

# L'indicazione alla terapia con statine nel paziente dislipidemico in prevenzione primaria: implicazioni dell'uso di funzioni di rischio specifiche per la popolazione italiana

Licia Denti, Valentina Annoni, Valentina Campana, Maria Angela Salvagnini, Giorgio Valenti

Cattedra di Geriatria e Gerontologia, Clinica Geriatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Parma

**Key words:**  
Prevention;  
Risk factors; Statins.

**Background.** Risk functions for cardiovascular risk estimation, specific for the Italian population, have recently been developed. It is possible that using them, instead of the Framingham algorithm, to assess risk and define the indication to cholesterol-lowering therapy might substantially change the rate of statin prescription in primary prevention.

**Methods.** In this study, two different national risk functions, the CUORE Project algorithm and the risk function incorporated in the software Riscard 2002, have been compared to the Framingham algorithm in a cohort of 517 dyslipidemic asymptomatic patients consecutively addressed to a lipid clinic. Contingency tables and kappa value estimation have been used to assess the extent of concordance between them in classifying patients into risk categories, as well as in identifying among them those deserving statin therapy, according to two different sets of guidelines, such as the Adult Treatment Panel III and the reimbursement criteria for statins set by the Italian National Health System.

**Results.** Both national algorithms gave lower risk estimations, in comparison with the Framingham algorithm. A low concordance was found even between the two national algorithms, with lower risk estimates by Riscard 2002. As a consequence, less patients were selected for treatment according to national risk functions. However the prescription rate was more strongly affected by the set of guidelines used to assess the indication to treatment, independent of the method used to estimate risk.

**Conclusions.** Our study confirms that using different risk functions can substantially change risk estimation in dyslipidemic patients, with some implications for statin prescription rate. However, the latter is mainly influenced by the set of guidelines used to identify patients for treatment. Furthermore, the two national algorithms so far available for risk estimation in the Italian population strongly differ in risk estimates, suggesting the need for further testing their accuracy.

(Ital Heart J Suppl 2004; 5 (11): 868-875)

© 2004 CEPI Srl

Ricevuto il 31 agosto 2004; nuova stesura il 9 novembre 2004; accettato il 15 novembre 2004.

Per la corrispondenza:

Dr.ssa Licia Denti

Cattedra di Geriatria e Gerontologia  
Università degli Studi  
Via Don Bosco, 2  
43100 Parma  
E-mail: ldenti@ao.pr.it

## Introduzione

Gli studi clinici con statine<sup>1-6</sup> hanno dimostrato come l'efficacia preventiva dell'intervento ipocolesterolemizzante in termini di riduzione del rischio assoluto è proporzionale all'entità del rischio di eventi cardiovascolari<sup>7,8</sup>.

Su queste basi, l'indicazione alla terapia con statine nel singolo paziente presuppone una valutazione del profilo di rischio, effettuata in prevenzione primaria utilizzando algoritmi o funzioni di rischio sviluppate sulla base di studi osservazionali. Diversi set di linee guida, sia statunitensi<sup>9</sup> che europee<sup>10</sup>, danno indicazioni in tal senso, definendo anche, in relazione a diversi livelli di rischio, le soglie di intervento in termini di concentrazioni sieriche di colesterolo totale (CT) o colesterolo LDL.

La scelta della funzione per la stima del rischio rappresenta pertanto un elemento di criticità nella gestione del paziente dislipidemico, considerando in particolare la necessità di disporre di algoritmi specifici per la popolazione in esame. In tal senso, un algoritmo sviluppato in una determinata popolazione non dovrebbe essere applicato in una popolazione a diversa incidenza di eventi cardiovascolari<sup>11-16</sup>. Ne deriva che l'algoritmo a tutt'oggi più utilizzato, sviluppato dal database di Framingham<sup>17,18</sup>, popolazione ad alto rischio cardiovascolare, può indurre ad una non corretta stima del rischio se applicato nella popolazione italiana, che presenta una minore incidenza di patologia cardiovascolare.

Il recente sviluppo di algoritmi specifici per la popolazione italiana permette di ottenere una stima più fedele del rischio

cardiovascolare nel singolo paziente, sulla quale basare, in accordo con le linee guida disponibili, l'indicazione all'intervento farmacologico con statine. Il primo di questi<sup>19</sup>, sviluppato dal gruppo di ricerca per la stima del rischio cardiovascolare italiano a partire dal database relativo a tre coorti italiane (9771 soggetti), è stato tradotto in un software interattivo<sup>20</sup> che permette una stima accurata del rischio, in soggetti di età compresa tra 35 e 74 anni (Riscard 2002). Il secondo<sup>21</sup>, sviluppato dal database relativo a 17 coorti (39 146 soggetti), è utilizzabile nella forma di carte del rischio cardiovascolare, per la stima del rischio in soggetti di età compresa tra 40 e 69 anni (carte del rischio del Progetto CUORE).

