

Gli speciali di Pillole.org

www.pillole.org



**COME AGIRE SUI FATTORI DI RISCHIO CVD ?
analisi di diversi modelli operativi**

Al essandr o Bat t aggia



INDICE

1- Il management del rischio cardiovascolare

- A) strategia di popolazione (Population based)
- B) Strategia Patient based focalizzata su un fattore di rischio
- C) Strategia Patient based focalizzata sul profilo di rischio complessivo

2- Punti deboli della strategia Population Based

- A) Distribuzione non uniforme del rischio
- B) Limiti operativi degli interventi di popolazione

3- Punti deboli della strategia Single Risk Factor Based

- A) L'esposizione ad un fattore è poco predittiva del rischio complessivo
- B) Scarsa efficacia di questi interventi

4) Strategia High Baseline Risk based

- A) Efficacy
- B) Effectiveness

5) Conclusioni

1) IL MANAGEMENT DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE

Le strategie rivolte alla correzione dei fattori di rischio per una malattia all' interno di una popolazione sono fondamentalmente tre [1,3]:

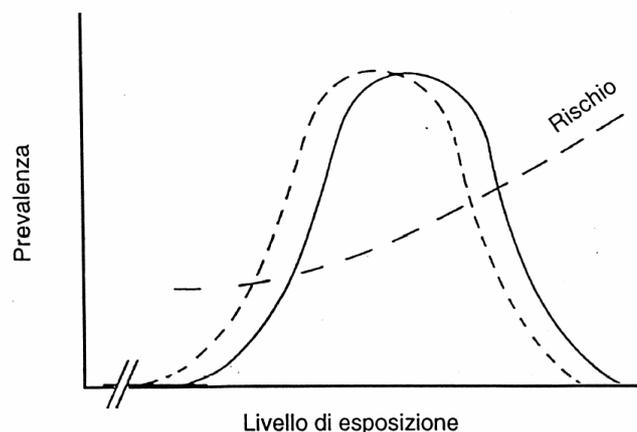
- a) Strategie rivolte a tutta la popolazione (indipendentemente dall' esposizione individuale a fattori di rischio)
- b) Strategie rivolte a soggetti caratterizzati da alti livelli di un singolo fattore di rischio
- c) Strategie rivolte a soggetti caratterizzati da alti livelli di rischio complessivo (vale a dire da un mix di diversi livelli di esposizione a diversi fattori di rischio)

Tabella 1 - Management dei fattori di rischio		
Strategia		Intervento
"Population based"		agire su tutti i soggetti indipendentemente dai livelli di esposizione al fattore di rischio
"Patient based"	"Single risk factor strategy"	agire solo sui soggetti caratterizzati da alti livelli di esposizione ad un determinato fattore di rischio
	" High baseline risk strategy"	agire solo sui soggetti caratterizzati da un mix di esposizione a diversi fattori di rischio comportante alti livelli di rischio complessivo basale

A) Strategia di popolazione

La figura 1 riassume il concetto sottolineato dall' epidemiologo Geoffrey Rose [2] come assioma fondamentale della medicina preventiva: un gran numero di persone esposte ad un piccolo rischio genera molti più casi di malattia di quanto faccia un numero minimo di persone esposte ad un grande rischio. La curva gaussiana non tratteggiata esprime la distribuzione di un fattore di rischio nella popolazione generale (i livelli di esposizione sono in ascissa): la maggior parte dei soggetti è esposta a livelli medi di rischio e solo una piccola parte ad alti livelli. Implementando una strategia di popolazione, vale a dire implementando interventi rivolti a ridurre l' esposizione in tutti i soggetti della popolazione si ottiene la distribuzione identificata dalla gaussiana tratteggiata. Rose sosteneva fortemente questa strategia in quanto la conseguenza in termini di salute pubblica ottenuta attraverso questi interventi è rappresentata da una cospicua riduzione del numero di casi di malattia. Quando molte persone hanno un piccolo beneficio il beneficio totale in altri termini può essere grande.

