno d'organo subclinico. I predittori clinici inclusi nel modello erano: sesso, età (40-49 vs 50-59 vs 60-69 anni); BMI (<25 vs 25-30 vs >30 kg/m<sup>2</sup>); familiarità cardiovascolare (sì vs no); fumo rilevante (sì vs no); LDL; PAS; score cardiovascolare (<15 vs ≥15). Sono stati costruiti 5 modelli: uno per valutare l'effetto dei predittori clinici rispetto alla presenza di almeno un danno d'organo e gli altri 4 per valutare le relazioni tra i predittori clinici e la presenza di almeno uno dei 4 singoli danni d'organo (carotideo, vascolare periferico cardiaco e renale). Nel modello di regressione logistica, tutti i predittori clinici sono stati forzati contemporaneamente nel modello, indipendentemente dalla loro significatività statistica. Non è stata applicata alcuna procedura per la selezione delle variabili. Sono stati calcolati gli Odds Ratio (OR) per i danni d'organo, con il loro intervallo di confidenza al 95%. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con il software statistico SAS, versione 9.1.

## Risultati

Degli 11618 soggetti screenati dai medici di medicina generale, 10600 non rispondevano ai criteri di inclusione. I medici di medicina generale hanno inviato in ospedale 1018 persone per la rivalutazione del rischio cardiovascolare (vedi flow chart pag 44). Di questi sono stati esclusi altri 39 soggetti in quanto non a rischio cardiovascolare intermedio. Ciascun medico di base ha arruolato mediamente 19 persone. La popolazione finale comprendeva 979 persone di razza caucasica. Le caratteristiche della popolazione sono riassunte nella tabella e figura sottostante. La prevalenza di almeno una lesione d'organo subclinica era del 63%. Il danno d'organo carotideo è stato riscontrato nel 48,2% dei casi, l'abuminuria di basso grado nel 14,1% dei casi, il danno cardiaco nel 12,6% dei casi e il danno vascolare periferico nel 9,1% dei casi. Le donne erano il 22,6% della popolazione, l'81% di loro avevano un'età compresa tra i 60 e i 69 anni rispetto al 60,7% degli uomini appartenenti a quella stessa classe di età ( $p < 0,001$ ) (dati non mostrati in tabella). Le donne erano classificate a rischio inferiore rispetto agli uomini (rischio cardiovascolare  $< 15\%$ : F 89,5%; M 63,8%;  $p < 0,0001$ ). I pazienti con danno d'organo subclinico erano più frequentemente nella fascia di età 50-69 rispetto alla fascia di età 40-49 ( $p = 0,01$ ). La pressione arteriosa era più elevata nei soggetti con danno d'organo subclinico.

Considerando i fattori di rischio aggiuntivi rispetto alla presenza o assenza di danno d'organo subclinico, i soggetti con fumo rilevante avevano una maggior prevalenza di danno d'organo, mentre non sono state osservate differenze rispetto alla distribuzione di familiarità per malattia cardiovascolare e sovrappeso-obesità. I soggetti con rischio cardiovascolare  $> 15$  avevano una maggior prevalenza di danno d'organo subclinico ( $p < 0,0001$ ).

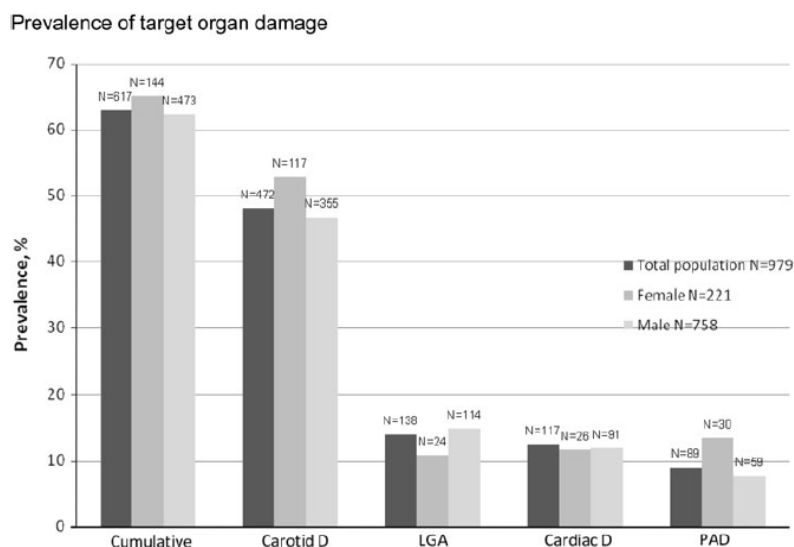
Tra i 617 soggetti con almeno un danno d'organo subclinico, 450 (73%) avevano un danno d'organo, 136 (22%) avevano 2 danni d'organo, 30 (4,99%) avevano 3 danni d'organo, un solo soggetto aveva 4 danni d'organo. Il danno carotideo era presente in tutti i soggetti con 3 danni d'organo e nel 92% dei soggetti con 2 danni d'organo.

**Table 1** Baseline characteristics in total population, in female and in male

Baseline characteristics	Total population n = 979 (100%)	No TOD n = 362 (37.0%)	At least one TOD n = 617 (63%)
Age (years)			
40–49 <sup>a</sup>	39 (4.0)	23 (6.3)	16 (2.6) <sup>^</sup>
50–59 <sup>a</sup>	301 (30.7)	118 (32.6)	183 (29.7)
60–69 <sup>a</sup>	639 (65.3)	221 (61.1)	418 (67.7)
CV score			
<15 <sup>a</sup>	682 (69.7)	281 (77.6)	401 (65.0) <sup>†</sup>
≥15 <sup>a</sup>	297 (30.3)	81 (22.4)	216 (35.0)
SBP <sup>b</sup> (mmHg)	141 ± 16	138 ± 16	143 ± 16 <sup>†</sup>
DBP <sup>b</sup> (mmHg)	82 ± 8	81 ± 8	82 ± 8 <sup>^</sup>
HR <sup>b</sup> (bpm)	71 ± 7	71 ± 7	71 ± 7
WC <sup>b</sup> (cm)	101 ± 10	100 ± 9	101 ± 10
TC <sup>b</sup> (mg/dL)	236 ± 39	237 ± 39	236 ± 40
LDL <sup>b</sup> (mg/dL)	154 ± 36	153 ± 37	155 ± 36
HDL <sup>b</sup> (mg/dL)	50 ± 12	49 ± 11	50 ± 12
TG <sup>b</sup> (mg/dL)	163 ± 87	165 ± 90	162 ± 86
Gly <sup>b</sup> (mg/dL)	98 ± 12	97 ± 11	99 ± 12 <sup>^</sup>
Hypolipid. Ther.	152 (15.5)	51 (14.1)	101 (16.4)
Hypertension <sup>a</sup>	838 (85.6)	309 (85.3)	529 (85.7)
Hypert. Ther. <sup>a</sup>	660 (67.4)	245 (67.7)	415 (67.3)
Physical activ.	517 (52.8)	191 (52.8)	326 (52.8)
Alcohol intake			
Drinker	614 (62.7)	227 (62.7)	387 (62.7)
Ex-drinker	21 (2.1)	5 (1.4)	16 (2.6)
Non-drinker	344 (35.2)	130 (35.9)	214 (34.7)
Smoking			
Smoker	445 (45.5)	152 (42.0)	293 (47.5)
1–10 cig/day	60 (6.2)	25 (6.9)	35 (6.3)
>10 cig/day	385 (39.3)	127 (35.1)	258 (41.2) <sup>^</sup>
Ex-smoker	333 (34.1)	119 (32.9)	214 (34.7)
Non-smoker	201 (20.4)	91 (25.1)	110 (17.8)
CV fam. hist. <sup>a</sup>	263 (26.7)	98 (27.1)	165 (26.7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
<25 <sup>a</sup>	139 (14.2)	55 (15.2)	84 (13.6)
≥25 and <30 <sup>a</sup>	573 (58.5)	211 (58.3)	362 (58.7)
≥30 <sup>a</sup>	267 (27.3)	96 (26.5)	171 (27.7)

TOD target organ damage, CV cardiovascular, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HR heart rate, WC waist circumference, TC total cholesterol, LDL low-density lipoprotein, HDL high-density lipoprotein, TG triglycerides, Gly glycemia, Hypert. Ther. hypertension therapy, Hypolipid. Ther. hypolipidemic therapy, Physical activ physical activity, CV fam. hist. cardiovascular family history, BMI body mass index <sup>a</sup>No. (%) <sup>b</sup>Mean ± SD <sup>^</sup>p<0.05 At least one TOD versus no TOD; <sup>†</sup>p<0.001 At least one TOD versus no TOD.

**Fig. 2** Prevalence of target organ damage. *Carotid D* carotid damage, *LGA* low-grade albuminuria, *Cardiac D* cardiac damage, *PAD* peripheral arterial disease



Il modello multivariato di regressione logistica è stato sviluppato includendo i fattori di rischio convenzionali e aggiuntivi (vedi tabella sottostante). Età, punteggio del rischio cardiovascolare, fumo rilevante, pressione arteriosa sistolica erano indipendentemente e significativamente associati alla presenza di almeno un danno d'organo subclinico. Considerando la presenza di almeno un danno d'organo, tra le variabili aggiuntive solo il fumo rilevante risultava significativamente associato.

Lo stesso modello multivariato è stato utilizzato per valutare l'associazione tra le variabili selezionate ed il danno d'organo distretto-specifico. I risultati sono mostrati nella tabella sottostante.

**Table 4** Logistic regression analysis of the relation between organ damage and risk factors

	At least one organ damage OR (95% CI) N = 617	At least carotid damage OR (95% CI) N = 472	At least PAD OR (95% CI) N = 89	At least cardiac damage OR (95% CI) N = 117	At least abnormal UACR OR (95% CI) N = 138
<b>Sex</b>					
<i>M</i> <sup>#</sup>	1	1	1	1	1
<i>F</i>	0.96 (0.65–1.40)	1.06 (0.74–1.52)	1.52 (0.86–2.68)	0.97 (0.56–1.68)	0.68 (0.39–1.18)
<b>Age (years)</b>					
40–49 <sup>a</sup>	1 <sup>#</sup>	1 <sup>§</sup>	1	1	1*
50–59	2.28 (1.13–4.60)	4.49 (1.80–11.16)	1.22 (0.27–5.54)	0.78 (0.28–2.18)	1.29 (0.50–3.29)
60–69	3.04 (1.48–6.27)	6.25 (2.47–15.77)	2.27 (0.50–10.37)	0.97 (0.34–2.75)	0.72 (0.27–1.92)
<b>LDL (mg/dL)</b>					
	1.002 (0.998–1.006)	1.003 (0.999–1.009)	0.996 (0.990–1.003)	0.998 (0.993–1.004)	1.000 (0.994–1.005)
<b>SBP (mmHg)</b>					
	1.023 (1.013–1.032) <sup>§</sup>	1.016 (1.008–1.025) <sup>§</sup>	1.006 (0.993–1.020)	1.017 (1.005–1.029) <sup>#</sup>	1.022 (1.011–1.034) <sup>§</sup>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>					
<25 <sup>a</sup>	1	1	1	1 <sup>#</sup>	1
25–30	1.40 (0.91–2.16)	1.24 (0.82–1.86)	1.03 (0.56–1.92)	2.75 (1.20–6.30)	0.98 (0.55–1.75)
≥30	1.65 (1.00–2.69)	1.12 (0.70–1.77)	1.17 (0.57–2.41)	3.89 (1.61–9.37)	1.56 (0.82–2.96)
<b>Family history</b>					
Absent <sup>a</sup>	1	1	1	1	1
Present	1.14 (0.83–1.58)	1.12 (0.83–1.52)	1.28 (0.78–2.11)	1.25 (0.79–1.96)	0.78 (0.50–1.23)
<b>Relevant Smoking</b>					
Absent <sup>a</sup>	1 <sup>§</sup>	1 <sup>#</sup>	1 <sup>§</sup>	1	1 <sup>#</sup>
Present	1.70 (1.23–2.36)	1.59 (1.17–2.16)	3.00 (1.80–4.97)	1.06 (0.67–1.67)	1.77 (1.17–2.70)
<b>CV score</b>					
<15 <sup>a</sup>	1*	1*	1	1	1
≥15	1.46 (1.03–2.06)	1.42 (1.03–1.95)	1.27 (0.75–2.16)	1.19 (0.74–1.90)	1.33 (0.85–2.08)

## Discussione

Nella popolazione esaminata la prevalenza di almeno un danno d'organo subclinico era del 63%. I dati epidemiologici su una popolazione italiana dai pari età ma non stratificata per rischio cardiovascolare la prevalenza di lesione d'organo subclinica era del 19,3% negli uomini e del 13% nelle donne. Non vi sono dati di riferimento relativi al solo rischio intermedio.

Considerando che i pazienti con danno d'organo subclinico potrebbero essere considerati a rischio cardiovascolare elevato e non intermedio, ciò porterebbe a dire che l'attuale algoritmo del calcolo del rischio cardiovascolare sottostima il rischio in una popolazione con queste caratteristiche che dovrebbe essere riclassificata come ad alto rischio in base alla presenza di lesione d'organo.

D'altra parte dall'analisi multivariata risulta che la presenza di almeno un danno d'organo si associa all'incremento del rischio cardiovascolare calcolato dal punteggio, ciò suggerisce che la sottostima del rischio possa essere determinata dalla definizione dei cut-off per l'alto rischio piuttosto che non dal punteggio in sé.