In questo studio abbiamo inteso valutare, nella pratica ambulatoriale, a quale livello cambierà la stima del rischio cardiovascolare, nel paziente con dislipidemia, passando dall'impiego dell'algoritmo di Framingham a quello delle funzioni di rischio specifiche per la nostra popolazione. Inoltre, abbiamo considerato le potenziali ricadute sulle modalità dell'intervento farmacologico, in particolare sulla frequenza d'uso delle statine.

## Materiali e metodi

Sono stati presi in considerazione 517 soggetti asintomatici, giunti consecutivamente all'ambulatorio lipidologico della Clinica Geriatrica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma nel periodo gennaio 2001-dicembre 2003. Si tratta in gran parte di pazienti con recente diagnosi di dislipidemia, inviati all'ambulatorio specialistico dal medico di medicina generale per una valutazione dell'indicazione alla terapia ipolipemizzante. Sono stati presi in considerazione solo soggetti di età compresa tra 40 e 70 anni, in quanto le carte del rischio del Progetto CUORE sono applicabili solo in questo range di età.

Una prima valutazione clinica (anamnesi ed esame obiettivo) ha permesso di escludere i pazienti con cardiopatia ischemica o altre manifestazioni cliniche di malattia aterosclerotica. Sono stati inoltre esclusi pazienti che presentassero i criteri diagnostici per la definizione delle principali dislipidemie su base familiare, quali l'ipercolesterolemia familiare, l'iperlipidemia familiare combinata e la disbeta-lipoproteinemia, secondo le indicazioni della Società Italiana per lo Studio dell'Arteriosclerosi, disponibili via Internet ([www.sisa.it](http://www.sisa.it)).

Sono stati determinati peso e altezza, per la stima dell'indice di massa corporea. Due successive misurazioni della pressione arteriosa sono state prese nel paziente in posizione seduta, dopo 5 min di riposo, e la media è stata impiegata per l'analisi dei dati. Nei soggetti non in terapia antipertensiva, l'ipertensione è stata diagnosticata sulla base di criteri standardizzati<sup>22</sup>, in presenza di una pressione sistolica  $\geq 140$  mmHg e/o una pressione diastolica  $\geq 90$  mmHg. Nei pazienti in te-

rapia antipertensiva, i valori pressori misurati sotto trattamento sono stati utilizzati per il calcolo del rischio. I soggetti che hanno fumato regolarmente nei precedenti 12 mesi sono stati classificati come fumatori. Infine la diagnosi di sindrome metabolica è stata formulata sulla base dei criteri dell'Adult Treatment Panel III (ATP III) del National Cholesterol Education Program statunitense<sup>23</sup>.

Il profilo lipidico è stato determinato dopo almeno 3 mesi di dieta ipocolesterolemizzante<sup>23</sup>. I prelievi sono stati effettuati a digiuno, al mattino, tra le ore 08.00 e le ore 09.00. CT, trigliceridi (TG) e glucosio sono stati dosati con metodica enzimatica, il CT con il metodo della colesterolo ossidasi-para-aminofenazone, i TG con il metodo della glicerolo-3-ossidasi e il glucosio con il metodo della glucosio-ossidasi, utilizzando reagenti della Boheringer (Mannheim, Germania). Il colesterolo HDL è stato dosato con lo stesso metodo del CT, dopo precipitazione delle LDL e delle VLDL con acido fosfotungstico e ioni magnesio. Il colesterolo LDL è stato stimato per mezzo della formula di Friedewald et al.<sup>24</sup> per concentrazioni di TG  $< 400$  mg/dl. Per questo motivo, i soggetti con TG  $> 400$  mg/dl sono stati esclusi dallo studio. Il fenotipo della dislipidemia è stato classificato come IIa, in presenza di CT  $> 240$  mg/dl, IIb in presenza di CT  $> 240$  mg/dl e TG  $> 200$  mg/dl e tipo IV in presenza di TG  $> 200$  mg/dl.

Il diabete, se non già diagnosticato in precedenza, è stato definito come glicemia a digiuno  $> 126$  mg/dl, in accordo con le linee guida dell'American Diabetes Association<sup>25</sup>.

Il rischio assoluto di eventi coronarici maggiori nei successivi 10 anni è stato calcolato per ogni soggetto utilizzando l'algoritmo di Framingham, l'algoritmo del Progetto CUORE e quello del gruppo di ricerca per la stima del rischio cardiovascolare italiano.

Il rischio secondo l'algoritmo di Framingham è stato calcolato utilizzando il sistema a punti pubblicato dai ricercatori dello studio di Framingham e incluso nell'edizione finale dell'ATP III<sup>23</sup>. La stima si effettua, separatamente per donne e uomini, dai dati relativi ad età, CT, colesterolo HDL, pressione sistolica e fumo di sigaretta. Per ogni soggetto viene calcolato un punteggio, che corrisponde ad un determinato valore di rischio assoluto a 10 anni. Il diabete non viene considerato nella stima del rischio in quanto, in accordo con l'ATP III, i pazienti diabetici vengono classificati nella categoria di rischio elevato, indipendentemente dagli altri fattori.

