

PROGETTO CUORE I.S.S.: CARTA E PUNTEGGIO

Focus on

SIMONA GIAMPAOLI, LUIGI PALMIERI, CHIARA DONFRANCESCO, SALVATORE PANICO²,
LORENZA PILOTTO¹, ANTONIO ADDIS³, ALESSANDRO BOCCANELLI⁴, GIUSEPPE DI PASQUALE⁴,
OVIDIO BRIGNOLI⁵, ALESSANDRO FILIPPI⁵, GIUSEPPE VENTRIGLIA⁵, DIEGO VANUZZO¹

A NOME DEL GRUPPO DI RICERCA DELL'OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO CARDIOVASCOLARE

Istituto Superiore di Sanità, Roma; ¹*Centro per la Prevenzione Cardiovascolare, ASL4 Friuli Venezia Giulia;* ²*Università "Federico II", Napoli, Italia;* ³*AIFA;* ⁴*Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri;* ⁵*Società Italiana Medicina Generale*

In Italia sono state recentemente introdotte le carte per la valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto ed il punteggio individuale costruiti attraverso funzioni messe a punto con gli studi longitudinali del Progetto CUORE^{1,2}. Carte e punteggio differiscono per l'età coperta e per alcuni fattori considerati; pertanto abbiamo valutato le differenze di classificazione tra la carta e punteggio individuale del Progetto CUORE utilizzando le stesse classi di rischio cardiovascolare della carta e prestando particolare attenzione alla soglia del 20% a 10 anni, utile per la rimborsabilità di alcune tipologie di farmaci in prevenzione primaria (atorvastatina, fluvastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina) secondo la Nota 13 dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA).

CAMPIONE DI POPOLAZIONE DELL'OSSERVATORIO EPIDEMIOLOGICO CARDIOVASCOLARE

Sono state studiate 7.475 persone di età compresa tra i 40 e i 69 anni, di cui 3.700 donne e 3.775 uomini, provenienti dal campione casuale dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare (OEC). Le procedure di selezione del campione di popolazione dell'OEC arruolato fra il 1998 ed il 2002 e le metodologie per la rilevazione dei fattori di rischio (descritte in dettaglio in precedenti pubblicazioni³) sono qui richiamate anche perché sono raccomandate per l'utilizzazione della carta del rischio e del punteggio individuale.

La **pressione arteriosa** era stata misurata in posizione seduta, al braccio destro, con sfigmomanometro a mercurio, dopo 5 minuti di riposo; nell'analisi è stata considerata la pressione arteriosa sistolica media di due misurazioni consecutive.

Colesterolemia totale e HDL-colesterolemia erano state determinate su campioni di sangue congelato, in un unico centro, nel Servizio Universitario di Medicina di Laboratorio dell'Ospedale di Desio (metodo enzimatico colorimetrico CHOD-PAP ed enzimatico colorimetrico Roche).

La **glicemia** era stata determinata con prelievo capillare, a digiuno da almeno 8 ore, su sangue intero con apparecchio Reflotron Accutrend (Boehringer). Sono state considerate diabetiche le persone che presentavano alla determinazione, glicemia ≥ 126 mg/dl

oppure in trattamento farmacologico per il diabete (antidiabetici orali o insulina)⁴.

L'abitudine al **fumo** di sigaretta e l'uso regolare di terapie farmacologiche erano stati raccolti attraverso un questionario standardizzato. L'abitudine al fumo di sigaretta riguardava il consumo giornaliero di sigarette attuale o passato. Sono stati considerati come non fumatori gli individui che non avevano mai fumato o avevano smesso di fumare da almeno un anno. Le terapie farmacologiche includevano i trattamenti anti-ipertensivi e antidiabetici.

LE CARTE DEL RISCHIO DEL PROGETTO CUORE

Le carte del rischio e il punteggio individuale sono strumenti messi a punto dal Progetto CUORE per valutare, nelle persone esenti da precedente evento, il rischio cardiovascolare globale assoluto, cioè la probabilità di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare maggiore nei successivi 10 anni, sulla base del livello dei principali fattori di rischio.

