

## IV Sessione - Le strategie di prevenzione secondaria

# La carta del rischio post-infarto miocardico acuto: risultati del GISSI-Prevenzione

Roberto Marchioli

Laboratorio di Epidemiologia delle Malattie Cardiovascolari, Dipartimento di Farmacologia Clinica ed Epidemiologia, Consorzio Mario Negri Sud, S. Maria Imbaro (CH)

(Ital Heart J 2004; 5 (Suppl 8): 86S-90S)

© 2004 CEPI Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Roberto Marchioli

Laboratorio di  
Epidemiologia  
delle Malattie  
Cardiovascolari  
Dipartimento di  
Farmacologia  
Clinica ed Epidemiologia  
Consorzio Mario Negri Sud  
Via Nazionale  
66030 S. Maria Imbaro (CH)

### Introduzione

La pratica clinica odierna è sempre più basata sulle evidenze scientifiche (*evidence-based medicine*) prodotte soprattutto dai trial clinici randomizzati e ciò riguarda (ovviamente) anche la prevenzione secondaria delle malattie cardiovascolari<sup>1,2</sup>. Tuttavia la trasferibilità dei risultati dei trial nella pratica clinica quotidiana non è sempre “automatica”<sup>3-6</sup> e il medico deve sempre porsi almeno le tre seguenti domande:

- Il “mio paziente” ha le stesse caratteristiche dei pazienti reclutati nel trial?
- Qual è il suo reale rischio?
- Che beneficio avrà dal trattamento?

Ciascun medico deve rispondere autonomamente alla prima domanda mentre informazioni aggiornate per la terza devono essere prese dalla letteratura. La valutazione del rischio di morte del “mio paziente” dopo un infarto miocardico acuto (IMA) è l’oggetto di questo contributo. La valutazione del rischio, infatti, non è semplice, non può essere basata solo sull’esperienza personale ed è necessario avere a disposizione dati di follow-up di grandi coorti di pazienti. Anche i concetti di rischio e beneficio non sono così banali come può sembrare ad un primo esame superficiale e, inoltre, devono essere trasferiti da una popolazione (reclutata in uno studio) al singolo paziente. Nella pratica il medico dovrebbe trattare il paziente con lo scopo di ridurre il suo livello globale di rischio risultante dalla sommatoria dei diversi fattori. Si noti che spesso il rischio connesso con più fattori

non solo si somma, ma addirittura si moltiplica<sup>7</sup>. In prevenzione secondaria, inoltre, la valutazione del rischio del paziente non può essere basata solo sulla presenza dei fattori di rischio classici (età, ipertensione, ecc.), ma è necessario considerare anche il “peso” degli indicatori di rischio clinici o strumentali residui all’evento infartuale (disfunzione ventricolare, aritmie, ischemia) e la loro interazione<sup>8-16</sup>. Tutto ciò complica molto la valutazione del rischio globale del “mio paziente” post-IMA mentre la pratica clinica ha bisogno di strumenti semplici e di facile utilizzo. Le recenti raccomandazioni europee per la prevenzione primaria della cardiopatia ischemica hanno proposto l’utilizzo di una carta del rischio coronarico derivata dai dati dello studio di Framingham<sup>7</sup>. Si tratta di uno strumento semplice ma accurato, che permette di valutare il rischio coronarico di lungo periodo in prevenzione primaria. Non era però disponibile uno strumento altrettanto semplice per la prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica. Per tale motivo abbiamo utilizzato i dati di follow-up del GISSI-Prevenzione (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell’Infarto Miocardico)<sup>17,18</sup> per calcolare il rischio di morte nel post-IMA. Tale informazione è stata quindi utilizzata per costruire una “carta del rischio post-IMA” che permette di calcolare in maniera semplice (e a prescindere dai metodi statistici utilizzati) il rischio nel singolo paziente sulla base di dati reali di una popolazione italiana di infartuati.