Il rischio secondo l'algoritmo del Progetto CUORE è stato stimato utilizzando le carte del rischio disponibili sul relativo sito Internet ([www.cuore.iss.it](http://www.cuore.iss.it)). In questo caso, il rischio viene calcolato dai dati relativi a sesso, età, CT, pressione sistolica, fumo di sigaretta e diabete. Va segnalato che nel nostro studio abbiamo utilizzato la prima edizione delle carte, che permetteva la stima del rischio assoluto di infarto, sovrapponibile al rischio di eventi coronarici maggiori stimabile con il sistema a punti dell'algoritmo di Framingham. Attual-

mente, è disponibile on-line una nuova edizione delle carte, che permette la stima del rischio assoluto di infarto e ictus.

Infine, l'algoritmo del gruppo di ricerca per la stima del rischio cardiovascolare italiano è stato utilizzato nella forma del software Riscard 2002, caricato su CD-ROM. In questo caso il rischio viene stimato da 11 classici fattori di rischio, ridotti a 9 variabili combinando alcuni dati (età, sesso, indice di massa corporea, pressione arteriosa media, colesterolo non HDL, colesterolo HDL, diabete, frequenza cardiaca e fumo). Diverse misure del rischio di eventi coronarici maggiori in 5 anni vengono ottenute con questo sistema, oltre al rischio stimato, quali il rischio teorico, il rischio ideale e il rischio relativo. Al fine dell'analisi, solo il rischio stimato a 5 anni è stato considerato, raddoppiando i valori per ottenere una stima approssimativa del rischio a 10 anni, per avere una misura comparabile con le precedenti.

L'indicazione alla terapia con farmaci ipocolesterolemizzanti è stata definita innanzitutto sulla base dell'ATP III. Il trattamento in questo caso viene considerato indicato ad un valore soglia di colesterolo LDL di 130 mg/dl per pazienti con coronaropatia o equivalenti di coronaropatia (altre localizzazioni di malattia aterosclerotica, diabete o rischio assoluto a 10 anni di eventi coronarici maggiori > 20%), così come per soggetti asintomatici ma con un rischio a 10 anni compreso tra 10 e 20%. Per soggetti con un rischio < 10%, il valore soglia di colesterolo LDL è 160 mg/dl in presenza di due o più fattori di rischio non LDL (età > 45 anni negli uomini e > 55 anni o menopausa non trattata con terapia ormonale sostitutiva nella donna, ipertensione, colesterolo HDL < 45 mg/dl, con colesterolo HDL > 60 mg/dl a significato protettivo, familiarità per coronaropatia letale e precoce) e di 190 mg/dl con meno di due fattori di rischio non LDL.

L'indicazione è stata inoltre definita sulla base dei criteri dell'attuale Nota Ministeriale sulla rimborsabilità delle statine, che riconosce la rimborsabilità del farmaco in prevenzione primaria, in assenza della diagnosi di dislipidemia specifica familiare, solo nei casi di rischio globale > 20% e per valori di colesterolo LDL > 115 mg/dl. I criteri sono stati modificati, includendo nella categoria ad alto rischio i pazienti diabetici, in accordo con una raccomandazione ormai generalmente accettata, in quanto riconosciuta anche dalle più recenti linee guida europee.

L'analisi statistica è stata effettuata utilizzando il programma computerizzato SPSS-10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Il confronto tra le diverse stime del rischio, a distribuzione non normale, secondo il test di Lilliefors, è stato effettuato sia con test parametrico sui valori trasformati (ANOVA per misure ripetute), sia con test non parametrico (test di Friedman). I risultati sono stati comunque rappresentati solo come valori non trasformati.

L'analisi della contingenza ed il test kappa di Cohen sono stati utilizzati per stimare il grado di concordanza nel classificare i pazienti all'interno delle diverse classi di rischio e nel selezionare l'indicazione alla terapia farmacologica dei tre diversi metodi di stima del rischio.

## Risultati

In tabella I sono rappresentate le caratteristiche dei pazienti studiati. Si tratta prevalentemente di donne (65% circa), con un'età media intorno ai 59 anni. La percentuale di ipertesi è elevata (76%), anche se solo meno della metà (33%) è in terapia. La percentuale di diabetici è bassa (11%), ma una quota maggiore di soggetti ha caratteristiche cliniche proprie di sindrome metabolica (circa 40%).

Il profilo lipidico mostra valori medi indicativi di ipercolesterolemia moderata; la maggioranza dei pazienti (64%) presentano un fenotipo IIa, mentre solo nel 20% dei casi si associano all'ipercolesterolemia livelli elevati di TG. In una piccola percentuale (3% circa) solo i TG sono alterati. Nei restanti casi (pari al 12% circa dell'intera casistica), il profilo lipidico presenta lievi alterazioni, non inquadrabili in una vera e propria alterazione metabolica (livelli di CT nel range tra 200 e 240 mg/dl). Per 276 pazienti (pari al 53% del totale), emergeva una familiarità positiva per dislipidemia, non associata tuttavia in alcun caso ad altri indicatori di forme specifiche familiari, in accordo con criteri standardizzati.