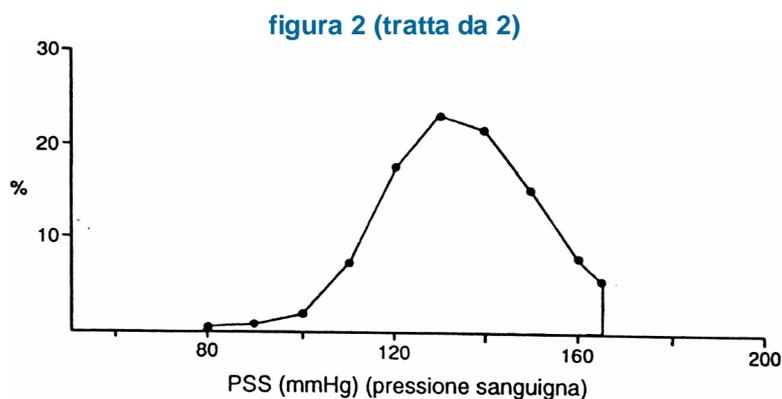
figura 1 (tratta da 2)



B) Strategia rivolta a pazienti caratterizzati da alti livelli di esposizione ad un singolo fattore di rischio

La figura 2 esemplifica una modalità diversa di intervento, vale a dire implementare interventi preventivi su una minoranza di soggetti caratterizzati da alti livelli di un singolo fattore di rischio.

Gli 'alti livelli' sono definiti da un cut off predeterminato associato statisticamente ad un elevato livello di rischio [2].



C) Strategia rivolta a pazienti caratterizzati da un alto livello di rischio complessivo

In questo caso la strategia prevede l'individuazione preliminare dei pazienti caratterizzati da elevati livelli basali di rischio. Uno stesso livello di rischio basale può essere associato in diversi soggetti a diversi mix di esposizione a multipli fattori di rischio. Questa strategia è stata abbracciata per esempio dalle Linee Guida Neozelandesi [9] e dalle nuove Linee Guida inglesi [10].

2) PUNTI DEBOLI DELLA STRATEGIA 'POPULATION BASED'

A) La distribuzione del rischio cardiovascolare nella popolazione non è uniforme

Lo stesso Rose, in un altro famoso assioma, dichiarava che "ogni decisione politica sul controllo dei fattori di rischio deve essere fondata su una misura dei livelli assoluti di rischio" [2]. Sono oggi a disposizione potenti strumenti per quantificare questi livelli di rischio [1,3].

La distribuzione del rischio cardiovascolare entro l'ambito delle popolazioni non è omogenea, e ciò si riflette grandemente sul contributo offerto da singoli strati di popolazione alla mortalità e morbilità cardiovascolare.

Manuel & coll per esempio hanno calcolato che il 35% delle morti cardiovascolari interessano nella popolazione canadese il 4% di individui già affetti da malattie cardiovascolari sintomatiche [1].

Un altro studio ha dimostrato che in assenza di trattamento la mortalità dei pazienti che hanno già subito un infarto o una trombosi cerebrale corrisponde al 5% all'anno e che circa metà dei decessi cardiovascolari interessa questi individui [8].

Anche lo stesso Rose aveva rilevato una distribuzione non uniforme del rischio di morte cardiovascolare attribuendo il 41% dei decessi riscontrati entro la popolazione a al 16% dei maschi tra 40-59 anni che risultava affetto da preesistenti malattie ischemiche [4]. Tuttavia nella sua difesa delle strategie "Population based" [2] aveva paragonato quest'ultimo approccio con l'approccio "Patient based" rivolto al controllo di singoli fattori di rischio [3], essendo il livello di un singolo fattore di rischio una proxy molto debole del rischio vascolare complessivo [4,5].

Anche studi che hanno correlato variazioni di mortalità cardiovascolare al grado di controllo dei fattori di rischio hanno confermato che una piccola parte della popolazione a rischio è responsabile di una notevole proporzione dei decessi [6,7].

