

MACRO E MICROEPIDEMIOLOGIA PREVENTIVA CARDIOVASCOLARE

Luigi Tavazzi *

L'epidemiologia cardiovascolare in Europa sta mutando ma resta un problema di salute pubblica fondamentale, più acuto nei paesi dell'Est europeo. La prevenzione si basa sull'uso di strumenti diversi, incluse le carte del rischio, che dovrebbero venire incorporate attraverso processi che verifichino l'uso concreto e l'impatto che determinano sulla salute dei cittadini. Esistono problemi aperti di larga portata sulle indicazioni appropriate di farmaci e devices e sulle loro compatibilità economiche in un sistema a risorse finite che devono essere affrontati insieme da medici e amministratori in un confronto dinamico e prospettico teso a usare con il massimo beneficio le risorse disponibili.

Parole chiave: epidemiologia, epidemiologia cardiovascolare, cardiopatia ischemica, defibrillatore

Dopo che nella prima metà di questo secolo la mortalità per malattie cardiovascolari (CV) è aumentata in modo esponenziale nel mondo occidentale, nella seconda metà l'andamento si è invertito (1). Si calcola che per metà questo successo sia imputabile alla nuova terapie, per metà alle strategie preventive. Nonostante ciò, e in parte a causa della maggiore efficacia terapeutica che prolunga anziché eradicare la malattia aterosclerotica, la prevalenza di malattie CV tende ad aumentare.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha comunicato, nel 2004, che nel pianeta la mortalità CV si attesta al 49% della mortalità totale, a fronte di una mortalità per neoplasie che è del 18.7%. Bisogna considerare inoltre che nel mondo sottosviluppato il processo di espansione della patologia CV - legato al miglioramento delle condizioni igieniche e alimentari che riducono la mortalità infan-

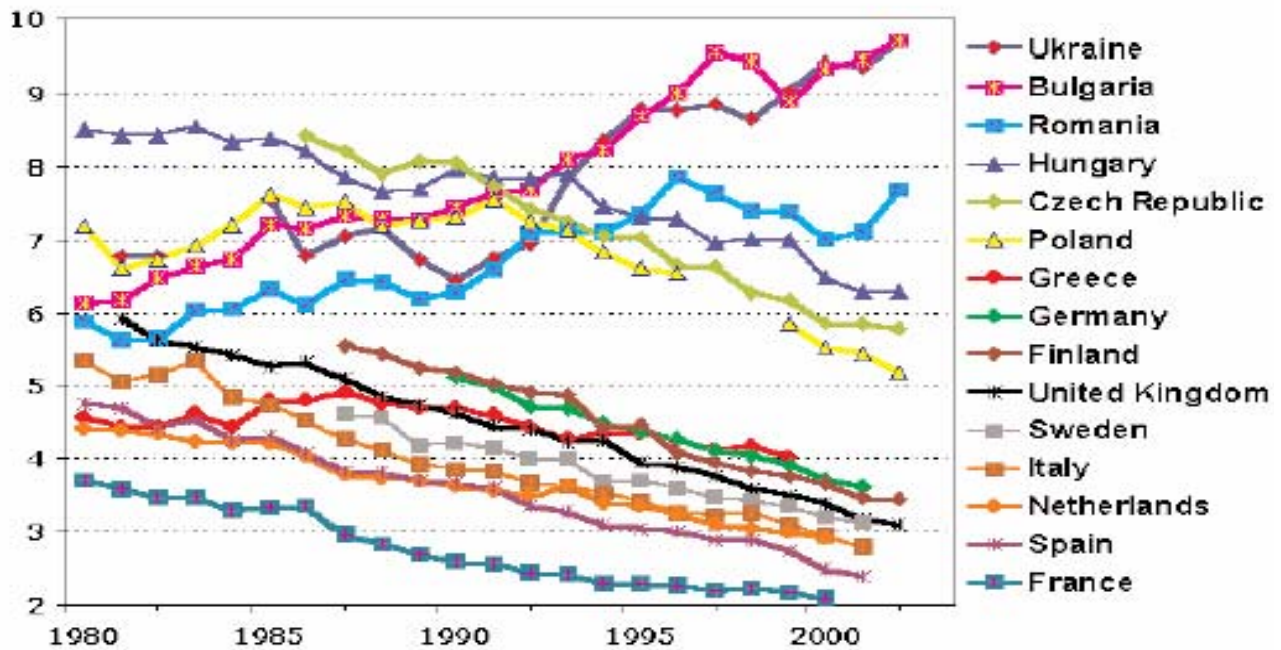
tile e alcune malattie in particolare le malattie infettive e gastroenteriche, alla assunzione di comportamenti voluttuari (fumo, alcol, alimentazione eccessiva e/o sbilanciata) e a stili di vita non salutari (inattività, stress) - è nella fase iniziale e si esprimerà esplosivamente nelle prossime decadi. Da qui le previsioni pessimistiche dell'OMS per il prossimo futuro: la cardiopatia ischemica, prima causa di morte e quinta causa di invalidità nel mondo nel 1990, viene prospettata come prima causa sia di morte che di invalidità nel 2020.