La stima del rischio con i tre algoritmi è stata confrontata nei soggetti non diabetici, dopo esclusione da questa prima analisi dei diabetici, in quanto non valutabili con il sistema a punti relativo all'algoritmo di Framingham (Tab. II). Il rischio assoluto presenta, con

**Tabella I.** Caratteristiche della casistica.

|   |                    |
|---|--------------------|
| N. pazienti                                   | 517                |
| Maschi  | 183 (35.4%)        |
| Età (anni)                                    | 58.9 ± 7.8 (40-70) |
| Pressione arteriosa sistolica (mmHg)          | 147.9 ± 24.7       |
| Pressione arteriosa diastolica (mmHg)         | 85.4 ± 12.6        |
| Ipertesi                                      | 393 (76%)          |
| Ipertesi in terapia                           | 172 (33%)          |
| Indice di massa corporea (kg/m <sup>2</sup> ) | 27.2 ± 4.9         |
| Diabetici                                     | 56 (11%)           |
| Sindrome metabolica                           | 203 (39%)          |
| Colesterolo totale (mg/dl)                    | 280.0 ± 43.9       |
| Colesterolo LDL (mg/dl)                       | 192.7 ± 42.1       |
| Colesterolo HDL (mg/dl)                       | 56.4 ± 11.7        |
| Trigliceridi (mg/dl)                          | 157.2 ± 73.7       |
| Colesterolo LDL/HDL                           | 3.6 ± 1.2          |
| Fenotipo IIa                                  | 332 (64.2%)        |
| Fenotipo IIb                                  | 106 (20.5%)        |
| Fenotipo IV                                   | 15 (2.9%)          |
| Fumatori                                      | 125 (24%)          |

**Tabella II.** Rischio assoluto di eventi coronarici maggiori in 10 anni stimato utilizzando i tre diversi algoritmi.

|                          | Media ± DS  | Mediana<br>(5°-95° percentile) |
|--------------------------|-------------|--------------------------------|
| Algoritmo di Framingham  | 10.4 ± 7.6  | 8 (2-30)                       |
| Algoritmo Progetto CUORE | 7.2 ± 6.2*  | 5 (2.5-25)                     |
| Riscard 2002             | 5.3 ± 6.5*§ | 3.3 (0.45-17.9)                |

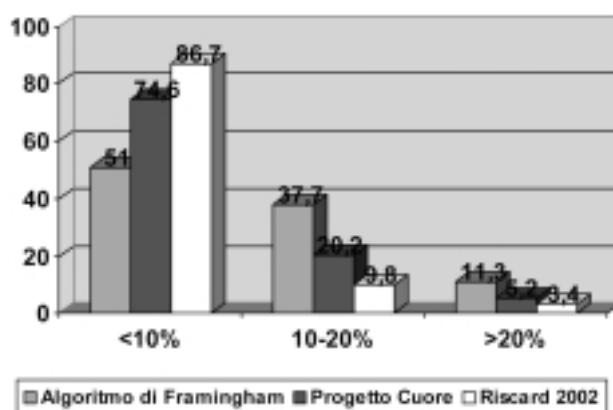
\* p < 0.001 (vs algoritmo di Framingham); § p < 0.001 (vs algoritmo Progetto CUORE).

qualsiasi metodo di calcolo, una distribuzione delle frequenze dei valori deviata verso i valori più bassi. È presente tuttavia una significativa differenza tra le tre stime, con valori più bassi delle stime effettuate sulle basi dei due algoritmi nazionali rispetto all'algoritmo di Framingham (p < 0.001). Una differenza significativa emerge anche dal confronto tra i due algoritmi nazionali, con stime significativamente più basse per il Riscard 2002 che per le carte del rischio del Progetto CUORE (p < 0.001).

La distribuzione del rischio in tre categorie (< 10%, 10-20%, > 20%) conferma la differenza significativa tra le due metodiche utilizzate, con un progressivo spostamento delle curve di distribuzione verso la categoria a rischio più basso nel passaggio dall'algoritmo di Framingham a quello del Progetto CUORE e al Riscard 2002 (Fig. 1).

Per meglio analizzare il grado di concordanza tra algoritmo di Framingham e algoritmi nazionali, sono state utilizzate le tavole di contingenza (Tab. III).

L'analisi ha evidenziato una concordanza con l'algoritmo di Framingham, espressa come percentuale di casi classificati nella stessa categoria di rischio, pari al 64.6% per l'algoritmo Progetto CUORE (298 soggetti),



**Figura 1.** Distribuzione delle tre classi di rischio (< 10%, 10-20%, > 20%) nei soggetti non diabetici, in accordo con i tre diversi algoritmi utilizzati.

cui corrisponde un valore kappa 0.345, e del 52% per il Riscard 2002 (243 soggetti), cui corrisponde un valore kappa 0.09. Come prevedibile, la concordanza è massima nel riconoscere i soggetti a basso rischio (94 e 92%, rispettivamente) e si riduce significativamente per le categorie a rischio intermedio-alto, specie per quanto riguarda il Riscard 2002. In particolare, dei 52 soggetti a rischio > 20% secondo Framingham, vengono in realtà classificati nella categoria a basso rischio 22 soggetti con il Progetto CUORE (39%) e 38 soggetti con il Riscard 2002 (68%).