Un utilizzo proficuo della “carta del rischio post-IMA” è però condizionato dalla reale rappresentatività della popolazione reclutata nel GISSI-Prevenzione. Poiché alcuni pazienti a rischio elevato non sono stati randomizzati nello studio (per esempio i pazienti con classe funzionale NYHA III e IV) è evidente che la trasferibilità di questi risultati alla popolazione dei pazienti con IMA recente non è assoluta. Più che essere una debolezza della “carta del rischio post-IMA” si tratta però di una sua maggiore specificità, permettendo una valutazione del rischio globale del “mio paziente” post-IMA non immediatamente classificabile ad alto rischio in base alle sue caratteristiche cliniche.

**Che cosa è la “carta del rischio post-infarto miocardico acuto”?**

A partire da alcune semplici informazioni disponibili nel database del GISSI-Prevenzione:

- anagrafiche: età, sesso;
- sulla presenza di alcuni fattori di rischio “classici” come ipertensione arteriosa, diabete e fibrinogenemia (in disponibilità dei dati, problemi di misura, verosimile va-

lore marginale hanno impedito o sconsigliato l’uso di altri fattori di rischio come l’inattività fisica, lo stress, ecc.);

- sulla presenza di claudicatio intermittens (chiaro indicatore di elevato rischio vascolare);
- sulla presenza di alcune complicanze post-IMA: disfunzione ventricolare/scompenso clinico, instabilità elettrica, ischemia residua, rivascularizzazione;

ed utilizzando un’analisi multivariata è stata calcolata la probabilità (o rischio) di eventi clinici rilevanti (morte, IMA non fatale o ictus cerebrale non fatale) nei 48 mesi successivi alla dimissione dopo IMA.

La figura 1 illustra la probabilità di questi eventi con un approccio semplificato che permette il calcolo del rischio del “mio paziente” sulla base della funzione di rischio derivata dai dati del GISSI-Prevenzione. Il crescere del rischio è indicato dall’intensità della colorazione, partendo dai soggetti a “basso” rischio (bianco < 2.0%) per arrivare a quelli a rischio molto alto (bordeaux > 30.0%) attraverso una gamma di classi intermedie di rischio\*.

\* trattandosi di soggetti con pregresso infarto miocardico, la dizione “basso rischio” deve intendersi in senso relativo e non assoluto.