L'epidemiologia delle patologie e delle terapie cardiovascolari in Europa

Sull'Europa dei 25 paesi abbiamo informazioni incomplete, le abbiamo più precise sull'Europa dei 15. La Fig. 1 mostra i dati di mortalità CV registrati in questi paesi nelle ultime due decadi (3).

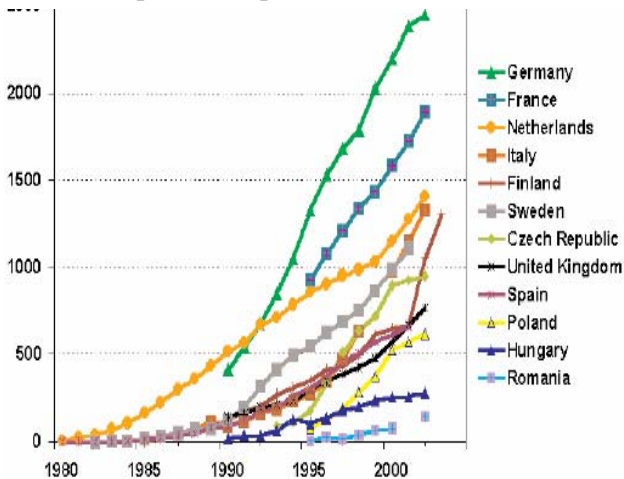
* Direttore Dipartimento di Cardiologia Policlinico San Matteo, Pavia

Fig. 1 - Mortalità cardiovascolare standardizzata per sesso e età per 1.000 abitanti (3)



Le differenze complessive quantitative e di trend tra paesi dell'Europa occidentale e i paesi dell'Europa orientale sono talmente evidenti che non richiedono commenti. In alcuni paesi "intermedi", come l'Ungheria e la Polonia, i valori di mortalità restano alti ma il trend è verso una riduzione. Pressoché speculari sono le frequenze d'uso di procedure terapeutiche e di prevenzione secondaria come la rivascolarizzazione coronarica, chirurgica o interventistica. La Fig. 2 riporta i dati procedurali nei 15 paesi della UE nello stesso segmento temporale.

Fig. 2 - Trend temporale d'uso di procedure percutanee di rivascolarizzazione coronarica (numero annuale di procedure per milione di abitanti) (3)