Va comunque sottolineato che il grado di concordanza tra i due algoritmi nazionali è piuttosto basso (kappa di Cohen 0.17).

Per quanto riguarda i pazienti diabetici (Tab. IV), la stima del rischio, possibile con i due algoritmi nazionali, ha dimostrato livelli di rischio significativamente superiori a quelli stimati nei soggetti non diabetici con entrambi gli algoritmi; anche in questo caso il Riscard 2002

**Tabella III.** Confronto dell'algoritmo di Framingham con i due algoritmi nazionali nella classificazione in tre categorie di rischio (tavole di contingenza).

| Classi di rischio     | Algoritmo di Framingham |                   |                 |
|-----------------------|-------------------------|-------------------|-----------------|
|                       | < 10%<br>(n=235)        | 10-20%<br>(n=174) | > 20%<br>(n=52) |
| <b>Progetto CUORE</b> |                         |                   |                 |
| < 10% (n=334)         | 221                     | 101               | 22              |
| 10-20% (n=93)         | 14                      | 63                | 16              |
| > 20% (n=24)          |                         | 10                | 14              |
| Grado di concordanza  | 221 (94%)               | 63 (36.2%)        | 14 (26.9%)      |
| Kappa di Cohen        |                         | 0.345 (p = 0.000) |                 |
| <b>Riscard 2002</b>   |                         |                   |                 |
| < 10% (n=404)         | 216                     | 150               | 38              |
| 10-20% (n=44)         | 19                      | 19                | 6               |
| > 20% (n=13)          |                         | 5                 | 8               |
| Grado di concordanza  | 216 (92%)               | 19 (11%)          | 8 (14.6%)       |
| Kappa di Cohen        |                         | 0.09 (p = 0.001)  |                 |

**Tabella IV.** Rischio assoluto di eventi coronarici maggiori in 10 anni stimato con i due algoritmi nazionali nei diabetici, in confronto con i non diabetici.

|                                    | Non diabetici<br>(n=461) | Diabetici<br>(n=56) | p<br>(diabetici vs non diabetici) |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| Progetto CUORE                     | 7.2 ± 6.2                | 14.0 ± 8.8          | 0.000                             |
| Riscard 2002                       | 5.2 ± 6.5                | 7.7 ± 7.2           | 0.01                              |
| p (Progetto CUORE vs Riscard 2002) | 0.001                    | 0.001               |                                   |

dà valori significativamente più bassi rispetto alle carte del Progetto CUORE. Ne deriva, che mentre i pazienti diabetici vengono prevalentemente inquadrati nelle categorie a rischio intermedio e alto (62.5%) con il Progetto CUORE, il Riscard 2002 li classifica quasi totalmente nella categoria a rischio basso (77.6%) (Fig. 2).

L'indicazione alla terapia farmacologica è stato posta in accordo con le raccomandazioni dell'ATP III ed i criteri di rimborsabilità della Nota Ministeriale 13 (modificata con inclusione dei diabetici nella categoria a rischio elevato).

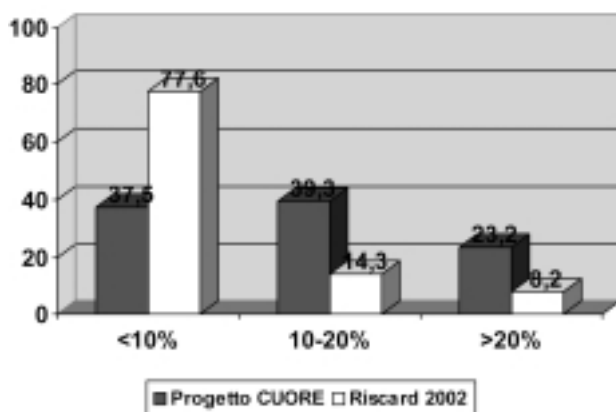
Secondo l'ATP III (Tab. V), 403 soggetti (78% circa) presentano l'indicazione ad una terapia farmacologica, quando il rischio viene stimato secondo Framingham. La stima del rischio secondo le carte del Progetto CUORE, nonostante comporti differenze nella classificazione dei pazienti all'interno delle quattro princi-

pali categorie dell'ATP III, conferma l'indicazione ad una terapia in 378 pazienti (73.4%), con una riduzione della frequenza di prescrizione pari al 4.5%. Con il Riscard 2002, la frequenza di prescrizione si riduce ulteriormente, confermando il trattamento in 372 pazienti (pari ad un'ulteriore riduzione del 1.4%). L'indicazione viene comunque posta nella maggioranza dei pazienti (circa il 72%).

Il grado di concordanza con l'algoritmo di Framingham, quando si utilizzino le linee guida dell'ATP III, è elevato sia per l'algoritmo del Progetto CUORE (94.7%, con kappa di 0.87) che per il Riscard 2002 (91.5%, con kappa di 0.79).