Le carte del rischio sono costruite con i seguenti fattori: sesso, età, diabete, abitudine al fumo di sigaretta, colesterolemia e pressione arteriosa sistolica. Il punteggio individuale, permette una valutazione del rischio più accurata: oltre ai fattori di rischio considerati nelle carte, tiene conto anche del valore dell'HDL-colesterolemia e della prescrizione di farmaci anti-ipertensivi (Tab. I).

Carte e punteggio considerano come end-point l'infarto del miocardio, la morte coronarica, la morte improvvisa, l'ictus e gli interventi di rivascolarizzazione. La valutazione del rischio offerta dal punteggio è peraltro più precisa rispetto a quella delle carte del rischio cardiovascolare che esprimono classi di rischio globale assoluto calcolate *per categorie di fattori di rischio*: il sesso; lo stato di *diabetico*; l'età, in anni, è considerata in tre decenni: 40-49, 50-59, 60-69 anni; l'*abitudine al fumo di sigaretta*; la *pressione arteriosa sistolica* suddivisa in 4 categorie: 90-129 mmHg; 130-149 mmHg; 150-169 mmHg; 170-200 mmHg; la *colesterolemia totale*, espressa in mg/dl, è stata suddivisa in 5 categorie: 130-173 mg/dl; 174-212 mg/dl; 213-251 mg/dl; 252-290 mg/dl; 291-320 mg/dl (Figg. 1, 2).

TABELLA I
Progetto CUORE: confronto tra carta del rischio CV e punteggio individuale

	CARTA	PUNTEGGIO
Età	40-69	35-69
Fattori di rischio	Età, Pressione arteriosa sistolica, Colesterolemia totale, Fumo, Diabete	Età, Pressione arteriosa sistolica, Colesterolemia totale, Fumo, Diabete, HDL, terapia anti-ipertensiva
Pressione arteriosa sistolica, Colesterolemia totale, HDL	Categorico	Continuo
Rischio	Categorico	Continuo

IL PUNTEGGIO INDIVIDUALE DEL PROGETTO CUORE

Il punteggio individuale tiene invece conto di valori continui per età, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, HDL-colesterolemia, e considera la prescrizione di farmaci anti-ipertensivi.

Inoltre le carte sono disponibili per persone di età compresa fra 40 e 69 anni, mentre il punteggio è applicabile a persone di età compresa fra 35 e 69 anni. Pertanto la valutazione del rischio attraverso i due strumenti può risultare diversa.

ANALISI DEI DATI

Dal campione selezionato sono stati identificati ed esclusi dall'analisi i pazienti con manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi quali cardiopatia ischemica (angina pectoris, infarto del miocardio, interventi di rivascularizzazione), accidenti cerebrovascolari, claudicatio intermittens, interventi di rivascularizzazione periferica.

Sia le carte che il punteggio individuale sono validi se applicati su individui con valori inclusi nei seguenti intervalli: pressione arteriosa sistolica 90-200 mmHg e colesterolemia totale 130-320 mg/dl; inoltre, per il punteggio: HDL-colesterolemia compresa tra 20 e 100 mg/dl. Pertanto sono stati escluse dall'analisi le persone con valori estremi.

Sul campione così selezionato, sono state calcolate le distribuzioni di frequenza per classi di rischio cardiovascolare a 10 anni classificato in 6 categorie (< 5%, 5-9%, 10-14%, 15-19%, 20-29%, ≥ 30%) utilizzando sia la carta che il punteggio.

L'attenzione è stata successivamente focalizzata sui soggetti con rischio cardiovascolare a 10 anni ≥ 20% in modo da capire se i soggetti ad alto rischio secondo la valutazione con la carta sono confermati dalle stime del punteggio e viceversa, ed approfondire l'analisi comparativa individuando i motivi legati alle diversità di classificazione.

Per la classificazione del rischio in 6 categorie e dicotomica (< 20%, ≥ 20%), è stato utilizzato come misura

dell'accordo tra carta e punteggio il coefficiente kappa di Cohen (k)⁵. Per la classificazione in 6 classi si è calcolato inoltre il coefficiente kappa pesato secondo Cicchetti e Allison (k_{pesato}) che tiene conto del principio per cui il disaccordo nell'attribuzione di un soggetto a due categorie differenti è da ritenere meno grave se le due categorie sono confinanti⁶.

