

# Le sperimentazioni dell'area cardiovascolare del Progetto Mattoni del SSN - Mattone Outcome: risultati finali

## Sperimentazione dell'integrazione di fonti informative cliniche e amministrative del Programma PROGRESSI

Paola D'Errigo<sup>1</sup>, Fulvia Seccareccia<sup>1</sup>, Stefano Rosato<sup>1</sup>, Alice Maraschini<sup>1</sup>, Gabriella Badoni<sup>1</sup>,  
Carlo Alberto Perucci<sup>2</sup>, Danilo Fusco<sup>3</sup>, Mariangela D'Ovidio<sup>3</sup>, Massimo Stafoggia<sup>3</sup>,  
Anna Patrizia Barone<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

<sup>2</sup>Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali, Roma

<sup>3</sup>Dipartimento di Epidemiologia del SSR della Regione Lazio, Roma

a nome dei Gruppi di Ricerca degli Studi

### **Programma PROGRESSI**

PROGRamma ESiti per SIVeAS e LEA

### **IN-ACS Outcome - Italian Network on Acute Coronary Syndromes**

Epidemiologia clinica e outcome dei pazienti con sindromi coronariche acute ospedalizzati in Italia

### **OSCAR**

Outcome Survey sui Centri che eseguono Angioplastiche coronariche:  
Risultati a un anno per valutare la Qualità

### **RISC**

Registro Italiano per lo Stenting Carotideo

### **Mattone Outcome-BYPASS**

Metodi di Risk Adjustment per la valutazione degli esiti a breve termine di  
interventi di Bypass aortocoronarico

# Gruppi di Ricerca

## **Programma PROGRESSI**

PROGRamma ESiti per SIVeAS e LEA

### **Gruppo di Lavoro**

Fulvia Seccareccia, Paola D'Errigo, Stefano Rosato, Alice Maraschini, Gabriella Badoni – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Carlo Alberto Perucci, Danilo Fusco, Mariangela D'Ovidio, Massimo Stafoggia, Anna Patrizia Barone – Dipartimento di Epidemiologia del SSR della Regione Lazio Roma

Enrico De Campora, Michele Santoro – Agenzia Regionale Sanitaria, Regione Campania, Napoli

Roberto Grilli, Luca Cisbani – Agenzia Sanitaria Regionale, Governo Clinico, Regione Emilia Romagna, Bologna

Salvatore Scondotto, Walter Pollina – Osservatorio Epidemiologico, Regione Sicilia, Palermo

Loris Zanier, Giorgio Simon, Francesca Stiore, Silvia Tillati – Agenzia Regionale Sanità, Regione Friuli Venezia Giulia, Udine

Carlo Zocchetti – Osservatorio Epidemiologico e Flussi Informativi, Regione Lombardia, Milano

## **IN-ACS Outcome - Italian Network on Acute Coronary Syndromes**

Epidemiologia clinica e outcome dei pazienti con sindromi coronariche acute ospedalizzati in Italia

### **Comitato Scientifico**

Alessandro Boccanelli – U.O. di Cardiologia, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

Simona Giampaoli – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Leonardo Bolognese – Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico, Ospedale San Donato, Arezzo

Francesco Chiarella – U.O. di Cardiologia, Ospedale Santa Corona, Pietra Ligure (SV)

Giuseppe Di Pasquale – U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

Antonio Mafri – Cardiologia 1-Emodinamica, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Marino Scherillo – Cardiologia Interventistica e UTIC, A.O. G. Rummo, Benevento

Carlo Schweiger – Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva, Genova

### **Comitato Esecutivo**

Antonio Di Chiara – U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile S. Antonio Abate, Tolmezzo (UD)

Aldo P. Maggioni - Centro Studi ANMCO, Firenze

Cesare Greco – U.O. di Cardiologia, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

Fulvia Seccareccia – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

### **Gruppo di Lavoro per il linkage con il Progetto Mattoni del NSIS**

Antonio Di Chiara – U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile S. Antonio Abate, Tolmezzo (UD)

Donata Lucci – Centro Studi ANMCO, Firenze

Carlo A. Perucci – Dipartimento di Epidemiologia del SSR della Regione Lazio, Roma

## **OSCAR**

Outcome Survey sui Centri che eseguono Angioplastiche coronariche: Risultati a un anno per valutare la Qualità

### **Comitato Scientifico**

Leonardo Bolognese – Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico, Ospedale San Donato, Arezzo

Antonio Marzocchi – Istituto di Cardiologia, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

Stefano De Servi – U.O. di Cardiologia, Ospedale Civile, Legnano (MI)

Stefano Savonitto – Dipartimento Cardiologico "A. De Gasperis", A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

Roberto Grilli – Agenzia Sanitaria Regionale – Governo Clinico, Regione Emilia Romagna, Bologna

Paolo Spolaore – Sistema Epidemiologico Regionale, Regione Veneto, Castelfranco Veneto (TV)

## GRUPPI DI RICERCA

Enrico De Campora – Agenzia Regionale Sanitaria, Regione Campania, Napoli  
Fulvia Seccareccia, Paola D’Errigo, Stefano Rosato – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma  
Carlo A. Perucci – Dipartimento di Epidemiologia del SSR della Regione Lazio, Roma

## RISC

Registro Italiano per lo Stenting Carotideo

### Comitato Scientifico

Giorgio M. Biasi, Maria Luisa Lavitrano, Gaetano De Leo – Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza (MI)

Alberto Cremonesi – Villa Maria Cecilia, Cotignola (RA) (GISE)

Carlo Setacci – A.U.O. Senese, Policlinico Le Scotte, Siena (SICVE)

Stefano Mosca – Università degli Studi, Perugia (SIRM)

Giuseppe Bonaldi – A.O. Ospedali Riuniti, Bergamo (AINR)

Antonio Cassone, Fabiola Mancini, Alessandra Ciervo – Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Fulvia Seccareccia, Paola D’Errigo, Stefano Rosato – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Carlo A. Perucci – Dipartimento di Epidemiologia del SSR della Regione Lazio, Roma

## Mattone Outcome-BYPASS

Metodi di Risk Adjustment per la valutazione degli esiti a breve termine di interventi di Bypass aortocoronarico

### Comitato Scientifico

Fulvia Seccareccia – Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Carlo A. Perucci – Dipartimento di Epidemiologia del SSR della Regione Lazio, Roma

Salvatore Panico – Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi “Federico II”, Napoli

Carlo Zocchetti – Osservatorio Epidemiologico e Flussi Informativi, Regione Lombardia, Milano

Francesco Musumeci – U.O. di Cardiocirurgia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Bartolo Zingone – S.C. di Cardiocirurgia, Dipartimento Cardiovascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Trieste, Trieste

Alessandro Boccanelli – U.O. di Cardiologia, A.O. San Giovanni-Addolorata, Roma

Alcune fasi degli studi *IN-ACS Outcome - Italian Network on Acute Coronary Syndromes* - Epidemiologia clinica e outcome dei pazienti con sindromi coronariche acute ospedalizzati in Italia; *OSCAR - Outcome Survey* sui Centri che eseguono Angioplastiche coronariche: Risultati a un anno per valutare la Qualità; *RISC - Registro Italiano per lo Stenting Carotideo*; *Mattone Outcome-BYPASS - Metodi di Risk Adjustment* per la valutazione degli esiti a breve termine di interventi di Bypass aortocoronarico, sono stati finanziati dal Progetto Mattoni del SSN - *Mattone Outcome*” (Fascicolo L2E), dal Progetto “Malattie Neurodegenerative - Studio sulle angioplastiche coronariche e del Registro Italiano per lo Stenting Carotideo” (Fascicolo 533B), dal Progetto “Sviluppo e produzione degli indicatori di esito per SIVeAS” (Fascicolo 8M41) e dal Progetto “Valutazione degli esiti per promuovere il miglioramento dell’efficacia nell’erogazione delle prestazioni ricomprese nei LEA” (Fascicolo 8M24).

Questo Supplemento del *Giornale Italiano di Cardiologia* è stato finanziato dal Progetto “Malattie Neurodegenerative - Studio sulle angioplastiche coronariche e del Registro Italiano per lo Stenting Carotideo” (Fascicolo 533B).

Tutte le persone elencate nei Gruppi di Ricerca sono autori del rispettivo capitolo di questa pubblicazione.

## Final results from four clinical studies in the field of cardiovascular diseases integrated in the “Mattoni del SSN - Mattone Outcome” Project

Observational outcome studies represent a valid approach to evaluating comparative treatment effectiveness in real populations. The main objective of outcome research is to underline what works and what does not work in the field of health assistance.

In 2004 the Italian Ministry of Health launched the Project “Mattone Misura dell’Outcome” aimed at assessing the introduction of procedures and methods for the systematic evaluation of outcomes in the national health system.

A new experience, the PROGRESSI program (PROGRamma ESiti per SIVeAS e LEA), started in 2008 with the aim to further develop the methodologies for outcome evaluation.

In this Supplement the final results from four clinical studies named “Sperimentazioni dell’area cardiovascolare del Progetto Mattoni” are presented. These studies started between 2005 and 2007 and their main objectives were to evaluate:

- the contribution of information from current informative systems and clinical studies in risk-adjustment methodologies;
- the advisability of introducing some clinical items in current informative systems to improve outcome estimates;
- the goodness of follow-up procedures from current informative systems; and
- the role of disease registries in the validation of comparative evaluation measures.

The four studies were designed as voluntary prospective multicentre studies.

Results concerning the characteristics of the enrolled populations as well as the risk-adjustment models built using information from current informative systems and/or clinical information are presented.

As expected, each study produced specific remarks both in terms of clinical findings and contribution of different informative systems to the risk-adjustment models. In general, models built with information from both current informative systems and clinical information show the best performance. Findings from these analyses will provide the public health system with suitable indications to improve statistical methodologies for outcome estimates.

# Prefazione

G Ital Cardiol 2011;12(12 Suppl 1):5S-7S

L'*outcome research* ha l'obiettivo prioritario di evidenziare ciò che funziona o che non funziona nel campo dell'assistenza sanitaria. Tipicamente questa ricerca si focalizza sui risultati ottenuti sui pazienti in termini di sintomi, disabilità, sopravvivenza. Il termine si applica generalmente a studi di efficacia di approcci terapeutici nella pratica clinica usuale (*effectiveness*), differenziandosi dagli studi di efficacia teorica (*efficacy*) dove l'interesse si focalizza sull'efficacia di un trattamento in condizioni sperimentali.

L'*outcome research* si può riferire sia a studi osservazionali di coorti, con l'obiettivo di seguire i pazienti che ricevono trattamenti diversi per una stessa condizione morbosa e per i quali la scelta avviene nel corso dell'assistenza sanitaria usuale e non è predefinita da operazioni di randomizzazione, sia a studi condotti su ampi database amministrativi.

A tal proposito, nel 2004, il Ministero della Salute, nell'ambito del programma "Supporto alla Cabina di Regia nel governo del programma di attuazione del NSIS", noto come "Mattoni del SSN", ha avviato un progetto denominato "Misura dell'Outcome" con lo scopo di introdurre nel Servizio Sanitario Nazionale (SSN), attraverso il nuovo sistema informativo sanitario, procedure e metodi di misura *sistematica* dell'outcome di servizi sanitari, interventi, prestazioni, patologie.

L'obiettivo di questo progetto era individuare e applicare sistematicamente metodologie appropriate, valide e riproducibili per la definizione, misura e valutazione dell'outcome, nonché per la comunicazione dei risultati delle valutazioni, in rapporto alle diverse finalità e ai diversi possibili destinatari ed utilizzatori dell'informazione prodotta.

Sebbene il Progetto Mattoni del SSN - Misura dell'Outcome non si configurasse come applicazione di ricerca sperimentale, ma come funzione sistematica del SSN, il progetto era comunque predisposto a contenere ed integrare i risultati di esperienze di ricerca epidemiologica analitica, in grado di fornire evidenze scientifiche metodologiche utili alla sua piena realizzazione.

Da questo punto di vista alcuni studi analitici di esito, già in corso di svolgimento o in fase di realizzazione, quali:

- lo studio *IN-ACS Outcome - Italian Network on Acute Coronary Syndromes* – Epidemiologia clinica e outcome dei pazienti con sindromi coronariche acute ospedalizzati in Italia,
- *OSCAR* – Outcome Survey sui Centri che eseguono Angioplastiche coronariche: Risultati a un anno per valutare la Qualità,
- *RISC* – Registro Italiano per lo Stenting Carotideo, e
- *Mattoni Outcome-BYPASS* – Metodi di Risk Adjustment per la valutazione degli esiti a breve termine di interventi di Bypass aortocoronarico,

avrebbero potuto assicurare un importante contributo scientifico all'introduzione della misura sistematica degli esiti nel SSN. In particolare, l'integrazione di questi 4 studi nel Progetto Mattoni del SSN - Misura dell'Outcome avrebbe reso possibile, nelle procedure di *risk adjustment*, il confronto tra informazioni

disponibili da sistemi informativi correnti ed altre informazioni, di maggiore validità clinica, disponibili dai dataset dei singoli progetti. I risultati del confronto sarebbero stati utili a valutare l'utilità dell'introduzione nei sistemi informativi correnti di informazioni cliniche aggiuntive e il possibile ruolo sistematico dei registri di patologia nella validazione delle misure comparative di esito.