B) Interventi diversi dai trattamenti farmacologici non possono produrre ulteriori vantaggi

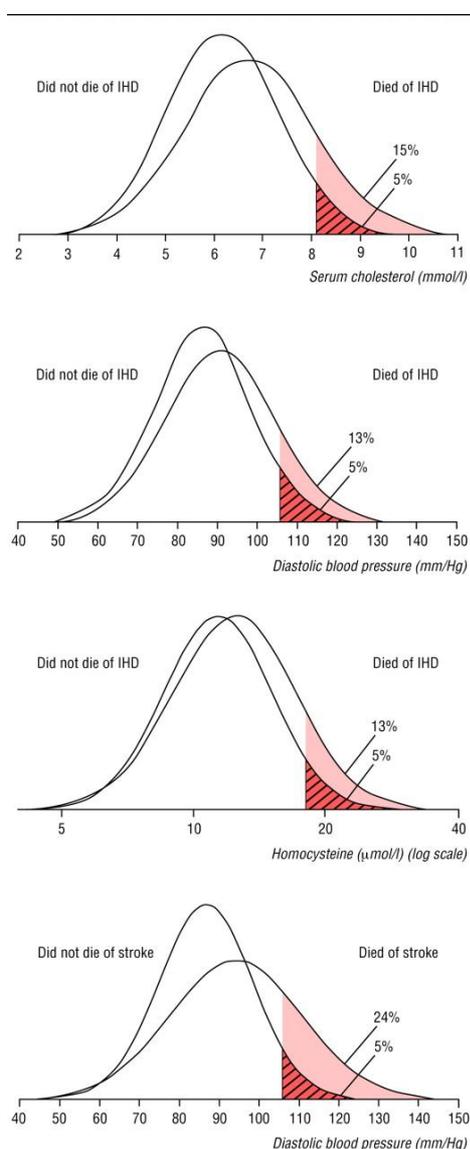
Quando Rose ipotizzò che una strategia di popolazione per la prevenzione della malattia coronarica sarebbe stata più efficace rispetto all'intervento sul singolo fattore di rischio predominante, probabilmente non sbagliava. Ne sono convinti Rod Jackson et al, che commentano lo studio di Manuel [1] in un editoriale pubblicato sullo stesso numero della rivista [3]. Ai tempi di Rose non erano infatti disponibili farmaci efficaci per ridurre la colesterolemia e le strategie di popolazione basate su interventi non farmacologici incidevano

sui valori medi del colesterolo totale molto di più di quanto non riescano a fare oggi. Nella popolazione statunitense, per esempio, tra il 1976-1980 e il 1988-94 il valore medio del colesterolo plasmatico crollò del 5%. Ai nostri giorni, invece, le strategie per migliorare lo stato nutrizionale hanno ormai raggiunto il loro apice, come dimostra la mancanza di un'ulteriore riduzione dell'iperlipidemia nell'ultimo decennio [3]. Manuel ritiene pertanto utopistico sperare di ottenere in una strategia di popolazione un abbassamento dei livelli di colesterolo pari al 10% rispetto ai livelli basali, come da alcuni proposto [11].

3) PUNTI DEBOLI DELLA STRATEGIA 'SINGLE RISK FACTOR BASED'

A) Alti livelli di esposizione a un singolo fattore di rischio sono poco predittivi del livello di rischio complessivo

Ciò veniva affermato dallo stesso Rose [2] quando affermava che il controllo globale di una malattia associato a questo tipo di intervento potrebbe essere spiacevolmente piccolo [1].