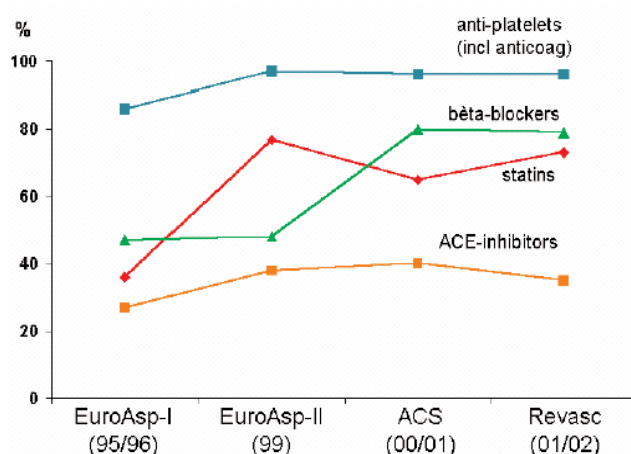


In molti paesi mancano dati per gli anni 1980-90 (il che è di per sé significativo), poi il trend è di incremento ovunque. E' la ripidità ascensionale delle curve che marca le differenze tra paese e paese. Benché le indicazioni cliniche per l'uso più appropriato dell'interventistica coronarica restino in parte indeterminate e vi sia una prevalenza certa della practice-based sulla evidence-based medicine, non c'è dubbio che l'interventistica coronarica è un passo avanti importante nel controllo della progressione della patologia coronarica e della evoluzione clinica delle sindromi ischemiche acute; è quindi un parametro di misura della efficienza di un sistema sanitario in area cardiovascolare.

La Fig. 3 riporta l'uso dei farmaci impiegati in prevenzione secondaria osservati in alcune surveys condotte negli ultimi anni nei paesi europei dalla Società Europea di Cardiologia. Dà una misura della incorporazione delle linee guida sulla prevenzione secondaria a livello continentale. Secondo molti commentatori autorevoli l'applicazione delle raccomandazioni non è ottimale. Un aspetto che non sembra ancora chiaro, in parti-

colare nelle associazioni farmacologiche, è l'esistenza di due distinte categorie di farmaci per la cardiopatia ischemica cronica, una costituita dai farmaci antianginosi/antischemici, come i nitrati, i Ca antagonisti, i betabloccanti, l'altra dai farmaci antiaterosclerotici/antitrombotici come le statine, gli ACE-inibitori e gli antiaggreganti piastrinici. I primi riducono i sintomi e il burden ischemico, i secondi controllano la progressione della coronaropatia e prevencono, nella misura in cui sono efficaci, gli eventi cardiovascolari. I primi sono finalizzati prevalentemente a migliorare la qualità della vita, i secondi a prolungarla. I betabloccanti dovrebbero essere dotati di entrambe le proprietà (almeno negli ipertesi e nei postinfartuati nei quali sono stati testati in trials di morbilità-mortalità). Nell'uso delle classi di farmaci riportate nella Fig. 3 non è agevole riconoscere questo razionale.

Fig. 3 - Evoluzione dell'uso di farmaci di prevenzione secondaria in Europa in base ai dati raccolti in varie EuroHeart Surveys della Società Europea di Cardiologia (EUROASPIRE I e II, Survey on Acute Coronary Syndrome [ACS] e Survey on Coronary revascularization [Revasc]) (3)



Il rischio globale e le carte del rischio

Nonostante la crescente complessità delle conoscenze sulla eziopatogenesi della aterosclerosi, strutturate in alcuni recenti documenti autorevoli, l'OSM ha ribadito, nel 2004, che i principali fattori di rischio CV, controllando i quali l'epidemia CV verrebbe quantomeno larga-

mente ridimensionata, sono l'ipertensione, l'ipercolesterolemia, il fumo e l'obesità. Conclusioni simili sono emerse da un recente largo studio internazionale (4), l'Heart Protection Study. I potenziali risultati complessivi dei molti trials di prevenzione secondaria condotti nelle ultime due decadi, sono riportati nella Tabella 1 (5).

Si tratta di fattori facili da rilevare e

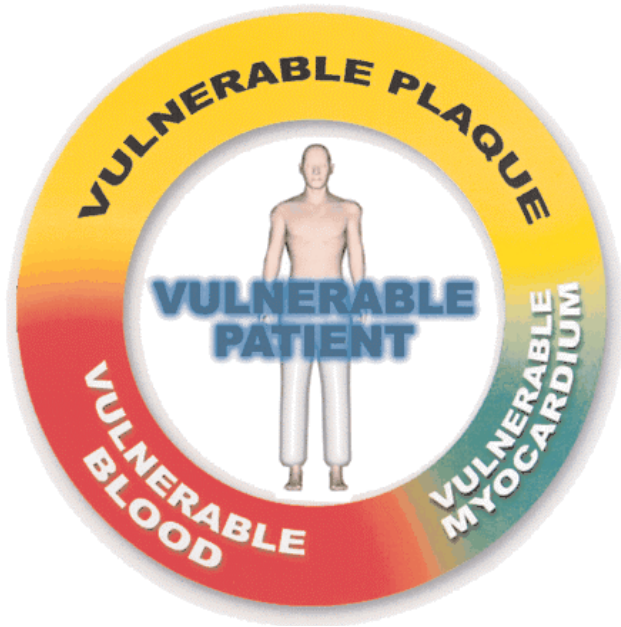
Tab. 1
Potenziale impatto cumulativo di quattro semplici trattamenti in prevenzione secondaria cardiovascolare (5)