Rispetto ai fattori di rischio tradizionali inclusi nell'algoritmo per il calcolo del rischio non è stata rilevata la presenza di un'associazione tra presenza di danno d'organo subclinico e livelli di colesterolemia come invece documentato da ampi dati di letteratura. Ciò potrebbe essere spiegato dal fatto che il calcolo del rischio secondo il Progetto Cuore <sup>(Palmieri L. Ann Ist Super Sanità 2004)</sup> non tiene in considerazione la presenza di terapia ipolipemizzante e i dati utilizzati per il calcolo del punteggio sono ottenuti in corso di trattamento. Per tale motivo questo risultato dovrebbe essere interpretato con cautela.

Questo studio dovrebbe essere interpretato tenendo conto delle seguenti limitazioni. I pazienti arruolati non sono consecutivi e lo studio non può essere considerato in senso stretto uno studio di popolazione, per tale ragione potrebbe non essere completamente rappresentativo di una popolazione a rischio intermedio.

La partecipazione dei medici di medicina generale è stata su base volontaria, pertanto è verosimile che i medici più interessati al tema cardiovascolare siano quelli che hanno deciso di aderire allo studio. Questo bias di selezione potrebbe aver portato ad una sovrastima del rischio.

A causa dei criteri di inclusione, la prevalenza dei soggetti sovrappeso-obesi e ipertesi è più elevata rispetto a quella descritta in letteratura nella popolazione generale. Tuttavia, la variabile pressione arteriosa sistolica ha un peso elevato nell'algoritmo, per questo motivo è difficile che pazienti non ipertesi riescano a rientrare nel rischio intermedio. In aggiunta, essendo l'obesità un dato obiettivo evidente, è verosimile che i soggetti obesi siano stati inclusi con più facilità.

## Validazione dell'algoritmo del "Progetto CUORE": CAPRESS 2 - *follow-up*

### Background

I risultati dello studio CAPRESS 1 (vedi paragrafi precedenti) porterebbe a concludere che più del 50% dei soggetti a rischio intermedio con queste caratteristiche dovrebbero essere riclassificati come ad alto rischio e come tali gestiti e trattati. Tuttavia, sebbene siano presenti dati di letteratura in cui è documentata l'associazione tra lesione d'organo subclinica e sviluppo di eventi, i dati sulla popolazione italiana sono carenti e del tutto assenti rispetto al rischio intermedio, fascia di popolazione per la quale il potenziale beneficio legato all'introduzione di metodiche non invasive per la stratificazione del rischio dovrebbe essere maggiore.

La presenza di lesione d'organo subclinica è infatti al momento da ritenersi un end-point surrogato di alto rischio. In considerazione delle importanti ripercussioni gestionali ed economiche legate alla eventuale riclassificazione dei pazienti sulla base della presenza di danno d'organo subclinico, la popolazione dello studio CAPRESS 1 è stata sottoposta a follow-up per la valutazione di eventi cardiovascolari maggiori.

Il progetto CAPRESS 2 attraverso un follow-up medio di 3.5 anni si è proposto di:

- 1) Validare l'algoritmo del Progetto Cuore in una popolazione a rischio intermedio
- 2) Valutare l'incidenza della mortalità globale e degli eventi fatali e non fatali per cause cardiocerebrovascolari nella popolazione arruolata nel Progetto CAPRESS 1
- 3) Valutare l'associazione tra eventi cardiocerebrovascolari fatali e non fatali rispetto alla presenza della lesione d'organo in qualsiasi sede
- 4) Valutare l'associazione tra eventi cardiocerebrovascolari fatali e non fatali rispetto alla presenza della lesione d'organo specifica (carotidea, renale, vascolare periferica, cardiaca)

## Materiali e metodi

Per tutti i pazienti dello studio CAPRESS 1 (vedi paragrafo relativo) Il Centro per lo Studio e la Prevenzione della Malattia Cardiocerebrovascolare Aterotrombotica dell'Ospedale "L. Sacco" ha provveduto ad eseguire il follow-up che si è concluso in data 31.03.2013. Il follow-up è stato eseguito tramite la raccolta dei dati relativi alle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e ai registri di mortalità della Regione Lombardia. Inoltre i dati relativi agli eventi sono stati riverificati sia telefonicamente che, in un sottogruppo di pazienti, in corso di regolare visita di follow-up ambulatoriale ospedaliero.

Come end point primario è stato considerato l'end point composito di morte per causa cardiovascolare, morte per ogni causa o eventi cardiovascolari maggiori.

Gli eventi cardiovascolari maggiori fatali e non fatali, codificati secondo la specifica dizione di riferimento presente nelle SDO, sono i seguenti:

- *eventi cardiaci* (infarto miocardico acuto (IMA); sindrome post-infartuale; sindrome coronarica intermedia, occlusione coronarica acuta senza IMA, ulteriori forme acute e subacute di cardiopatia ischemica, IMA pregresso, *angina pectoris*, aneurisma cardiaco, insufficienza cardiaca, edema polmonare acuto)
- *eventi cerebrali* (emorragia cerebrale; occlusione e stenosi arterie precerebrali con e senza menzione di infarto a carico dei distretti basilare, carotideo e vertebrale, trombosi cerebrale con e senza infarto, embolia cerebrale con e senza infarto, occlusione arteria cerebrale con e senza infarto, attacco ischemico transitorio, vasculopatie cerebrali acute mal definite)
- *eventi a carico dell'aorta* (dissezione aorta a livello toracico e addominale, aneurisma toracico, addominale e aortico con e senza menzione di rottura, embolia e trombosi aorta addominale e toracica)
- *eventi vascolari periferici* (aterosclerosi arterie degli arti con *claudicatio*, dolore a riposo, ulcere, gangrena, embolia e trombosi arterie arti inferiori e arteria iliaca)
- *morte improvvisa*
- *morte per qualsiasi causa*. Qualora non fosse possibile risalire alla causa della morte questa verrà considerata come "morte per qualsiasi causa"
- *procedure diagnostico-terapeutiche* (angioplastica; trombolisi; inserzione *stent*; *by-pass* aorto-coronarici e vasi non coronarici; altre procedure di rivascularizzazione cardiaca; altri interventi sui vasi cardiaci; endarterectomia vasi intracranici, aorta, capo e collo, arterie addominali e arti inferiori; PTA di arterie di testa e collo, estremità superiori e inferiori, mesenterica, renale; *clipping* di aneurismi; riparazione di aneurisma; intervento di

dissezione aorta; riparazione endovascolare di aorta addominale, toracica e arterie delle estremità)

## **Analisi statistica**

E' stata eseguita una statistica descrittiva (media, deviazione standard, proporzioni) per definire le caratteristiche basali della popolazione. Le differenze tra le caratteristiche basali dei pazienti con e senza eventi sono state analizzate con test chi-quadrato per le variabili categoriche, t-test per le variabili continue. Modelli di regressione logistica uni variata e multivariata sono stati costruiti per analizzare le relazioni tra alcune caratteristiche individuali ed il danno d'organo subclinico rispetto agli eventi. I predittori clinici inclusi nel modello erano: sesso, età (40-49 vs 50-59 vs 60-69 anni); obesità (BMI<25 vs 25-30 vs >30 kg/m<sup>2</sup>); familiarità cardiovascolare (sì vs no); fumo rilevante (sì vs no); score cardiovascolare (<15 vs ≥15). Sono stati costruiti 2 modelli: uno per valutare l'effetto dei predittori clinici e danno d'organo subclinico rispetto alla presenza di evento cardiovascolare e l'altro rispetto alla presenza di almeno un evento (evento cardiovascolare o morte per ogni causa). Nel modello di regressione logistica, i predittori clinici sono stati inseriti nel modello in base alla loro significatività statistica all'analisi univariata eccetto il sesso per decisione presa a priori. Non è stata applicata alcuna procedura per la selezione delle variabili. Sono stati calcolati gli Odds Ratio (OR) per gli eventi, con il loro intervallo di confidenza al 95%. Le curve di sopravvivenza sono state eseguite con la curva di Kaplan-Meier. Tutte le analisi statistiche sono state effettuate con il software statistico SAS, versione 9.1.

## Risultati

Nel corso di un follow-up medio di 3,5 anni di tutti i 979 soggetti si dispone del dato ASL di follow-up degli eventi intra-ospedalieri e di mortalità anche extra-ospedaliera aggiornati al 31.03.2013.

413 soggetti sono stati rivalutati ambulatorialmente presso l'”Ospedale Luigi Sacco”, i restanti 465 individui sono stati contattati telefonicamente e qualora non raggiungibili le informazioni relative agli eventi sono state riconrollate tramite i medici di medicina generale.

Dei 979 soggetti della popolazione di partenza 362 (37%) non mostravano danno d'organo subclinico al momento della valutazione iniziale, in 617 (63%) era presente danno d'organo subclinico (vedi risultati CAPRESS 1).

In tabella 2.1 sono indicate le caratteristiche della popolazione in osservazione al momento del follow-up.

**Tabella 2.1:** Caratteristiche generali della popolazione suddivisa in base alla presenza di almeno un danno d'organo subclinico

	Almeno un danno d'organo	
	Assente (n=362)	Presente (n= 617)
Età	62 ± 6	64 ± 6
Pressione sistolica (mmHg)	133 ± 14	135 ± 14
Pressione diastolica (mmHg)	81 ± 8	80 ± 9
Peso (Kg)	79 ± 12	79 ± 13
Glicemia (mg/dl)	99 ± 15	103 ± 19
Colesterolo totale (mg/dl)	218 ± 37	212 ± 41
Colesterolo HDL (mg/dl)	50 ± 12	51 ± 15
Colesterolo LDL (mg/dl)	138 ± 33	134 ± 35
Trigliceridi (mg/dl)	146 ± 74	139 ± 69
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	27.9 ± 3.6	28.2 ± 4.1

Nel corso del periodo di osservazione si sono verificati 20 decessi (2% della popolazione totale) dei quali 2 per causa cardiovascolare. In 101 soggetti (10,3%) si è verificato almeno un evento cardiovascolare e sono state eseguite 44 procedure (4,5%) (tabella 2.2).

**Tabella 2.2:** Eventi e procedure nella popolazione totale

<b>Popolazione totale (n)</b>	<b>978</b>
<b>Morte n (%)</b>	<b>20 (2,0%)</b>
Morte cardiaca	2
Morte cerebrale	1
Altra causa	17
<b>Almeno un evento n (%)</b>	<b>101 (10,3%)</b>
Evento cardiovascolare	84
IMA	11
angina	17
Insufficienza cardiaca	2
Ictus cerebrale	7
TIA	6
Claudicatio intermittens	5
Ischemia acuta arti	2
Aneurisma aorta toracica	4
Aneurisma aorta addominale	8
Diabete nuova insorgenza	12
<b>Procedure n (%)</b>	<b>44 (4,5%)</b>
PTCA-BPAC	20
TEA-PTA	16
Rivascolarizzazione arti	3
Intervento aneurisma	5

Legenda IMA: infarto miocardico acuto, TIA: attacco ischemico transitorio; PTCA-BPAC:

Nella tabella 2.3 è presentata la distribuzione degli eventi rispetto al danno d'organo subclinico. In 77 individui (7,9%) in cui era presente almeno un danno d'organo subclinico si è verificato almeno un evento nel corso del follow-up. Tale percentuale sale al 22,7% qualora il danno d'organo specifico fosse a livello vascolare periferico mentre solo nell'1,1% della popolazione con danno cardiaco si è verificato almeno un evento. Lo stesso trend si mantiene quando si vanno a considerare i soli eventi di tipo cardiovascolare (escludendo le 17 morti avvenute non per evento cardiovascolare). Sebbene il numero totale dei decessi sia l'1,5% della popolazione con almeno un danno d'organo subclinico 15 dei 20 decessi appartengono a questo gruppo (75%).

Tabella 2.3: Distribuzione degli eventi rispetto al danno d'organo subclinico

Popolazione totale n= 978

	<i>Almeno un danno</i> N=616	D. carotideo N=471	ABI N=88	Microalbuminuria N=138	D. Cardiaco N=117
Almeno un evento n,(% col)	77 (7,9)	64 (13,6)	20 (22,7)	21 (15,2)	11 (1,1)
Morte (n,% col)	15 (1,5)	11 (2,3)	3 (3,4)	7 (5,1)	1 (0,1)
Evento CV (tot 84) (n,% col)	64 (6,5)	55 (11,7)	17 (19,3)	14 (10,1)	10 (1,0)

Legenda: CV: cardiovascolare; ABI: ankle brachial index

In tabella 2.4 sono riportati i dati dell'analisi uni variata per presenza di “evento cardiovascolare” e di “tutti gli eventi” e caratteristiche della popolazione in cui sono state considerate le variabili aggiuntive alla base dell'arruolamento della popolazione all'interno di questo progetto e la stratificazione del rischio cardiovascolare secondo l'applicazione dello score del Progetto Cuore. Le variabili che si mostrano significativamente associate al verificarsi di un evento cardiovascolare e di almeno un evento sono l'età, il punteggio ISS  $\geq 15$  ed il tabagismo rilevante ( $>10$  sigarette al giorno).