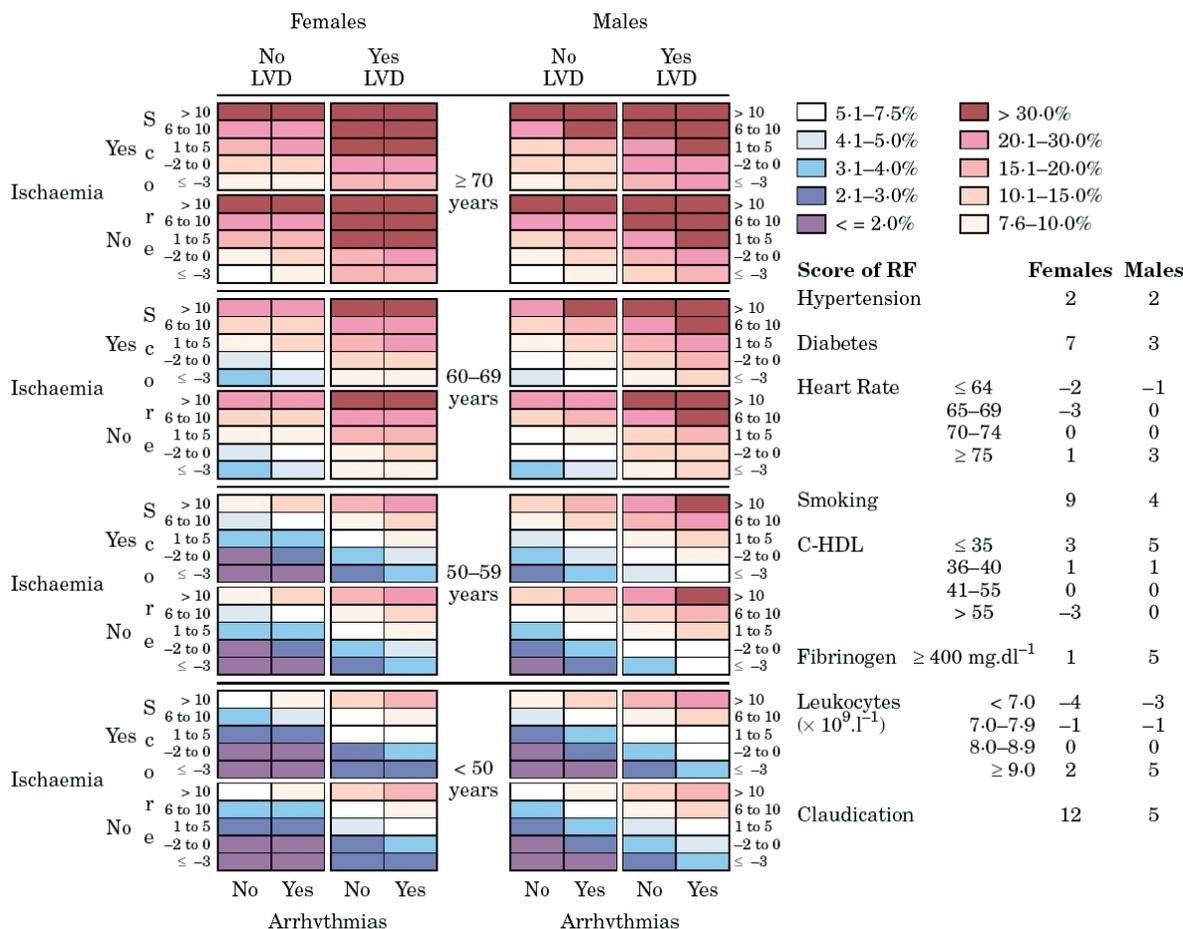


Figura 1.

Il rischio assoluto di eventi clinici rilevanti per un paziente nei primi 48 mesi dopo un IMA si ottiene leggendo la casella appropriata della “carta del rischio”. Per ciascuna fascia di età (< 50, 50-59, 60-69, ≥ 70 anni) è sufficiente considerare la presenza di alcuni di fattori di rischio “classici” posseduti da quel paziente, ed il suo stato clinico-strumentale post-IMA (presenza-assenza di disfunzione ventricolare-scompenso clinico, instabilità elettrica, ischemia residua) per avere una stima approssimativa del rischio globale del “mio paziente”. In particolare, il rischio deve essere calcolato separatamente all’interno di ogni fascia di età in base alla presenza di ischemia residua post-IMA (in orizzontale) e di disfunzione ventricolare (in verticale). È sufficiente a questo punto incrociare il numero di fattori di rischio “classici” con la presenza o meno di instabilità elettrica per avere una stima approssimativa del rischio globale a 48 mesi del “mio paziente” post-IMA.

### Limiti della “carta del rischio post-infarto miocardico acuto”

- Si tratta di stime probabilistiche di rischio e come tali vanno considerate.
- Le stime di rischio ottenute rappresentano la somma degli effetti dei fattori classici/condizioni cliniche di rischio e dei trattamenti effettuati attualmente nel paziente post-IMA in Italia. La carta del rischio pertanto non dà una stima del rischio associato, per esempio, all’ischemia residua post-infartuale, ma ne fornisce una stima valutando il rischio residuo dopo aver messo in atto i presidi terapeutici attualmente disponibili (dieta, riabilitazione fisica, farmaci, rivascolarizzazione). L’eliminabilità di tale rischio residuo è quindi funzione solo di eventuali miglioramenti degli approcci terapeutici effettuati nei pazienti reclutati nel GISSI-Prevenzione.
- Poiché i pazienti con scompenso cardiaco grave (classe NYHA III e IV) non sono stati reclutati nel GISSI-Prevenzione, la carta del rischio non può essere utilizzata in questi pazienti (nei quali la prognosi nel breve-medio periodo è comunque sfavorevole in funzione appunto dello scompenso cardiaco grave).
- Le informazioni utilizzate per costruire la carta del rischio sono solo una sintesi delle informazioni cliniche potenzialmente ottenibili. È evidente che la predittività della carta del rischio potrebbe essere migliorata aggiungendo o utilizzando informazioni più specifiche, ma ciò potrebbe restringerne l’uso agli specialisti e comporterebbe sicuramente un aumento “esponenziale” della sua complessità.
- La presenza nello stesso paziente di altri fattori/condizioni di rischio (oltre a quelli utilizzati) deve quindi essere considerata come indice di un rischio potenzialmente ancora più elevato di quello calcolato con la carta del rischio.