Nella figura 3 sono illustrate le distribuzioni dei singoli fattori di rischio cardiovascolare in un gruppo di maschi morti successivamente per coronaropatia o per stroke e in un altro gruppo di maschi non deceduti appartenenti alla stessa popolazione. Le distribuzioni gaussiane sono state estratte da una coorte di 22000 maschi seguiti prospetticamente per 10 anni (BUPA Study [5]). La figura dimostra una larga sovrapposizione dei livelli di esposizione a un singolo fattore di rischio nei pazienti che hanno subito e che rispettivamente

non hanno subito l' evento. Quantificando come 'livello estremo di esposizione ad un determinato fattore di rischio il valore in ascissa che identifica nella distribuzione gaussiana l' area corrispondente al 5% dei soggetti posizionati nella coda di destra si osserva che questi livelli identificano solo il 13-15% dei decessi per infarto e solo il 25% dei decessi per stroke osservati nei dieci anni di follow-up del BUPA study.

b) Questi interventi sono di modesta efficacia

Tabella 2 - Efficacia della 'polipillola'				
Fattore di rischio	Intervento	Efficacia	RRR (95% CI)	
			CHD	Stroke
LDL colesterolo	Statine (atorvastatina 10 mg/die oppure simvastatina 40 mg/die oppure lovastatina 40 mg/die al mattino o 80 mg/die alla sera	1.8 mmol/l (70 mg/dl) reduction in LDL cholesterol	0.61 (0.51 - 0.71)	0.17 (0.9 -0.25)
Pressione arteriosa	tre classi di farmaci a metà dose standard	11 mm Hg diastolica	0.46 (0.39 - 0.53)	0.63 (0.55 -0.70)
Omocisteinemia	Acido folico (0.8 mg/die	3 µmol/l	0.16 (0.11 -0.20)	0.24 (0.15 -0. 33)
Aggregabilità piastrinica	Aspirina (75 mg/die)	non quantificabile	0.32 (0.23 -0.40)	0.16 (0.7 -0. 25)
Effetto combinato	Tutti		0.88 (0.84 - 0.91)	0.80 (0.71 - 0.87)

Wald e Law, nel famoso articolo sulla 'polipillola' pubblicato del BMJ nel 2003 avevano calcolato in base a dati estratti dalla letteratura il contributo di singoli interventi esercitati su quattro fattori di rischio alla riduzione complessiva del rischio cardiovascolare [1]. In una precedente revisione della letteratura gli autori avevano dimostrato che gli interventi rivolti a 'correggere' i singoli fattori di rischio riducendo l' esposizione al di sotto di un determinato livello 'soglia' risultano scarsamente efficaci perché influenzano poco il profilo di rischio complessivo [14]. In questa ottica il principale obiettivo di una programma rivolto a ridurre il rischio cardiovascolare dovrebbe essere ispirato dalla filosofia di 'ridurre' l' esposizione ai singoli fattori di rischio ai valori più bassi possibili più che a 'ridurre' l' esposizione al di sotto di un determinato effetto soglia [14].

Tabella 3 - esempio di 4 gradi diversi di controllo dei fattori di rischio attraverso gli interventi della tabella 2				
	RR per CHD a vari livelli di controllo combinato dei singoli fattori di rischio			
LDL colesterolo	0,39	0,39	0,39	0,39
Pressione arteriosa	0,54	0,54	0,54	-
Omocisteinemia	0,84	0,84	-	-
Aggregabilità piastrinica	0,68	-	-	-
Effetto combinato	0,12	0,17	0,21	0,39

Ad esempio le stime puntuali di RRR illustrate dalla tabella 2 corrispondono ad un Rischio relativo di CHD ($RR = 1 - RRR$) pari a 0.39 per gli interventi sul colesterolo; a 0.54 per gli interventi sulla pressione; a 0.84 per gli interventi sulla omocisteinemia; a 0.68 per gli interventi sulle piastrine.

Il RR complessivo corrisponde a $0.39 \times 0.54 \times 0.84 \times 0.68 = 0.12$

la RRR complessiva corrisponde a $(1 - 0.12 = 0.879)$

Per gli stessi interventi il RR di stroke corrisponde a 0.83 per gli interventi sul colesterolo; a 0.37 per gli interventi sulla pressione; a 0.76 per gli interventi sulla omocisteinemia; a 0.84 per gli interventi sulle piastrine

Il RR complessivo corrisponde a $0.83 \times 0.37 \times 0.76 \times 0.84 = 0.196$

la RRR complessiva corrisponde a $(1 - 0.196 = 0.80)$

La tabella 3 esemplifica in quattro scenari il livello di correzione dei 4 fattori di rischio.