Tabella 2.4 Analisi uni variata per presenza di “evento cardiovascolare” e di “tutti gli eventi” e caratteristiche della popolazione

	<b>Evento cardiovascolare</b>		<b>Tutti gli eventi</b>	
	<b>ODDS Ratio (I.C.)</b>	<b>p</b>	<b>ODDS Ratio (I.C.)</b>	<b>p</b>
<b>Età</b>	<b>1,05 (1,01-1,10)</b>	<b>0,02</b>	<b>1,05 (1,01-1,09)</b>	<b>0,01</b>
<b>Sesso (M vs F)</b>	1,44 (0,79-2,61)	0,23	1,55 (0,89-2,70)	0,12
<b>Obesità (pres vs ass)</b>	0,76 (0,42-1,37)	0,36	0,82 (0,47-1,43)	0,49
<b>Punt. ISS (<math>\geq 15</math> vs <math>&lt;15</math>)</b>	<b>3,00 (1,91-4,72)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>3,03 (2,00-4,61)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fam cv (pres vs ass)</b>	1,17 (0,72-1,92)	0,52	0,99 (0,63-1,59)	0,99
<b>Tabagismo (pres vs ass)</b>	<b>1,69 (1,08-2,65)</b>	<b>0,02</b>	<b>1,73 (1,15-2,62)</b>	<b>0,009</b>

Legenda: Punt ISS: punteggio Istituto Superiore di Sanità; Fam cv: familiarità cardiovascolare

In tabella 2.5 sono riportati i dati dell'analisi uni variata per presenza di “evento cardiovascolare” e di “tutti gli eventi” e danno d'organo subclinico in cui sono stati considerati i danni d'organo a livello carotideo (presenza di ispessimento patologico a livello medio-intimale), renale (presenza di microalbuminuria significativa), danno vascolare periferico (ankle-brachial index patologico) e danno cardiaco (ecocardiogramma patologico). Le variabili che si mostrano significativamente

associate al verificarsi di un evento cardiovascolare e di almeno un evento sono la presenza di almeno un danno d'organo, danno carotideo ed ankle-brachial index patologico.

Tabella 2.5 Analisi uni variata per presenza di evento cardiovascolare, tutti gli eventi e danno d'organo subclinico

	<b>Evento cardiovascolare</b>		<b>Tutti gli eventi</b>	
	<b>ODDS Ratio (I.C.)</b>	<b>p</b>	<b>ODDS Ratio (I.C.)</b>	<b>p</b>
<b>Almeno un danno</b>	<b>1,98 (1,16-3,36)</b>	<b>0,01</b>	<b>1,99 (1,22-3,23)</b>	<b>0,001</b>
<b>Danno carotideo</b>	<b>2,18 (1,36-3,48)</b>	<b>0,001</b>	<b>2,00 (1,30-3,06)</b>	<b>0,001</b>
<b>microalbuminuria</b>	1,24 (0,70-2,27)	0,48	1,70 (1,01-2,86)	0,04
<b>ABI</b>	<b>2,94 (1,64-5,28)</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,93 (1,69-5,08)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Danno cardiaco</b>	0,99 (0,49-1,98)	0,98	0,88 (0,46-1,72)	0,72

Legenda: ABI: ankle brachial index

Eseguendo l'analisi multivariata considerando le variabili significative alle analisi uni variata e mantenendo la correzione per il sesso seppur non significativa di partenza, le variabili che rimangono significativamente associate alla presenza di eventi cardiovascolari e di almeno un evento sono il punteggio ISS, il danno vascolare periferico ed il danno carotideo (Tabella 2.6).

Tabella 2.6 analisi multivariata della relazione tra presenza di eventi cardiovascolari e presenza di tutti gli eventi e fattori di rischio e danno d'organo vascolare periferico (ABI) e carotideo

	<b>Evento cardiovascolare</b>	<b>p</b>	<b>Tutti gli eventi</b>	<b>p</b>
	<b>ODDS Ratio (I.C. 95%)</b>		<b>ODDS Ratio (I.C. 95%)</b>	
<b> Sesso</b>				
<b>M</b>	1		1	
<b>F</b>	1,66 (0,83-3,32)	0,154	1,80 (0,94-3,44)	0,075
<b>età</b>	1,04 (0,99-1,10)	0,140	1,04 (0,99-1,10)	0,095
<b>Punteggio_ISS</b>				
<b>ISS &gt;=15</b>	1		1	
<b>ISS &lt;15</b>	<b>2,09 (1,23-3,57)</b>	<b>0,007</b>	<b>2,09 (1,28-3,41)</b>	<b>0,003</b>
<b>tabagismo</b>				
<b>presente</b>	1		1	
<b>assente</b>	1,58 (0,93-2,70)	0,091	1,68 (1,03-2,75)	0,039
<b>Danno vascolare periferico</b>				
<b>presente</b>	1		1	
<b>assente</b>	<b>2,34 (1,25-4,38)</b>	<b>0,008</b>	<b>2,36 (1,31-4,25)</b>	<b>0,004</b>
<b>Danno carotideo</b>				
<b>presente</b>	1		1	
<b>assente</b>	<b>1,80 (1,11-2,95)</b>	<b>0,018</b>	<b>1,64 (1,05-2,56)</b>	<b>0,029</b>

Di seguito vengono riportate le analisi di sopravvivenza per alcune delle singole variabili considerate di cui i risultati sono appena stati presentati in tabella 2.4 e 2.5.