### A cosa serve quindi la “carta del rischio post-infarto miocardico acuto”?

- Fornire una stima del rischio assoluto di morte di un paziente post-IMA nei 48 mesi successivi ad un evento infartuale.
- Stimare rapidamente il rischio relativo di una categoria di pazienti rispetto ad un’altra.
- Individuare pazienti ad alto rischio per i quali potrebbe essere opportuno adottare una strategia terapeutica ancora più aggressiva ponendo una maggiore attenzione al controllo (già in atto) dei fattori di rischio o prendendo in considerazione la necessità di approcci terapeutici aggiuntivi o non ancora attuati (nei pazienti anziani, per esempio, l’uso di antiaggreganti piastrinici e betablocanti è probabilmente subottimale).
- Razionalizzare la propria attività clinica prendendo in considerazione la possibilità di pianificare diversamente il follow-up dei pazienti con controlli clinici più assidui e mirati nei pazienti ad alto rischio e meno frequenti per i pazienti a rischio minore.
- Usare la carta per predire (ma con la necessaria cautela, vedi “A cosa non serve la carta del rischio post-IMA?”) l’effetto del passaggio da una categoria di rischio all’altra.
- Pianificare nuove ricerche osservazionali o sperimentali (trial) su ipotesi *ad hoc*.

### A cosa non serve la “carta del rischio post-infarto miocardico acuto”?

- Non si deve “abbassare la guardia” per i pazienti a basso rischio: il loro livello di rischio è infatti funzione sia della loro situazione clinica che degli interventi terapeutici messi in atto. Un cambiamento “riduttivo” dell’approccio preventivo-terapeutico potrebbe determinare un aumento del rischio per questi pazienti.

La carta del rischio può essere usata per predire l’effetto del passaggio da una categoria di rischio all’altra trattando un fattore/condizione clinica di rischio. Tuttavia ciò non significa poter ottenere sicuramente quel beneficio in quanto:

- non è sempre possibile ottenere con un trattamento l’eliminazione del rischio associato ad una condizione clinica o ad un fattore di rischio; più spesso un intervento terapeutico-preventivo ottiene “solo” una riduzione del rischio;
- tali predizioni sono solo delle ipotesi e come tali, in mancanza di trial adeguati, devono essere considerate verosimili, non certe, e quindi da testare sperimentalmente;
- la carta del rischio non può essere usata per trarre delle inferenze sulle cause che hanno portato il paziente a sviluppare un IMA in quanto non esiste un gruppo di controllo di pazienti sani che permetta una valutazione

comparativa del rischio. I dati registrati all'inizio dello studio GISSI-Prevenzione permettono quindi di descrivere le caratteristiche di pazienti sopravvissuti ad un IMA e di valutarne il "peso" prognostico nell'ambito di uno studio di follow-up.

### Trasferibilità come ricerca

La carta del rischio post-IMA è uno strumento per la predizione del rischio di eventi "hard" nel breve-medio periodo del paziente con IMA recente. Come strumento, essa può essere utile per ottimizzare la gestione clinica del paziente post-IMA, ma è in primo luogo un'"operazione culturale" per favorire il passaggio da una logica centrata sul trattamento del singolo fattore o condizione di rischio (spesso considerati e trattati in maniera totalmente indipendente) ad una logica centrata sul paziente nella sua interezza e quindi sulla valutazione del rischio globale di un paziente e sull'identificazione del miglior mosaico di trattamenti in grado di migliorarne la prognosi.

Il primo passo è sicuramente quello di individuare i sottogruppi di pazienti che (per il loro elevato rischio) possono beneficiare maggiormente dagli interventi più aggressivi, per muoversi così verso una razionalizzazione degli interventi terapeutici e di prevenzione, evitando di "fare tutto a tutti" e cominciando ad individuare, seguire attentamente e trattare con tutti i mezzi a disposizione i sottogruppi di pazienti che sono a rischio più elevato e nei quali, di conseguenza, più frequentemente si celano i "non responders" ai trattamenti standard. Esattamente complementare è la possibilità di individuare i sottogruppi di pazienti a rischio molto basso e che quindi necessitano "solo" di procedure di follow-up e di interventi standard, evitando lo spreco di risorse e riducendo le patologie ed i problemi iatrogeni.