Pertanto si stabilì una stretta collaborazione tra il Progetto Mattoni del SSN - Misura dell'Outcome e questi 4 studi analitici di esito, in seguito denominati "Sperimentazioni dell'area cardiovascolare del Progetto Mattoni del SSN - Misura dell'Outcome", sia nella fase di disegno e conduzione dello studio che nella fase di analisi e discussione dei risultati. L'integrazione avrebbe permesso di rispondere a importanti quesiti riguardanti gli studi osservazionali per la valutazione degli esiti. In particolare:

- il contributo al confronto tra le informazioni disponibili da sistemi informativi correnti [schede di dimissione ospedaliera (SDO)] e quelle più specifiche e di maggiore validità clinica raccolte dai singoli progetti, nelle procedure di *risk adjustment*;
- la valutazione dell'opportunità di introdurre variabili cliniche aggiuntive nei sistemi informativi correnti, al fine di migliorare le stime di esito ottenibili in modo routinario;
- la valutazione dell'affidabilità delle procedure di follow-up da sistemi informativi correnti;
- la definizione del ruolo dei registri di patologia nella validazione delle misure comparative di esito.

Come riportato dettagliatamente nei protocolli dei singoli studi, le 4 sperimentazioni del progetto Mattoni sono state disegnate come studi prospettici multicentrici a partecipazione volontaria.

Nelle strutture sanitarie coinvolte in ciascuno studio, per ogni paziente eleggibile, è stata avviata un'indagine prospettica che ha previsto:

- la raccolta sistematica di un set minimo di informazioni cliniche, anatomiche e procedurali standardizzate, utili a definire il profilo di rischio del paziente e dell'eventuale procedura o terapia adottata;
- la raccolta da parte dei Centri stessi degli esiti specifici relativi a ciascuno studio;
- il confronto, mediante verifica incrociata, degli esiti oggetto dello studio rilevati clinicamente con i dati da sistemi informativi correnti rilevati dagli organi competenti regionali a partire dalle procedure o diagnosi indice individuate tramite i codici SDO.

Per le caratteristiche di tale sistema, ha assunto estrema importanza la raccolta e analisi dei dati dei sistemi informativi correnti durante il periodo di arruolamento della popolazione allo studio e durante tutto il periodo di follow-up, in particolare per quanto riguarda le SDO. La contemporaneità di raccolta dei due sistemi e il loro periodico confronto ha garantito:

## PREFAZIONE

- il controllo della completezza e validità dell'arruolamento nello studio;
- la produzione di stime valide di occorrenza degli endpoint previsti nello studio;
- la riduzione delle proporzioni di soggetti persi al follow-up clinico attivo;
- la raccolta di informazioni utili per il *risk adjustment*, quale la raccolta di eventi di ricovero ospedaliero precedenti l'arruolamento;
- il confronto di validità/riproducibilità tra informazioni raccolte ai fini dello studio ed informazioni, per lo stesso evento, registrate e codificate dai sistemi SDO.

Le 4 sperimentazioni dell'area cardiovascolare del Progetto Mattoni hanno pertanto coinvolto le seguenti fonti informative:

- a) singoli operatori sanitari, ai quali è stata richiesta la compilazione della scheda clinica, specifica per ciascuno studio;
- b) la direzione sanitaria dell'ospedale, alla quale è stata richiesta la trasmissione al gruppo di coordinamento centrale del progetto di tutte le SDO prodotte dai reparti coinvolti durante il periodo dello studio;
- c) le Regioni cui è stata richiesta la trasmissione al gruppo di coordinamento centrale dei file SDO di tutte le strutture appartenenti alla regione e le SDO di tutti i ricoveri nei 12 mesi precedenti e successivi il ricovero indice per ciascun paziente arruolato.

Relativamente alla raccolta dei dati clinici, va infine ricordato che, ai fini di un controllo di qualità delle informazioni raccolte, sono state messe in atto delle procedure di monitoraggio clinico delle strutture sanitarie coinvolte nei singoli studi. Questa attività, eseguita da personale qualificato e incaricato dall'Istituto Superiore di Sanità, ha riguardato solo 3 delle 4 sperimentazioni ed ha seguito due diverse metodologie:

- a) in ciascuna struttura sanitaria è stato selezionato, con procedura casuale, un campione di schede per valutare la precisione nella compilazione (confrontando i dati immessi con quelli originali provenienti dalle relative cartelle cliniche);
- b) sono stati valutati, su giudizio del monitor, la compliance della struttura sanitaria allo studio e la qualità dell'organizzazione interna della struttura sanitaria.

Per il solo studio "IN-ACS Outcome - Italian Network on Acute Coronary Syndromes" – Epidemiologia clinica e outcome dei pazienti con sindromi coronariche acute ospedalizzati in Italia – il controllo di qualità è stato affidato al Centro di Coordinamento dello studio stesso.

Sulla base delle raccomandazioni e dei risultati del Progetto Mattoni del SSN - Misura dell'Outcome, nel 2008 è stato avviato un nuovo programma, denominato PROGRESSI (PROGRamma ESiti per SIVeAS e LEA) che si è posto quale obiettivo principale il proseguimento dei lavori del progetto Misura dell'Outcome e l'ulteriore sviluppo della metodologia per la produzione di stime di esito e degli strumenti necessari per la valutazione dell'outcome.

Le 4 sperimentazioni dell'area cardiovascolare del Progetto Mattoni, ancora in corso in termini sia di raccolta sia di analisi dati, sono pertanto entrate a far parte del Programma PROGRESSI e sono state inglobate in uno specifico programma di lavoro dedicato alla "Sperimentazione dell'integrazione di fonti informative cliniche e amministrative già disponibili".

Sebbene i 4 studi abbiano avuto inizio in momenti diversi, compresi tra il 2005 e il 2007, tutte le operazioni di raccolta dati clinici, verifica e controllo dei database, follow-up attivo e amministrativo a 30 giorni, 6 e 12 mesi, raccolta delle SDO regionali e *linkage* con le schede cliniche sono state definitivamente concluse nel corso del 2009.

In questo rapporto vengono pertanto riportati i risultati finali delle singole sperimentazioni in termini di partecipazione delle strutture, arruolamento dei pazienti, descrizioni specifiche delle popolazioni in studio.

Come già ampiamente descritto nel precedente rapporto, soltanto per alcune regioni (Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Lazio, Campania e Sicilia), e per alcune strutture ospedaliere è possibile presentare anche i risultati finali relativi al record *linkage* tra scheda clinica e SDO e analisi relative alla copertura della rilevazione e alla possibile selezione dei pazienti.

Infine, in relazione al contributo scientifico di queste sperimentazioni all'introduzione della misura sistematica degli esiti nel SSN, laddove possibile, vengono presentati i risultati dei modelli di *risk adjustment* nei quali le informazioni ricavabili dai sistemi informativi correnti vengono integrate con le informazioni più specifiche e di maggiore validità clinica raccolte dagli studi analitici di esito.

## CONTROLLO DI QUALITÀ

Per stimare la precisione delle informazioni raccolte nel corso degli studi analitici di esito OSCAR – Outcome Survey sui Centri che eseguono Angioplastiche coronariche: Risultati a un anno per valutare la Qualità; RISC – Registro Italiano dello Stenting Carotideo e *Mattone Outcome-BYPASS* – Metodi di Risk Adjustment per la valutazione degli esiti a breve termine di interventi di Bypass aortocoronarico, sono state messe in atto delle procedure di monitoraggio clinico delle strutture sanitarie coinvolte.

Per quanto riguarda l'aspetto metodologico generale, considerando che non sono ancora disponibili linee guida per il monitoraggio clinico di studi di valutazione d'esito, è stata utilizzata una metodologia derivata da quella adottata nel monitoraggio degli studi clinici controllati, ove questa attività è regolamentata ed abitualmente utilizzata. La metodologia seguita è stata quindi un adattamento dell'applicazione delle *Good Clinical Practices* (GCP).

Per ciascuno studio è stato elaborato un documento specifico, nel quale sono state dettagliate le "standard operating procedures". Tenendo conto delle caratteristiche delle variabili in studio e del livello di attenzione e/o di conoscenza del protocollo richiesto agli operatori sanitari per la loro rilevazione e registrazione, tali variabili sono state raggruppate in tre classi arbitrarie:

1. item codificati (variabili, quali le comorbidità, specificamente definite da protocollo, per le quali si rendeva necessaria la conoscenza esatta della definizione per fornire l'informazione in maniera corretta);
2. item non codificati (variabili non specificamente definite da protocollo in quanto autodefinitive, quali ad esempio le date);
3. variabili continue, quali la troponina e la frazione di eiezione, la cui errata trascrizione avrebbe potuto determinare anche una modifica della loro classificazione.

## PREFAZIONE

Inoltre, su giudizio del monitor che ha condotto il monitoraggio, è stata valutata l'efficienza generale della struttura relativamente alla logistica dello studio (valutazione complessiva); in particolare è stata valutata la compliance del Centro allo studio, intesa come livello motivazionale del medico coinvolto nella raccolta dei dati (parametro correlato con il tasso di errore in tutte e tre le classi di variabili sopra definite), il livello di conoscenza del protocollo dello studio da parte degli operatori sanitari coinvolti e il livello di adesione allo stesso nella compilazione delle schede cliniche dello studio (parametro correlato principalmente con il tasso di errore nella classe degli item codificati), la qualità dell'organizzazione interna al Centro, intesa come grado di collaboratività del servizio di archivio nel reperire e fornire le cartelle cliniche (accesso cartelle cliniche), lo stato di conservazione delle stesse, la loro leggibilità e strutturazione interna (stato documentazione clinica).

Per ogni struttura sanitaria sottoposta a monitoraggio è stato selezionato, con procedura casuale, un campione di 30 schede paziente che sono state confrontate con i dati sorgenti contenuti nelle cartelle cliniche. Tutte le operazioni sono state condotte da personale specializzato nel monitoraggio di studi clinici, esterno e totalmente indipendente dai gruppi di coordinamento dei singoli studi.

Per poter procedere all'attività di monitoraggio presso le strutture sanitarie coinvolte nei 3 studi è stata richiesta ed ottenuta una specifica autorizzazione scritta alla consultazione delle cartelle cliniche da parte di ciascuna Direzione Sanitaria.

Dopo la visita presso ciascuna struttura sanitaria, il monitor ha riportato in dettaglio i problemi riscontrati in ciascuna struttura su un modulo denominato "Clarification Form" e ha prodotto una relazione dettagliata indicando le percentuali di discordanza per ciascuna variabile analizzata e un giudizio sintetico che, in base alla combinazione delle informazioni raccolte, ha consentito di formulare una valutazione complessiva della struttura sanitaria in esame.

Sempre in relazione ai controlli di qualità effettuati, la completezza della trasmissione dei dati per le singole strutture è stata periodicamente valutata anche attraverso un controllo sistematico delle SDO trasmesse al Centro di Coordinamento dagli uffici amministrativi delle strutture stesse e dai Centri di Coordinamento regionale partecipanti al programma.

In allegato sono riportati i modelli dei report utilizzati dal monitor nei diversi studi, un documento che riporta le *standard operating procedures* di ciascuno studio e il *Data clarification form*.

## BIBLIOGRAFIA

- Agabiti N, Ancona C, Forestiere F, Arcà M, Perucci CA. Evaluating outcomes of hospital care following coronary artery bypass surgery in Rome, Italy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:599-608.
- Agabiti N, Ancona C, Tancioni V, et al. La valutazione degli esiti dell'assistenza ospedaliera in relazione ad infarto acuto del miocardio nel Lazio. *Ann Ig* 2002;14:211-21.
- Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Il programma "Mattoni del SSN". ASSR - Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali 2005;IV(13).
- Arcà M, Fusco D, Barone AP, Perucci CA. Introduzione ai metodi di risk adjustment nella valutazione comparativa dell'outcome. *Epidemiologia e Prevenzione* 2006;30(Suppl 1):1-48.
- Iezzoni LI, Ash AS, Shwartz M, Daley J, Hughes JS, Mackiernan YD. Judging hospitals by severity-adjusted mortality rates: the influence of the severity-adjustment method. *Am J Public Health* 1996;86:1379-87.
- Iezzoni LI. Risk adjustment for measuring health care outcomes. 3rd edition. Chicago, IL: Health Administration Press, 2003.
- Ministero della Salute. Progetto Mattoni SSN Misura dell'Outcome. Risultati dello studio dei 43 indicatori selezionati. [http://www.mattoni.ministerosalute.it/mattoni/documenti/5\\_Risultati\\_dello\\_studio\\_dei\\_43\\_indicadori\\_selezionati.pdf](http://www.mattoni.ministerosalute.it/mattoni/documenti/5_Risultati_dello_studio_dei_43_indicadori_selezionati.pdf) [ultimo accesso 22 luglio 2011].
- New Jersey Department of Health and Senior Services. Cardiac surgery in New Jersey 2007. Trenton, NJ: New Jersey Department of Health and Senior Services, April 2010.
- New York State Department of Health. Adult cardiac surgery in New York State 2005-2007. Albany, NY: New York State Department of Health, April 2010.
- Nobilio L, Fortuna D, Vizioli M, et al. Impact of regionalisation of cardiac surgery in Emilia-Romagna, Italy. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:97-102.
- Parker JP, Li Z, Danielsen B, Marcin J, Dai J, et al. The California report on coronary artery bypass graft surgery 2003 hospital data. Sacramento, CA: California Office of Statewide Health Planning and Development, 2006.
- Pennsylvania Health Care Cost Containment Council. Cardiac surgery in Pennsylvania 2007-2008. Harrisburg, PA: Pennsylvania Health Care Cost Containment Council, September 2010.
- Reed K, May R, Nicholas C, Taylor H, Brown A, The Thirteenth Annual Health-Grades Hospital Quality in America Study. Golden, CO: Health Grades, October 2010.
- Seccareccia F, D'Errigo P, Rosato S, et al. Le sperimentazioni dell'area cardiovascolare del progetto Mattoni del SSN - Misura dell'Outcome: risultati preliminari. *G Ital Cardiol* 2008;9(Suppl 2-12):5S-102S.
- Seccareccia F, e il Gruppo di Lavoro Ristretto del Progetto Mattoni - Misura dell'Outcome. *Monitor* 2005;13:64-8.
- Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, et al.; Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 1- coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2009;88(1 Suppl):S2-S22.
- Ugolini C, Nobilio L. Risk adjustment for coronary artery bypass graft surgery: an administrative approach versus EuroSCORE. *Int J Qual Health Care* 2004;16:157-64.