Figura 2.1 Kaplan-Meier per evento cardiovascolare e punteggio\_ISS

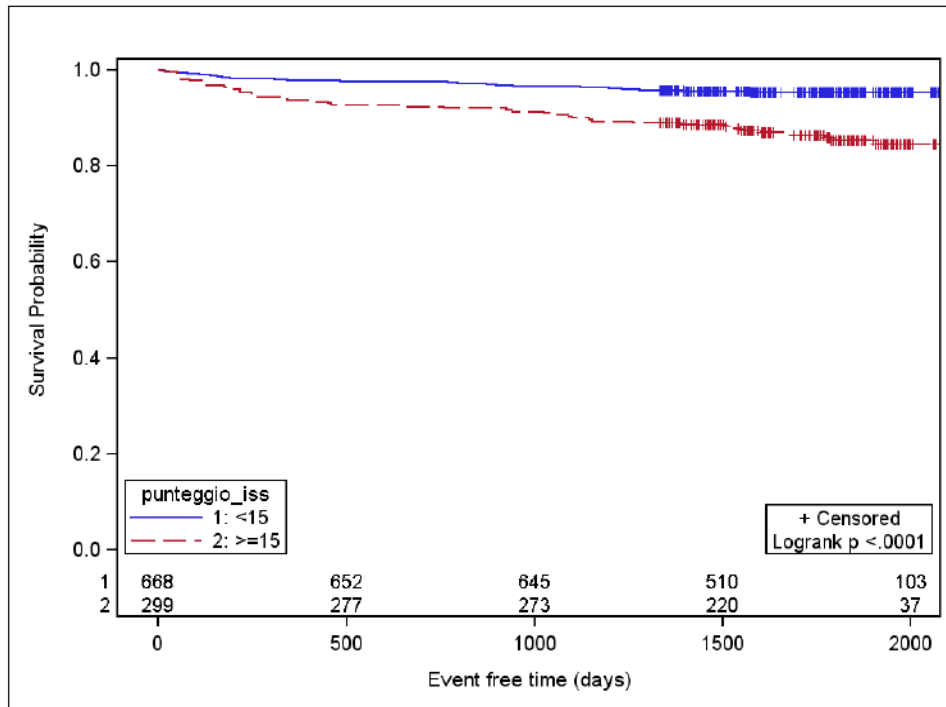


Figura 2.2 Kaplan-Meier per evento cardiovascolare e tabagismo

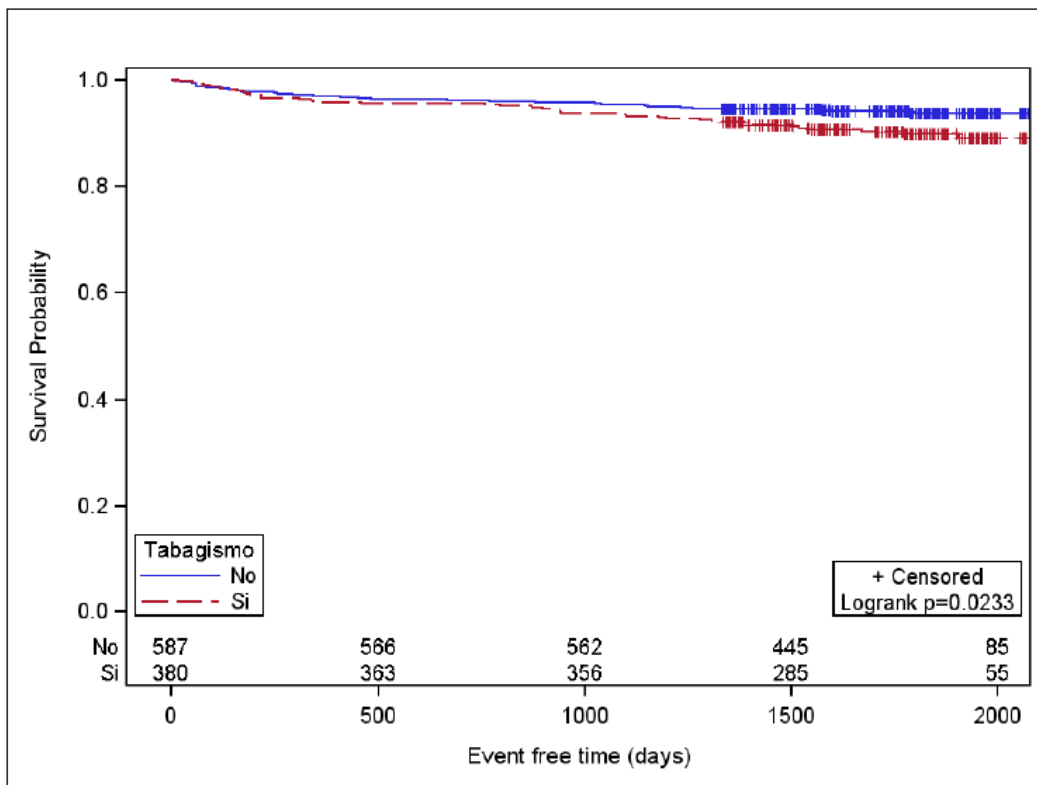


Figura 2.3 Kaplan-Meier per evento cardiovascolare e sesso

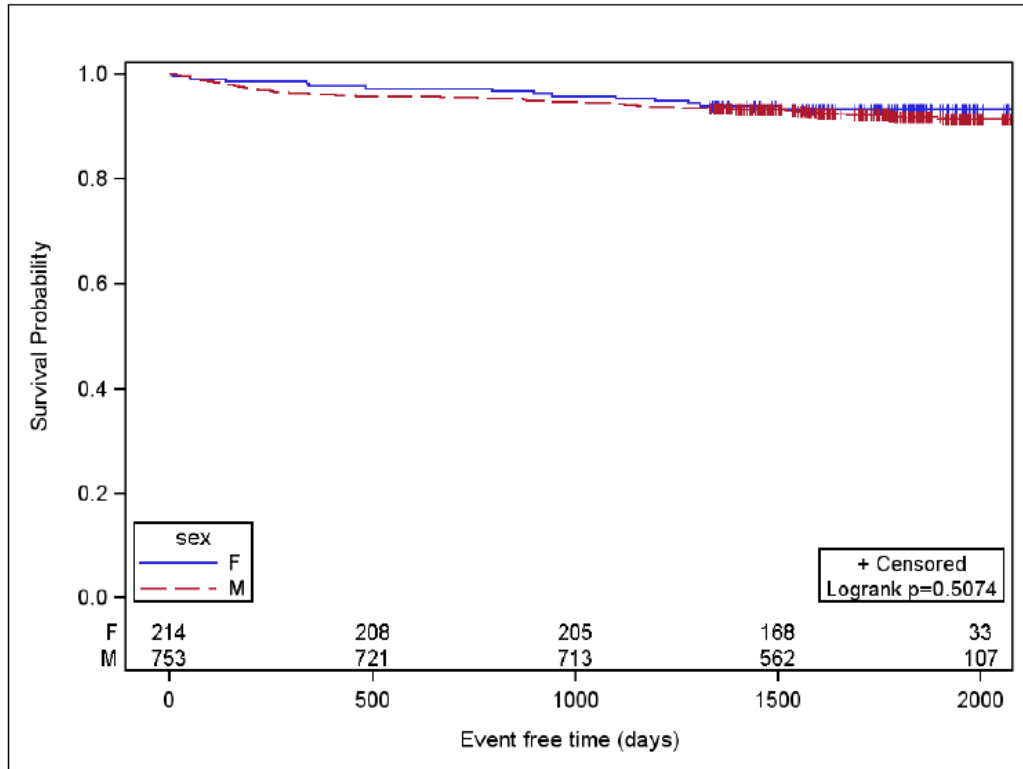


Figura 2.4 Kaplan-Meier per evento cardiovascolare e danno vascolare periferico

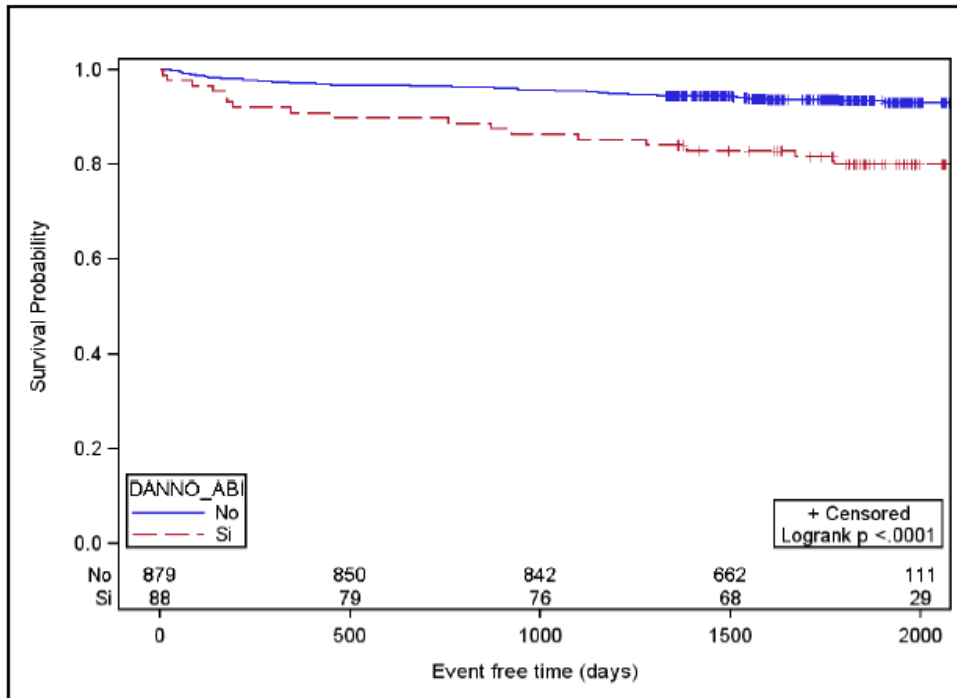
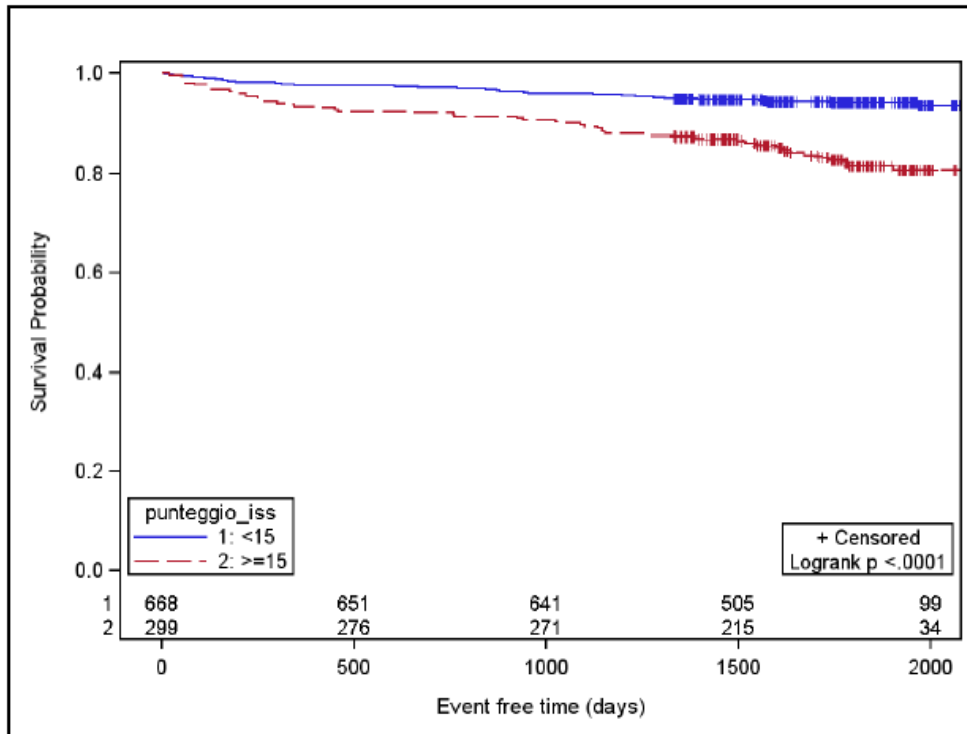


Figura 2.5 Kaplan-Meier per tutti gli eventi e punteggio\_ISS



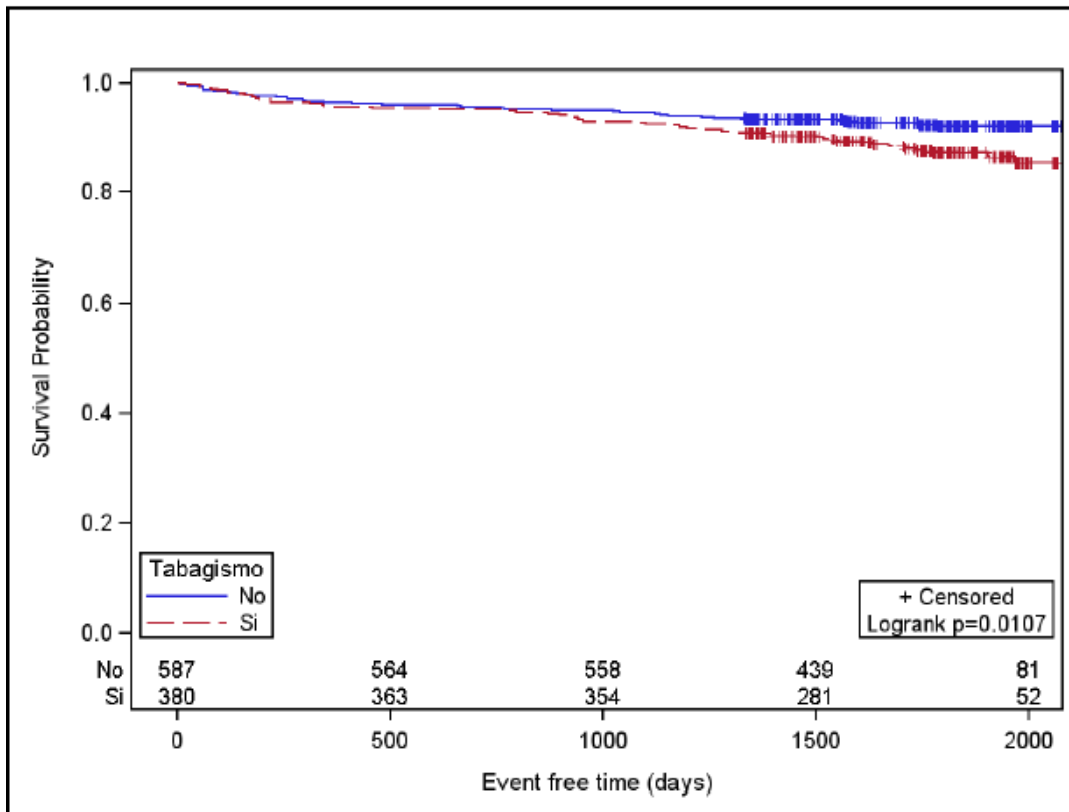


Figura 2.6  
 Kaplan-  
 Meier per  
 tutti gli  
 eventi e  
 tabagismo

Figura 2.7 Kaplan-Meier per tutti gli eventi e sesso

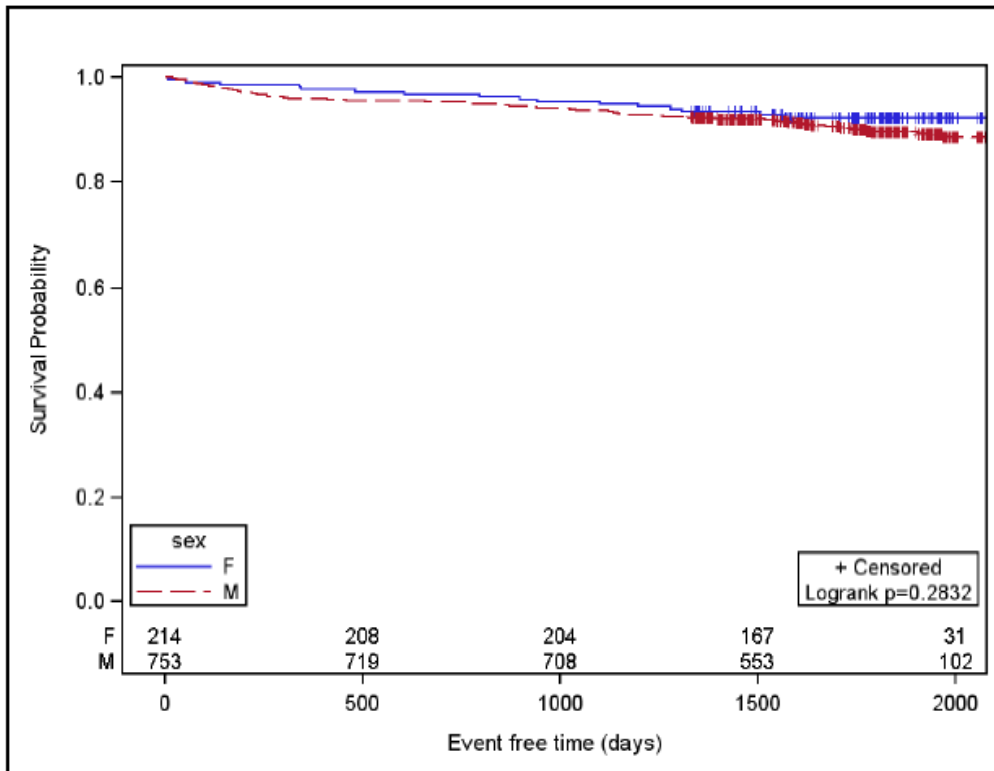
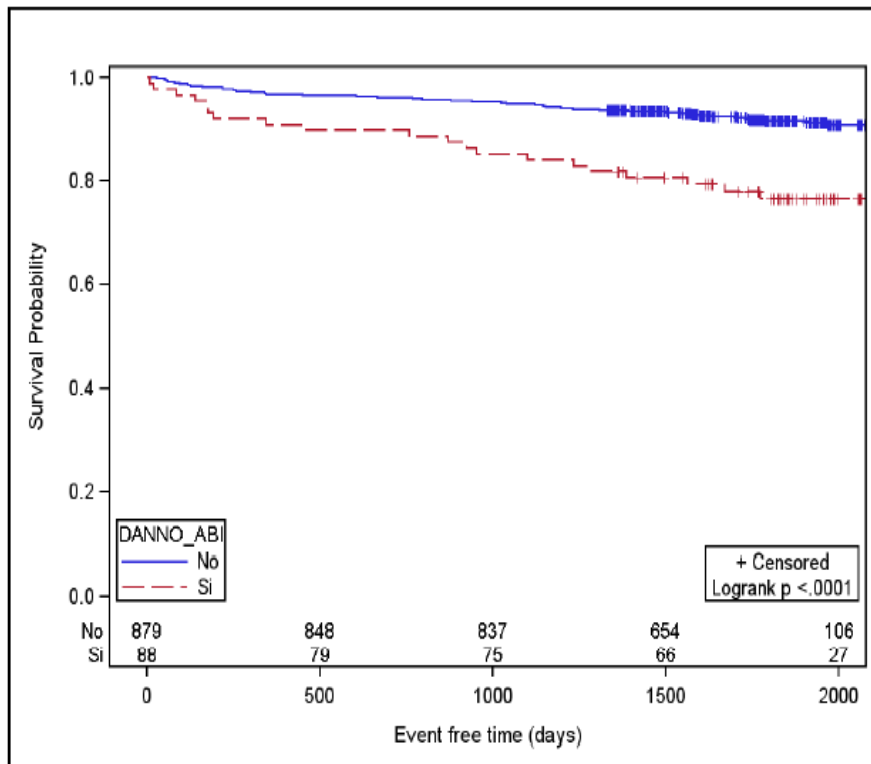


Figura 2.8 Kaplan-Meier per tutti gli eventi e danno vascolare periferico



## Discussione

La precoce e accurata identificazione dei soggetti “portatori” di malattia cardiovascolare asintomatica rappresenta un obiettivo primario delle strategie di prevenzione proposte dalle società scientifiche nazionali e internazionali. Tuttavia non esistono al momento chiare indicazioni per l’adozione nella pratica clinica di programmi di *screening* basati sull’impiego integrato dei tradizionali algoritmi per il calcolo del rischio con parametri aggiuntivi clinico-anamnestici, di laboratorio e strumentali. In particolare, poiché un’ulteriore caratterizzazione del profilo cardiovascolare non è applicabile all’intera popolazione in prevenzione primaria per motivi sia di gestione sia di costo, le informazioni derivanti dalla reale incidenza di eventi in soggetti “particolarmente selezionati” (**rischio intermedio con presenza di una o più “variabili aggiuntive”**) potrebbe portare all’individuazione di quale sottogruppo di pazienti sottoporre ad uno *screening* più approfondito.

Il presente progetto svolto sul territorio della Regione Lombardia ha portato allo studio di 979 individui valutati per il rischio intermedio e ulteriormente selezionati per la presenza di “**variabili aggiuntive**” (familiarità cardiocerebrovascolare, sovrappeso/obesità, tabagismo rilevante) ed indagati con metodiche non invasive per la rilevazione di danno d’organo sub-clinico da correlare alla presenza di eventi cardiovascolari e mortalità nel corso di un follow-up medio di 3,5 anni. Sebbene rivolto all’esclusiva analisi di soggetti a rischio intermedio selezionato con le modalità descritte, il presente studio costituisce una validazione esterna dell’algoritmo del Progetto CUORE. Nel corso del periodo di osservazione si sono verificati 20 decessi (2% della popolazione totale) dei quali 2 per causa cardiovascolare. In 101 soggetti (10,3%) si è verificato almeno un evento cardiovascolare e sono state eseguite 44 procedure (4,5%).

Il risultato principale del progetto è stato il riscontro all’analisi multivariata della presenza di una associazione tra la presenza di punteggio ISS  $\geq 15$ , danno d’organo carotideo e danno vascolare periferico e almeno un evento/paziente ed evento cardiovascolare. Non sono state rilevate associazioni significative tra danno d’organo renale e cardiaco ed eventi cardiovascolari. Tra le variabili aggiuntive considerate nessuna si è mostrata significativamente predittiva per eventi cardiovascolari. I dati sopra esposti supportano la validità dell’algoritmo italiano per il calcolo del rischio cardiovascolare nella fascia del rischio intermedio in quanto esso è in grado di predire correttamente il verificarsi di eventi all’aumento del punteggio stimato.