RISULTATI

Dalle analisi per la selezione del campione sono risultate 6.508 persone (3.183 donne e 3.325 uomini) di età compresa tra i 40 e i 69 anni, senza manifestazioni cliniche dell'aterosclerosi e con valori di pressione sistolica, colesterolemia totale ed HDL-colesterolemia compresi negli intervalli validi.

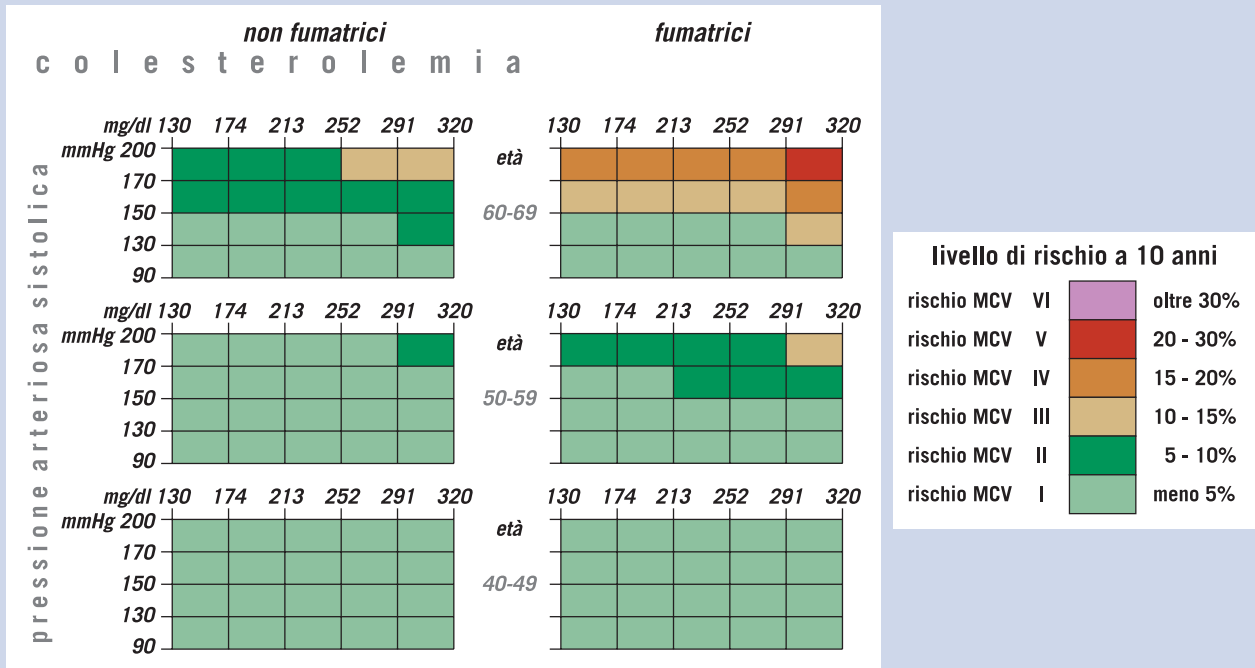
Dopo aver calcolato le distribuzioni di frequenza per le 6 classi di rischio cardiovascolare utilizzando sia la carta che il punteggio (Fig. 3), si è stimato il coefficiente kappa dalla tabella di contingenza ottenuta dall'incrocio tra le due classificazioni. Il grado di accordo tra le due classificazioni risulta essere buono, con $k = 0,52$ ($p < 0,0001$) ed intervallo di confidenza del 95% pari a [0,50; 0,53] e $k_{\text{pesato}} = 0,71$ ($p < 0,0001$) con intervallo di confidenza del 95% pari a [0,70; 0,72].

Utilizzando la classificazione dicotomica del rischio (< 20%, ≥ 20%), il grado di accordo tra le carte ed il punteggio rimane sostanziale. Il coefficiente kappa risulta pari a 0,61 ($p < 0,0001$) con intervallo di confidenza del 95% pari a [0,56; 0,65].