# IN-ACS Outcome

## Epidemiologia clinica e outcome dei pazienti con sindromi coronariche acute ospedalizzati in Italia

G Ital Cardiol 2011;12(12 Suppl 1):9S-16S



### INTRODUZIONE

Nonostante i sostanziali progressi compiuti negli ultimi due decenni nel trattamento e nella gestione dei pazienti con sindromi coronariche acute (SCA), la cardiopatia ischemica acuta rappresenta ancora una delle principali cause di morte in Italia e nei paesi occidentali in genere. La dimostrazione di efficacia delle procedure di cardiologia interventistica, sia nei pazienti con infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto ST (STEMI) che nei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST con indicatori di alto rischio (NSTEMI) e la disponibilità di nuovi farmaci ha fatto esplodere i costi correlati all'uso di tali procedure. Di conseguenza è diventato sempre più importante avere a disposizione stime reali della loro utilizzazione, con l'obiettivo finale di far coincidere il più possibile il gruppo di pazienti che ne usufruisce con quello che potrebbe ricavarne il maggior beneficio.

Numerosi studi, BLITZ-2 compreso, hanno evidenziato che i pazienti ricoverati in ospedali a diverso livello tecnologico presentano *pattern* di trattamento differente che dipendono più dal tipo di ospedale in cui vengono ricoverati che dalle diverse caratteristiche cliniche di base. L'indicazione a eseguire le procedure di rivascularizzazione dipende quindi più dalle caratteristiche dell'ospedale che dalle caratteristiche cliniche dei pazienti. Tuttavia, dati preliminari del BLITZ-2 mostrano che la prognosi dei pazienti a breve termine non differisce grandemente nelle strutture cardiologiche con o senza emodinamica una volta che vengano analizzati i risultati tenendo conto delle caratteristiche di base dei pazienti stessi. Ai fini di una corretta gestione della sanità regionale e nazionale è fondamentale quindi conoscere l'epidemiologia clinica e l'outcome delle SCA.

La Società Europea di Cardiologia e l'American Heart Association, in collaborazione con l'American College of Cardiology, hanno pubblicato linee guida che riassumono le principali raccomandazioni circa l'appropriato trattamento delle SCA. Tali linee guida sono basate sui risultati dei numerosi studi clinici controllati condotti negli ultimi anni. Non può essere però trascurato il fatto che gli studi randomizzati indipendenti sono sempre più rari, specialmente nel campo delle SCA, mentre gli studi condotti dall'industria farmaceutica rappresentano la grande maggioranza dei trial che hanno fornito i dati per la costruzione delle linee guida. In aggiunta, numerosi studi osservazionali o di outcome hanno riportato risultati in apparente controtendenza rispetto a quanto riportato dai trial clinici randomizzati che stanno alla base delle raccomandazioni delle linee guida. Inoltre, limitazioni statistiche e/o metodologiche talora mettono in discussione l'interpretazione di questi studi. Si comprende quindi l'importanza di raccogliere i dati relativi alla realtà italiana in uno specifico registro, utilizzabile estensiva-

mente in ogni tipo di struttura ospedaliera che ricoveri i pazienti SCA.

La definizione delle caratteristiche cliniche dei pazienti consente infatti di stabilire il grado di applicabilità, in popolazioni del mondo reale, delle raccomandazioni contenute nelle linee guida, che si basano, per definizione, su risultati di trial condotti in popolazioni selezionate di pazienti sulla base di specifici criteri di eleggibilità.

Un registro dà inoltre la possibilità di conoscere le differenze esistenti in termini di outcome fra pazienti ricoverati nelle strutture cardiologiche e di medicina generale del nostro Paese, diverse per localizzazione geografica e livello tecnologico, al fine di avere informazioni utili all'ottimizzazione delle risorse disponibili.

Prima del 2004, in alcune Regioni erano in corso o in via di attivazione valutazioni di esito delle SCA (Emilia Romagna, Lazio, Friuli Venezia Giulia, Lombardia, Marche, Piemonte) che vedono coinvolte le strutture cardiologiche deputate all'assistenza ed istituzioni come le Agenzie Regionali per la Sanità Pubblica, gli Osservatori Epidemiologici e Servizi o Dipartimenti di Prevenzione Regionale. Mancava però uno strumento di raccolta dati unico e validato a livello nazionale nell'ambito della cardiopatia ischemica acuta.

La consolidata esperienza internazionale nella raccolta di dati clinici ha portato alla produzione di standard di riferimento per la costituzione di database in cardiologia. Questi riferimenti comprendono non solo l'identificazione delle variabili di un dataset, ma anche la messa a punto di una precisa lista di definizioni dei singoli parametri. Inoltre, l'uso di sistemi informativi è funzionale alla valida misura dei trattamenti, degli esiti e delle caratteristiche di gravità e severità dei pazienti, per produrre stime comparative che tengano conto dei fattori di confondimento e/o di modificazione di effetto propri degli studi osservazionali, realizzando procedure di *risk adjustment* appropriate rispetto alle ipotesi valutative dello studio.

L'Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri (ANMCO) ha identificato, a partire da queste esperienze internazionali, un *minimal dataset* di variabili da utilizzare per costituire un database relativo ai pazienti con SCA in Italia.

Con l'utilizzo di questo set di variabili, l'ANMCO e l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) hanno realizzato uno studio nazionale, denominato IN-ACS Outcome, che faceva parte dell'accordo ANMCO-HCF-ISTISAN nell'ambito del progetto CUORE. L'obiettivo prioritario dello studio è stato:

- verificare l'outcome a breve e medio termine di una popolazione non selezionata di pazienti ricoverati in ospedali italiani per una SCA e trattati secondo la normale pratica clinica dei singoli Centri partecipanti allo studio;



- ottenere informazioni dettagliate sui percorsi organizzativi delle strutture e sull'aderenza alle linee guida nei singoli Centri.

Anche questo studio, entrato a far parte delle "Sperimentazioni del Progetto Mattone - Misura dell'Outcome" e successivamente inserito nel programma di lavoro dedicato alla "Sperimentazione dell'integrazione di fonti informative cliniche e amministrative già disponibili" del Programma PROGRESSI, non ha avuto la pretesa né di raccogliere dati su tutte le strutture sanitarie italiane che trattano pazienti con SCA per produrre graduatorie né di costruire un registro dell'intera attività cardiologica.

Considerando la natura di questa specifica collaborazione, l'obiettivo prioritario era verificare la possibilità di produrre indicatori di esito affidabili utilizzando i sistemi informativi correnti (in particolare le schede di dimissione ospedaliera). Le informazioni cliniche fornite dai Centri partecipanti sono state impiegate per valutare quanto l'aggiunta di alcune selezionate variabili cliniche (ad es. i livelli di troponina) migliorasse la capacità predittiva dei modelli statistici utilizzati per le procedure di *risk adjustment* e la validità delle stime.

## METODI

Lo studio IN-ACS Outcome è uno studio prospettico su base volontaria.

Nello studio, i Centri partecipanti hanno raccolto informazioni sistematiche nei pazienti con SCA nel corso del ricovero ospedaliero e nel follow-up a 1, 3, 6 e 12 mesi dall'arruolamento.

### Popolazione in studio

La popolazione in studio è costituita da tutti i pazienti consecutivi ammessi nei reparti di Cardiologia e di Medicina con una diagnosi di SCA e giudicati eleggibili allo studio.

Sono stati considerati eleggibili tutti i pazienti senza limiti di età ricoverati in uno dei Centri partecipanti nel periodo di arruolamento, con diagnosi di SCA entro 48h dall'ultimo episodio sintomatico. È stato identificato quale criterio necessario di ischemia miocardica acuta un quadro clinico compatibile con la sindrome, associato a:

- alterazioni ischemiche acute dell'ECG:
  - sottoslivellamento del tratto ST  $\geq 0.5$  mm oppure sopraslivellamento transitorio del tratto ST di durata  $< 20$  min, T negativa  $> 1$  mm in almeno 2 derivazioni,
  - sopraslivellamento persistente per più di 20 min del tratto ST di 1 mm in due derivazioni contigue periferiche o  $> 2$  mm in due derivazioni contigue precordiali;  
e/o
- rilascio significativo dei marcatori di necrosi miocardica [troponine, creatin chinasi (CK)-MB massa o in loro assenza CK-MB attività, secondo i criteri diagnostici di ogni singolo Centro];
- pregressa rivascolarizzazione miocardica (angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico) o pregressa documentazione di malattia coronarica con almeno una stenosi  $> 50\%$  di un ramo principale;
- pregresso infarto miocardico documentato.

Sono stati ammessi allo studio anche i pazienti che hanno sviluppato una SCA nel corso di procedure di rivascolarizzazio-

ne coronarica elettiva (angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico). Al contrario, sono stati esclusi dallo studio i pazienti che si siano rifiutati di dare il consenso informato allo studio e i pazienti che abbiano sviluppato una SCA verosimilmente determinata da comorbidità confondenti (ad es. incidente stradale, trauma, intervento chirurgico extracardiaco).

### Raccolta dati delle schede di dimissione ospedaliera

Nel disegno dello studio è stata prevista la raccolta e trasmissione periodica da parte della struttura regionale competente dei file delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) riguardanti tutti i ricoveri (ordinari e in *day-hospital*) avvenuti nelle strutture della Regione durante l'intero periodo di arruolamento che riportassero in diagnosi principale o secondaria un codice relativo alla SCA (ICD-9: 410-411), unitamente alle SDO di tutti i ricoveri nei 12 mesi precedenti e successivi il ricovero indice.

Questa procedura ha permesso di tenere sotto controllo tutte le strutture cardiologiche partecipanti allo studio, di integrare la valutazione degli eventi occorsi nel follow-up clinico, completando le eventuali perdite di informazioni nel set di dati raccolti dai Centri con metodologie tradizionali e di accertare condizioni di comorbidità indipendentemente dall'osservazione del ricovero indice.

### Raccolta dei dati clinici

La raccolta dei dati aggiuntivi a quelli disponibili da sistemi informativi correnti del Servizio Sanitario Nazionale, dello studio IN-ACS Outcome sono stati raccolti attraverso un sistema informativo dedicato. La raccolta delle variabili presenti nella scheda elettronica è avvenuta seguendo criteri standard; le definizioni e le risposte attese di ciascuna variabile sono state dettagliatamente descritte nel protocollo di ricerca.

### Controllo di qualità

Il controllo di qualità per lo studio IN-ACS Outcome è stato affidato esclusivamente al Centro di Coordinamento, che ha utilizzato metodologie idonee a risolvere problemi di incompletezza o inconsistenza dei dati raccolti.

### Criteri di inclusione nell'analisi

Sono state incluse nell'analisi le strutture che hanno fornito le SDO relative ai 2 anni precedenti lo studio, consentendo la ricerca pregressa delle comorbidità/fattori di rischio dei pazienti.

### Elenco delle variabili

Il dataset comprendeva, oltre ai parametri anagrafici e demografici, una serie di informazioni sullo stato di salute del paziente, tra cui, la presenza di dislipidemia, diabete, ipertensione, insufficienza renale cronica, pregresso infarto miocardico, bypass aortocoronarico, angioplastica coronarica, ictus/attacco ischemico transitorio.

### Endpoint e follow-up

Endpoint primario dello studio è stato la mortalità per ogni causa a 30 giorni e a 12 mesi dalla data di ammissione in ospedale nei pazienti STEMI e NSTEMI.

### Record linkage

Tecniche di *record linkage* deterministico sono state utilizzate per l'integrazione dei dati clinici raccolti e i dati amministrativi (SDO). In dettaglio si è proceduto nel seguente modo:

## IN-ACS OUTCOME

1. *linkage* tra il database IN-ACS e il database di follow-up considerando come chiave identificativa il codice univoco del paziente. Per determinare l'informazione sullo stato vitale si è considerata l'informazione riportata nell'ultimo contatto;
2. *linkage* tra il database IN-ACS e il database amministrativo (SDO) utilizzando specifici identificativi a seconda della struttura considerata.

Per effettuare il *linkage* tra il database clinico e il database amministrativo è stato necessario l'utilizzo di diverse chiavi di *linkage* per sopperire a specifici problemi dovuti alla diversa completezza degli archivi dei Centri partecipanti.

Il *record linkage* tra archivi diversi ha permesso non solo la valutazione della consecutività dell'arruolamento, ma una ricostruzione della storia clinica del paziente e un'accurata definizione dell'esito. In particolare, il *linkage* con il database di follow-up ha permesso un più accurato accertamento dell'esito mentre il *linkage* con le SDO ha permesso di caratterizzare i pazienti associando a ciascuno di essi una gravità *a priori*, attraverso la ricerca delle comorbidità non solo nell'episodio di ricovero in studio ma anche nei ricoveri precedenti.