I risultati ottenuti in questo studio rispetto alla predittività di eventi nei soggetti con danno d’organo subclinico a livello carotideo e vascolare periferico sono in accordo con le recenti linee guida europee per la prevenzione cardiovascolare in cui l’applicazione di tali metodiche nella valutazione

iniziale del paziente è al momento fortemente suggerita dalla Consensus degli esperti ma è ancora basata su una classe di raccomandazione IIb e livello di evidenza B. I dati ottenuti nel presente progetto sono in linea anche con quanto recentemente descritto ed ancora in fase di pubblicazione da Fowkes e collaboratori <sup>(Fowkes F, Eur J Prev Cardiol, 2013)</sup> i quali hanno valutato l'effetto dell'incorporazione dell'ABI all'interno del Framingham risk score (FRS) rispetto al FRS di per sé in 18 coorti inglesi per un totale di circa 45000 soggetti. Essi mostrano come l'incorporazione dell'ABI nel FRS porta globalmente ad un piccolo incremento del C-index nella popolazione generale, mentre un migliore risultato si ottiene quando venga considerato il rischio intermedio separatamente portando ad un indice netto di riclassificazione di circa il 19% dei pazienti. Nel nostro lavoro la popolazione di partenza è costituita esclusivamente da soggetti a rischio intermedio per cui non sarebbe corretto parlare di indici netti di riclassificazione sulla sola base dell'ABI o della misurazione dello spessore medio-intimale ed in assenza, in questo momento, di un follow-up a dieci anni come indicato dal Progetto CUORE. Inoltre, prima di andare a sviluppare un ulteriore algoritmo oltre ai numerosissimi già presenti bisognerebbe definire a priori quale si ritiene essere, per questo tipo di outcome, un indice netto di riclassificazione da ritenere significativo per poter portare all'adozione di un nuovo algoritmo.

## TERZA PARTE

### VALUTAZIONE DELLA CONCORDANZA TRA L'ALGORITMO DEL "PROGETTO CUORE" E IL FRAMINGHAM RISK SCORE

#### Background

Secondo gli standard metodologici discussi nella prima parte della tesi (vedi parte prima) è fondamentale verificare che lo score sviluppato su una specifica popolazione in fase di derivazione sia poi validato esternamente possibilmente su più popolazioni e ne sia infine valutato l'impatto clinico prima dell'adozione nella pratica clinica. Nella seconda parte della tesi ci siamo occupati di validare esternamente il punteggio del Progetto CUORE <sup>(Palmieri L. Europ J of Cardiovasc Prev & Rehab 2011)</sup> in una popolazione selezionata.

Le linee guida internazionali <sup>(Perk Eur Heart J 2012)</sup> suggeriscono l'utilità di stratificare il rischio cardiovascolare ma non definiscono quale sia lo score da adottare nella valutazione del rischio individuale per cui, di fronte allo stesso individuo, nell'ambito della stessa valutazione clinica, ci si potrebbe trovare a compiere scelte diverse a seconda dell'algoritmo utilizzato (per esempio somministro o meno un antiaggregante a lungo termine dato che il paziente è a rischio intermedio per un algoritmo e ad alto rischio per l'altro?).

In quest'ultima parte della tesi l'obiettivo è quello di valutare la concordanza dei punteggi individuali ottenuti con il Progetto CUORE e quelli del più noto Framingham risk score (FRS) <sup>(Kannel. Ann Intern Med 1961)</sup>, consapevoli del fatto che ciò, in assenza di un follow-up a dieci anni, documenterà esclusivamente una eventuale differenza tra le due classificazioni e non la superiorità di un punteggio rispetto all'altro.

Dai dati di letteratura è noto che il rischio principale dell'utilizzo del FRS nella popolazione europea caratterizzata da un profilo di rischio inferiore rispetto a quella americana è quello di una sovrastima del rischio <sup>(Brindle P. Heart 2006)</sup> e per questo sarebbe più opportuno utilizzare un algoritmo derivato da una popolazione simile a quella sulla quale viene applicato.

L'algoritmo del Progetto CUORE <sup>(Ferrario. Int J Epidemiol 2005)</sup> è stato sviluppato negli ultimi anni a partire da 11 coorti le cui caratteristiche sono sintetizzate nella tabella sottostante e solo recentemente sta entrando a far parte della pratica clinica per la prevenzione primaria degli eventi cardiovascolari.

**Table 1** Description of the main characteristics of cohorts included in the analysis

Center—cohort	Baseline examination periods	Age range (years)	Sample size (n)	Median follow-up (years)	Events (n)
Brianza—MONICA 1st Survey	1986–87	35–64	573	12.1	50
Brianza—MONICA 2nd Survey	1989–90	35–64	596	9.1	33
Brianza—MONICA 3rd Survey	1993–94	35–64	578	4.7	16
Brianza—PAMELA Study	1990–93	35–69	710	7.3	29
Friuli—MONICA 1st Survey	1986–86	35–64	524	12.7	26
Friuli—MONICA 2nd Survey	1989–89	35–64	347	9.6	10
Friuli—MONICA 3rd Survey	1994–94	35–64	655	4.5	10
Friuli—Emostatico Study	1995–96	45–64	192	2.6	4
Rome—MATISS 83 Survey	1983–84	35–69	1211	14.6	84
Rome—MATISS 87 Survey	1986–87	35–69	863	11.6	40
Rome—MATISS 93 Survey	1993–95	35–69	616	5.2	10
Total		35–69	6865	9.1	312

Le coorti che sono state selezionate per lo sviluppo del punteggio appartengono a tre popolazioni residenti nei pressi di grandi città, due del nord ed una del centro Italia. Dati rappresentativi della popolazione del Sud non sono disponibili. La numerosità della popolazione femminile che è stata presa in considerazione è molto bassa, tanto da non aver consentito di testare lo score nella fase di validazione interna.

Le variabili incluse nel modello iniziale del Progetto CUORE <sup>(Ferrario et al Int J Epidemiol 2005)</sup> sono state inizialmente l'età in anni, i livelli di colesterolo in mg/dl, la pressione arteriosa sistolica in mmHg, lo stato di fumatore (fumatore attivo vs mai fumatore o fumatore pregresso), e l'indice di massa corporea. L'identificazione della migliore equazione del Progetto CUORE è stata ottenuta valutando il contributo di fattori di rischio addizionali in termini di miglioramento in capacità predittiva, stimata attraverso la curva ROC (area sotto la curva), rispetto alla probabilità di un

soggetto di avere o non avere un rischio coronarico predetto a dieci anni più elevato. L'algoritmo finale con i relativi coefficienti beta è rappresentato nella tabella sottostante.

### ALGORITMO PROGETTO CUORE

$1 - [S(t)]^{\{ \text{EXP} [\beta_1 \times \text{età} + \beta_2 \times \text{PAS} + \beta_3 \times \text{COL} + \beta_4 \times \text{HDL} + \beta_5 (\text{se FUMATORE}) + \beta_6 (\text{se DIABETICO}) + \beta_7 (\text{se TRATTATO con antipertensivi}) - G(\mu)] \}}$  dove  $S(t)$  è la sopravvivenza a 10 anni valutata al valor medio dei fattori;  $\beta_i$  corrispondono ai coefficienti dei fattori di rischio riportati nella tabella sottostante; e  $G(\mu)$  è la combinazione lineare delle medie dei fattori o delle prevalenze in ogni categoria per i rispettivi coefficienti  $\beta_i$ .

**Tabella 3.** - Coefficienti  $\beta$  ed errori standard (ES) dei fattori di rischio,  $G(\mu)$  e sopravvivenza  $S(t)$  determinanti le funzioni di rischio cardiovascolare a 10 anni distintamente per uomini e donne

		Uomini		Donne	
		$\beta$	ES	$\beta$	ES
Età (anni)	$\beta_1$	0,076	0,006	0,079	0,009
Pressione Arteriosa Sistolica (mmHg)	$\beta_2$	0,013	0,002	0,016	0,003
Colesterolemia Totale (mg/dl)	$\beta_3$	0,006	0,001	0,003	0,001
HDL-Colesterolemia (mg/dl)	$\beta_4$	-0,013	0,003	-0,015	0,004
Fumo di sigaretta	$\beta_5$	0,508	0,084	0,773	0,152
Diabete	$\beta_6$	0,462	0,132	0,339	0,189
Trattamento ipertensione	$\beta_7$	0,490	0,111	0,590	0,132
$G(\mu)$		6,583		6,016	
Sopravvivenza alla linea base, $S(t)$		0,953	0,004	0,989	0,002

Nella sua fase di derivazione il Progetto CUORE è stato confrontato con il Framingham risk score e con il PROCAM rispetto ai quali mostra un livello simile di discriminazione, limita il rischio di sovrastima presente negli altri scores e che risultava presente anche dopo l'adozione di procedure standard di ricalibrazione <sup>(Ferrario et al Int J Epidemiol 2005)</sup>.

**Table 3** Comparison of proportional hazard predictive coefficients in the FHS and those calculated in the CUORE dataset

	FHS		CUORE		
	<i>b</i>	SE	<i>b</i>	SE	Z
<b>Age (years)</b>	0.049	0.005	0.071	0.007	2.56*
<b>Blood pressure</b>					
Normal including optimal (S < 130, D < 85)	Reference		Reference		
High normal (S < 140, D < 90)	0.270	0.151	0.308	0.195	0.15
Stage I hypertension (S < 160, D < 100)	0.513	0.136	0.141	0.176	-1.67
Stage II-IV hypertension (S ≥ 160, D ≥ 100)	0.610	0.154	0.515	0.175	-0.41
<b>Current smoking (%)</b>	0.519	0.104	0.534	0.114	0.10
<b>Diabetes (%)</b>	0.405	0.179	0.495	0.193	0.34
<b>Total cholesterol (mg/dl)</b>					
<200	Reference		Reference		
200-240	0.270	0.127	0.653	0.182	1.73
≥240	0.642	0.134	1.110	0.174	2.13*
<b>HDL-cholesterol (mg/dl)</b>					
<35	0.385	0.120	-0.011	0.195	-1.73
35-60	Reference		Reference		
≥60	-0.580	0.201	-0.525	0.156	0.22

\* 0.01 &lt; P &lt; 0.05.

Rispetto al FRS il range di età considerato nel Progetto CUORE è più ristretto (30-74 anni per il FRS vs 35-69 anni per il Progetto CUORE) e l'outcome valutato più esteso dal momento che include, oltre agli eventi coronarici fatali e non fatali anche gli eventi cerebrovascolari. La durata del follow-up è invece la stessa ed è di dieci anni. La suddivisioni in classi di rischio in rischio basso, intermedio e alto è la stessa. Sono definiti a basso rischio i soggetti con rischio <10% a 10 anni, a rischio intermedio quelli con rischio compreso tra il 10 e il 20% e a rischio elevato i soggetti con rischio superiore al 20%. Di seguito si riporta la tabella sinottica delle variabili incluse nel modello di Framingham.

L'algoritmo che sta alla base del FRS è stato numerose volte modificato. Quello attualmente in uso è in realtà duplice ed è consultabile dal sito <http://www.framinghamheartstudy.org/risk-functions/coronary-heart-disease/hard-10-year-risk.php>. Il primo utilizza uno score ottenuto dalla somma dei punteggi relativi ad ogni variabile categorizzata, separatamente per gli uomini e per le donne.

**Estimate of 10-Year Risk for Men**

Framingham Point Scores	
Age	Points
20 - 34	- 9
35 - 39	- 4
40 - 44	0
45 - 49	3
50 - 54	6
55 - 59	8
60 - 64	10
65 - 69	11
70 - 74	12
75 - 79	13

point by age					
Total Cholesterol	20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
< 160	0	0	0	0	0
160 - 199	4	3	2	1	0
200 - 239	7	5	3	1	0
240 - 279	9	6	4	2	1
≥ 280	11	8	5	3	1
<b>Nonsmoker</b>	0	0	0	0	0
<b>Smoker</b>	8	5	3	1	1

Point Total	10-year risk
< 0	< 1
0	1
1	1
2	1
3	1
4	1
5	2
6	2
7	3
8	4
9	5
10	6
11	8
12	10
13	12
14	16
15	20
16	25
≥ 17	≥ 30

HDL (mg/dL)	Points
≥ 60	- 1
50 - 59	0
40 - 49	1
< 40	2

Systolic BP (mmHg)	if untreated	if treated
< 120	0	0
120 - 129	0	1
130 - 139	1	2
140 - 159	1	2
≥ 160	2	3

**Estimate of 10-Year Risk for Women**

Framingham Point Scores	
Age	Points
20 - 34	- 7
35 - 39	- 3
40 - 44	0
45 - 49	3
50 - 54	6
55 - 59	8
60 - 64	10
65 - 69	12
70 - 74	14
75 - 79	16

point by age					
Total Cholesterol	20 - 39	40 - 49	50 - 59	60 - 69	70 - 79
< 160	0	0	0	0	0
160 - 199	4	3	2	1	1
200 - 239	8	6	4	2	1
240 - 279	11	8	5	3	2
≥ 280	13	10	7	4	2
<b>Nonsmoker</b>	0	0	0	0	0
<b>Smoker</b>	9	7	4	2	1

Point Total	10-year risk
< 9	< 1
9	1
10	1
11	1
12	1
13	2
14	2
15	3
16	4
17	5
18	6
19	8
20	11
21	14
22	17
23	22
24	27
≥ 25	≥ 30

HDL (mg/dL)	Points
≥ 60	- 1
50 - 59	0
40 - 49	1
< 40	2

Systolic BP (mmHg)	if untreated	if treated
< 120	0	0
120 - 129	1	3
130 - 139	2	4
140 - 159	3	5
≥ 160	4	6

Il secondo utilizza il modello di Cox per le stesse variabili considerate, quando possibile, come continue.