Se applichiamo i criteri di rimborsabilità delle Nota 13 (Tab. VI), anche considerando i diabetici equivalenti alla categoria ad alto rischio, la percentuale di pazienti con indicazione alla terapia si riduce significativamente stimando il rischio sia con l'algoritmo di Framingham (19.7%), sia con il Progetto CUORE (14%) sia con il Riscard 2002 (12.4%).

Il grado di concordanza con Framingham è del 72% con il Progetto CUORE (kappa 0.64) e del 63% con il Riscard 2002 (kappa 0.57).



**Figura 2.** Distribuzione delle tre classi di rischio (< 10%, 10-20%, > 20%) nei diabetici, in accordo con i due diversi algoritmi nazionali.

## Discussione

Nel nostro studio, l'impiego di diverse funzioni di rischio ha comportato differenze consistenti nella stima del rischio assoluto di eventi coronarici maggiori, a conferma dell'importanza di disporre di algoritmi sviluppati dalla popolazione di origine quando si voglia valutare il rischio cardiovascolare nel singolo paziente.

In particolare, l'uso dell'algoritmo di Framingham, specifico per una popolazione ad alto rischio cardiovas-

**Tabella V.** Indicazione alla terapia farmacologica secondo i criteri dell'Adult Treatment Panel III (ATP III) all'interno delle quattro categorie di rischio e nel totale dei pazienti, utilizzando i tre diversi algoritmi per la stima del rischio.

| Classi di rischio ATP III | Algoritmo di Framingham | Progetto CUORE   | Riscard 2002     |
|---------------------------|-------------------------|------------------|------------------|
| < 10% (0-1 FDR)           | 63 /134                 | 69/152           | 74/154           |
| < 10% (> 1 FDR)           | 73/99                   | 150/193          | 191/250          |
| 10-20%                    | 168/176                 | 88/93            | 43/44            |
| CHD o equivalenti di CHD  | 99/108                  | 71/79            | 64/69            |
| Indicazione a terapia     | 403 (77.9%)             | 378 (73.4%)      | 372 (72%)        |
| Kappa di Cohen*           |                         | 0.87 (p = 0.000) | 0.79 (p = 0.000) |

CHD = coronaropatia; FDR = fattore di rischio. \* vs Framingham.

**Tabella VI.** Indicazione alla terapia farmacologica secondo i criteri di rimborsabilità delle statine della Nota 13 all'interno delle quattro categorie di rischio e nel totale dei pazienti, utilizzando i tre diversi algoritmi per la stima del rischio.

| Classi di rischio Nota 13 | Algoritmo di Framingham | Progetto CUORE   | Riscard 2002     |
|---------------------------|-------------------------|------------------|------------------|
| < 20%                     | 0/409                   | 0/438            | 0/448            |
| > 20% (più i diabetici)   | 102/108                 | 74/79            | 64/69            |
| Indicazione a terapia     | 102 (19.7%)             | 74 (14%)         | 64 (12.4%)       |
| Kappa di Cohen            |                         | 0.64 (p = 0.000) | 0.57 (p = 0.000) |

scolare quale quella nordamericana, comporta stime decisamente maggiori nella popolazione italiana rispetto a quelle ottenute con algoritmi specifici per la nostra popolazione. Il dato non è inaspettato, in quanto una sovrastima del rischio da parte dell'algoritmo di Framingham è stato dimostrato per alcune popolazioni dell'area mediterranea<sup>11-16</sup> ed in particolare per quella italiana<sup>14</sup>. Il nostro studio conferma tale riscontro nel paziente con disturbi metabolici, in particolare con dislipidemia.

Meno prevedibile la significativa differenza nelle stime effettuate utilizzando i due algoritmi nazionali, con stime più basse ottenute dal Riscard 2002 rispetto alle carte del rischio del Progetto CUORE. Il basso valore di kappa riscontrato all'analisi delle tavole di contingenza (0.16) conferma il basso grado di concordanza tra i due algoritmi. Tale discrepanza potrebbe essere spiegata in gran parte dalla necessità di disporre di stime del rischio che fossero comparabili, per cui, nel caso del Riscard 2002, il rischio assoluto a 10 anni è stato derivato da quello stimato a 5 anni, raddoppiando il dato. Tale procedura può comportare una sottostima dei valori reali, in quanto non tiene conto della relazione esponenziale, non lineare, tra rischio cardiovascolare ed età, oltre a non permettere alcuna correzione per la potenziale variazione nel tempo dei diversi fattori di rischio. Inoltre, vanno considerati altri fattori, quali diversità nei database di origine, o aspetti della metodologia di costruzione delle funzioni di rischio, che meriterebbero ulteriori valutazioni, ma che vanno comunque oltre l'obiettivo primario nel nostro studio, relativo alla loro applicabilità pratica e su vasta scala. In tal senso, i nostri dati indicano come non indifferente la scelta dell'una o l'altra delle due funzioni di rischio.

Le consistenti differenze nella stima del rischio dovrebbero comportare ricadute importanti sul piano pratico nel passaggio dall'impiego dell'algoritmo di Framingham ad uno o l'altro dei due algoritmi nazionali, in particolare in relazione alla frequenza di prescrizione delle statine.