### Analisi statistica

La costruzione del modello predittivo è stata realizzata attraverso l'analisi della relazione multivariata tra i fattori potenzialmente associati all'esito e l'esito considerato. Per la tipologia delle variabili di esito considerate (presenza vs assenza) sono stati applicati modelli di regressione logistica multivariata.

Di tutti i fattori di rischio identificati sulla base delle conoscenze disponibili in letteratura, sono stati inclusi nel modello predittivo i seguenti:

- fattori di rischio *a priori*, ossia fattori da includere nel modello indipendentemente dalla loro associazione con l'esito: età e genere;
- fattori di rischio selezionati attraverso procedure automatiche di tipo *stepwise*: essi includono la presenza/assenza di comorbidità desunte dal ricovero indice per SCA e dai ricoveri ospedalieri precedenti.

Dopo aver determinato il modello predittivo sono stati stimati gli odds ratio (OR) con i relativi intervalli di confidenza al 95% e il valore di p. Successivamente è stato calcolato il rischio relativo (RR) utilizzando la seguente formula:

$$RR = OR \left( \frac{1}{1 - p_0 + p_0 * OR} \right)$$

dove  $p_0$  è la proporzione dell'esito nella classe di riferimento.

In questo caso il RR esprime l'eccesso (o il difetto) di rischio di morte (a 30 giorni o 12 mesi) nell'aver una determinata patologia rispetto al non averla al netto di tutte le altre comorbidità. Il valore di p, invece, rappresenta la probabilità che il RR osservato differisca da uno (ipotesi nulla) solo per effetto del caso. Un valore di p basso indica che la differenza osservata tra i due gruppi non è imputabile esclusivamente all'effetto del caso, in particolare valori di  $p \leq 0.05$  indicano che i tassi di mortalità nei due gruppi sono, dal punto di vista statistico, significativamente diversi.

Sono stati costruiti diversi modelli predittivi considerando le comorbidità:

- dal database IN-ACS,
- da SDO,

- dall'insieme SDO e IN-ACS (nel caso in cui una stessa comorbidità fosse stata presente in entrambi gli archivi è stata considerata la patologia proveniente dal database amministrativo).

I tre modelli predittivi sono stati confrontati attraverso l'utilizzo del valore della curva ROC, del test Hosmer-Lemeshow e del *Bayesian information criterion* (BIC).

Tutte le analisi sono state implementate utilizzando il SAS software versione 8.0 (SAS/STAT software, SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).

## RISULTATI

Le strutture aderenti al registro IN-ACS sono 38.

In Tabella 1 sono riportati, per ciascuna struttura di ricovero, il numero dei pazienti arruolati, la data di primo ricovero ed i giorni di attività. Le date di primo arruolamento sono comprese tra il 02/12/2005 e il 22/02/2007 con, in media, 332 giorni di attività. Si osserva un'elevata eterogeneità tra i Centri del numero di pazienti arruolati, compreso tra un numero di 11 ed un massimo di 413.

In Tabella 2 sono riportate sia la percentuale di *linkage* tra schede cliniche IN-ACS e SDO relative alle strutture delle 6 Regioni in studio sia la percentuale di copertura dei reparti aderenti al registro. Entrambe le percentuali sono state calcolate utilizzando le SDO degli anni 2006 e 2007.

Gli intervalli temporali sono stati definiti in base alle date di ricovero struttura-specifiche, in particolare si è presa in considerazione la minima data di primo ricovero e l'ultima data di ricovero delle strutture appartenenti alla Regione in studio. Solo nel caso della Regione Sicilia si aveva a disposizione un'unica struttura partecipante.

La percentuale di *linkage* è il rapporto tra il numero di schede cliniche per le quali è stata individuata una SDO corrispondente e il totale delle schede cliniche registrate (in %) ed indica l'accuratezza della compilazione del campo nosologico delle schede cliniche. Tutte le Regioni hanno una percentuale di *linkage* maggiore del 50%, con un minimo per la Regione Friuli Venezia Giulia (54.9%) e un massimo per la Regione Lombardia (95.8%).

La percentuale di copertura è il rapporto tra il numero di schede cliniche di un reparto e il numero delle SDO dello stesso reparto (in %) ed indica la completezza dell'arruolamento dei pazienti da parte dei reparti partecipanti. La Lombardia risulta avere la più bassa percentuale di copertura (38.9%), mentre l'Emilia Romagna ha la percentuale più elevata (87.0%).

La Tabella 3 riporta il numero totale di SDO reperite per ciascuna struttura aderente al registro IN-ACS Outcome, per la quale erano disponibili le SDO degli anni in studio, e la percentuale di *linkage* SDO-schede cliniche. Viene riportato, inoltre, il numero delle SDO dei reparti partecipanti al registro e la percentuale di copertura.

Come chiave di *link* sono stati utilizzati il codice della struttura e il numero nosologico; laddove questa combinazione non fosse utilizzabile, sono state scelte altre chiavi di *linkage*. È stato verificato il numero nosologico per tutte le strutture e a ciascuna di esse è stato attribuito un codice anonimo. Solamente 7 strutture risultano avere una percentuale di *linkage* inferiore al 60% mentre circa il 68% ha una percentuale superiore all'80%. I reparti che hanno una percentuale di copertura inferiore al 50% sono 13, mentre solo 10 hanno una percentuale superiore all'80%.



**Tabella 1.** Strutture aderenti al registro IN-ACS Outcome.

Codice struttura	Località	Struttura	N.	Data primo arruolamento	Giorni di attività
1	Moncalieri (TO)	Ospedale Santa Croce	204	17/01/2006	363
2	Carmagnola (TO)	Ospedale San Lorenzo	13	06/12/2006	181
3	Cuneo	A.O. Santa Croce e Carle	368	10/01/2006	363
4	Bra (CN)	Ospedale Santo Spirito	58	07/03/2006	351
5	Saronno (VA)	P.O. di Saronno	45	23/08/2006	288
6	Chiari (BS)	Ospedale Civile Mellini	222	05/09/2006	364
7	Vigevano (PV)	Ospedale Civile	60	16/02/2007	346
8	Pieve di Coriano (MN)	Ospedali Destra Secchia	149	06/10/2006	356
9	Milano	A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda	139	08/01/2006	344
10	Camposampiero (PD)	Ospedale Civile Pietro Cosma	63	06/02/2006	330
11	San Bonifacio (VR)	Ospedale Civile Zavarise Manani	187	12/12/2005	354
12	Trieste	Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti	290	26/06/2006	339
13	Udine	A.O. S. Maria della Misericordia	344	28/02/2006	365
14	Pietra Ligure (SV)	Ospedale Santa Corona	198	26/12/2005	362
15	Genova-Sestri Ponente	P.O. Genova Ponente - ASL 3	104	13/12/2006	294
16	Sarzana (SP)	Ospedale San Bartolomeo	103	26/02/2006	344
17	Bazzano (BO)	Ospedale Dossetti	15	26/07/2006	253
18	Bentivoglio (BO)	Ospedale di Bentivoglio	273	01/02/2006	362
19	Bologna	Ospedale Maggiore C.A. Pizzardi	495	02/01/2006	364
20	Bagno a Ripoli (FI)	Ospedale S. Maria Annunziata	71	02/01/2007	178
21	Arezzo	Ospedale San Donato	393	30/12/2005	353
22	Città di Castello (PG)	Ospedale Alta Valle del Tevere	140	26/07/2006	362
23	Foligno (PG)	Nuovo Ospedale San Giovanni Battista	153	23/10/2006	357
24	Loreto (AN)	Ospedale S. Casa	21	06/12/2006	354
25	Roma	Ospedale San Giovanni	413	16/01/2006	363
26	Roma	Ospedale Santo Spirito	156	03/02/2006	360
27	Bracciano (RM)	Ospedale Civile	14	09/05/2006	244
28	Roma	Policlinico Casilino	89	01/02/2006	322
29	Penne (PE)	Ospedale Civile San Massimo	74	02/12/2005	346
30	Agnone (IS)	Ospedale Civile	11	08/05/2006	277
31	Napoli	Ospedale Incurabili	19	22/02/2007	349
32	Giugliano in Campania (NA)	Ospedale Generale di Zona	272	15/03/2006	363
33	Avellino	A.O. Giuseppe Moscati	197	28/07/2006	355
34	Bari	Ospedale San Paolo	187	10/01/2006	351
35	FrancaVilla Fontana (BR)	Ospedale Civile Dario Camberlingo	33	30/03/2006	287
36	Casarano (LE)	P.O. F. Ferrari	69	11/02/2007	362
37	Pedara (CT)	Centro Cuore Morgagni	230	05/12/2006	363
38	Oristano	Ospedale San Martino	173	09/01/2006	362
<i>Totale</i>		38	6045		

**Tabella 2.** Confronto database SDO–database registro IN-ACS Outcome: mortalità e percentuale di copertura e di link per Regione.

Regione	SDO 2006-2007 totali		SDO 2006-2007 strutture partecipanti		SDO 2006-2007 reparti partecipanti		Registro IN-ACS		Copertura IN-ACS–SDO reparto (%)	Link IN-ACS–SDO (%)
	N.	Decessi (%)	N.	Decessi (%)	N.	Decessi (%)	N.	Decessi (%)		
Campania	29 419	2.7	1080	1.6	1055	1.1	488	0.6	46.3	92.0
Emilia Romagna	17 802	6.7	1019	5.9	900	3.7	783	2.8	87.0	92.3
Friuli Venezia Giulia	4669	5.7	1584	5.3	1093	1.9	634	2.4	58.0	54.9
Lazio	19 587	8.1	1310	7.7	1208	5.8	672	4.5	55.6	95.7
Lombardia	61 602	5.6	2038	5.8	1581	4.9	615	2.9	38.9	95.8
Sicilia	19 782	2.2	332	3.3	303	3.0	230	1.7	75.9	58.3

SDO, scheda di dimissione ospedaliera.

## IN-ACS OUTCOME

Tabella 3. Confronto database SDO–database registro IN-ACS Outcome: percentuale di copertura e di link per struttura.

Codice struttura	SDO 2006-2007 totali N.	SDO 2006-2007 reparti partecipanti N.	Registro IN-ACS N.	Copertura IN-ACS-SDO (%)	Link IN-ACS-SDO	
					N.	%
1	266	266	204	76.7	190	93.1
2	24	24	13	54.2	8	61.5
3	579	533	368	69.0	322	87.5
4	51	51	58	113.7	44	75.9
5	260	207	45	21.7	45	100.0
6	384	377	222	58.9	218	98.2
7	346	342	60	17.5	48	80.0
8	224	195	149	76.4	143	96.0
9	824	460	139	30.2	135	97.1
10	205	205	187	91.2	131	70.1
11	210	170	63	37.1	62	98.4
12	1030	743	344	46.3	230	66.9
13	554	350	290	82.9	118	40.7
14	362	316	198	62.7	186	93.9
15	240	233	104	44.6	96	92.3
16	222	184	103	56.0	102	99.0
17	25	25	15	60.0	6	40.0
18	379	329	273	83.0	241	88.3
19	615	546	495	90.7	476	96.2
20	176	126	71	56.3	30	42.3
21	563	467	393	84.2	385	98.0
22	83	83	140	168.7	64	45.7
23	482	424	153	36.1	147	96.1
24	24	19	21	110.5	15	71.4
25	520	482	413	85.7	411	99.5
26	368	335	156	46.6	136	87.2
27	44	31	14	45.2	12	85.7
28	378	360	89	24.7	84	94.4
29	75	75	74	98.7	71	95.9
30	19	19	11	57.9	6	54.5
31	24	24	19	79.2	15	78.9
32	440	426	272	63.8	259	95.2
33	616	605	197	32.6	175	88.8
34	314	300	187	62.3	179	95.7
35	173	173	33	19.1	26	78.8
36	165	165	69	41.8	41	59.4
37	332	303	230	75.9	134	58.3
38	238	235	173	73.6	159	91.9

SDO, scheda di dimissione ospedaliera.

La Tabella 4 descrive la distribuzione delle caratteristiche demografiche e delle variabili a significato prognostico indipendente per le due forme di SCA separatamente (STEMI, NSTEMI) e unicamente per i record linkati. I pazienti NSTEMI (n = 1467) risultano più anziani rispetto a quelli STEMI (n = 1128), con una percentuale di ultra-75enni pari al 36.3% rispetto al 26% degli STEMI. Le comorbilità più ricorrenti sul totale dei pazienti risultano l'ipertensione (63.3%), il diabete (25.7%) e il livello di filtrato glomerulare stimato <60 ml/min (28.3%) con percentuali più elevate nella sottopopolazione dei pazienti NSTEMI rispetto a quelli STEMI. L'elevata percentuale di risposte mancanti rilevata nelle variabili glicemia (11.7%), obesità (22.2%) e filtrato glomerulare stimato (11.6%) hanno portato a costituire un'apposita modalità per i *missing*. Per quan-

to riguarda la storia clinica cardiovascolare sono i pazienti NSTEMI ad avere percentuali più elevate di eventi avversi, in particolare per gli episodi di malattia coronarica pregressa (CAD) (47.5% rispetto al 26.1% dei pazienti STEMI). Negli episodi di NSTEMI il 35.6% dei pazienti è risultato avere enzimi mossi, mentre il 42.1% un'alterazione con un sottoslivellamento del tratto ST.

I pazienti STEMI appaiono più giovani e con meno patologie croniche, ma con alcuni fattori di rischio predittivi di gravità per una SCA più elevati (come la pressione arteriosa sistolica pari all'11.4%). La terapia ripercussiva viene effettuata per la maggior parte dei pazienti STEMI entro le 6h (58.9%). Tuttavia per il 26.1% dei pazienti STEMI non viene effettuato nessun tipo di ripercussione.



