

Risultati/Results

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (Suppl 1-2): 16S-18S)

In questo lavoro vengono presentati i risultati relativi a 34 310 interventi di bypass isolato effettuati tra gennaio 2002 e settembre 2004 nei Centri di Cardiocirurgia che hanno accettato di aderire allo studio e hanno fornito dati conformi a tutti i criteri di inclusione nel database analitico.

Nella Figura 1 è riportato il numero di strutture censite nelle singole Regioni italiane (in parentesi; 89 Centri) e il numero di strutture che hanno fornito dati analizzabili (in rosso; 64 Centri).

I risultati vengono proposti stratificati per macroaree geografiche: Nord-Ovest (n = 10 341 interventi), Nord-Est (n = 8557), Centro (n = 6298), Sud e Isole (n = 9114).

Nella Tabella 1 sono riportati i Centri che non hanno accettato di partecipare al Progetto (n = 7), quelli che hanno inviato dati non conformi a qualche criterio di inclusione nel database analitico (n = 14) e quelli che avevano un basso volume annuo di interventi (n = 4).

Nei 64 Centri che hanno fornito dati analizzabili è stata riscontrata una percentuale di perdita al follow-up dello 0.87% (Figura 2) e una mortalità pari al 2.61%. La mortalità a 30 giorni dall'intervento è risultata > 3% solo nell'area del Sud e delle Isole (3.36%), mentre nelle altre zone si è attestata intorno al 2% (2.02% al Nord-Est, 2.15% al Nord-Ovest e 2.19% al Centro).

Nella fase di *cross-validation* si è potuto valutare che la mortalità nel campione di costruzione del modello (n = 17 231) è risultata pari a 2.62%, mentre nel campione di validazione (n = 17 079) è risultata 2.59%.

L'analisi della distribuzione dei fattori di rischio è stata effettuata sia per la popolazione complessiva sia per le singole macroaree. La Tabella 2 riporta le caratteristiche dell'intera popolazione in studio. L'età media dei pazienti sottoposti a bypass è risultata pari a 67.4 ± 9.4 anni; oltre il 19% dei pazienti aveva un'età > 75 anni. Il 24% dei pazienti soffriva di angina instabile, mentre il 28% aveva subito un infarto nei 90 giorni precedenti l'intervento.

La maggior parte dei fattori in studio sono risultati fortemente associati alla mortalità entro 30 giorni dal bypass ($p < 0.0001$); la disfunzione neurologica e il pregresso intervento con apertura del pericardio sono risultati associati all'esito ad un livello di significatività inferiore (rispettivamente, $p = 0.002$ e $p = 0.003$), mentre endocardite e circolazione extracorporea non sono risultati associati in modo statisticamente significativo alla mortalità a breve termine.

Nell'area del Sud e delle Isole è stata registrata una percentuale leggermente più elevata rispetto alle altre aree di interventi sulle donne (22.34 vs 20.40%), mentre la percentuale di pazienti di età ≥ 70 anni è più bassa (38.92% vs percentuali che vanno dal 47.91% nel Nord-Est al 43.78% nel Nord-Ovest) (Figura 3). Si osservano percentuali elevate di pazienti operati con stato emodinamico instabile sia al Nord-Ovest che al Sud (rispettivamente, 9.4 e 11.9%); in quest'ultima zona anche la percentuale di pazienti diabetici risulta rilevante (36.10%), mentre la proporzione di pazienti operati in stato di shock risulta la più bassa tra le aree considerate (0.65%). La malattia polmonare cronico-ostruttiva è particolarmente presente al Sud e Isole (14.82%), mentre non si verifica altrettanto per l'insufficienza renale (creatinina, 1.13%). Una marcata differenza si registra nella percentuale di pazienti affetti da arteriopatia extracardiaca nelle aree del Nord-Est e del Sud (rispettivamente, 27.71 e 16.60%); in quest'ultima zona è però maggiormente presente il fattore angina instabile (28.74%). Nell'area del Sud e delle Isole quasi la metà dei pazienti viene operata in condizioni di circolazione extracorporea (42.63%), mentre nelle altre aree tale proporzione si aggira intorno al 25%.