Considerando le carte come "gold standard", 119 persone (l'1,8% del campione) risultano, secondo il punteggio individuale, ad alto rischio pur non essendolo secondo le carte (Tab. II). Di queste, l'87% risulta in trattamento antipertensivo ed il restante 13% ha il livello di HDL-colesterolemia ≤ 49 mg/dl.

Viceversa 122 persone (1,9% del campione) risultano secondo il punteggio individuale non ad alto rischio pur essendolo secondo le carte (Tab. II). Di queste, 38 sono diabetiche e quindi comunque considerate aventi diritto alla rimborsabilità dei farmaci ipolipemizzanti secondo la Nota 13. Delle restanti 84 persone, 32 hanno un

donne non diabetiche rischio cardiovascolare a 10 anni



donne diabetiche rischio cardiovascolare a 10 anni

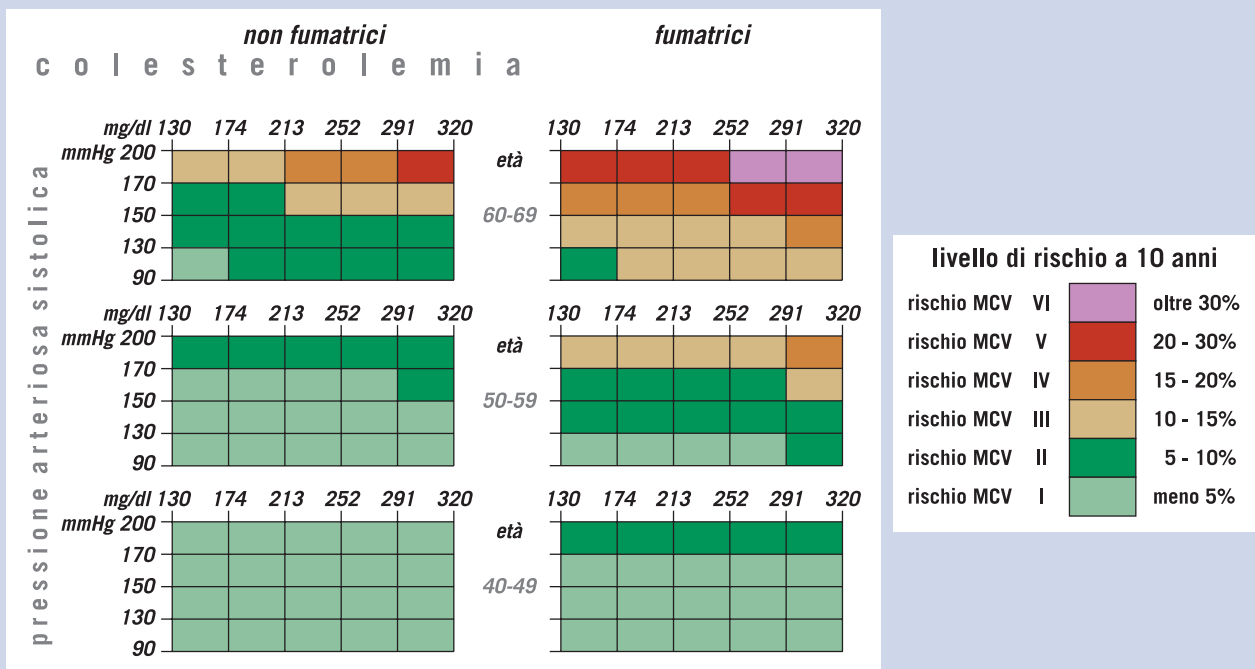
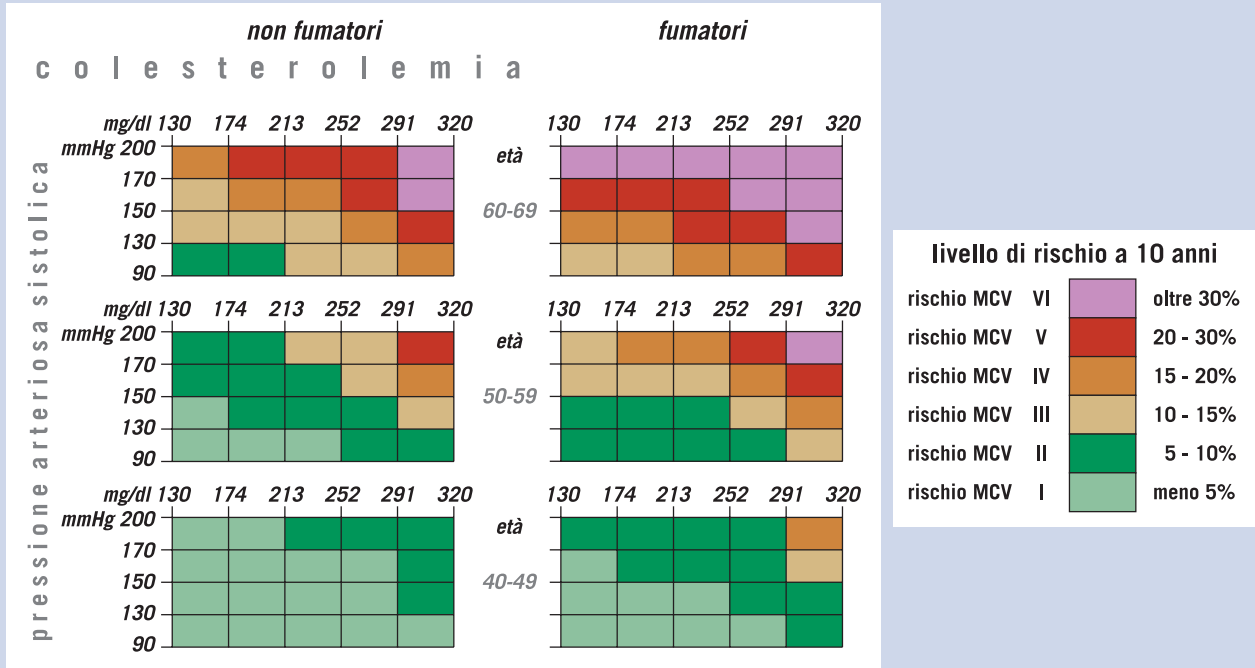