**Tabella 4.** Caratteristiche della popolazione arruolata dal registro IN-ACS Outcome per tipo di diagnosi iniziale.

	STEMI (n=1128)	NSTEMI (n=1467)	Totale (n=2595)
<b>Caratteristiche basali</b>			
Genere (F)	29.5	31.8	30.8
Età (≥75 anni)	26.0	36.3	31.8
<b>Fattori di rischio/comorbidità</b>			
Ipertensione	54.9	69.8	63.3
BPCO	7.4	10.6	9.2
Insufficienza renale cronica	5.0	11.5	8.7
Pressione arteriosa sistolica	11.4	5.9	8.3
Frequenza cardiaca	13.7	15.5	14.7
Diabete	22.4	28.3	25.7
Glicemia			
<140 mg/dl	55.1	62.4	59.2
≥140 mg/dl	31.2	27.5	29.1
Missing	13.7	10.2	11.7
Obesità			
BMI <30 kg/m <sup>2</sup>	65.7	61.4	63.2
BMI ≥30 kg/m <sup>2</sup>	15.1	14.1	14.5
Missing	19.2	24.5	22.2
Ritmo			
Sinusale	93.3	91.3	92.2
Fibrillazione o flutter atriale	4.5	5.9	5.3
Altro	2.2	2.8	2.5
Classificazione NKF			
eGFR ≥60 ml/min	63.8	57.3	60.2
eGFR <60 ml/min	23.3	32.1	28.3
Missing	12.9	10.6	11.6
<b>Storia clinica cardiovascolare</b>			
CAD	26.1	47.5	38.2
Storia di scompenso	1.6	4.2	3.1
Arteriopatia non cardiaca	13.7	20.3	17.4
<b>Solo STEMI</b>			
Ritardo ri-perfusione			
≤6h	58.9	–	–
>6h	15.1	–	–
Non ri-perfusi	26.1	–	–
Sede IMA			
Anteriore	44.9	–	–
BBS	3.4	–	–
Altro	51.7	–	–
<b>Solo NSTEMI</b>			
Enzimi mossi	–	35.6	–
Tipo di alterazione			
Nessuna	–	17.2	–
T negative	–	22.4	–
Sottoslivellamento del tratto ST	–	42.1	–
Sopraslivellamento transitorio del tratto ST	–	12.3	–
BBS preesistente	–	6.0	–

I valori sono espressi in percentuale.

BBS, blocco di branca sinistra; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; BMI, indice di massa corporea; CAD, malattia coronarica; eGFR, filtrato glomerulare stimato; IMA, infarto miocardico acuto; NKF, National Kidney Foundation, NSTEMI, infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST.

Per verificare l'uguaglianza (l'omogeneità) delle distribuzioni delle variabili nell'intera popolazione arruolata rispetto alle distribuzioni nella sola popolazione linkata, è stato effettuato il test del  $\chi^2$  per ogni variabile presa in esame. In questo modo è stato possibile valutare l'approssimazione o il *bias* che si compie considerando unicamente i record linkati. Per i pazienti STEMI differenze significative si sono riscontrate nella distribuzione della variabile glicemia: nella popolazione completa la percentuale dei pazienti con valori a rischio (≥140 mg/dl) è più elevata (36.3 vs 31.2%) a discapito delle altre due modalità.

Anche l'obesità risulta avere una distribuzione significativamente diversa, soprattutto per i pazienti NSTEMI (la percentuale dei pazienti con indice di massa corporea <30 kg/m<sup>2</sup> passa dal 61.1% nei linkati al 66.4% nel database completo). La selezione dei soli *record* linkati ha inoltre sovrastimato la proporzione dei pazienti con pregressi disturbi cardiovascolari (CAD) sia per gli episodi di STEMI (22.8% nel database completo) che NSTEMI (43.9%). Per gli NSTEMI si sono riscontrate differenze significative anche nella distribuzione della variabile "tipo di alterazione".

**IN-ACS OUTCOME**

In Tabella 5 sono riportati i tre modelli predittivi della mortalità a 30 giorni dopo STEMI ottenuti dall'utilizzo delle variabili derivanti solo dal registro IN-ACS Outcome, solo dalle SDO o dalla combinazione SDO e IN-ACS. I modelli predittivi sono stati prodotti prendendo in considerazione solo le strutture per cui è stato possibile effettuare una ricerca pregressa delle comorbidità/fattori di rischio avendo a disposizione le SDO relative ai 2 anni precedenti lo studio.

I tre modelli mostrano una capacità di distinguere i soggetti che sperimentano l'esito in esame dagli altri (capacità di discriminazione) abbastanza simile, più bassa per il modello solo SDO

(ROC: 0.82, BIC: 374.81) e più alta per il modello SDO+IN-ACS, che include anche variabili di gravità clinica nel ricovero in studio (ROC: 0.91, BIC: 366.70). Tra le variabili cliniche maggiormente predittive della mortalità a 30 giorni, si segnala la pressione arteriosa sistolica <100 mmHg (RR: 5.20 nel modello IN-ACS) e, tra le comorbidità, i disturbi del metabolismo lipidico e le nefropatie croniche (rispettivamente, RR: 5.84 e 4.62 nel modello SDO+IN-ACS).

In Tabella 6 si riportano i tre modelli predittivi della mortalità a 30 giorni dopo NSTEMI ottenuti dall'utilizzo delle variabili derivanti solo dal registro IN-ACS Outcome, solo dalle SDO o dalla combinazione SDO e IN-ACS.

**Tabella 5.** Mortalità intraospedaliera delle sedute STEMI: modelli predittivi.

Fattori di rischio	RR grezzi	p	IN-ACS		SDO		SDO+IN-ACS	
			RR	p	RR	p	RR	p
Genere	2.56-2.79 <sup>a</sup>	0.001-0.000 <sup>a</sup>	1.32	0.346	1.45	0.209	1.08	0.813
Età	0.71 <sup>a</sup>	0.502	2.66	0.002	1.08	0.000	1.06	0.000
Arteriopatia	0.59	0.179					0.63	0.261
Ritardo (rif. 0-6h)	—	—						
≥6h	1.84	0.156	0.97	0.937			0.78	0.589
Non riperfusi	3.58	0.000	2.23	0.016			1.77	0.098
Pressione arteriosa sistolica (rif. >100 mmHg)	3.02	0.000	5.20	0.000			4.21	0.000
Frequenza cardiaca (rif. <100 b/min)	2.28	0.006	2.54	0.001			2.55	0.001
Glicemia (rif. <140 mg/dl)	—	—						
≥140 mg/dl	4.97	0.000	3.46	0.001			3.29	0.001
Missing	3.70	0.003	2.66	0.028			2.64	0.029
Disturbi del metabolismo lipidico	4.75	0.070					5.84	0.035
Nefropatie croniche	4.57	0.045					4.62	0.064
Nefropatie croniche (ricovero indice)	0.31	0.147					0.19	0.079
Ipertensione	0.87	0.790			1.26	0.150	1.10	0.846
Ipertensione (ricovero indice)	0.26	0.008			0.15	0.000	0.23	0.003
			ROC: 0.867 HL: 8.40 (p=0.3948) BIC: 364.58		ROC: 0.817 HL: 10.41 (p=0.2373) BIC: 374.81		ROC: 0.910 HL: 7.64 (p=0.4691) BIC: 366.70	

BIC, Bayesian information criterion; HL, Hosmer-Lemeshow; RR, rischio relativo; SDO, scheda di dimissione ospedaliera.  
<sup>a</sup>valore proveniente da IN-ACS.

**Tabella 6.** Mortalità a 30 giorni nei pazienti con infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST: modelli predittivi.

Fattori di rischio	RR grezzi	p	IN-ACS		SDO		SDO+IN-ACS	
			RR	p	RR	p	RR	p
Genere	1.49-0.72 <sup>a</sup>	0.235-0.340 <sup>a</sup>	0.56	0.103	0.61	0.137	0.61	0.157
Età	4.45 <sup>a</sup>	0.000	3.69	0.000	1.09	0.000	1.08	0.000
Arteriopatia	2.49	0.005	2.42	0.004			2.23	0.012
Pressione arteriosa sistolica (rif. >100 mmHg)	4.10	0.000	4.68	0.000			4.62	0.000
Frequenza cardiaca (rif. <100 b/min)	1.80	0.085	2.75	0.001			2.36	0.008
Disturbi del metabolismo lipidico	4.36	0.011					4.85	0.007
Ipertensione	0.37	0.070			0.78	0.586	0.38	0.074
Ipertensione (ricovero indice)	0.48	0.033			0.38	0.005	0.49	0.043
Malattie cerebrovascolari	3.42	0.014			3.40	0.012	3.42	0.013
			ROC: 0.803 HL: 4.25 (p=0.5143) BIC: 377.65		ROC: 0.786 HL: 7.83 (p=0.4506) BIC: 386.72		ROC: 0.845 HL: 8.82 (p=0.3579) BIC: 375.98	

BIC, Bayesian information criterion; HL, Hosmer-Lemeshow; RR, rischio relativo; SDO, scheda di dimissione ospedaliera.  
<sup>a</sup>valore proveniente da IN-ACS.



I tre modelli mostrano una capacità di discriminazione abbastanza simile, più bassa per il modello solo SDO (ROC: 0.79, BIC: 386.72) e più alta per il modello SDO+IN-ACS (ROC: 0.85, BIC: 375.98). Tra le variabili cliniche maggiormente predittive della

mortalità a 30 giorni, si segnala la pressione arteriosa sistolica <100 mmHg (RR: 4.68 nel modello IN-ACS) e, tra le comorbidità, i disturbi del metabolismo lipidico e le malattie cerebrovascolari (rispettivamente, RR: 4.85 e 3.42 nel modello SDO+IN-ACS).

## BIBLIOGRAFIA

- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al.; Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23:1809-40.
- Bhatt DL, Greenbaum A, Roe MT, et al. An early invasive approach to acute coronary syndromes in CRUSADE: a dissociation between clinical guidelines and current practice [abstract]. *Circulation* 2002;106(Suppl): II-494.
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - 2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893-900.
- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al.; TACTICS-TIMI 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344: 1879-87.
- Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al.; BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006;27:393-405.
- Fox KA, Goodman SG, Anderson FA Jr, et al.; GRACE Investigators. From guidelines to clinical practice: the impact of hospital and geographical characteristics on temporal trends in the management of acute coronary syndromes. The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2003;24: 1414-24.
- Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003;361: 13-20.
- Maggioni AP, Schweiger C, Tavazzi L, et al., EARISA Investigators. Epidemiologic study of use of resources in patients with unstable angina: the EARISA registry. *Am Heart J* 2000;140:253-63.

# OSCAR

## Outcome Survey sui Centri che eseguono Angioplastiche coronariche: Risultati a un anno per valutare la Qualità

G Ital Cardiol 2011;12(12 Suppl 1):17S-25S



### INTRODUZIONE

L'angioplastica coronarica ha acquisito un'importanza crescente nel trattamento della cardiopatia ischemica che risulta tuttora la causa più frequente di morte in Italia per le forme acute (infarto miocardico e morte improvvisa) e croniche (esiti delle forme acute con deterioramento della funzione ventricolare e scompenso cardiaco).

L'angioplastica è un trattamento molto efficace delle varie forme di cardiopatia ischemica, ripristinando un normale lume arterioso là dove la malattia aterosclerotica lo ha ristretto fino all'ostruzione. Rappresenta uno dei presidi terapeutici fondamentali, insieme a quelli farmacologici e al bypass aortocoronarico. È sempre più il presidio di scelta nelle manifestazioni acute della cardiopatia ischemica.

L'angioplastica è un'alternativa semplice, rapida e meno cruenta per il paziente rispetto al bypass aortocoronarico, intervento cardiocirurgico in genere a torace aperto e in circolazione extracorporea.

Negli studi multicentrici randomizzati l'angioplastica si è dimostrata di efficacia equivalente al bypass aortocoronarico nei pazienti con malattia multivasale, con mortalità paragonabile a breve e a lungo termine, seppure con una maggiore incidenza di nuove rivascolarizzazioni. La necessità di nuove rivascolarizzazioni è stata ridotta dall'introduzione degli stent ed è possibile che un'ulteriore riduzione si verifichi con l'utilizzo degli stent medicati con farmaci antiproliferativi di recente introduzione.

L'accresciuta esperienza e le innovazioni tecnologiche e terapeutiche hanno portato ad un'estensione delle indicazioni all'angioplastica in pazienti in precedenza candidati ad un intervento di bypass aortocoronarico ed anche in pazienti per i quali il bypass può risultare non praticabile per gravi condizioni cliniche generali e per situazioni anatomiche coronariche non idonee all'impianto di graft. Per tali motivi, alla fine degli anni '90 il numero delle angioplastiche in Italia ha superato il numero dei bypass; nel 2003 i bypass sono rimasti al di sotto di 30 000 mentre le angioplastiche sono state più di 85 000 e, nel 2004, più di 100 000.

L'angioplastica ha un alto impatto sulla qualità di vita dei pazienti e sulla rapidità di guarigione a seguito di un evento coronarico acuto, ma la metodica comporta un notevole assorbimento di risorse (pur se nettamente inferiore al bypass) per l'alto costo dei materiali e la crescente complessità ed estensione della casistica.