4) LA STRATEGIA "HIGH BASELINE RISK BASED"

A) Punto di forza: l'efficacy

Il recente studio di Manuel & coll ha dimostrato che una strategia 'Patient based' rivolta a trattare solo i soggetti caratterizzati da profili di rischio basale elevati risulta essere un'opzione sette volte più efficace rispetto alla strategia 'Population based' e due volte più efficace rispetto alla strategia 'Patient based' rivolta a trattare i singoli fattori di rischio (tabella 4) [1].

Tabella 4 - Efficacia ed efficienza delle tre diverse strategie nella popolazione canadese di età compresa tra 20 e 74 anni*								
Strategia	Numero di soggetti da trattare per ciascuna delle tre strategie (tra parentesi: percentuale della popolazione generale trattata)	Stratificazione della popolazione generale in 4 categorie di rischio (tra parentesi: percentuale di soggetti trattati all'interno di ogni categoria)				numero di morti evitate per ogni strategia		
		<0.1%	0.1-0.99%	1-10%	>10%	In 10 anni	ogni 100 000 soggetti	
Population Based (Rose)	12 300 000 (100)	55.1 (100.0)	20.2 (100.0)	20.4 (100.0)	4.4 (100.0)	5 160	42	
Patient based	Single risk factor strategy	1 370 000 (11.1)	4.0 (0.8)	27.4 (15.1)	54.0 (29.5)	4.7 (37.5)	15 500	125
	High baseline risk strategy	1 590 000 (12.9)	0.1 (0.0)	2.2 (1.4)	64.0 (40.5)	33.8 (100.0)	35 800	290

* i calcoli sono stati eseguiti presupponendo

a) un abbassamento dei livelli di colesterolemia pari al 2% per la strategia Population based

b) un controllo dei fattori di rischio pari al 100% per le due strategie Patient based

La strategia 'Population based' risulta essere la meno efficace delle tre (42 morti evitate ogni 100.000 soggetti) e la meno efficiente (deve essere applicata a 12.300.000 persone ossia al 100% della popolazione). La strategia 'Patient based - High baseline Risk based' risulta essere la più efficace (290 morti evitate ogni 100.000 soggetti) delle tre ma è leggermente meno efficiente della strategia 'Patient based - Single Risk Factor based' (interessa il 12.9 % della popolazione canadese contro l' 11.1% dell' altra strategia 'Patient based').

B) Punto di debolezza: l'effectiveness

Per poter formulare decisioni allocative in un programma di prevenzione è estremamente importante prevedere i limiti applicativi degli interventi implementati. I calcoli di Manuel & coll [1] sono infatti basati su livelli di effectiveness pari al 100%. Gli stessi autori ammettono che il livello di compliance dei pazienti trattati varia molto da una popolazione e l'altra ed è molto difficile da prevedere [12, 13, 14].

5) CONCLUSIONI

E' evidente che nella pratica clinica di fronte ad un paziente da trattare in entrambi i casi il medico non potrebbe sottrarsi all' obbligo deontologico di indagare sulla presenza o meno di altri fattori di rischio; l'impegno di risorse professionali si gioca tutto su queste azioni.

Il lavoro di Manuel [1] ha dimostrato che un intervento ' Single risk factor based' contro l' ipercolesterolemia comporta il prezzo di trattare inutilmente (per l' esistenza di un basso profilo di rischio basale) almeno il 47% dei pazienti sottoposti a questo approccio , ossia quelli caratterizzati da un rischio cardiovascolare inferiore al 10 % in dieci anni (tabella 4).

La strategia preventiva "High-Baseline Risk based" nel modello illustrato da Manuel ha dimostrato di essere decisamente più efficace della strategia "Single Risk Factor Based" , con 290 vs 125 morti evitate ogni 100.000 soggetti sottoposti all' intervento.