	Riduzione rischio relativo	Tasso di eventi a 2 anni
Nessuno	-	8%
Aspirina	25%	6%
Beta-bloccanti	25%	4.5%
Ipocolesterolemizzanti (soglia 1.5 mmol)	30%	3.0%
ACE inibitori	25%	2.3%

La riduzione cumulativa del rischio se tutti i farmaci vengono utilizzati è di circa 75%.

almeno parzialmente controllabili con modificazioni dello stile di vita e, quando necessario, con farmaci efficaci e sicuri. Questi due aspetti, la misurabilità del fattore e delle sue variazioni e la modificabilità con interventi, sono essenziali per impostare strategie preventive sia di popolazione che individuali e per costruire strumenti di misura del rischio CV, con i quali configurare profili quantitativi o semiquantitativi di rischio CV globale. Qui la parola magica è globale, che concettualmente ha determinato un salto di qualità nella impostazione teorica e pratica della prevenzione CV. Una rappresentazione schematica efficace della complessa interazione di elementi biologici che porta alla progressione della malattia aterosclerotica esponendo il paziente al crescente rischio di eventi è riportata nella Fig. 4

Fig. 4 - L'interagire di una molteplicità di fattori coronarici (vulnerable plaque), sistemici (vulnerable blood) e miocardici (vulnerable myocardium) determina la dimensione individuale del rischio del paziente coronaropatico (vulnerable patient). (6)



Scendendo nella pratica, il punto è che per un valore dato di un fattore, ad esempio una colesterolemia LDL di 150 mg%, il rischio individuale è molto diverso in rapporto all'associarsi di altri fattori e alla loro dimensione quali-quantitativa. Di conseguenza i valori target della terapia cambieranno in rapporto al rischio globale dell'individuo; quanto più il rischio è alto tanto più basso diventa il valore target, cioè il valore da raggiungere con gli interventi adottati.

Tutto questo diventa concreto e gestibile con strumenti di misura adatti: le carte del rischio. Queste includono i fattori di rischio fondamentali in un sistema integrato, semplice, che consente di misurare l'effetto incrementale delle loro associazioni dando un valore probabilistico individuale di andare incontro a un evento CV acuto in un tempo dato.

E, di più, consentono di misurare, indicativamente, di quanto questo rischio può essere modificato correggendo i singoli fattori di rischio.

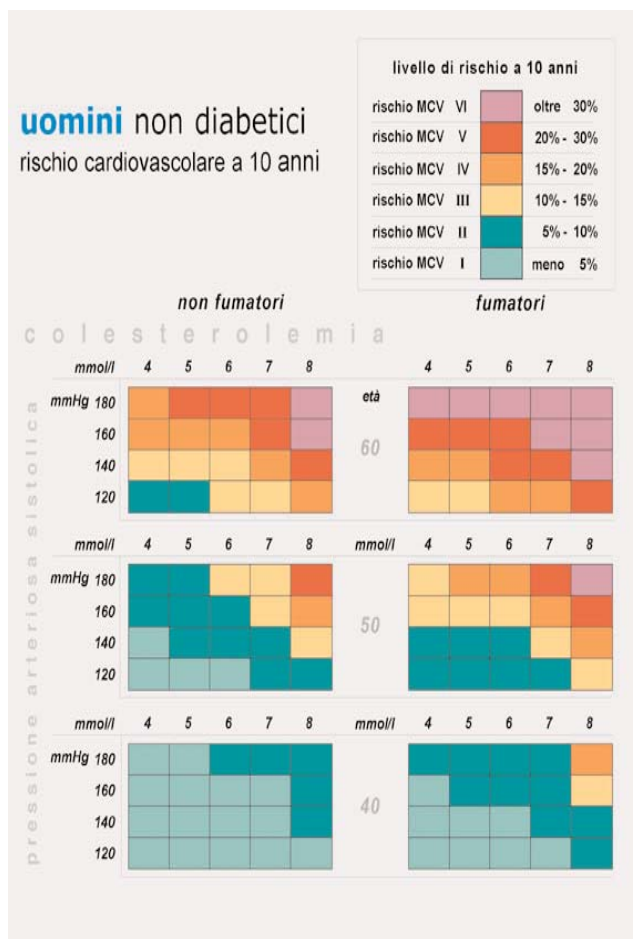
Esistono varie carte del rischio costruite