La grande potenzialità dell'angioplastica in termini di efficacia terapeutica per i pazienti con cardiopatia ischemica deve essere garantita da strutture ad elevata attività per ottimizzare i risultati e l'impiego delle risorse. Da ciò consegue la grande importanza di poter verificare se i diversi Centri sono in grado di garantire l'efficacia delle prestazioni fornite, ed è opportuno che di tale verifica si facciano carico congiuntamente la Società Scientifica di settore (GISE - Società Italiana di Cardiologia Invasiva) ed Istituzioni della Sanità Pubblica come l'Istituto Superiore di Sanità e le Agenzie Sanitarie Regionali.

Lo studio OSCAR non si è proposto di valutare direttamente la correttezza e l'equità dei percorsi diagnostico-terapeutici, né l'appropriatezza delle indicazioni o la fattibilità tecnica delle angioplastiche ma ha avuto l'obiettivo prioritario di valutare i risultati delle angioplastiche coronariche dei Centri italiani di Cardiologia Invasiva in termini di mortalità a 30 giorni, a 6 mesi e ad 1 anno per l'angioplastica nell'infarto acuto e in termini di mortalità, infarto miocardico e nuove rivascolarizzazioni (combinazione di eventi) a 6 mesi e ad 1 anno per le procedure con indicazione diversa dall'infarto acuto.

Anche questo studio, entrato a far parte delle "Sperimentazioni del Progetto Mattone - Misura dell'Outcome" e successivamente inserito nel programma di lavoro dedicato alla "Sperimentazione dell'integrazione di fonti informative cliniche e amministrative già disponibili" del Programma PROGRESSI, non ha avuto la pretesa né di raccogliere dati su tutte le strutture sanitarie italiane che praticano procedure di angioplastica per produrre graduatorie né di costruire un registro dell'intera attività cardiologica interventistica.

Considerando la natura di questa specifica collaborazione, l'obiettivo prioritario era verificare la possibilità di produrre indicatori di esito affidabili utilizzando i sistemi informativi correnti [in particolare le schede di dimissione ospedaliera (SDO)]. Le informazioni cliniche fornite dai Centri partecipanti sono state impiegate per valutare quanto l'aggiunta di alcune selezionate variabili cliniche (ad es. i livelli di troponina) migliorasse la capacità predittiva dei modelli statistici utilizzati per le procedure di *risk adjustment* e la validità delle stime.

### METODI

Lo studio OSCAR è uno studio prospettico multicentrico a partecipazione volontaria, con una rappresentazione bilanciata del



territorio nazionale e comprende Centri di diverse caratteristiche, con particolare riferimento ai livelli di attività.

Nei Centri aderenti allo studio è stata avviata un'indagine prospettica che, per ogni paziente sottoposto ad angioplastica coronarica, ha previsto la raccolta sistematica da parte degli operatori dei Laboratori di Cardiologia Invasiva di un set minimo di informazioni cliniche, anatomiche e procedurali utili a definire il profilo di rischio del paziente e della procedura, e la raccolta da parte dei Centri stessi degli eventi avversi intra-ospedalieri e del follow-up clinico ad 1 anno.

### Popolazione in studio

La popolazione in studio è costituita da tutti i pazienti consecutivi ammessi nei reparti di Cardiologia Interventistica partecipanti ad OSCAR e sottoposti ad una procedura di angioplastica.

In base a considerazioni di ordine clinico e metodologico, essa è stata suddivisa in due gruppi distinti per avere la possibilità di effettuare modelli separati di analisi. Il primo gruppo è costituito da tutti i pazienti che hanno effettuato procedure di angioplastica eseguite in emergenza per infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) entro 24h dall'esordio, mentre il secondo gruppo è costituito da tutti i pazienti che hanno effettuato procedure in elezione o in urgenza per indicazioni diverse dall'infarto miocardico acuto, ovvero senza sopraslivellamento del tratto (NSTEMI).

### Raccolta dati delle schede di dimissione ospedaliera

Nel disegno dello studio è stata prevista la raccolta e trasmissione periodica da parte della struttura regionale competente dei file SDO riguardanti tutti i ricoveri (ordinari e in *day-hospital*) avvenuti nelle strutture della Regione durante l'intero periodo di arruolamento che riportassero i codici di procedura ICD-9-CM 36.01 (angioplastica su vaso singolo), 36.05 (angioplastica multivasale) e 36.06 (angioplastica con impianto di stent), unitamente alle SDO di tutti i ricoveri nei 12 mesi precedenti e successivi il ricovero indice.

Questa procedura ha permesso di tenere sotto controllo tutte le strutture cardiologiche partecipanti allo studio, di integrare la valutazione degli eventi occorsi nel follow-up clinico, completando le eventuali perdite di informazioni nel set di dati raccolti dai Centri con metodologie tradizionali e di accertare la presenza di comorbidità indipendentemente dall'osservazione del ricovero indice.

### Raccolta dei dati clinici

La raccolta dei dati dello studio OSCAR aggiuntivi a quelli disponibili da sistemi informativi correnti del Servizio Sanitario Nazionale, sono stati raccolti attraverso un sistema informativo dedicato. La raccolta delle variabili presenti nella scheda elettronica è avvenuta seguendo criteri standard; le definizioni e le risposte attese di ciascuna variabile sono state dettagliatamente descritte nel protocollo di ricerca.

### Monitoraggio clinico

Per stimare la precisione delle informazioni raccolte, sono state messe in atto procedure di monitoraggio clinico dei Centri. In particolare, per ogni struttura è stato selezionato un campione di schede e i dati collezionati sono stati confrontati con quelli originali provenienti dalle cartelle cliniche. La metodologia specifica è riportata in dettaglio nella "standard operating procedure" di monitoraggio.

### Criteri di inclusione nell'analisi

Per quelle strutture che non hanno fornito le SDO relative al ricovero in studio e ai 2 anni precedenti, non è stato possibile calcolare la copertura del registro OSCAR.

Inoltre, sono state incluse nell'analisi solo le strutture che hanno fornito le SDO dei 2 anni precedenti, consentendo la ricerca pregressa delle comorbidità/fattori di rischio dei pazienti.

### Elenco delle variabili

Il dataset comprendeva, oltre a variabili anagrafiche e demografiche, una serie di informazioni procedurali (ora della prima insufflazione del palloncino, lesioni trattate, flusso TIMI, ecc.) e sullo stato di salute del paziente (diabete, frazione di eiezione, classe Killip, scompenso cardiaco, ecc.), alcune comuni ed altre diverse tra i due gruppi in studio (STEMI e NSTEMI).

### Endpoint e follow-up

Endpoint primario dello studio è stato la mortalità per ogni causa a 30 giorni dalla data di ammissione in ospedale.

### Record linkage

Tecniche di *record linkage* deterministico sono state utilizzate per l'integrazione dei dati clinici raccolti e i dati amministrativi (SDO). In dettaglio, si è proceduto linkando tra il database OSCAR e il database amministrativo (SDO) mediante specifici identificativi a seconda della struttura considerata.

Per effettuare il *linkage* tra il database clinico e il database amministrativo è stato necessario l'utilizzo di diverse chiavi per sopperire a specifici problemi dovuti alla diversa completezza degli archivi dei Centri partecipanti.

Il *record linkage* tra archivi diversi ha permesso, quindi, non solo la valutazione della consecutività dell'arruolamento ma una ricostruzione della storia clinica del paziente e un'accurata definizione dell'esito. In particolare, il *linkage* con le SDO ha permesso di caratterizzare i pazienti associando a ciascuno di essi una gravità *a priori* attraverso la ricerca delle comorbidità non solo nell'episodio di ricovero in studio ma anche nei ricoveri precedenti.

### Analisi statistica

La costruzione del modello predittivo è stata realizzata attraverso l'analisi della relazione multivariata tra i fattori potenzialmente associati all'esito e l'esito considerato. Per la tipologia della variabile di esito considerata (presenza vs assenza) sono stati applicati modelli di regressione logistica multivariati.

Di tutti i fattori di rischio identificati sulla base delle conoscenze disponibili in letteratura, sono stati inclusi nel modello predittivo i seguenti:

- fattori di rischio *a priori*, ossia fattori da includere nel modello indipendentemente dalla loro associazione con l'esito: età e genere;
- fattori di rischio selezionati attraverso procedure automatiche di tipo *stepwise*: essi includono la presenza/assenza di comorbidità desunte dal ricovero indice per sindrome coronarica acuta e dai ricoveri ospedalieri precedenti.

Dopo aver determinato il modello predittivo sono stati stimati gli odds ratio (OR) con i relativi intervalli di confidenza al 95% e il valore di p. Successivamente è stato calcolato il rischio relativo (RR) utilizzando la seguente formula:

$$RR = OR \left[ \frac{1}{1 - p_0 + p_0 * OR} \right]$$

dove  $p_0$  è la proporzione dell'esito nella classe di riferimento.

## OSCAR

In questo caso il RR esprime l'eccesso (o il difetto) di rischio di morte (a 30 giorni o 12 mesi) nell'aver una determinata patologia rispetto al non averla al netto di tutte le altre comorbidità. Il valore di  $p$ , invece, rappresenta la probabilità che il RR osservato differisca da uno (ipotesi nulla) solo per effetto del caso. Un valore di  $p$  basso indica che la differenza osservata tra i due gruppi non è imputabile esclusivamente all'effetto del caso, in particolare valori di  $p \leq 0.05$  indicano che i tassi di mortalità nei due gruppi sono, dal punto di vista statistico, significativamente diversi.

Sono stati costruiti diversi modelli predittivi considerando le comorbidità:

- dal database OSCAR,
- da SDO,
- dall'insieme SDO e OSCAR (nel caso in cui una stessa comorbidità fosse stata presente in entrambi gli archivi è stata considerata la patologia proveniente dal database amministrativo).

I tre modelli predittivi sono stati confrontati attraverso l'utilizzo del valore della curva ROC, del test Hosmer-Lemeshow e del *Bayesian information criterion* (BIC).

Tutte le analisi sono state implementate utilizzando il SAS Software versione 8.0 (SAS/STAT software, SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).

## RISULTATI

Sono risultate aderenti al registro OSCAR 59 strutture.

In Tabella 1 sono riportati, per ciascuna struttura, il numero delle sedute registrate, le date di primo arruolamento dei pazienti, comprese tra il 22/08/2002 e il 18/01/2006, e il numero dei giorni di attività. Si osserva un'elevata eterogeneità tra le strutture del numero di sedute effettuate, compreso tra un minimo di 21 ed un massimo di 694, per un totale di 17 370 sedute, e dei giorni di attività, compresi tra 20 e 1195.

In Tabella 2 sono riportate sia la percentuale di *linkage* tra le sedute del registro OSCAR e le SDO disponibili per 39 strutture, sia la percentuale di copertura per le strutture in studio. Entrambe le percentuali sono state calcolate utilizzando le SDO degli anni 2005-2006.

Gli intervalli temporali sono stati definiti in base alle date di ricovero struttura-specifiche, in particolare si è presa in considerazione la minima data di primo ricovero e l'ultima data di ricovero delle strutture in studio.

La percentuale di *linkage* è il rapporto tra il numero di sedute per le quali è stata individuata una SDO corrispondente e il totale delle sedute registrate (in %). Quasi tutte le strutture hanno una percentuale di *linkage* maggiore del 60%, ad eccezione delle strutture 51, 29, 12 e 1 che mostrano una percentuale pari rispettivamente a 0.6%, 0.7%, 38.2% e 38.4% mentre per alcune strutture non è stato possibile effettuare il *record linkage*.

La percentuale di copertura è il rapporto tra il numero di schede relative alle sedute effettuate da una struttura e il numero delle SDO della stessa struttura (in %) ed indica la completezza dell'arruolamento dei pazienti da parte dei Centri partecipanti. Poiché un paziente può aver effettuato più sedute nel periodo in studio, la percentuale di copertura in alcuni casi supera il 100%. La struttura 6 mostra la percentuale più bassa (38.4%) mentre il valore più alto si registra per la struttura 1 (195.1%). Per la struttura 47 non è stato possibile calcolare la

percentuale di copertura perché, pur avendo utilizzato diverse chiavi di *linkage*, non sono stati ottenuti risultati soddisfacenti.

È stata effettuata una descrizione della distribuzione delle caratteristiche demografiche e delle variabili a significato prognostico indipendente per i due gruppi in studio (STEMI, NSTEMI) solo per i soggetti identificati sia nel dataset clinico che nel sistema informativo ospedaliero. Le tabelle successive riportano le analisi effettuate solo sui soggetti linkati.

La Tabella 3 riporta alcune caratteristiche della popolazione arruolata nel registro OSCAR, distinte a seconda se le sedute siano state effettuate in pazienti con STEMI ( $n = 1284$ ) o NSTEMI ( $n = 7103$ ). L'età media è 66.5 anni, più bassa negli STEMI (65.2 anni); il rapporto uomini:donne è pari a 3.2 e il 24.7% circa dei pazienti è affetto da diabete. Nel 62.6% dei casi (73.0% negli STEMI) è stata trattata una sola lesione, 2 lesioni nel 24.5% dei pazienti (18.8% negli STEMI). Nel 77.2% dei casi (89.29% negli STEMI) è stato trattato un solo vaso. Si segnala, nei pazienti NSTEMI, un'elevata percentuale di dati mancanti relativamente all'informazione sulla presenza di scompenso cardiaco (11.1% dei casi).

In Tabella 4 sono riportate alcune caratteristiche della popolazione con STEMI ( $n = 1284$ ). Il 64.5% dei pazienti è in classe Killip 1, l'8.7% in shock, il 58.5% ha effettuato un'angioplastica non facilitata, il 6.2% un'angioplastica di salvataggio, al 26.9% sono stati somministrati gli inibitori IIb/IIIa. Si segnala una significativa percentuale di dati mancanti relativamente alla registrazione della pressione arteriosa sistolica (8.7%).