Nella Tabella 3 viene riportato il modello di aggiustamento del rischio utilizzato per la stima dei rischi aggiustati. I fattori maggiormente associati in modo indipendente all'esito in studio sono risultati l'e-

mergenza (odds ratio = 3.89, $p < 0.0001$), lo shock (odds ratio = 3.44, $p < 0.0001$), la dialisi (odds ratio = 3.41, $p < 0.0001$) e la frazione di eiezione $< 30\%$ (odds ratio = 3.1, $p < 0.0001$). La capacità predittiva del modello è risultata buona sia sul campione di costruzione sia su quello di validazione (area sotto la curva ROC = 0.80 in entrambi i campioni).

Nella Figura 4 è presentata una descrizione della mortalità aggiustata nelle quattro macroaree confrontata con la media dell'intero campione. Inoltre, è possibile verificare le differenze tra i decessi attesi sulla base del modello di aggiustamento del rischio e i decessi osservati, per singola area. Il *risk-adjusted mortality rate* è risultato significativamente inferiore rispetto alla mortalità media della popolazione nelle aree Nord-Ovest (2.28%, $p < 0.05$) e Nord-Est (2.11, $p < 0.01$), mentre è risultato significativamente superiore nel Sud (3.69%, $p < 0.001$). Per il Centro la differenza con la media non è risultata statisticamente significativa (2.32%).

Le stime della mortalità aggiustata per singolo Centro di Cardiocirurgia ed i relativi intervalli di confidenza al 95% sono riportati graficamente nella Figura 5. Otto Centri hanno fatto registrare una performance significativamente migliore della media, mentre 7 sono risultati significativamente peggiori. Per i restanti 49 Centri le differenze rispetto alla media non sono risultate significative.

Nella Tabella 4 viene presentato il numero di decessi osservati e attesi per singolo Centro di Cardiocirurgia, il relativo *risk-adjusted mortality rate* e la significatività statistica del confronto con la media della popolazione osservata, separatamente per le 4 macroaree considerate. Per ogni Centro viene inoltre indicato lo score di appartenenza. Nel Nord-Est si concentrano 3 degli 8 Centri con performance migliore della media e nessuno con performance peggiore; nel Nord-Ovest 5 Centri appartengono alla categoria dei low outliers e 2 a quella degli high outliers; al Centro una sola struttura presenta una mortalità aggiustata significativamente diversa dalla media (peggiore), mentre al Sud si concentrano le rimanenti 4 strutture con un *risk-adjusted mortality rate* significativamente $> 2.61\%$ e nessun Centro ha una performance migliore della media della popolazione in studio.

La Figura 6 mostra le stime degli eccessi di rischio dei singoli Centri rispetto al pool di riferimento ottenute con il metodo di standardizzazione diretta. Il pool di riferimento, individuato secondo i criteri riportati in metodologia, è composto da 4 strutture, per un totale di 2544 interventi con una mortalità di 1.14%. I Centri con un odds ratio significativamente > 1 sono 29, tra questi 10 presentano un rischio di mortalità a 30 giorni dall'intervento superiore di oltre 4 volte rispetto a quello del pool. I rimanenti 31 Centri non presentano un eccesso di rischio statisticamente significativo rispetto al pool di riferimento.

La Tabella 5 mostra gli odds ratio e la significatività statistica del confronto con il pool per singola struttura

cardiocirurgica, separatamente per le 4 macroaree geografiche considerate. Tre dei 4 Centri che compongono il pool di riferimento si trovano nell'area Nord-Est, dove ulteriori 7 Centri presentano un odds ratio significativamente > 1 . Nella zona del Nord-Ovest 8 strutture presentano un rischio significativamente più elevato rispetto al pool ed una fa parte del riferimento stesso; al Centro ed al Sud rispettivamente 5 e 9 strutture cardiocirurgiche presentano una performance significativamente peggiore rispetto al pool di riferimento e nessuna è entrata a far parte del pool stesso.