HARD CHD FUNCTION					
Outcome: Hard CHD					
Gender	MEN (n=4261)		Gender	WOMEN (n=5182)	
Independent Variable	Cox Parameter Coefficient	Means	Independent Variable	Cox Parameter Coefficient	Means
Ln(AGE)	52.009610	3.8926095	Ln(AGE)	31.764001	3.9213204
Ln(TOTAL)	20.014077	5.3441475	Ln(TOTAL)	22.465206	5.3628984
Ln(HDL CHOL)	-0.905964	3.7731132	Ln(HDL CHOL)	-1.187731	4.0146369
Ln(SBP)	1.305784	4.8618212	Ln(SBP)	2.552905	4.8376494
TRT for HTN (SBP > 120)	0.241549	0.1180474	TRT for HTN (SBP > 120)	0.420251	0.1428020
CURRENT SMOKER	12.096316	0.3356020	CURRENT SMOKER	13.075430	0.3236202
Ln(AGE)*Ln(TOTAL)	-4.605038	20.8111562	Ln(AGE)*Ln(TOTAL)	-5.060998	21.0557746
Ln(AGE)*SMOKER†	-2.843670	1.2890301	Ln(AGE)*SMOKER‡	-2.996945	1.2519882
Ln(AGE)*Ln(AGE)	-2.933230	15.2144965			
Average 10 Year Survival =		0.940200	Average 10 Year Survival =		0.987670

† If Age > 70 then use Ln(70)\*SMOKER

‡ If Age > 78 then use Ln(78)\*SMOKER

NOTE: Age Range = 30 to 79

Dopo l'adozione a livello nazionale del Progetto CUORE, Palmieri e colleghi (Palmieri et al, Europ J Card Prev & Rehab 2011 18(4); 642-649) hanno mostrato come l'utilizzo del punteggio per la stratificazione del rischio cardiovascolare si sia associata nell'8% dei casi ad una riduzione del rischio in quei soggetti (5848/117345) per i quali il punteggio era stato ricalcolato a distanza di tempo suggerendo che la sua applicazione portasse ad un miglioramento degli interventi di prevenzione primaria (miglior controllo della pressione arteriosa, della colesterolemia, riduzione del fumo di sigaretta). Secondo questi dati nelle 117345 persone per le quali il rischio era stato calcolato, il rischio medio per le donne era del 3% e per gli uomini dell'8,3%; il 30% degli uomini ed il 65% delle donne era a rischio > del 3%, il 9,2% degli uomini e lo 0,4% delle donne erano a rischio elevato ( $\geq 20\%$ ), pertanto il 60,8% degli uomini ed il 65,4% delle donne risultavano a rischio intermedio rendendo ulteriormente problematica in questa fascia di rischio la strategia preventiva da adottare e avendo come valutazione di efficacia solo un end-point surrogato (riduzione del rischio secondo il punteggio).

Tuttavia nel corso di questo anno Allan e colleghi (Allan, Circulation. 2013;127:1948-1956) hanno valutato la concordanza di 25 algoritmi per il calcolo del rischio cardiovascolare avvalendosi della creazione di pazienti virtuali ai quali erano stati attribuiti fattori di rischio in diverse fasce di rischio e sui quali

sono stati testati i vari score, incluso quello del Progetto Cuore. Ne è risultato che la concordanza tra coppie di confronto tra score era mediamente del 67% e che l'algoritmo del Progetto Cuore era in assoluto quello con la concordanza più bassa: <50% per i non diabetici e <40% per i diabetici. I motivi per i quali ciò si verifica sono in larga parte ancora da definire.

## **Obiettivo**

- 1) Valutare il livello di concordanza tra l'algoritmo del Progetto Cuore ed il Framingham Risk Score su una popolazione reale (non simulata) a rischio intermedio.

## **Materiali e metodi**

I dati dei pazienti del Progetto CAPRESS (vedi parte seconda) sono stati utilizzati per il calcolo del rischio anche secondo il FRS utilizzando sia il modello con variabili categoriche che il modello di Cox.

## **Analisi statistica**

Per ognuno dei 970 soggetti inclusi nello studio sono stati calcolati i punteggi individuali utilizzando l'algoritmo con modello di Cox per il Progetto CUORE e l'equazione del FRS sia per variabili categoriche che con modello di Cox come riportato nei precedenti paragrafi.

La concordanza tra il Progetto CUORE ed il FRS (modello continuo) è stata valutata tramite statistica Kappa per il confronto fra rischio  $\leq 15\%$  e  $> 15\%$  per entrambi gli algoritmi e tramite la correlazione di Spearman per il confronto tra più classi di rischio ( $\leq 15\%$  e  $> 15\%$  per il Progetto CUORE vs  $< 10$ ;  $10-20$ ;  $> 20$  per il FRS).

Le correlazioni di tutti i punteggi individuali sono state rappresentate graficamente ed è stato calcolato il coefficiente di regressione lineare  $R^2$  ed il coefficiente beta.

## Risultati

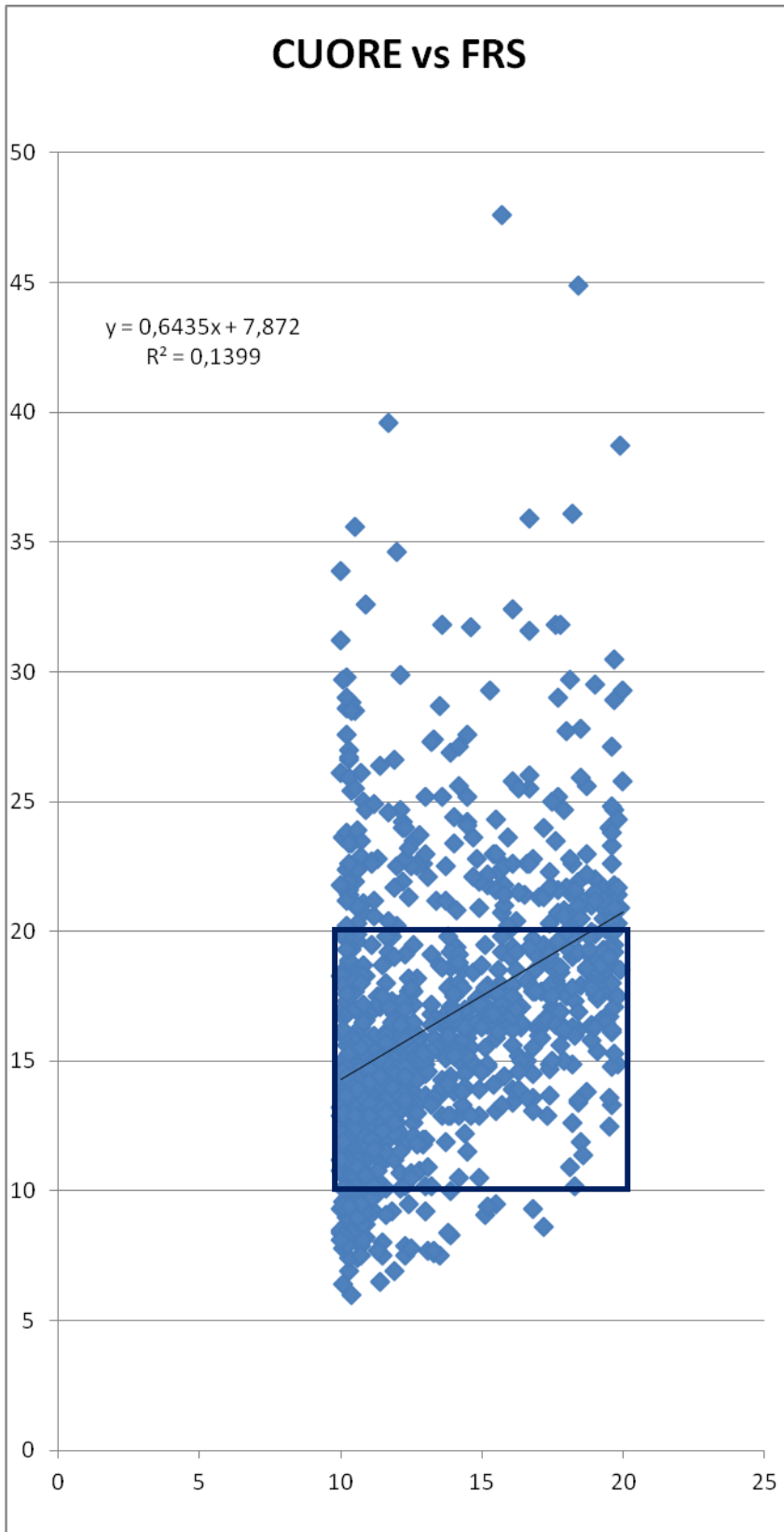
Come già illustrato nei materiali e metodi e nei risultati della parte seconda, tutti i soggetti erano classificati con un punteggio individuale secondo il Progetto CUORE compreso tra il 10 e 20% (rischio intermedio come da criterio di arruolamento). Nella Tabella 3.1 sono rappresentate le frequenze di distribuzione degli stessi soggetti quando è stato applicato il FRS utilizzando il modello con variabili categoriche. Dei 970 soggetti 68 (5,46%) hanno un punteggio <10%, 718 (74,02%) hanno un punteggio compreso tra il 10 e il 20%, 184 (18,96%) hanno un punteggio >20%. Quindi il 25,98% dei soggetti verrebbe riclassificato secondo il FRS in una classe di rischio differente dal rischio intermedio con una tendenza alla riclassificazione verso una classe di rischio superiore.

**Tabella 3.1** Tabella di frequenza FRS utilizzando il modello con variabili categoriche

FRS	Frequenza	Percentuale	Frequenza cumulativa	Percentuale cumulativa
5	2	0,21	2	0,21
6	13	1,34	15	1,55
8	53	5,46	68	7,01
10	46	4,74	114	11,75
11	60	6,19	174	17,94
12	136	14,02	310	31,96
14	39	4,02	349	35,98
16	210	21,65	559	57,63
17	32	3,30	591	60,93
20	195	20,10	786	81,03
22	12	1,24	798	82,27
25	98	10,10	896	92,37
27	3	0,31	899	92,68
>=30	71	7,32	970	100,00

Sul grafico di dispersione in Figura 3.1 sono mostrate le coppie di valori dei 970 soggetti con la rispettiva retta di regressione lineare ed il coefficiente beta. Il quadrato blu sovrainposto ai dati racchiude i valori concordanti secondo i due punteggi. La concordanza tra i due punteggi (FRS calcolato con Cox regression) risulta essere scarsa con un  $R^2$  di 0,14 ed un coefficiente beta di 0,64.

Figura 3.1 rappresentazione grafica dei soggetti classificati secondo il Progetto CUORE ed il FRS



Nelle tabelle di contingenza 3.2 e 3.3 sono riportati gli stessi dati con il rispettivo Coefficiente Kappa (Tabella 3.2) e Correlazione di Spearman.

**Tabella 3.2** Concordanza tra FRS calcolato tramite Cox regression e categorizzato in  $\leq 15$ ;  $> 15$  e Progetto CUORE (arbitrariamente suddiviso in 10-15;  $> 15-20$ )

Frequenza Percentuale	CUORE			
		10-15	$> 15-20$	totale
FRS	$\leq 15$	385 39,69	41 4,23	426 43,92
	$> 15$	288 29,69	256 26,39	544 56,08
totale		673 69,38	297 30,62	970 100

Coefficiente Kappa 0,3522

**Tabella 3.3** Concordanza tra FRS calcolato tramite Cox regression e categorizzato in  $< 10$ ; 10-20;  $> 20$  e Progetto CUORE (arbitrariamente suddiviso in 10-15;  $> 15-20$ )

Frequenza Percentuale	CUORE			
		10-15	$> 15-20$	totale
FRS	$< 10$	67 6,91	5 0,52	72 7,42
	10-20	502 51,75	186 19,17	688 68,92
	$> 20$	104 10,72	106 10,93	210 21,65
totale		673 69,38	297 30,62	970 100

Spearman Correlation 0,3013 (SE 0,0286)

## Discussione

Dal confronto tra i punteggi individuali ottenuti con l'algoritmo del Progetto CUORE ed il FRS emerge una scarsa correlazione tra i due algoritmi, in linea con quanto mostrato da Allan e collaboratori <sup>(Allan, Circulation. 2013;127:1948–1956)</sup> su dati simulati.

I motivi di questa discordanza possono essere numerosi: i due algoritmi sono stati sviluppati a partire da popolazioni diverse e con rischio cardiovascolare diverso, gli outcome considerati non sono completamente sovrapponibili dato che nel Progetto CUORE, oltre agli eventi cardiaci vengono valutati anche quelli cerebrovascolari intesi più genericamente. Le variabili inserite nei due modelli sono le stesse mentre ciò che varia sono i coefficienti beta ed i loro errori standard associati alle varie variabili, in particolare quelli relativi alle variabili età e colesterolemia totale. A questo proposito si sarebbe potuto proporre di utilizzare anche per il Progetto CUORE il modello del Framingham eccetto che per quelle variabili con beta significativamente diverso per le quali il nuovo beta poteva essere ricalcolato sulla base dei valori dei due beta già esistenti. Rispetto ai valori di colesterolo in nessuno dei due algoritmi è specificato se i livelli di colesterolemia totale sono quelli rilevati in corso di terapia ipolipemizzante o in assenza di trattamento, per cui il dato diventa difficilmente interpretabile soprattutto per i pazienti con livelli di colesterolo particolarmente elevati <sup>(Liew. Heart 2011)</sup>.