Figura 1
Carta del rischio cardiovascolare del Progetto CUORE per le donne.

uomini non diabetici rischio cardiovascolare a 10 anni



uomini diabetici rischio cardiovascolare a 10 anni

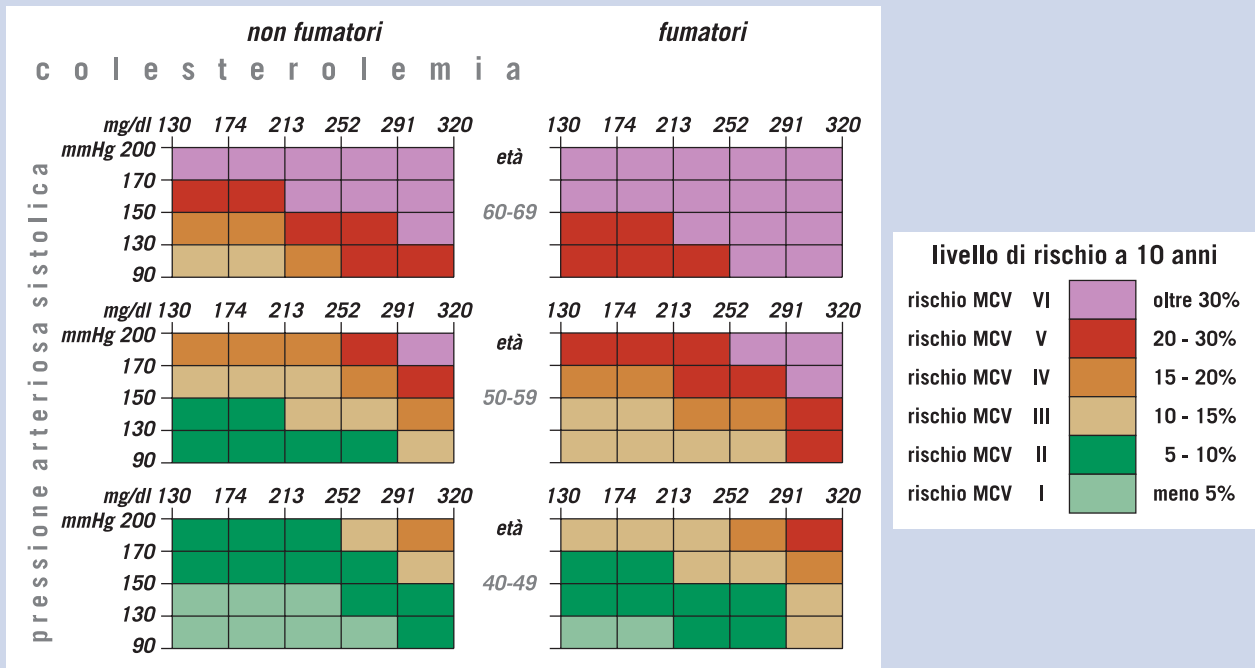


Figura 2
Carta del rischio cardiovascolare del Progetto CUORE per gli uomini.

valore di HDL-colesterolemia ≥ 60 mg/dl, pertanto considerate a rischio minore in accordo con una nota dell'Adult Treatment Panel III dove è riportato che avere una HDL-colesterolemia uguale o superiore a 60 mg/dl equivale ad avere un fattore di rischio in meno ⁷. Dei 52 individui restanti, con un range di rischio secondo il punteggio compreso fra 9,5% e 19,9% in 10 anni, 35 non sono in terapia ipolipemizzante e presentano livelli di LDL-colesterolemia ≥ 130 mg/dl o colesterolemia totale ≥ 240 mg/dl, che, se confermati, potrebbero comunque richiedere il trattamento con statine una volta che non risultassero rispondenti alla dieta e all'aumento dell'attività fisica (a cui devono essere avviati tutti coloro che sono a rischio intermedio). Gli altri 17 soggetti hanno differenza tra carta e punteggio di massimo 12 punti. Si tratta di uomini, fumatori e/o in trattamento antipertensivo, o con pressione arteriosa sistolica maggiore o uguale a 170 mmHg ma senza trattamento antipertensivo; riceveranno perciò in ogni caso supporto o indicazioni dal medico curante per migliorare il proprio stile di vita.

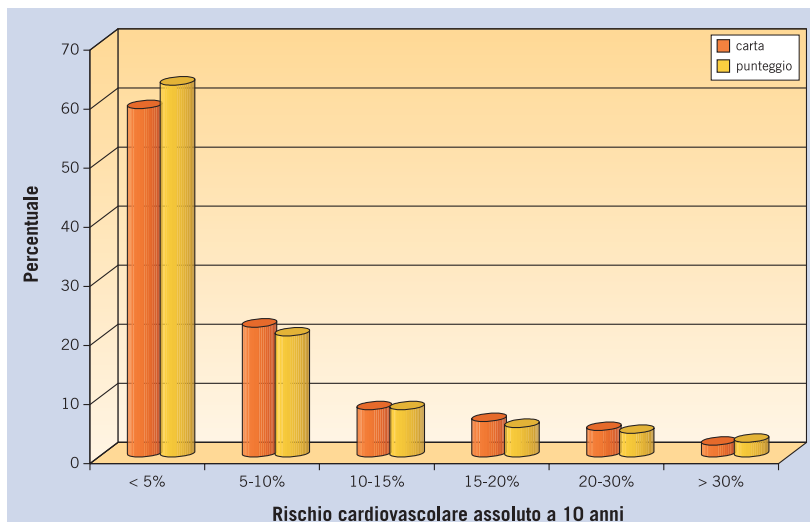


Figura 3
Distribuzione per classi di rischio: confronto tra carta e punteggio del Progetto CUORE.