Al di là del criterio fissato di includere nell'analisi soltanto i Centri che avessero riportato una quota di persi al follow-up non superiore al 5%, la proporzione di persi al follow-up sulla totalità dei Centri analizzati è stata dello 0.87%. Nonostante tale proporzione non fosse preoccupante, si è provveduto ad un'analisi formale dell'effetto dei persi al follow-up sui risultati, mediante analisi di sensibilità.

Sotto l'ipotesi più conservativa (tutti i persi al follow-up vivi a 30 giorni) non sono state rilevate variazioni nel ranking delle strutture né della precisione delle singole stime. Considerando invece tutti persi al follow-up come deceduti a 30 giorni dall'intervento, ipotesi decisamente meno verosimile, tende ad aumentare la precisione delle stime e si verificano isolate variazioni del ranking, soprattutto per effetto della maggiore frequenza dell'evento in studio nella popolazione di riferimento. Comunque, in sintesi, l'analisi di sensibilità in relazione alla problematica dei persi al follow-up, non rivela sostanziali alterazioni nei risultati ottenuti nello studio.

Nella Tabella 6 vengono riportati il numero degli interventi, la mortalità a 30 giorni e gli odds ratio grezzi e aggiustati per gli interventi effettuati nella stessa macroarea geografica di residenza vs quelli effettuati in altre aree. Tra i residenti del Sud-Isole e Centro si rileva la più alta percentuale di interventi effettuati fuori dall'area di residenza (rispettivamente, 11.99% e 12.74%); i tassi di mortalità più bassi si registrano per i residenti nel Sud-Isole e nel Nord-Ovest operati fuori dalla propria area di residenza (rispettivamente, 1.23% e 1.11%). I residenti del Sud-Isole e del Nord-Ovest sottoposti ad un intervento in un'altra macroarea presentano un rischio di mortalità più basso rispetto ai residenti che hanno effettuato l'intervento nella macroarea di residenza (Sud-Isole: odds ratio = 0.31, intervallo di confidenza 95% 0.17-0.58; Nord-Ovest: odds ratio = 0.20, intervallo di confidenza 95% 0.03-1.55). Considerando la scarsa numerosità dei residenti al Nord-Ovest che effettuano l'intervento in un'altra macroarea ($n = 180$), solo per il Sud-Isole l'effetto protettivo del recarsi fuori dall'area di residenza raggiunge la significatività statistica.

Nella Tabella 7 viene descritta la distribuzione dei decessi per giorni dall'intervento nel gruppo degli high outliers e low outliers. Pur non essendo presente una differenza statisticamente significativa tra le due cate-

gorie, negli high outliers circa il 22% dei decessi avviene entro 2 giorni dall'intervento, mentre nei low outliers tale valore scende al 13.51%.

Una differenza statisticamente significativa si registra, invece, per quanto riguarda la mortalità intra- ed extraospedaliera (Tabella 8). Per i Centri migliori quasi il 38% dei decessi avviene dopo la dimissione, mentre per i peggiori tale percentuale non raggiunge il 15% ($p = 0.003$).

Il 46.57% dei decessi che avvengono dopo oltre 7 giorni dall'intervento riguarda pazienti che non erano stati operati in emergenza, mentre per gli operati in emergenza tale dato scende a meno del 40% (Tabella 9). Se si effettua un'analisi stratificata per emergenza, si osserva che nel gruppo dei pazienti che non sono stati trattati in condizioni di emergenza la percentuale dei decessi che avviene nella prima settimana è del 56.6% per gli high outliers mentre scende al 40% nei low outliers. Non si rilevano differenze significative per i pazienti operati in emergenza.

Nella Figura 7 viene riportato graficamente l'andamento delle medie dei giorni di sopravvivenza dopo l'intervento per i pazienti deceduti nelle tre categorie individuate dallo score.

Infine, la Tabella 10 riporta, per ognuna delle strutture analizzate, un confronto della mortalità aggiustata per il profilo di rischio relativa al periodo 2003-2004 con quella relativa al 2002. Nessuno dei Centri appartenenti alle aree Nord-Ovest e Nord-Est ha fatto rilevare variazioni significative della mortalità nei due periodi messi a confronto, mentre 2 strutture del Centro e 2 del Sud hanno presentato una diminuzione significativa.