Dal momento che per il disegno dello studio di questo lavoro è stata considerata solo una fascia di popolazione a rischio intermedio i dati vanno interpretati a partire dal Progetto CUORE verso il FRS e non viceversa; in assenza di un follow-up completo a 10 anni non è inoltre possibile al momento stabilire quale dei due punteggi predica il rischio in modo più preciso. Ciononostante l'elevata discrepanza tra le due classificazioni, dato che l'indicazione sull'adozione dell'una piuttosto che dell'altra non è codificata, pone un problema rilevante dal punto di vista dell'impatto clinico riguardo alle strategie comportamentali, diagnostiche e terapeutiche che il medico si trova a

dover definire per il paziente lasciandolo piuttosto disorientato sullo strumento migliore da utilizzare, in particolare fino a quando non si sia completato il percorso che porta dalla derivazione di un algoritmo alla valutazione del suo impatto clinico e dei costi che ciò comporta<sup>(Laupacis A, JAMA, 1997; Sheridan BMC Health Services Res 2008)</sup>. Inoltre, come si può osservare nella tabella di distribuzione di frequenza dei valori dei punteggi di rischio, vi è una sostanziale differenza nelle prevalenze anche tra rischi contigui che potrebbe essere spiegata dal fatto che, per esempio, sebbene dal punto di vista numerico i valori di pressione possibili siano distribuiti in maniera continua, in realtà nella pratica clinica difficilmente si assegnano valori diversi da quelli approssimati a 0 o a 5 (es: pressione arteriosa 130/80 e non 132/83 mmHg). Questo determina di fatto che anche alcune variabili considerate come continue dallo statistico sono utilizzate come discrete dal clinico. Ancora una volta la collaborazione tra le due competenze si rende necessaria per non incorrere in grossolani errori di metodo.

Nella parte centrale di questa tesi è stata eseguita una validazione esterna del punteggio del Progetto CUORE seppur limitatamente alla fascia a rischio intermedio. Completare questo percorso verso la valutazione dell'impatto clinico e dei costi richiede tempi lunghi e grandi risorse e rende difficile attribuire successi e fallimenti dello score sulla sola base della bontà del modello statistico sottostante sul quale lo score è stato sviluppato e sul quale fino a questo momento è stata puntata la maggior parte dell'attenzione.

Proprio in questa ottica la "perfezione" del modello statistico sul quale poi si sviluppano gli score diventa almeno in parte subordinata alla possibilità di studiare una popolazione che sia rappresentativa piuttosto che alla creazione di un consensus anche clinico sulle variabili da inserire nel modello consapevoli della necessità di dover tralasciare ciò che difficilmente si presta ad una misurazione oggettiva possibilmente costante e riproducibile (chi si sentirebbe di negare che la variabile "grado di felicità/tristezza" ha un impatto rilevante nelle patologie cardiovascolari? Ma quale numero la potrebbe esprimere?), piuttosto che alla promozione di una cultura che porti il medico ad utilizzare un valido strumento di supporto (non obbligatoriamente decisionale!) che lo

aiuti a formulare previsioni basate sui dati oltre che sul solo giudizio clinico. Purtroppo al momento l'adozione dei principali algoritmi per la stratificazione del rischio cardiovascolare non ha ancora portato ad una sostanziale differenza degli interventi (eccetto in alcuni casi ad un aumento di prescrizione di farmaci) né alla modifica degli outcome <sup>(Brindle P Heart 2006)</sup>, forse anche per la ancora limitata diffusione del loro utilizzo. Dalla revisione della letteratura, nel caso specifico della stratificazione del rischio cardiovascolare, l'evidenza dell'efficacia dello screening della popolazione attraverso gli score al fine di identificare i soggetti ad alto rischio è ancora debole. In conclusione gli algoritmi per la stratificazione del rischio sono stati introdotti piuttosto di recente nella pratica clinica con l'intento di razionalizzare, codificare, rendere oggettivo il ragionamento clinico al fine di assegnare, pur partendo da una popolazione generale, ad un singolo soggetto una probabilità di rischio futuro. Formalizzare attraverso un numero la possibilità che qualcosa accada significa fornire uno strumento predittivo ma spesso anche decisionale che porta il medico a compiere decisioni più consapevoli. La strada per lo sviluppo di questo strumento dovrebbe essere il più possibile sinergica in modo da fondere le esigenze e competenze del clinico con quelle dello statistico, prospettando al primo il concetto che anche dei crudi numeri possano ben descrivere la realtà (e quindi utilizzarli) e al secondo che uno strumento perfetto ma lontano dalla possibilità di essere contestualizzato (e compreso) nel quotidiano è destinato ad un inesorabile naufragio.

## Glossario prima parte

*Analisi costo-efficacia*: misura il costo netto dell'erogazione di un servizio e gli esiti ottenuti. Gli esiti sono riferiti a una singola unità di misura

AGREE: Appraisal of Guidelines, REsearch and Evaluation: griglia di valutazione della qualità dei processi di sviluppo e stesura delle linee guida.

*Clinical prediction rule*: combinazione pesata di segni e sintomi utilizzata per calcolare la probabilità di una malattia (*pre test probability*) o di un definito outcome generalmente sfavorevole (*risk stratification*)

CONSORT: COnsolidated Standard Of Reporting Trial: griglia per la valutazione di qualità degli studi randomizzati controllati.

*Decision rule*: procedura formalizzata che utilizzando 3 o più variabili ottenute raccogliendo l'anamnesi, eseguendo l'esame obiettivo o applicando un test diagnostico, quantificando le probabilità di diversi outcome, suggerisce un percorso diagnostico/terapeutico ottimale (*maximized expected utility*)

*I<sup>2</sup> come misura di eterogeneità statistica*: indicatore (misura una proporzione di varianza) di variabilità di esito osservato nell'insieme degli studi considerati per una metanalisi che va al di là della prevedibile variabilità casuale di campionamento.

*Evidence-based medicine* (medicina basata sulle prove di efficacia): impiego coscienzioso, esplicito e giudizioso delle migliori prove disponibili per assumere decisioni riguardanti l'assistenza dei singoli pazienti. La pratica dell'*evidence-based medicine* (EBM) implica l'integrazione della competenza clinica individuale con le migliori prove esterne disponibili, desunte da una ricerca sistematica

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses: griglia delle modalità suggerite di esposizione dei dati sia delle revisioni sistematiche che delle meta-analisi.

*Probabilità post-test*: la probabilità di malattia che si assegna ad un paziente che sia stato sottoposto ad uno o più test diagnostici di nota accuratezza, di cui sia noto l'esito.

*Probabilità pre-test*: la probabilità di malattia che si assegna ad un paziente in base alle condizioni cliniche ed epidemiologiche in cui si presenta all'attenzione del medico.

QUADAS: QUality Assessment of studies of Diagnostic Accuracy included in Systematic reviews: griglia per la valutazione di qualità degli studi di accuratezza diagnostica inclusi nelle revisioni sistematiche.

*Sensibilità*: probabilità di esito positivo di un test diagnostico condizionata allo stato di malattia del paziente. Si può anche valutare relativamente ad un segno o ad un sintomo. Si stima a partire dalla percentuale di malati reclutati in uno studio diagnostico (campione di malati) che risultano positivi al test (veri positivi). Se è molto elevata (>90%) sta ad indicare un test che può risultare utile nella pratica clinica, qualora sia negativo, per escludere la malattia nel paziente valutato (Test SnOut).

*Specificità*: probabilità di esito negativo di un test diagnostico condizionata allo stato di non malattia del paziente. Si può anche valutare relativamente ad un segno o ad un sintomo. Si stima a partire dalla percentuale di non malati reclutati in uno studio diagnostico (campione di non malati) che risultano negativi al test (veri negativi). Se è molto elevata (>90%) sta ad indicare un test che può risultare utile nella pratica clinica, qualora sia positivo, per confermare la malattia nel paziente valutato (Test SpIn).

STARD: Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy: griglia per la valutazione di qualità degli studi di accuratezza diagnostica.

*Tabella di contingenza*: tabella a doppia entrata (2 o più righe x 2 o più colonne) costituisce uno strumento per rappresentare la distribuzione di frequenza congiunta di 2 variabili categoriche o comunque i cui valori siano raggruppati in classi, facilitando l'analisi della relazione fra le stesse. La più utilizzata è la forma 2 x 2 per riferire risultati di studi comparativi di trattamento (trattati vs controlli, esito di tipo dicotomico), di associazione fra esposizione e malattia o fra condizione

prognostica ed esito a distanza di tempo (studio di coorte o studio caso controllo), di studi di accuratezza diagnostica (malati/non malati, positivi/nativi al test).

## Bibliografia

### Prima parte

AGREE Collaboration Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: the AGREE project Qual Saf Health Care (2003)12:18–23

Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW, for the STARD group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. Family Practice (2004) 21: 4–10.

Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in cardiovascular disease: a systematic review Heart (2006) 92: 1752-1759

Ceriani E, Combescure C, Le Gal G, Nendaz M, Perneger T, Bounameaux H, Perrier A, Righini M. Clinical prediction rules for pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost (2010) 8: 957–70.

Donald M. Lloyd-Jones Cardiovascular Risk Prediction : Basic Concepts, Current Status, and Future Directions Circulation (2010) 121:1768-1777

English DR, Burton RC, del Mar CB, Donovan RJ, Ireland PD, Emery G. Evaluation of aid to diagnosis of pigmented skin lesions in general practice: controlled trial randomised by practice. BMJ (2003) 327:3754

Francis M. Fesmire MD, Subcommittee Chair; Committee Co-Chair, Michael D. Brown MD, MSc, James A. Espinosa MD, Richard D. Shih MD, Scott M. Silvers MD, Stephen J. Wolf MD, Wyatt W. Decker MD, Committee Co-Chair Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Suspected Pulmonary Embolism Annals of Emergency Medicine (2011)57: 628-652

Goodacre S, Stevenson M, Wailoo F, Sampson FC, Sutton AJ, Thomas S. How should we diagnose suspected deep-vein thrombosis? Q J Med (2006) 99:377–388

Goodacre S, Sutton AJ and Sampson FC. Meta-Analysis: The Value of Clinical Assessment in the Diagnosis of Deep Venous Thrombosis Ann Intern Med. (2005) 143:129-139.

Hess PE, Agarwal D, Chandra S., Murad MH, Erwin PJ, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG Diagnostic accuracy of the TIMI risk score in patients with chest pain in the emergency department: a meta-analysis CMAJ (2010) 182: 1039-1044

Hess PE, Thiruganasambandamoorthy V, Wells GA, Erwin P, Jaffe AS, Hollander JE, Montori VM, Stiell IG. Diagnostic accuracy of clinical prediction rules to exclude acute coronary syndrome in the emergency department setting: a systematic review CJEM (2008)10:373-82

Hickam DH, Sox HC Jr. Teaching medical students to estimate probability of coronary artery disease. J Gen Intern Med. (1987)2:73-7

Ingui BJ, Rogers MA. Searching for clinical prediction rules in MEDLINE. J Am Med Inform Assoc. (2001) 8:391-7.

Kattan MW Encyclopedia of medical decision making SAGE Reference Publication (2009) Vol1: 299-303

Keogh C; Wallace E; Dillon C; Dimitrov BD; Fahey T. Validation of the CHADS2 clinical prediction rule to predict ischaemic stroke. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost (2011) 106.3

Lenzi T, Tampieri A, Cantarini MC Scores clinici in medicina d'urgenza – CG Edizioni Medico Scientifiche 2010

Laupacis A; Sekar N; Stiell I G Clinical Prediction Rules A Review and Suggested Modifications of Methodological Standards JAMA. (1997) 277:488-494

Longstreth WT Jr, Diehr P, Inui TS.. Prediction of awakening after out-of-hospital cardiac arrest. N Engl J Med. (1983) 9;308:1378-82

Marrie TJ, Lau CY, Wheeler SL, Wong CJ, Vandervoort MK, Feagan BG. A controlled trial of a critical pathway for treatment of community-acquired pneumonia. CAPITAL Study Investigators. Community-Acquired Pneumonia Intervention Trial Assessing Levofloxacin. JAMA. (2000) 283:749-55.

McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. Users' guides to the medical literature: XXII: how to use articles about clinical decision rules. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA (2000) 284:79e84.

Moher D, Schulz KF and Altman D G The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel group randomized trials BMC Medical Research Methodology (2001) 1:2

Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group" Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement PLoS Med (2009) 6: e1000097

Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, et al. Improving the quality of reporting of meta-analysis of randomized controlled trials: The QUOROM statement. Lancet (1994) 354: 1896–1900.

Montgomery AA, Fahey T, Peters TJ, MacIntosh C, Sharp DJ. Evaluation of computer based clinical decision support system and risk chart for management of hypertension in primary care: randomised controlled trial. BMJ (2000) 320:686-90.

Noguchi Y, Matsui K, Imura H, Kiyota M, Fukui T A traditionally administered short course failed to improve medical students' diagnostic performance. A quantitative evaluation of diagnostic thinking.. J Gen Intern Med. (2004) 19:427-32.

Reilly, B. M. and A. T. Evans. "Translating clinical research into clinical practice: impact of using prediction rules to make decisions." Ann.Intern.Med. (2006) 144: 201-09.

Sackett D.L., Straus S.E., Scott Richardson W., Rosenberg W., Brian Haynes R. La medicina basata sulle evidenze scientifiche. Centro scientifico editore (2002)

Serrano LA, Hess EP, Bellolio MF, Murad MH, Montori VM, Erwin PJ, Decker WW. Accuracy and Quality of Clinical Decision Rules for Syncope in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis Ann Emerg Med (2010) 56:362-373

Sherbino J, Keim SM, Davis DP, and the Best Evidence In Emergency Medicine (BEEM) Group\* Clinical decision rule for termination of resuscitation in out-of-hospital cardiac arrest. The Journal of Emergency Medicine (2010) 38:80–86

Stiell IG, Wells GA Methodologic standards for the development of clinical decision rules in emergency medicine. Ann Emerg Med (1999)33:437-447.

Steurer J, Held U, Schmid D, Ruckstuhl J, Bachmann LM. Clinical value of diagnostic instruments for ruling out acute coronary syndrome in patients with chest pain: a systematic review. Emerg Med J (2010) 27: 896-902

Tamariz LJ, Segal JB, Krishnan JA, Bolger DT, Streiff MB, Jenckes MW, Bass EB. Usefulness of Clinical Prediction Rules for the Diagnosis of Venous Thromboembolism: A Systematic Review Am J Med. (2004)117:676–684.