su data-base diversi.

Ovviamente a popolazioni diverse possono corrispondere diverse configurazioni di rischio sia per la diversa prevalenza di fattori di rischio, sia per il loro associarsi a fattori diversi che non conosciamo o non misuriamo (genetici, ad esempio).

La Fig. 1 dà evidenza a questo concetto. Per questa ragione è opportuno, quando ci sono, usare strumenti di valutazione prodotti dai dati raccolti su popolazioni locali. In Italia esistono sia uno strumento usabile in prevenzione primaria, frutto del lavoro congiunto dell'Istituto Superiore di Sanità e dell'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO), (7), sia uno strumento usabile in prevenzione secondaria derivato dall'analisi dei dati raccolti in pazienti post-infartuati nel GISSI-Prevenzione (8). Una carta del rischio di prevenzione primaria è riportata nella Fig. 5.

Fig. 5 - Approccio preventivo individuale. Carta del rischio cardiovascolare ISS (7)



In Italia esiste un altro prezioso strumento di prevenzione, questo a livello di popolazione, anch'essa prodotta dall'Istituto Superiore di Sanità e dall'ANMCO, è l'Atlante Italiano delle Malattie Cardiovascolari (7). Una mappa accurata della prevalenza dei principali fattori di rischio CV nel nostro Paese.

Tra raccomandabilità e compatibilità

E' il problema, che conosciamo bene, dell'equilibrio tra quello che si dovrebbe fare e quello che si può fare. Lo squilibrio è chiaro in alcune situazioni e raggiunge dimensioni catastrofiche nel terzo mondo. Altre volte ha configurazioni e limiti più sottili. Un esempio ovvio nell'area CV è quello delle statine. In un editoriale recente (9), a commento dei risultati di un trial che suggeriva l'efficacia dell'uso di alti dosaggi di statine a partire dalla fase acuta di eventi CV (il PROVE-IT) (10), Topol riferiva che negli USA circa 11 milioni di persone assumono statine, con una spesa annua di 12,5 miliardi di dollari. Ma secondo le raccomandazioni vigenti 36 milioni di persone dovrebbero essere trattate con statine negli USA, con una spesa annua di circa 40 miliardi di dollari. Ma ancora, se venisse adottata la terapia "intensiva", secondo i risultati del PROVE-IT e del REVERSAL (11), la spesa aumenterebbe ulteriormente e considerevolmente. Poiché le risorse sono finite e quelle dedicate a un obiettivo sanitario per lo più vengono sottratte a un altro, dove fermarsi? In pratica, quale soglia di rischio CV considerare abbastanza elevata da richiedere l'uso delle statine e quindi assegnare la rimborsabilità? E chi lo decide?