* * *

This analysis refers to 34 310 isolated coronary artery bypass graft interventions performed in 64 Italian Cardiac Surgery Centers between January 1, 2002 and September 30, 2004 (Figure 1). Results are presented for North-West ($n = 10\ 341$ interventions), North-East ($n = 8557$), Center ($n = 6298$) and South and Islands ($n = 9114$). The Centers that did not participate in this study are listed in Table 1.

The mean mortality rate for the observed population is 2.61% (Figure 2); this rate is around 3% in South, and 2% in the rest of the country (2.02% in the North-East, 2.15% in the North-West and 2.19% in the Center).

The distribution of risk factors in the observed population is illustrated in Table 2. Only endocarditis and off-pump circulation were not significantly associated with the 30-day mortality ($p > 0.05$).

Some regional differences in prevalence of risk factors are shown in Figure 3. In particular, in the South of the country the prevalence of diabetes and unstable hemodynamic conditions before surgery is higher than in the other areas, but shock is less likely to be present and patients are younger. In the North-East 48% of patients were older than 70 years and 28% of the inter-

ventions were conducted on patients suffering from extracardiac arteriopathy.

Among the 23 variables considered as potential predictors, 14 were independently associated with the 30-day mortality. Emergency, shock and dialysis exhibit the greatest odds ratios (3.89, 3.44 and 3.41 respectively, $p < 0.0001$) (Table 3).

The area under the receiver-operating characteristic curve was 0.80, both in the sample used to build the model and in that used to validate the model.

Risk adjusted mortality rates compared with the average mortality rate in the observed population (2.61%) are presented in Figure 4 for each area. The most remarkable difference was found in the South (3.69%, $p < 0.001$).

Risk-adjusted mortality rates for each Center and their 95% confidence intervals are reported in Figure 5. Eight Centers present risk adjusted mortality rates significantly better than the national mean (low outliers) while seven Centers showed significantly worse performance (high outliers). Table 4 gives more detailed information, separately for each region.

Figure 6 presents risk excess evaluation for each individual Center, compared to an internal benchmark. The reference benchmark is composed of the 4 Centers that met all the inclusion criteria, for a total of 2544 procedures and a mortality rate of 1.14%. Twenty-nine Centers showed a statically significant excess of risk compared with the reference. Table 5 gives similar, but more detailed information, separately for each region.

To evaluate the effect of "lost to follow-up" on risk estimates, a sensitivity analysis considered two extreme hypotheses: all lost patients were treated as alive, or all lost patients were treated as dead. This analysis did not reveal any substantial variations in the study results.

The 30-day mortality analysis by region of residence is presented in Table 6.

Patients who resided in the South-Islands and Central Italy presented the highest percentage of interventions performed outside their residential area (11.99% and 12.74%, respectively). The lowest mortality rates were found among patients who resided in the South-Islands and North-West, but who underwent coronary artery bypass grafting in another geographical area (1.23% and 1.11%, respectively).

Patients from the South-Islands who underwent coronary artery bypass grafting elsewhere exhibited a significant lower mortality risk than those who had the intervention in their residential area (odds ratio = 0.31, 95% confidence interval 0.17-0.58).

The distribution of deaths in classes of "number of days after intervention" by "high and low outliers" is presented in Table 7. Although not statistically significant, a marked difference was revealed in the percentage of deaths that occurred in the first 2 days (22.22% in score 1 vs 13.51% in score 5).

In the 7 Centers with below average performance, 85.03% of deaths took place during hospitalization, whereas in the best performing Centers this percentage was only 62.07% (Table 8). In Table 9 the distribution of deaths according to number of days after the date of intervention and emergency condition is reported. Mean survival among dead patients by score category is illustrated in Figure 7.

The analysis of temporal trends of mortality between 2003-2004 and 2002 is shown in Table 10. Over the observation period, performance did not decrease in any of the participating Centers; 2 hospitals in Central Italy and 2 in South and Islands had a significant reduction in mortality; all other variations recorded were negligible.