TAB. II
Confronto fra il rischio cardiovascolare uguale o superiore al 20% misurato attraverso la carta ed il punteggio del Progetto CUORE

CARTE DEL RISCHIO	PUNTEGGIO INDIVIDUALE		TOTALE
	RISCHIO < 20%	RISCHIO \geq 20%	
Rischio < 20%	6063	119	6182
Rischio \geq 20%	122	204	326
Totale	6185	323	6508

DISCUSSIONE

Il rischio cardiovascolare globale assoluto è l'indicatore più appropriato per valutare nelle persone esenti da precedente evento cardiovascolare, la probabilità di andare incontro ad un primo evento cardiovascolare maggiore (infarto o ictus) negli anni successivi. L'utilizzo di tale indicatore rispetta l'eziologia multifattoriale della malattia cardiovascolare, offre opzioni multiple al trattamento degli individui a rischio aumentato e facilita il rispetto delle possibili preferenze della persona considerando le caratteristiche di asintomaticità clinica di gran parte delle condizioni a rischio elevato; rende inoltre obiettiva e più accurata la valutazione del rischio cardiovascolare a 10 anni nell'assistito da parte

del medico, confrontandola anche in tempi successivi. Carte e punteggio individuale (entrambi disponibili sul sito web del progetto CUORE www.cuore.iss.it) sono strumenti semplici e obiettivi per stimare il rischio cardiovascolare globale assoluto.

Carta e punteggio differiscono per:

1. *il numero di fattori di rischio utilizzati*: oltre ai fattori di rischio considerati nelle carte del rischio cardiovascolare (sesso, età, diabete, abitudine al fumo di sigaretta, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia), il punteggio tiene conto del valore dell'HDL-colesterolemia e della prescrizione di farmaci antipertensivi, indicatore per la valutazione di una ipertensione arteriosa di vecchia data;
2. *precisione dell'informazione*: la valutazione del rischio offerta dal punteggio è più precisa rispetto a quella delle carte di rischio. Infatti, queste ultime offrono un risultato secondo classi di rischio globale assoluto calcolate per categorie di fattori di rischio (abitudine al fumo di sigaretta, diabete) e intervalli di valori (colesterolemia totale, pressione arteriosa sistolica, età) con una approssimazione implicita sia nei fattori utilizzati che nella valutazione. Il punteggio individuale, utilizzando colesterolemia, età e pressione arteriosa sistolica come variabili continue, considera valori puntuali di questi fattori; la stima di rischio che si ottiene è quindi puntuale;
3. *età*: la carta considera persone di età compresa tra i 40 ed i 69 anni, mentre nel calcolo del punteggio individuale viene incluso anche il quinquennio di età 35-39.

È stato pertanto importante confrontare i due strumenti su un campione rappresentativo della popolazione generale italiana, quale quello proveniente dall'OEC, ma diverso da quello utilizzato per la stima delle funzioni di rischio realizzate per costruire carte e punteggio. Dalla valutazione dei nostri dati la differenza tra carte

e punteggio individuale non è elevata se considerata in termini di salute pubblica. Anche da un punto di vista individuale la differenza tra i due strumenti non è rilevante nel contesto della pratica clinica: riteniamo che il sistema computerizzato del punteggio sia preferibile per la maggiore accuratezza predittiva, per la possibilità di valutare in modo più accurato l'andamento individuale del rischio nel tempo e per il contributo che può dare ai sistemi di sorveglianza basati sulla pratica clinica, specialmente della Medicina Generale.

Come atteso, le 119 persone ad alto rischio secondo il punteggio e non ad alto rischio secondo le carte, risultano in trattamento antipertensivo o presentano livelli di HDL-colesterolemia ≤ 49 mg/dl. Ciò accade perché queste due variabili non entrano nelle carte, quindi, per una persona in trattamento antipertensivo o con livelli bassi di HDL-colesterolemia, il rischio aggiuntivo dovuto alla presenza di questi fattori non viene valutato dalle carte mentre lo è attraverso il punteggio. Può allora accadere che il soggetto risulti ad alto rischio secondo il punteggio e non ad alto rischio secondo le carte. Questi risultati rendono evidente la maggiore accuratezza predittiva del punteggio rispetto alle carte.