A mio parere, il ruolo dei tecnici (i medici, gli epidemiologi) è di produrre informazioni certe sulla definizione dei rischi e sugli effetti degli interventi sui diversi profili di rischio, cioè su popolazioni date. Definire le priorità di intervento non è compito tecnico ma politico e le

scelte devono essere esplicite e motivate. Poiché la metodologia, anche se apparentemente chiara, è comunque difficile da applicare, per restare sul tema statine un approccio intelligente e equo sembra quello proposto nel progetto RIACE (per ora sulla carta), i cui principi sono già stati in parte applicati in altri progetti correlati a "note" della CUF, come il progetto IMPROVE per l'epatite C e l'ANTARES per l'artrite reumatoide. Il progetto è complesso e si sviluppa in varie fasi, ma concettualmente mi pare si articoli sui punti seguenti: presa d'atto dei bisogni (i livelli di rischio della popolazione), adozione e verifica di incorporabilità degli strumenti di valutazione (uso concreto della carta del rischio da parte dei medici e consapevolezza degli utenti), uso verificato delle statine prescritte in base agli attuali criteri di rimborsabilità, misura dell'impatto di questo insieme di azioni sulla salute pubblica (gli eventi che sono prevenuti nei trials, lo sono anche nel mondo reale? Insomma, vale la spesa?) e in rapporto ai risultati eventuali, conseguenti variazioni. Tutto questo con l'intento di trasformare le decisioni dell'organo regolatorio da regole restrittive sentite come vessatorie e fondate unicamente su criteri di spesa, in decisioni di salute pubblica verificate e modificabili in base a un ragionevole equilibrio tra bisogni e risposte. Tutto questo è più facile a dirsi che a farsi, ma ci si può provare.

Un caso speciale: la prevenzione della morte improvvisa

Nell'area cardiovascolare questo è un punto relevantissimo. Almeno la metà delle morti per cardiopatia ischemica (incluso l'infarto miocardico acuto) e per scompenso cardiaco (quindi quasi per intero la mortalità cardiaca) sono improvvise. La stragrande maggioranza delle morti improvvise ha origine aritmica, per lo più per fibrillazione ventricolare. L'80% di questi cosiddetti arresti car-

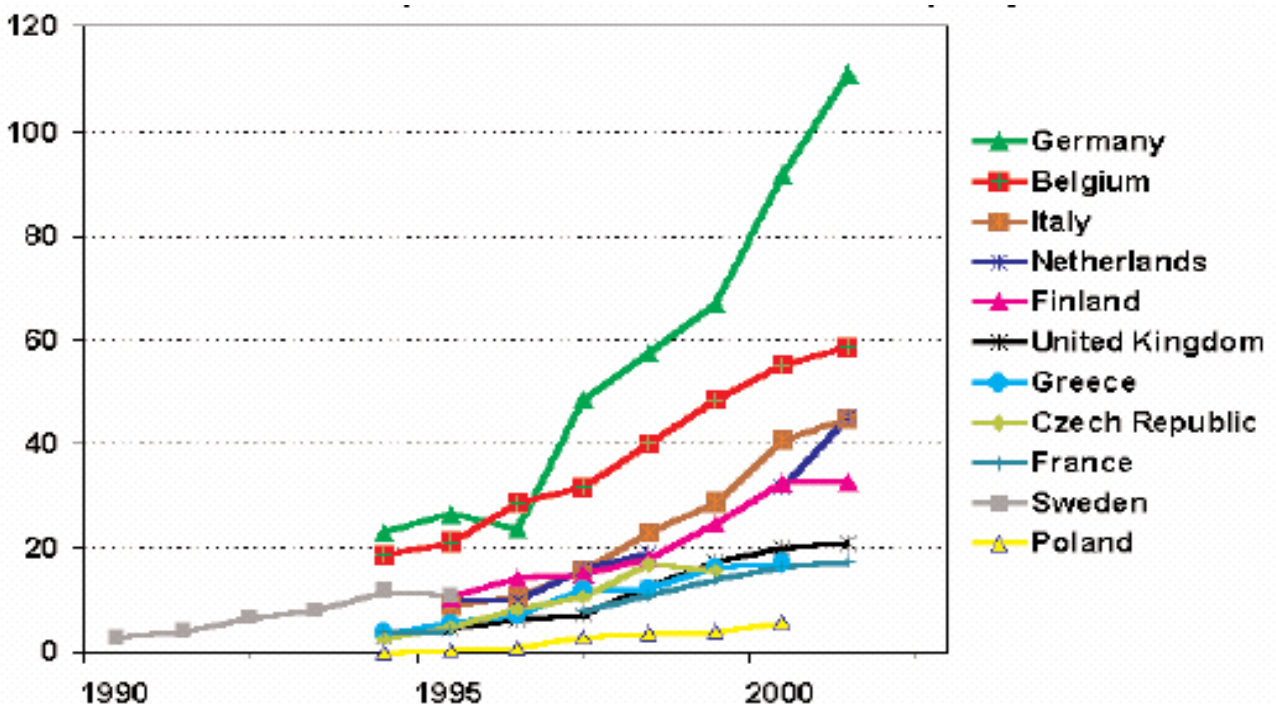
diaci non avviene in luogo pubblico, quindi la pure encomiabile, e in una certa misura efficace, distribuzione in luoghi frequentati di defibrillatori non risolve il problema.