In realtà il nostro studio dimostra che quest'ultima è condizionata prevalentemente dal set di linee guida utilizzato per la definizione dell'indicazione al trattamento. L'uso delle raccomandazioni dell'ATP III, che riconosce la possibilità di un intervento farmacologico non solo nel paziente ad alto rischio, ma anche nelle classi a rischio intermedio o basso, prevalenti nel nostro campione, in relazione a specifiche soglie di intervento in

termini di concentrazioni di colesterolo LDL, comporta una riduzione della frequenza di prescrizione che varia dal 4.5% (con algoritmo del Progetto CUORE) al 6% circa (con algoritmo del Riscard 2002).

Utilizzando i criteri di rimborsabilità delle statine previste dalla Nota 13, che non riconosce come rimborsabile la terapia con statine nei soggetti a rischio basso-intermedio, la frequenza di prescrizione si riduce in misura consistente, indipendentemente dal tipo di algoritmo utilizzato per la stima del rischio, variando da un massimo del 20%, secondo l'algoritmo di Framingham, ad un minimo del 12.4%, secondo il Riscard 2002. Pertanto, anche in questo caso, l'impiego degli algoritmi nazionali comporta, rispetto all'impiego dell'algoritmo di Framingham, una riduzione nel numero di pazienti selezionati per la terapia, ma l'entità della riduzione è comunque limitata al 6-7.6%, a seconda del tipo di funzione di rischio impiegata.

Va ricordato come le raccomandazioni dell'ATP III, specie quelle relative all'indicazione ad un trattamento farmacologico anche nel paziente a rischio medio-lieve, si basano sulla necessità di una prevenzione non solo nel breve termine, ma anche nel lungo termine e fanno riferimento ad una tendenza ormai sempre più generalizzata ad estendere, non limitare l'intervento preventivo in termini di controllo delle dislipidemie. Se organismi internazionali confermassero la correttezza e l'eticità di tale approccio, il Servizio Sanitario Nazionale si troverebbe nella situazione di negare la rimborsabilità delle statine alla maggioranza dei pazienti per i quali esiste un'indicazione, anche utilizzando funzioni di rischio specifiche per la popolazione italiana.

Per quanto riguarda i pazienti diabetici, nel nostro studio questi vengono classificati solo in minima parte nella categoria a rischio > 20% da entrambi i due algoritmi nazionali utilizzati. La probabile sottostima del rischio è più consistente con l'algoritmo Riscard 2002. La possibilità che, nella popolazione italiana, il diabete giochi un ruolo meno importante che in altre popolazioni a maggiore incidenza di malattia cardiovascolare, non è supportata dalla quantità di dati clinici che hanno portato a riconoscere nel diabete una condizione ad alto rischio, pari alla malattia cardiovascolare conclamata. Più verosimile una limitata sensibilità di entrambe le due metodiche nell'identificare il diabetico come soggetto ad alto rischio. Va sottolineato come gli stessi ricercatori che hanno sviluppato il modello alla base del Riscard 2002 hanno riconosciuto come potenziali fonti

di imprecisione nella stima del rischio diversi elementi, quali la bassa proporzione di donne ed il tipo di distribuzione geografica della corte di origine, non pienamente rappresentativa dell'intera popolazione<sup>20</sup>. Viene pertanto confermata la necessità di classificare direttamente il paziente diabetico nella categoria ad alto rischio, come già indicato dall'ATP III.

Infine, alcune considerazioni relative alle caratteristiche della casistica studiata sono necessarie, al fine di definire vantaggi e limitazioni del nostro studio.

Il campione studiato è rappresentativo non tanto della popolazione generale, quanto del paziente con dislipidemia, quale si presenta solitamente ad un ambulatorio specialistico. Questo comporta pertanto un'elevata frequenza di prescrizione di statine (dal 72 al 78%, utilizzando l'ATP III), contesto peraltro ideale per rilevare le ricadute nella pratica clinica, specie in termini di spesa farmacologica, dell'impiego dei nuovi algoritmi per la stima del rischio, obiettivo primario dello studio. Tuttavia, l'alta prevalenza di soggetti a basso rischio, legata all'alta percentuale di donne ed ai livelli medi di colesterolo HDL elevati, limita la possibilità di generalizzare i risultati all'intera popolazione di dislipidemicici.

Inoltre, la bassa frequenza di trattamenti antipertensivi, nonostante l'alta percentuale di ipertesi di nuova diagnosi, suggerisce che un controllo più intensivo dei livelli pressori, migliorando il profilo di rischio e aumentando così la soglia di intervento del colesterolo LDL, potrebbe di per sé ridurre la necessità di impiego di statine, indipendentemente dal tipo di algoritmo impiegato.

In conclusione, il nostro studio dimostra che, nel paziente dislipidemicico italiano, il passaggio dall'impiego dell'algoritmo di Framingham a quello di algoritmi sviluppati specificatamente nella nostra popolazione, potrebbe comportare una riduzione della frequenza di prescrizione delle statine, che comunque non è di grande entità. Il fattore che fa la differenza, condizionando pesantemente l'indicazione alla terapia, è il set di linee guida utilizzato come riferimento, essendo molto basso il grado di concordanza tra le linee guida internazionali più recenti ed i criteri di rimborsabilità previsti dal Servizio Sanitario Nazionale.