I vantaggi di una prevenzione "High-Baseline Risk based" sono inoltre avvalorati

a) dalla sicurezza che i pazienti trattati apparterranno nel 100% dei casi allo strato di rischio cardiovascolare più pericoloso

b) dalla necessità di dover sottoporre a screening un numero di soggetti infinitamente più basso rispetto a quello richiesto dall' opzione " Population based".

In più non vi è motivo di credere che i problemi di implementazione collegati alla strategia "High-Baseline Risk based" possano essere significativamente diversi da quelli associati ad una strategia "Single Risk Factor Based".

In base a queste considerazioni la strategia "High-Baseline Risk based" rappresenta l'opzione preventiva più conveniente per il setting delle cure primarie.

BIBLIOGRAFIA

[1] Manuel DG et al

Revisiting Rose: strategies for reducing coronary heart disease
BMJ 2006 332:659

[2] Rose GA

The strategy of preventive medicine
Oxford: Oxford University Press, 1992
Versione in italiano: Le strategie della medicina preventiva
Il Pensiero Scientifico Editore ristampa 2001
ISBN 88-490-0047-2

[3] Jackson R et al

Preventing coronary heart disease
BMJ 2006 332:617

[4] Rose G

Sick individuals and sick populations
Int J Epidemiol 1985 14:32

[5] Wald NJ

A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%
BMJ 2003 326:1419

[6] Hunink M, et al.

The recent decline in mortality from CHD, 1980-1990.
JAMA 1997;277:535-42.

[7] Unal B, et al

Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1980-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention.
BMJ 2005;331:614-7

[8] Law MR et al

The underlying risk of death after myocardial infarction in the absence of treatment
Arch Intern Med 2002 162:2405

[9] New Zealand Guidelines Group.

Assessment and management of cardiovascular risk. Wellington: NZGG, 2003.
www.nzgg.org.nz/guidelines/0035/CVD_Risk_Full.pdfwww.nzgg.org.nz (accessed 29 June 2004).

[10] Wood D, et al.

JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005;91: 1-52.

- [11] Emberson J et al.
Evaluating the impact of population and High-risk strategies for the primary prevention of cardiovascular disease
Eur Heart J 2004;25: 484-91
- [12] Mantel-Teeuwisse AK, et al.
Long term persistence with statin treatment in daily medical practice.
Heart 2004;90: 1065-6.
- [13] Heidenreich PA.
Patient adherence: the next frontier in quality improvement.
Am J Med 2004;117: 130-2.
- [14] Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV.
Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes.
JAMA 2002;288: 462-7.
- [15] Rembold CM
Papers Number needed to screen: development of a statistic for disease screening
BMJ 1998;317:307-312 (1 August)
- [16] Sackett DL, Straus SE , Richardson ES, Rosenberg W, Haynes R
Evidence-Based Medicine - How to Practice and Teach EBM
Churchill Livingstone 2001 ISBN 0 443 06240 4
- [17] Bastarolo D, Battaglia A et al per il "Gruppo collaborativo Progetto Verona"
Indagine per la valutazione del profilo di rischio cardiovascolare nella popolazione di soggetti assistibili
affidenti a MMG nell'area della ASL 20 – Verona
Ital Heart J Suppl 2005; 6(6) 382-387
- [18] A Battaglia, L Battaglia, S Berardi, A Longobardi, I Fracasso, G Motta, G Rigon, M Sarti, A Vaona
Capitolo <Linee Guida per la prevenzione cardiovascolare> nel libro <Prevenzione Cardiovascolare in
Medicina Generale> Hippocrates - Milano- 2005 ISBN 88-89297-14-X
- [18] Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (formerly the Reviewers' Handbook)
www.cochrane.dk/cochrane/handbook/appendices/appendix_8b_calculating_the_number_needed_to_treat.htm - 16k -
- [19] Blood Pressure Lowering Treatment trialist Collaboration
Effects of different blood-pressure lowering regimens on major cardiovascular events: results of
prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003 362:1527
- [20] Psaty BM et al
Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first line agents
A network meta-analysis
JAMA 2003 289:2534
- [21] Cochrane Library
DARE abstract 2003839
- [22] <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=guidelines.completed>