La Tabella 5 riporta i tempi mediani intercorsi tra la comparsa del dolore e l'esecuzione dell'ECG (*pain-to-ECG*), tra l'esecuzione dell'ECG o l'arrivo al Centro di riferimento e il gonfiaggio del palloncino (rispettivamente, *ECG-to-balloon* e *door-to-balloon*). I tempi mediani sono, rispettivamente, 149, 204 e 54 min.

In Tabella 6 sono riportate alcune caratteristiche della popolazione arruolata con NSTEMI ( $n = 7103$ ). Il 40.2% dei pazienti presenta una frazione di eiezione  $>50\%$ , ma l'informazione è mancante nel 21.4% dei casi; nel 2.8% dei pazienti la creatinina è  $>2$  mg/dl e nel 91.2% l'angioplastica risulta effettuata con successo.

La Tabella 7 riporta i tre modelli predittivi della mortalità intraospedaliera ottenuti dall'utilizzo delle variabili derivanti solo dal registro OSCAR, solo dalle SDO o dalla combinazione SDO e OSCAR, per i pazienti STEMI.

I modelli predittivi sono stati prodotti considerando solo le strutture per cui è stato possibile effettuare una ricerca pregressa delle comorbidità/fattori di rischio avendo a disposizione le SDO relative ai 2 anni precedenti lo studio.

I tre modelli mostrano una capacità di distinguere i soggetti che sperimentano l'esito in esame dagli altri (capacità di discriminazione) abbastanza simile, più bassa per il modello solo SDO (ROC: 0.87, BIC: 436.34) e più alta per il modello SDO+OSCAR, che include anche variabili di gravità clinica nel ricovero in studio (ROC: 0.92, BIC: 322.50). Tra le variabili cliniche maggiormente predittive della mortalità a 30 giorni, si segnala la pressione arteriosa sistolica  $\leq 100$  mmHg, la classe Killip  $>1$  e un numero dei vasi trattati  $>1$  (rispettivamente, RR: 4.29, 2.29 e 2.03 nel modello OSCAR), mentre, tra le comorbidità, l'ipertensione nei ricoveri precedenti (RR: 2.02 nel modello SDO+OSCAR).

In Tabella 8 sono riportati i tre modelli predittivi della mortalità intraospedaliera ottenuti dall'utilizzo delle variabili derivanti solo dal registro OSCAR, solo dalle SDO o dalla combinazione SDO e OSCAR, per i pazienti NSTEMI.



Tabella 1. Strutture aderenti allo studio OSCAR.

Codice struttura	Località	Struttura	Sedute registrate	Data primo arruolamento	Giorni di attività 2005-2006
1	Pordenone	A.O. S. Maria degli Angeli	281	11/11/2005	113
2	Padova	A.O. Emodinamica	246	02/01/2006	179
3	Verona	Istituto Ospedaliero Borgo Trento	325	03/08/2005	197
4	Castelfranco Veneto (TV)	Ospedale San Giacomo	82	03/06/2005	180
5	Milano	Istituto Clinico S. Ambrogio	402	29/08/2005	376
6	Milano	Centro Cardiologico Fondazione Monzino	509	21/10/2005	421
7	Milano	Ospedale San Raffaele	694	01/01/2006	179
8	Desio (MI)	Ospedale di Circolo Desio-A.O. Vimercate	104	01/07/2005	179
9	Vimercate (MI)	Ospedale Civile	191	31/05/2005	189
10	Legnano (MI)	Ospedale Civile	364	17/05/2005	246
11	Como	Ospedale S. Anna	140	04/01/2006	177
12	Lecco	Ospedale Civile Manzoni	76	25/10/2005	66
13	Mantova	A.O. Carlo Poma	155	07/08/2005	166
14	Brescia	Ospedali Civili	434	18/07/2005	184
15	Ome (BS)	Clinica San Rocco di Franciacorta	219	20/07/2005	182
16	Zingonia-Osio Sotto (BG)	Policlinico San Marco	169	26/05/2005	188
17	Torino	Ospedale Maria Vittoria	325	18/01/2006	178
18	Torino	Villa Maria Pia	296	29/06/2005	184
19	Torino	Molinette-Università Torino	331	03/02/2005	300
20	Torino	Molinette-Cardiologia 2	241	30/05/2005	184
21	Rivoli (TO)	Ospedale degli Infermi	85	18/07/2005	58
22	Asti	Ospedale Cardinal Massaia	251	01/12/2005	177
23	Cuneo	A.O. S. Croce e Carle	364	16/01/2005	779
24	Genova	Ospedali Galliera	328	31/08/2005	182
25	Genova	Ospedale San Martino	278	18/05/2005	195
26	Genova	Ospedale San Martino-DIMI Università Genova	60	28/06/2005	190
27	Rapallo (GE)	Villa Azzurra Hospital	157	31/07/2005	182
28	Pietra Ligure (SV)	A.O. S. Corona	129	04/06/2005	170
29	Piacenza	Ospedale Civile	305	24/10/2004	523
30	Bologna	Ospedale Maggiore	439	10/07/2005	488
31	Bologna	Policlinico S. Orsola-Malpighi	675	04/07/2005	403
32	Forlì	Ospedale Morgagni-Pierantoni	314	22/03/2005	252
33	Rimini	Ospedale degli Infermi	485	02/08/2005	436
34	Reggio Emilia	Ospedale S. Maria Nuova	383	16/05/2005	199
35	Modena	Hesperia Hospital	321	30/11/2005	182
36	Modena	Policlinico	235	22/08/2002	1195
37	Cotignola (RA)	Villa Maria Cecilia	489	31/07/2005	183
38	Parma	Ospedali Riuniti	582	25/09/2005	188
39	Ferrara	U.O. Cardiologia S. Anna	361	23/12/2005	336
40	Livorno	Ospedale di Livorno	160	01/06/2005	230
41	Arezzo	San Donato USL 8	450	30/06/2005	184
42	Empoli-Fucecchio (FI)	Ospedale San Giuseppe Az. USL 11	231	02/05/2005	212
43	Pisa Cisanello	Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana U.O. Emodinamica	470	18/08/2005	183
44	Massa	Montepepe-G. Pasquinucci	105	03/06/2005	94
45	Roma	Aurelia Hospital	162	23/03/2005	301
46	Roma	Policlinico Umberto I-U.O. Cardiologia Interventistica-Dipartimento di Scienze Cardiovascolari e Respiratorie	201	17/06/2005	215
47	Roma	Policlinico Umberto I-Dipartimento Cuore e Grossi Vasi "A. Reale"	48	21/07/2005	135
48	Roma	Policlinico Campus Biomedico	149	17/07/2005	184
49	Roma	Ospedale S. Andrea	283	09/05/2005	252
50	Pescara	Ospedale Spirito Santo	370	18/07/2005	184
51	Salerno	Ospedale San Giovanni di Dio	335	03/10/2005	179
52	Lecce	Città di Lecce	313	24/07/2005	183
53	Palermo	Ospedale G.F. Ingrassia-ASL 6	206	15/12/2005	181
54	Palermo	Villa Maria Eleonora	204	06/08/2005	184
55	Pedara (CT)	Centro Cuore Morgagni	523	19/05/2005	196
56	Catania	Ospedale Ferrarotto	617	16/05/2005	197
57	Catania	Ospedale Cannizzaro	219	01/06/2005	183
58	Ragusa	Ospedale Maria Paternò Arezzo	478	28/01/2005	369
59	Trapani	A.O. S. Antonio Abate	21	01/01/2006	20
<i>Totale</i>		59	17 370		

OSCAR

**Tabella 2.** Confronto database SDO–database studio OSCAR: percentuale di copertura e di link per struttura.

Codice struttura	SDO 2005-2006 totali N.	Studio OSCAR N.	Copertura OSCAR-SDO (%)	Link SDO–OSCAR	
				N.	%
1	144	281	195.1	108	38.4
5	732	402	54.9	394	98.0
6	1325	509	38.4	493	96.9
7	855	694	81.2	608	87.6
8	143	104	72.7	91	87.5
9	187	191	102.1	182	95.3
10	430	364	84.7	354	97.3
11	305	140	45.9	116	82.9
12	63	76	120.6	29	38.2
13	274	155	56.6	149	96.1
14	606	434	71.6	395	91.0
15	223	219	98.2	199	90.9
16	172	169	98.3	164	97.0
26	387	278	71.8	251	90.3
29	499	305	61.1	2	0.7
30	888	439	49.4	289	65.8
31	1275	675	52.9	569	84.3
32	224	314	140.2	208	66.2
33	673	485	72.1	373	76.9
34	443	383	86.5	294	76.8
35	317	321	101.3	NC	NC
36	228	235	103.1	219	93.2
37	437	489	111.9	NC	NC
38	592	582	98.3	549	94.3
39	320	361	112.8	263	72.9
41	345	450	130.4	287	63.8
43	472	470	99.6	287	61.1
44	118	105	89.0	85	81.0
45	208	162	77.9	123	75.9
46	399	201	50.4	170	84.6
47	NC	48	NC	NC	NC
48	168	149	88.7	95	63.8
49	394	283	71.8	224	79.2
51	402	335	83.3	2	0.6
53	196	206	105.1	179	86.9
54	201	204	101.5	NC	NC
55	622	523	84.1	515	98.5
56	727	617	84.9	560	90.8
57	262	219	83.6	NC	NC
58	790	478	60.5	454	95.0
59	34	21	61.8	19	90.5

NC, non calcolabile; SDO, scheda di dimissione ospedaliera.



**Tabella 3.** Caratteristiche della popolazione arruolata dallo studio OSCAR per tipo di diagnosi iniziale.

	<b>Totale (n=8387)</b>	<b>Sedute NSTEMI (n=7103)</b>	<b>Sedute STEMI (n=1284)</b>
<b>Caratteristiche basali</b>			
Età (media ± DS)	66.5 ± 11.1	66.8 ± 10.7	65.2 ± 12.9
Genere			
Femmine	23.7	23.3	26.0
Maschi	76.3	76.7	74.0
<b>Fattori di rischio/comorbilità</b>			
Diabete			
Controllo dietetico	2.0	2.0	2.2
Insulino-dipendente	6.4	6.9	3.1
Ipoglicemizzanti orali	6.4	6.8	4.3
Non insulino-dipendente	10.0	10.3	8.3
No	73.6	72.4	80.2
Non dichiarato	1.7	1.7	2.0
N. lesioni trattate			
0	1.1	1.1	0.8
1	62.6	60.7	73.0
2	24.5	25.5	18.8
3	8.0	8.5	5.2
4	2.8	3.0	1.6
5	0.9	1.0	0.5
N. vasi trattati			
Missing	3.8	4.1	2.1
1	77.2	75.0	89.2
2	17.6	19.4	8.1
3	1.4	1.5	0.6
Scompenso cardiaco			
Missing	9.4	11.1	0
No	76.0	80.2	52.6
Non dichiarato	10.3	4.8	40.6
Sì	4.3	3.9	6.8

I valori sono espressi in percentuale, salvo diversamente indicato.

NSTEMI, infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

**Tabella 4.** Caratteristiche delle sedute STEMI (n=1284).

Classe Killip	
Missing	9.3
1	64.5
2	17.3
3	4.6
4	4.4
Frequenza cardiaca (b/min)	
Missing	5.4
<60	12.4
60-80	49.0
>80	33.2
Insufficienza mitralica	
Missing	3.0
No (0)	94.7
Sì (1)	2.3
Pressione arteriosa sistolica (mmHg)	
Missing	8.7
≤100	16.9
>100	74.4
Shock	
No	91.2
Sì	8.7
Non dichiarato	0.1
Tipo PTCA	
Combo	0.2
Facilitata (facoltativo)	2.6
Inibitori IIb/IIIa	26.9
Non dichiarato	3.0
Non facilitata	58.5
Primaria	1.1
Di salvataggio (fallimento trombolisi)	6.2
Trombolisi	1.4

I valori sono espressi in percentuale.

PTCA, angioplastica coronarica; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

**Tabella 5.** Tempi delle sedute STEMI (n=1284).

Pain-to-ECG (min)	n=1064
Mediana	149
Q1 (25%)-Q3 (75%)	71-320
ECG-to-balloon (min)	n=1067
Mediana	204
Q1 (25%)-Q3 (75%)	140-318
Door-to-balloon (min)	n=291
Mediana	54
Q1 (25%)-Q3 (75%)	43-63

STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

**Tabella 6.** Caratteristiche delle sedute NSTEMI (n=7103).

Frazione di eiezione (%)	
Missing	21.4
≤30	9.4
30-50	28.9
>50	40.2
Insufficienza renale	
Creatinina >2 mg/dl	2.8
Dialisi	0.8
No	94.6
Non dichiarato	1.8
Risultato PTCA	
Insuccesso	2.2
Successo	91.2
Successo parziale	4.7
Non dichiarato	2.0
Troponina	
Missing	0
No	67.5
Sì	23.2
Non dichiarato	9.2

I valori sono espressi in percentuale.

NSTEMI, infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST; PTCA, angioplastica coronarica.