## Riassunto

**Razionale.** Sono state recentemente sviluppate funzioni di rischio per la stima del rischio cardiovascolare specifiche per la popolazione italiana. È possibile che il loro impiego, in sostituzione dell'algoritmo di Framingham, per stimare il rischio e porre l'indicazione alla terapia ipocolesterolemizzante modifichi in misura consistente la frequenza di prescrizione delle statine in prevenzione primaria.

**Materiali e metodi.** Due differenti algoritmi nazionali, quello del Progetto CUORE e quello incorporato

nel software Riscard 2002, sono stati confrontati con l'algoritmo di Framingham in una corte di 517 pazienti dislipidemicici asintomatici, giunti consecutivamente ad un ambulatorio metabolico. Le tavole di contingenza e la stima del valore kappa sono state utilizzate per analizzare il grado di accordo tra le diverse metodiche, sia nel classificare i pazienti in predefinite categorie di rischio, sia nell'identificare quelli da indirizzare alla terapia con statine, secondo le raccomandazioni di due distinti set di linee guida: l'Adult Treatment Panel III ed i criteri di rimborsabilità delle statine previsti dal Servizio Sanitario Nazionale italiano.

**Risultati.** Entrambe le funzioni di rischio italiane hanno dato stime più basse del rischio rispetto all'algoritmo di Framingham. Un basso grado di concordanza è comunque emerso anche tra i due algoritmi italiani, con stime costantemente più basse ottenute con il Riscard 2002. Di conseguenza, meno pazienti sono stati selezionati per la terapia dai due algoritmi italiani. Tuttavia, la frequenza di prescrizione è emersa come prevalentemente condizionata dal set di linee guida utilizzato per definire l'indicazione al trattamento, indipendentemente dal metodo usato per la stima del rischio.

**Conclusioni.** Il nostro studio conferma come, utilizzando diverse funzioni di rischio, la stima del rischio cardiovascolare cambia in misura consistente nel paziente dislipidemicico, con ripercussioni sulla frequenza di prescrizione delle statine. Tuttavia, quest'ultima è prevalentemente influenzata dalla linea guida impiegata per selezionare i pazienti da trattare. Inoltre, i due algoritmi specifici per la popolazione italiana disponibili attualmente danno stime del rischio molto differenti, il che suggerisce la necessità di ulteriori verifiche della loro accuratezza.

**Parole chiave:** Fattori di rischio; Prevenzione; Statine.

## Bibliografia

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
2. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
3. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-57.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
5. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women

- with average cholesterol levels: results of AFCAPS/Tex-CAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
6. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
  7. Smith GD, Song F, Sheldon TA. Cholesterol lowering and mortality: the importance of considering initial level of risk. *BMJ* 1993; 306: 1367-73.
  8. West of Scotland Coronary Prevention Group. West of Scotland Coronary Prevention Study: identification of high-risk groups and comparison with other cardiovascular intervention trials. *Lancet* 1996; 348: 1339-42.
  9. 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). *JAMA* 2001; 285: 2486-96.
  10. Wood D, De Backer G, Faergemann O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
  11. Ducimetiere P, Richard JL, Cambien F, Rakotovo R, Claude JR. Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen. Comparison between Paris Prospective Study, Seven Countries Study, and Pooling Project. *Lancet* 1980; 1: 1346-50.
  12. Keys A, Menotti A, Aravanis C, et al. The Seven Countries Study; 2289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984; 13: 141-54.
  13. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease in northern and southern European populations: a reanalysis and reappraisal of the Seven Countries Study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84: 238-44.
  14. Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary risk with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
  15. Bastuji-Garin S, Deverly A, Moyses D, et al, for the Intervention as a Goal in Hypertension Treatment Study Group. The Framingham prediction rule is not valid in a European population of treated hypertensive patients. *J Hypertens* 2002; 20: 1973-80.
  16. Empana JP, Ducimetiere P, Arveiler D, et al, for the PRIME Study Group. Are the Framingham and PROCAM coronary heart disease risk functions applicable to different European population? The PRIME study. *Eur Heart J* 2003; 24: 1903-11.
  17. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
  18. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.
  19. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, et al. An Italian chart for cardiovascular risk prediction. Its scientific basis. *Ann Ital Med Int* 2001; 16: 240-51.
  20. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, et al. The risk functions incorporated in Riscard 2002: a software for the prediction of cardiovascular risk in the general population based on Italian data. *Ital Heart J* 2002; 3: 114-21.
  21. Giampaoli S, Palmieri L, Chiodini P, et al. La carta del rischio cardiovascolare globale. *Ital Heart J Suppl* 2004; 5: 177-85.
  22. Cifkova R, Erdine S, Fagard R, et al, for the ESH/ESC Hypertension Guidelines Committee. Practice guidelines for primary care physicians: 2003 ESH/ESC hypertension guidelines. *J Hypertens* 2003; 21: 1779-86.
  23. 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). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
  24. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
  25. Report of the Expert Committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.