Il secondo passo è l'identificazione delle "aree grigie" sulle quali documentare e sperimentare percorsi diagnostici, prognostici e terapeutici. L'effettiva trasferibilità dei risultati dalle popolazioni dei trial alle popolazioni reali della pratica clinica, infatti, è il punto centrale del problema. Questi ultimi anni hanno prodotto molta ricerca clinica di tipo sperimentale e si sono rese disponibili molte conoscenze verificando l'effettiva utilità di un trattamento rispetto al "non trattamento" o al placebo. Abbiamo assistito alla comparsa dei megatrial in cardiologia, risposta molto logica alla necessità di documentare l'efficacia:

- di altri/nuovi interventi in situazioni in cui si è già molto fatto ed ottenuto in termini di riduzione della morbilità-mortalità;
- di trattamenti molto simili o di farmaci diversi che agiscono sugli stessi meccanismi forse solo con una diversa efficienza a parità di efficacia clinica (cioè sugli eventi "hard").

È stato quindi un tempo scientificamente molto pro-

duativo e possediamo adesso molte informazioni sull'efficacia di opzioni terapeutiche diverse. Almeno tre problemi devono però essere considerati:

- Qual è il beneficio realmente ottenibile trasferendo le evidenze dei trial nella realtà quotidiana della pratica clinica?
- L'attuazione nello stesso paziente dei tanti interventi a disposizione permette di sommare anche i benefici che ciascuno di essi, preso singolarmente, sicuramente possiede? In altre parole, "È la somma che fa il totale"?
- Le popolazioni mediterranee hanno tassi di mortalità da cardiopatia ischemica decisamente inferiori a quelli del Nord-Europa e Nord-America e, per spiegare questo fenomeno, molti invocano l'esistenza di meccanismi di protezione (alla base anche delle ipotesi testate nel GISSI-Prevenzione) connessi con gli stili di vita e le abitudini alimentari. In questa situazione, è possibile sostenere con certezza che gli interventi cronici, di prevenzione testati in realtà diverse permettono di ottenere esattamente gli stessi benefici osservati in background culturali, economici e di rischio/protezione diversi?

Un recente lavoro ricorda che 15 anni fa un editoriale del *British Medical Journal* sollevava in modo esplicito il quesito: "Che cosa hanno a che fare i risultati di questo studio con il mio paziente?"<sup>19</sup>. La domanda è, di fatto, permanente in medicina. Nella sua versione più estesa, e di fondo, include l'interrogativo sulla trasferibilità di risultati ottenuti nei pazienti dei trial a popolazioni della pratica clinica quotidiana. In altre formulazioni, l'accento è posto sulla diversità della compliance in contesti di ricerca e di pratica e sulla lunghezza del follow-up, proporzionalmente assai più corto nella sperimentazione. La bassa trasferibilità può essere utilizzata da tanti e contraddittori punti di vista: per giustificare larghi margini di empirismo, più o meno travestito da libertà e intelligenza clinica; per aggiustare proiezioni di costi e benefici, in termini di numero di pazienti da trattare per anno salvato di vita o disabilità; per spingere il mercato; per sottolineare la genuina esigenza di studi su questioni e popolazioni ancora incerte e inesplorate.

È noto che alla documentazione sulla discrepanza tra ricerca e pratica è stato molto più difficile far seguire quella sulle eventuali differenze dei risultati: la cosiddetta "outcome research" (le ricadute pratiche della ricerca) rimane un capitolo molto preliminare e sostanzialmente inesplorato. Ci sono dunque tutte le premesse perché in questo spazio vuoto ci sia posto per l'arte del trasferire dalla ricerca alla clinica, in attesa che siano documentate le prove di efficacia?