Viceversa, delle persone considerate non ad alto rischio dal punteggio individuale e ad alto rischio dalle carte, alcune risultano diabetiche, e quindi comunque incluse teoricamente nella rimborsabilità per i farmaci ipolipemizzanti, ma per le quali il medico deve valutare l'appropriatezza della prescrizione in relazione ai livelli di LDL-colesterolemia del soggetto in questione. Altre risultano avere un valore di HDL-colesterolemia ≥ 60 mg/dl, condizione protettiva, la cui presenza diminuisce il rischio cardiovascolare (l'ATP III definisce che questa condizione elimina l'effetto di un fattore di rischio). Per queste persone la valutazione attraverso il punteggio, poiché considera anche il valore dell'HDL-colesterolemia, risulta appropriata. Pertanto la discrepanza di fatto tra carta e punteggio risulta essere minima (52 soggetti su 6.508). La possibile sottostima del rischio con il punteggio rispetto alle carte ha rilevanza unicamente in relazione alla prescrittibilità delle statine, essendo il rischio con il sistema a punteggio più accurato. Tale sottostima avviene nello 0,79% del campione, cioè meno di 8 persone su 1.000. Considerato che il numero di persone usualmente iscritte nelle liste di un Medico di Medicina Generale è di 1.500 assistiti,

ipotizzando che 750 si trovino nella fascia di età 40-69 anni, la sottostima si riduce a 6 soggetti per medico: di questi, 4 potranno beneficiare del trattamento con statine in quanto con LDL-colesterolemia ≥ 130 mg/dl o colesterolemia totale ≥ 240 mg/dl. Se il medico, dopo una valutazione clinica, intenda usare le statine, il suggerimento è quello di rivalutare il caso con la carta del rischio. Il Gruppo del Progetto CUORE sta comunque valutando di segnalare il fenomeno nei prossimi aggiornamenti del programma "cuore.exe".

In ogni caso, stimare il rischio non significa solo identificare i soggetti ad alto rischio da trattare farmacologicamente, ma capire che avere il 15% di rischio cardiovascolare assoluto nei prossimi 10 anni, è decisamente diverso che avere il 5%. Nel primo caso l'investimento di tipo sanitario deve essere maggiore rispetto al secondo, anche se è sempre utile correggere gli stili di vita non salutari, in quanto il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, ed è utile mantenerlo ad un livello più basso. Confidiamo che l'aggiornamento delle carte e del punteggio attraverso l'arruolamento di nuove coorti possa migliorare i due strumenti che potranno inoltre essere applicati ad una fascia di età superiore (le nuove coorti includono le età fino a 74 anni), rispecchiando stili di vita più vicini a quelli della popolazione attuale.

Bibliografia

- 1 Giampaoli S, Vanuzzo D. *Il Progetto CUORE - Studi Longitudinali*. In: *Atlante italiano delle malattie cardiovascolari. II Edizione 2004*. Italian Heart J 2004;5(Suppl 3):94S-101S.
- 2 Palmieri L, Panico S, Vanuzzo D, Ferrario M, Pilotto L, Segà R, et al. *La valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: il punteggio individuale del progetto CUORE*. Ann Ist Super Sanità 2004;40:393-9.
- 3 Giampaoli S, Vanuzzo D, il Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *I fattori di rischio cardiovascolare in Italia: una lettura in riferimento al Piano Sanitario Nazionale 1998-2000*. Giornale Italiano di Cardiologia 1999;12:1463-71.
- 4 Pilotto L, Giaggioli A, Lo Noce C, Dima F, Palmieri L, Uguccioni M, et al., a nome del Gruppo di Ricerca dell'Osservatorio Epidemiologico Cardiovascolare. *Il diabete in Italia: un problema di sanità pubblica*. Ital Heart J Suppl 2004;5:480-6.
- 5 Cohen J. *A coefficient of agreement for nominal scales*. Educ Psychol Meas 1960;1:37-46.
- 6 Cicchetti DV, Allison T. *A New Procedure for Assessing Reliability of Scoring EEG Sleep Recordings*. Am J EEG Technol 1971;11:101-9.
- 7 *ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference*. National Cholesterol Education Program.