Posto che siano già in atto le altre terapie appropriate, il problema si risolve impiantando un defibrillatore nei pazienti considerati a rischio di morte aritmica. Ma quali sono? Esistono una serie di criteri e una moltitudine di indicatori di rischio di morte aritmica. Applicandoli, come è stato fatto nei trials controllati, randomizzati che hanno testato l'efficacia e la sicurezza dei defibrillatori impiantabili, si osserva che questi strumenti sono efficaci e sicuri e che in periodi di osservazione variabili da 1 a 5 anni viene prevenuto un evento mortale in 4-8 pazienti su 100 (12, 13). E' un ottimo risultato. E' anche vero però che 92-96 pazienti su 100 che hanno ricevuto un defibrillatore non ne hanno avuto alcun beneficio, almeno nel periodo di osservazione, e possono avere subito effetti collaterali indesiderati (10% dei casi). Inoltre un atto invasivo (due cateteri nel cuore e l'apparecchio sottocute), la definitività dell'impianto e il rischio di

shock elettrici erogati inappropriatamente possono indurre importanti effetti psicologici. Allora, ancora una volta, dove fermarsi? Tutti i cardiopatici sono a rischio di morte improvvisa, i criteri che usiamo per definire chi lo è di più sono fragili visto che 9 malati su 10 considerati a rischio non andranno incontro all'evento. Cosa fare? Oggi impiantare un defibrillatore costa da 9 a 16.000 €, seguono controlli periodici e la possibilità/probabilità di doverlo sostituire nel tempo. Qui la decisione è drammatizzata dalla certezza che un orientamento restrittivo costerà la vita a un certo numero di persone (quante? Conta che siano di più o di meno?). E' un esempio della problematicità di molte decisioni mediche e della difficoltà di gestire un'area medico-epidemiologica come la prevenzione, che vista da lontano e gonfia di retorica com'è, può sembrare più uno spazio dialettico che il modo più razionale ed efficace di affrontare prospetticamente i problemi di salute pubblica.

La Fig. 6 mostra qual è il comportamento attuale dei cardiologi in Europa riguardo all'uso dei defibrillatori impiantabili.

Fig. 6 - Trend temporale di uso dei defibrillatori impiantabili (numero di apparecchi impiantati per milione di abitanti. Dati della Società Europea di Cardiologia). (3)



Bibliografia:

1. Braunwald E Cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *New Engl J Med* 1997; 337: 1360-9
2. Murray C, Lopez AD Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: global burden of disease study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504
3. <https://www.euroheartsurvey.org>
4. Heart protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection Study cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial *Lancet* 2002; 360: 7-22
5. Yusuf S Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002; 360:1-3
6. M. Naghavi, Libby P, Falk E, et al From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108: 1664-72
7. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al La carta del rischio cardiovascolare globale *Ital Heart J* 2004; 5: 177-85
8. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J* 2001; 22: 2085-103
9. Topol EJ Intensive statin therapy. A sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med* 2004; 350: 1562-4
10. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
11. Nissen SE, Tzucu EM, Schoenhangen P et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomised controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071-80.
12. Josephson M, Wellens H Implantable defibrillators and sudden cardiac death. *Circulation* 2004; 109: 2685-91
13. Salukhe T, Dimopoulos K, Sutton R et al. Life-years gained from defibrillator implantation. *Circulation* 2004; 109: 1848-53.