Forse la domanda ha una sua risposta precisa se si accetta che (in medicina, ma non solo) arte non è sinonimo di arbitrarietà o spontaneità, ma è il risultato di rigore professionale. Tradotta per la specificità dei contenuti medici (che implicano una prestazione con responsabilità verso altri) l'arte è il sinonimo più vicino

alla ricerca formale. Questa è infatti il luogo, il tempo, il modo attraverso cui si esprimono: l'originalità dell'identificazione e formulazione delle domande per le quali non esistono ancora risposte; la creatività ricondotta a razionalità del disegno di studio; l'intelligenza di un piano interpretativo, che collega le nuove osservazioni nel contesto di ciò che è già noto.

L'arte del trasferire è dunque il capitolo complementare della ricerca già compiuta:

- arte-ricerca di costruire coorti di pazienti (non solo propri) per i quali il quesito della trasferibilità è aperto, e con i quali si prova ad adattare la conoscenza già disponibile (secondo criteri espliciti e predefiniti);
- arte di sapere che il proprio paziente rientra negli intervalli di confidenza dei risultati già disponibili, riconoscendone le somiglianze e le differenze di inquadramento diagnostico e prognostico, e assicurando un follow-up opportunamente ricondotto all'essenziale;
- ricerca-arte di sperimentare con originalità metodologica, percorsi diagnostici, prognostici e terapeutici suggeriti dai limiti delle conoscenze esistenti.

Due note conclusive ed essenziali:

- l'arte del trasferire è un modo di agire, da documentare in modo riconoscibile e di cui render conto; non è un'affermazione di principio, o una dichiarazione di scienza e coscienza;
- è verosimile che possa trasferire in modo affidabile nella pratica ciò che è proposto dalla ricerca solo chi è consapevole della necessità di fare anche l'operazione inversa, cioè di trasferire la pratica nella ricerca.

## Bibliografia

1. Sackett KD. Applying overviews and meta-analyses at the bedside. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 61-6.
2. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1992; 268: 2420-5.
3. Marchioli R, Bomba E, Tognoni G. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering in prevention of coronary heart disease. (letter) *Lancet* 1996; 347: 467-8.
4. Marchioli R, Tognoni G. Beneficial effects of statins. (letter) *Lancet* 1996; 348: 1542.
5. Marchioli R, Marfisi RM, Carinci F, Tognoni G. Meta-analysis, clinical trials, and transferability of research results into practice. The case of cholesterol-lowering interventions in secondary prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1158-72.
6. Marchioli R, Marfisi RM. Prevenzione primaria e secondaria della cardiopatia ischemica: meta-revisione delle evidenze scientifiche sul trattamento ipocolesterolemizzante. *G Ital Cardiol* 1998; 28: 434-59.
7. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
8. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, et al. Determinants of 6-month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis: results of the GISSI-2 data base. The Ad hoc Working Group of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-2 Data Base. *Circulation* 1993; 88: 416-29.
9. Peterson ED, Leslee JS, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 561-82.
10. DeBusk RF. Specialized testing after acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1989; 110: 470-81.
11. Shaw LJ, Peterson ED, Kesler K, Hasselblad V, Califf RM. A metaanalysis of pre-discharge risk stratification after acute myocardial infarction with stress electrocardiographic, myocardial perfusion and ventricular function imaging. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1327-37.
12. Norris RM, Barnaby PF, Brabdt PW, et al. Prognosis after recovery from first acute myocardial infarction: determinants of reinfarction and sudden death. *Am J Cardiol* 1984; 53: 408-13.
13. Henning H, Gilpin EA, Covell JW, Swan EA, O'Rourke RA, Ross J Jr. Prognosis after acute myocardial infarction: a multivariate analysis of mortality and survival. *Circulation* 1979; 59: 1124-36.
14. Dubois C, Pierard LA, Albert A, et al. Short-term risk stratification at admission based on simple clinical data in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 216-9.
15. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41 021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91: 1659-68.
16. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-70.
17. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Lancet* 1999; 354: 447-55.
18. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, et al, on behalf of GISSI-Prevenzione Investigators. 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.
19. Tognoni G. Dai massimi studi alle decisioni quotidiane. *Occhio Clinico* 1997; 5: 37.