Thomas G McGinn; Gordon H Guyatt; Peter C Wyer; C David Naylor; et al Users' guides to the medical literature: XXII: How to use articles about clinical decision rule JAMA; Jul 5, 2000; 284:79-84

Toll D.B., Janssen K.J.M., Vergouwe Y., Moons K.G.M Validation, updating and impact of clinical prediction rules: A review Journal of Clinical Epidemiology (2008) 61:1085e1094

Van Houwelingen JC and Le Cessie S, Predictive value of statistical models, Statistics in medicine (1990) 9: 1303-1325

Wasson JH, Sox HC, Neff RK, Goldman L. Clinical prediction rules. Applications and methodological standards. NEJM (1985) 313:793e9.

Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. N Engl J Med. (2003) 349:1227-35.

Whiting P , Rutjes AWS, Reitsma JB, Bossuyt PMM and Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews BMC Medical Research Methodology (2003) 3:25

Yoshinori Noguchi, MD, MPH, Kunihiko Matsui, MD, MPH, Hiroshi Imura, MD, MPH, Masatomo Kiyota, MD, Tsuguya Fukui, MD, MPH A Traditionally Administered Short Course Failed to Improve Medical Students' Diagnostic Performance. A Quantitative Evaluation of Diagnostic Thinking J Gen Intern Med (2004)19:427– 43

## Seconda parte

Aguilar-Shea AL, Gallardo-Mayo C, Garrido-Elustondo S, Calvo-Manuel E, Zamorano-Gómez JL. Carotid intima-media thickness as a screening tool in cardiovascular primary prevention. *Eur J Clin Invest*. 2011 May;41(5):521-6. Epub 2010 Dec 14.

Ambrosetti M, Pedretti RF. (2008) Does metabolic syndrome predict silent carotid stenosis in coronary patients? *Intern Emerg Med* 3:81-82

Ankle Brachial Index Collaboration (2008) Ankle Brachial Index Combined With Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis *JAMA* 300:197-208  
Collins GS, Altman DG (2009) An independent external validation and evaluation of QRISK cardiovascular risk prediction: a prospective open cohort study *BMJ* 339:b2584

Arnlov J, Evans JC, Meigs JB, Wang TJ, Fox CS, Levy D, et al (2005) Low-grade albuminuria and incidence of cardiovascular disease events in nonhypertensive and nondiabetic individuals: the Framingham Heart Study *Circulation* 112:969-975

Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L (2010). Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men *Circulation* 121:230-236

Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study *Circulation* 105:310-315

Baldassarre D, Porta B, Camera M, Amato M, Arquati M, Brusoni B, et al (2009) Markers of inflammation, thrombosis and endothelial activation correlate with carotid IMT regression in stable coronary disease after atorvastatin treatment *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 19:481-490

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG, et al (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project *Eur Heart J* 24:987-1003

Cournot M, Taraszkievicz D, Cambou JP, Galinier M, Boccalon H, Hanaire-Broutin H, et al (2009) Additional prognostic value of physical examination, exercise testing, and arterial ultrasonography for coronary risk assessment in primary prevention *Am Heart J* 158:845-851

Desai MY, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Post WS, Budoff MJ, et al (2004) Underlying risk factors incrementally add to the standard risk estimate in detecting subclinical atherosclerosis in low- and intermediate-risk middle-aged asymptomatic individuals *Am Heart J* 148:871-877

Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) (2001) *JAMA* 285:2486-2497

Faiez Zannad, Jean Dallongeville, Robert J Macfadyen, Luis M Ruilope, Lars Wilhelmsen, Guy De Backer, Ian Graham, Matthias Lorenz, Giuseppe Mancia, David A Morrow, Zeljko Reiner and Wolfgang Koenig Prevention of cardiovascular disease guided by total risk estimations- challenges and opportunities for practical implementation: highlights of a CardioVascular Clinical Trialists (CVCT) Workshop of the ESC Working Group on CardioVascular Pharmacology and Drug

Fiscella K, Tancredi D, Franks P (2009) Adding socioeconomic status to Framingham scoring to reduce disparities in coronary risk assessment *Am Heart J* 157:988-994

Gottdiener JS, Reda DJ, Materson BJ, Massie BM, Notargiacomo A, Hamburger RJ, et al (1994). Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents *J Am Coll Cardiol* 24:1492-1498

Greenland P, Smith SC, Jr., Grundy SM (2001) Improving coronary heart disease risk assessment in asymptomatic people: role of traditional risk factors and noninvasive cardiovascular tests *Circulation* 104:1863-1867

Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, Algra A(2008) Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk *Circulation* 117:2875-2883

Hedblad B, Koenig W, Meisinger C, Cauley J, Franco O, Hunink M, Hofman A, Witteman J, Criqui M, Langer R, Hiatt W, Hamman R; Ankle Brachial Index Collaboration. Development and validation of an ankle brachial index risk model for the prediction of cardiovascular events. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Dec 23. [Epub ahead of print]

Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzner NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al (2006) ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Peripheral Arterial Disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report from the American Associations for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (writing committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease)--summary of recommendations *J Vasc Interv Radiol* 17:1383-1397

Ingelsson E, Sullivan LM, Fox CS, Murabito JM, Benjamin EJ, Polak JF, et al (2007) Burden and prognostic importance of subclinical cardiovascular disease in overweight and obese individuals *Circulation* 116:375-384

Kannel WB, Dawber T.R., Kagan A., Revotskie N., Stokes J (1961) Factors of risk in the development of coronary heart disease - six years follow-up experience: the Framingham Study *Ann Intern Med* 55:33-50

Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. (2003) Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease *JAMA* 290:898-904

Law MR, Morris JK, Wald NJ (2009) Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies *BMJ* 338:b1665

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al (2005) Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing

Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology *J Am Soc Echocardiogr*;18:1440-1463

Lloyd-Jones DM (2010) Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions *Circulation* 121:1768-1777

Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ (2006) Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 367:1747-1757

Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M (2007) Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis *Circulation* 115:459-467

Mancia G, De BG, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al (2007) 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J* 28:1462-1536

Michos ED, Vasamreddy CR, Becker DM, Yanek LR, Moy TF, Fishman EK, et al (2005) Women with a low Framingham risk score and a family history of premature coronary heart disease have a high prevalence of subclinical coronary atherosclerosis *Am Heart J* 150:1276-1281

Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Sega R, et al. (2004) [Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto CUORE individual score] *Ann Ist Super Sanita* 40:393-399

Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al (2002) AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee *Circulation* 106:388-391

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syv anne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701 doi:10.1093)

Prati P, Vanuzzo D, Casaroli M, Di CA, De BF, Feruglio GA, et al (1992) Prevalence and determinants of carotid atherosclerosis in a general population *Stroke* 23:1705-1711

Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V, Braun LT, Goff DC, Jr., Havas S, et al (2009) ACCF/AHA 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive

Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research Circulation 120:1296-1336

Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR (2007) Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women: the Reynolds Risk Score JAMA 297:611-619

Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al (2008) Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein N Engl J Med 359:2195-2207

Sciarretta S, Valenti V, Tocci G, Pontremoli R, Rosei EA, Ambrosioni E, et al (2010) Association of renal damage with cardiovascular diseases is independent of individual cardiovascular risk profile in hypertension: data from the Italy - Developing Education and awareness on MicroAlbuminuria in patients with hypertensive Disease study J Hypertens 28:251-258

Sehestedt T, Jeppesen J, Hansen TW, Rasmussen S, Wachtell K, Ibsen H, et al (2009) Which markers of subclinical organ damage to measure in individuals with high normal blood pressure? J Hypertens 27:1165-1171

Scott IA (2009) Evaluating cardiovascular risk assessment for asymptomatic people BMJ; 338:a2844

Simon A, Megnien JL, Chironi G (2010). The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. Arterioscler Thromb Vasc Biol 30:182-185

Smith SC, Jr., Greenland P, Grundy SM (2000) Prevention Conference V : Beyond Secondary Prevention : Identifying the High-Risk Patient for Primary Prevention : Executive Summary Circulation 101:111-116

Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P (1999) Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet 353:1547-1557

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study Lancet 364:937-952

## **Terza parte**

Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer MB, McCormack J, PharmDMethod and Results—Agreement Among Cardiovascular Disease Risk Calculators Circulation. 2013;127:1948–1956.

Assmann G, Cullen P, Schulte H (2002) Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study *Circulation* 105:310-315

Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J.* 1991;121(pt 2):293–298.

Breswick AD, Brindle P, Fahey T, Ebrahim S. Appendix K: A Systematic Review of Risk Scoring Methods and Clinical Decision Aids Used in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease. London, UK: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners; 2008.

Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart.* 2006;92:1752–1759.

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG, et al (2003) Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project *Eur Heart J* 24:987-1003

D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA.* 2001;286:180–187.

Eichler K, Zoller M, Tschudi P, Steurer J. Barriers to apply cardiovascular prediction rules in primary care: a postal survey. *BMC Fam Pract.* 2007;8:1.

Ferrario M, Chiadini P, Chambless LE, Cesana G, Vanuzzo D, Panico S, Segà R, Pilotto L, Palmieri L and Giampaoli S for the CUORE Project Research Group Prediction of coronary events in a low incidence population. Assessing accuracy of the CUORE Cohort Study prediction equation *International Journal of Epidemiology* 2005;34:413–421

Fornasini M, Brotons C, Sellarès J, Martinez M, Galán ML, Sáenz I, da Pena JM. Consequences of using different methods to assess cardiovascular risk in primary care. *Fam Pract.* 2006;23:28–33.

Graham IM, Stewart M, Hertog MG; Cardiovascular Round Table Task Force. Factors impeding the implementation of cardiovascular prevention guidelines: findings from a survey conducted by the European Society of Cardiology. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006;13:839–845.

Jones AF, Walker J, Jewkes C, Game FL, Bartlett WA, Marshall T, Bayly GR. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. *Heart.* 2001;85:37–43.

Kannel WB, Dawber T.R., Kagan A., Revotskie N., Stokes J (1961) Factors of risk in the development of coronary heart disease - six years follow-up experience: the Framingham Study *Ann Intern Med* 55:33-50

Liew SM, Doust J, Glasziou P. Cardiovascular risk scores do not account for the effect of treatment: a review. *Heart.* 2011;97:689–697.

Roalfe AK, Hobbs FD. Comparison of estimates and calculations of risk of coronary heart disease by doctors and nurses using different calculation tools in general practice: cross sectional study. *BMJ.* 2002;324:459–464.

Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Segà R, et al. (2004) [Evaluation of the global cardiovascular absolute risk: the Progetto CUORE individual score] *Ann Ist Super Sanita* 40:393-399

Palmieri L, Rielli R, Demattè L, Donfrancesco C, Ciccarelli P et al. CUORE project, implementation of the 10-year risk score. *Europ J of Cardiovasc Prev & Rehab* 18(4) 642-649 (2011).

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren WM, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syväne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F; Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice; European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European Heart Journal* (2012) 33, 1635–1701 doi:10.1093)

Quaglini S, Stefanelli M, Boiocchi L, Campari F, Cavallini A, Micieli G. Cardiovascular risk calculators: understanding differences and realising economic implications. *Int J Med Inform.* 2005;74:191–199.

Reynolds TM, Twomey P, Wierzbicki AS. Accuracy of cardiovascular risk estimation for primary prevention in patients without diabetes. *J Cardiovasc Risk.* 2002;9:183–190.

Sheridan SL, Viera AJ, Krantz MJ, Ice CL, Steinman LE, Peters KE, Kopin LA, Lungelow D; Cardiovascular Health Intervention Research and Translation Network Work Group on Global Coronary Heart Disease Risk. The effect of giving global coronary risk information to adults: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2010;170:230–239.

Sheridan SL, Crespo E. Does the routine use of global coronary heart disease risk scores translate into clinical benefits or harms? A systematic review of the literature. *BMC Health Services Research.* 2008;8:60.

Siontis GC, Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP. Comparisons of established risk prediction models for cardiovascular disease: systematic review. *BMJ.* 2012;344:e3318.

Sposito AC, Ramires JA, Jukema JW, Molina JC, da Silva PM, Ghadanfar MM, Wilson PW. Physicians' attitudes and adherence to use of risk scores for primary prevention of cardiovascular disease: cross-sectional survey in three world regions. *Curr Med Res Opin.* 2009;25:1171–1178.

Wilson P.W.F., D'Agostino R.B, Levy D; Belanger A.M, Silbershatz, Kannel WB. Prediction of Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories *Circulation.* 1998;97:1837-1847.

Yikona JI, Wallis EJ, Ramsay LE, Jackson PR. Coronary and cardiovascular risk estimation in uncomplicated mild hypertension: a comparison of risk assessment methods. *J Hypertens.* 2002;20:2173–2182.

## Link utili

Progetto CUORE

Giampaoli S. et al. PROGETTO CUORE Individual Risk Score [Internet]. Italy: National Institute of Health; 1998 [updated 2008 September 29; cited 2012 May 11]. Available from: [http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio\\_en.asp](http://www.cuore.iss.it/sopra/calc-rischio_en.asp)

Framingham Heart Study (CHD)

Wilson PW, *et al.* Prediction of Coronary Heart Disease using Risk Factor Categories. US: The Framingham Heart Study; 1998[updated 2012 April 23; cited 2012 May 11]. Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/coronary.html>

Framingham Heart Study (CVD)

D'Agostino RB. et al. A General Cardiovascular Risk Profile for Use in Primary Care: The Framingham Heart Study [Internet]. US: The Framingham Heart Study; 2008 [updated 2012 April 23; cited 2012 May 11]. Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/gencardio.html>

American Heart Association CVD Risk

D'Agostino RB. et al. CVD Risk for men and women[Paper]. US: Framingham Heart Study. *circulation*. 2008; 117:743-53. Available from: <http://circ.ahajournals.org/content/117/6/743.full>