OSCAR

**Tabella 7.** Mortalità intraospedaliera delle sedute STEMI: modelli predittivi.

Fattori di rischio	RR grezzi	p	OSCAR		SDO		SDO+OSCAR	
			RR	p	RR	p	RR	p
Sesso (rif. uomini)	0.45	0.001	1.08	0.806	0.86	0.557	1.00	0.991
Età	1.11	0.000	1.08	0.000	1.10	0.000	1.10	0.000
Classe Killip (rif. classe 1)	6.55	0.000	2.29	0.016			1.87	0.070
Pressione arteriosa sistolica (rif. >100 mmHg)	7.61	0.000	4.29	0.000			4.27	0.000
Numero vasi trattati	3.07	0.000	2.03	0.030			1.93	0.043
Disturbi del metabolismo lipidico (ricovero indice)	0.05	0.003			0.11	0.030		
Disturbi del metabolismo lipidico	0.40	0.358			0.76	0.789		
Ipertensione (ricovero indice)	0.32	0.002			0.26	0.000	0.26	0.001
Ipertensione	2.55	0.001			1.78	0.053	2.02	0.032
			ROC: 0.899 HL: 3.9426 (p=0.8623) BIC: 327.65		ROC: 0.869 HL: 10.8896 (p=0.2080) BIC: 436.34		ROC: 0.919 HL: 4.0527 (p=0.8523) BIC: 322.50	

BIC, Bayesian information criterion; HL, Hosmer-Lemeshow; RR, rischio relativo; SDO, scheda di dimissione ospedaliera; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

**Tabella 8.** Mortalità intraospedaliera delle sedute NSTEMI: modelli predittivi.

Fattori di rischio	RR grezzi	p	OSCAR		SDO		SDO+OSCAR	
			RR	p	RR	p	RR	p
Sesso (rif. uomini)	0.46	0.007	0.70	0.254	0.66	0.169	0.62	0.141
Età	1.09	0.000	1.07	0.000	1.08	0.000	1.06	0.000
Frazione di eiezione (rif. >50%)								
30-50	2.08	0.108	1.82	0.192			1.66	0.266
≤30%	12.76	0.000	9.33	0.000			10.06	0.000
Tumori	3.41	0.009			2.58	0.049		
Diabete	2.37	0.007			1.95	0.053	1.90	0.080
Cardiopatía reumatica	9.13	0.000			5.33	0.002		
Angioplastica coronarica	0.39	0.030			0.38	0.026	0.32	0.018
Disturbi del metabolismo lipidico (ricovero indice)	0.12	0.003			0.21	0.036		
Disturbi del metabolismo lipidico	0.72	0.488			1.14	0.795		
Ipertensione (ricovero indice)	0.28	0.002			0.29	0.003	0.24	0.001
Ipertensione	1.28	0.417			1.04	0.918	1.22	0.585
Malattie croniche (fegato, pancreas, intestino) (ricovero indice)	6.88	0.056			8.02	0.041	8.25	0.041
Malattie croniche (fegato, pancreas, intestino)	0.00	1.000			0.00	1.000	0.00	1.000
			ROC: 0.808 HL: 8.3827 (p=0.3970) BIC: 487.50		ROC: 0.821 HL: 2.9055 (p=0.9401) BIC: 623.12		ROC: 0.856 HL: 10.2144 (p=0.2503) BIC: 508.01	

BIC, Bayesian information criterion; HL, Hosmer-Lemeshow; NSTEMI, infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST; RR, rischio relativo; SDO, scheda di dimissione ospedaliera.

I tre modelli mostrano una capacità di discriminazione abbastanza simile, più bassa per il modello solo SDO (ROC: 0.82, BIC: 623.12) e più alta per il modello SDO+OSCAR (ROC: 0.86, BIC: 508.01). Tra le variabili cliniche maggiormente predittive della mortalità a 30 giorni, si segnala la frazione di eiezione ≤30% (RR: 9.33 nel modello OSCAR) mentre, tra le comorbilità, il diabete (RR: 1.90, non significativo, nel modello SDO+OSCAR) e malattie croniche di fegato, pancreas e intestino nel ricovero indice (RR: 8.02 nel modello SDO).

**CONTROLLO DI QUALITÀ**

Per quanto riguarda il controllo di qualità (Tabella 9), una sola tra le strutture aderenti al progetto OSCAR ha rifiutato il monitoraggio. L'efficienza generale dei Centri partecipanti relativamente alla logistica dello studio è risultata complessivamente buona, nonostante l'adesione al protocollo di studio e la conoscenza dello stesso sia scarsa o insoddisfacente per 13 Centri monitorati.



**Tabella 9.** Risultati del monitoraggio clinico dello studio OSCAR.

Codice struttura	Valutazione complessiva					% Discordanze				
	Compliance	Conoscenza protocollo	Adesione protocollo	Stato documentazione clinica	Accesso cartelle cliniche	Item secchi	STEMI		NSTEMI	
							Item codificati	Item codificati	Troponina	FE <sup>a</sup>
5	😊	😞	😞	😊	☆☆	3	30	33	81	3
6	😊	😞	😞	😊	☆☆	6	25	28	84	2
7	😊	😞	😞	😊	☆☆	5	27	31	84	4
16	😊	😞	😞	😊	☆☆	3	25	5	11	0
18	😊	😞	😞	😊	☆☆	61	54	68	100	0
21	😊	😊	😊	😊	☆☆★	44	96	55	42	6
22	😊	😊	😊	😊	☆☆	19	3	14	44	0
24	😞	😞	😞	😊	☆☆★	1	25	7	4	4
26	😞	😞	😞	😊	☆☆★	14	50	24	30	8
28	😊	😞	😞	😊	☆☆	2	11	33	92	8
31	😊	😊	😊	😊	☆☆	2	25	75	50	5
34	😊	😞	😞	😊	☆☆	17	5	37	80	24
37	😞	-	-	-	★★	-	-	-	-	-
40	😊	😊	😊	😊	☆☆	2	21	6	0	0
41	😊	😊	😊	😊	☆☆	2	3	0	100	0
42	😞	😞	😞	😊	☆☆	1	25	0	0	0
43	😊	😊	😊	😊	☆☆	15	39	37	52	0
44	😊	😊	😊	😊	☆☆	22	28	16	0	4
50	😊	😞	😞	😊	☆☆	33	88	45	100	0
51	😊	😞	😞	😊	☆☆	33	83	27	4	40
52	😊	😊	😊	😊	☆☆	68	66	48	100	0
53	😊	😊	😊	😊	☆☆	70	10	0	0	0
54	😊	😊	😊	😊	☆☆	67	67	62	100	0
56	😊	😊	😊	😊	☆☆	20	17	4	12	4
57	😊	😞	😞	😊	☆☆	33	83	47	100	0
58	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	6	15	44	0
59	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	1	1	3	0

FE, frazione di eiezione; NSTEMI, infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST; STEMI, infarto miocardico con soprasslivellamento del tratto ST.

<sup>a</sup>% cambi di categoria.

😊 buona; 😊 discreta; 😞 scarsa; 😞 insufficiente.

☆☆ agevole; ☆★ problematico; ★★ inadeguato.

Lo stato e l'accesso alla documentazione clinica non hanno creato problemi e sono stati agevoli per la quasi totalità delle strutture monitorate (ad eccezione di 3 Centri).

Per quanto riguarda le percentuali di errore si sono riscontrati problemi nella rilevazione degli item secchi soprattutto in alcune strutture dove la percentuale di errore rilevata è superiore al 50% (6 Centri). I monitor dichiarano che queste incongruenze sono dovute principalmente a problemi di esportazione dei dati anagrafici dei pazienti, per questo studio infatti alcuni Centri utilizzavano le informazioni già inserite nel registro GISE. Nessun particolare problema si è pre-

sentato invece nella classificazione dei pazienti in STEMI e NSTEMI.

Le elevate percentuali di errore nella rilevazione della variabile troponina sono dovute al fatto che quasi sempre nei pazienti NSTEMI inseriti nello studio, la risposta alla domanda "troponina +/-" è stata definita valutando non il valore di troponina, bensì quello di creatinichinasi-MB. Il dosaggio della troponina è ritenuto un esame troppo costoso ed inoltre, essendo i pazienti NSTEMI sostanzialmente "stabili" e con procedure programmate, suddetto esame è ritenuto tendenzialmente poco significativo.

**BIBLIOGRAFIA**

- Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS, et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:584-9.
- Briguori C, Nishida T, Adamian M, Di Mario C, Moses J, Colombo A. Multi-vessel coronary stenting: predictors of early and late outcome. *Ital Heart J* 2000;1:420-5.
- Cohen HA, Williams DO, Holmes DR Jr, et al.; NHLBI Dynamic Registry. Impact of age on procedural and 1-year outcome in percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am Heart J* 2003;146:513-9.
- de Jaegere PP, van Domburg RT, Feyter PJ, et al. Long-term clinical outcome after stent implantation in saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:89-96.
- Dellavalle A, Marzocchi A, Steffenino G. Certificazione di qualità nei Laboratori di Emodinamica: dai requisiti GISE all'ISO 9002. *Ital Heart J Suppl* 2003;4:28-31.
- Dzavik V, Ghali WA, Norris C, et al.; Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. Long-term survival in 11 661 patients with multi-vessel coronary artery disease in the era

OSCAR

- of stenting: a report from the Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease (APPROACH) Investigators. *Am Heart J* 2001;142:119-26.
- Elezi S, Kastrati A, Neumann FJ, Hadamitzky M, Dirschinger J, Schomig A. Vessel size and long-term outcome after coronary stent placement. *Circulation* 1998;98:1875-80.
  - Ellis SG, Weintraub W, Holmes D, Shaw R, Block PC, King SB 3rd. Relation of operator volume and experience to procedural outcome of percutaneous coronary revascularization at hospitals with high interventional volumes. *Circulation* 1997;95:2479-84.
  - Holmes DR, Selzer F, Johnston JM, et al.; National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. Modeling and risk prediction in the current era of interventional cardiology: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry. *Circulation* 2003;107:1871-6.
  - Keelan PC, Johnston JM, Koru-Sengul T, et al.; Dynamic Registry Investigators. Comparison of in-hospital and one-year outcomes in patients with left ventricular ejection fractions  $\leq 40\%$ ,  $41\%$  to  $49\%$ , and  $\geq 50\%$  having percutaneous coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2003;91:1168-72.
  - Keeley EC, Velez CA, O'Neill WW, Safian RD. Long-term clinical outcome and predictors of major adverse cardiac events after percutaneous interventions on saphenous vein grafts. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:659-65.
  - Klugherz BD, Meneveau NF, Kolansky DM, et al. Predictors of clinical outcome following percutaneous intervention for in-stent restenosis. *Am J Cardiol* 2000;85:1427-31.
  - Le Feuvre C, Borentain M, Beygui F, Helft G, Batisse JP, Metzger JP. Comparison of short- and long-term outcomes of coronary angioplasty in patients with and without diabetes mellitus and with and without hemodialysis. *Am J Cardiol* 2003;92:721-5.
  - Malenka DJ, McGrath PD, Wennberg DE, et al. The relationship between operator volume and outcomes after percutaneous coronary interventions in high volume hospitals in 1994-1996: the northern New England experience. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1471-80.
  - McGrath PD, Wennberg DE, Dickens JD Jr, et al. Relation between operator and hospital volume and outcomes following percutaneous coronary interventions in the era of the coronary stent. *JAMA* 2000;284:3139-44.
  - Moussa I, Reimers B, Moses J, et al. Long-term angiographic and clinical outcome of patients undergoing multivessel coronary stenting. *Circulation* 1997;96:3873-9.
  - Mueller C, Hodgson JM, Brutsche M, et al. Operator experience and long term outcome after percutaneous coronary intervention. *Can J Cardiol* 2003;19:1047-51.
  - Piscione F, Campolo L, Giuffrida G, et al. Standard e VRQ per i laboratori di emodinamica. In: Linee guida standard e VRQ per i laboratori diagnostici in cardiologia. A cura di ANMCO e SIC. Roma, Padova: CEPI & Piccin, 1996.
  - Ruygrok PN, de Jaegere PT, van Domburg RT, van den Brand MJ, Serruys PW, de Feyter PJ. Clinical outcome 10 years after attempted percutaneous transluminal coronary angioplasty in 856 patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1669-77.
  - Serruys PW, Unger F, Sousa JE, et al.; Arterial Revascularization Therapies Study Group. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. *N Engl J Med* 2001;344:1117-24.
  - Sheiban I, Leonardo F, Rosano GM, et al. Predictors of long-term clinical outcome in patients undergoing multiple vessel stenting for coronary artery disease. *Ital Heart J* 2000;1:480-6.
  - Shook TL, Sun GW, Burstein S, Eisenhauer AC, Matthews RV. Comparison of percutaneous transluminal coronary angioplasty outcome and hospital costs for low-volume and high-volume operators. *Am J Cardiol* 1996;77:331-6.
  - Slater J, Selzer F, Dorbala S, et al. Ethnic differences in the presentation, treatment strategy, and outcomes of percutaneous coronary intervention (a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute Dynamic Registry). *Am J Cardiol* 2003;92:773-8.
  - Smith SC Jr, Dove JT, Jacobs AK, et al. ACC/AHA guidelines of percutaneous coronary interventions (revision of the 1993 PTCA guidelines) - executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (committee to revise the 1993 guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty). *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2215-39.
  - Srinivas VS, Brooks MM, Detre KM, et al. Contemporary percutaneous coronary intervention versus balloon angioplasty for multivessel coronary artery disease: a comparison of the National Heart, Lung and Blood Institute Dynamic Registry and the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) study. *Circulation* 2002;106:1627-33.
  - Unger F, Serruys PW, Yacoub MH, et al. Revascularization in multivessel disease: comparison between two-year outcomes of coronary bypass surgery and stenting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:809-20.
  - van Domburg RT, Foley DP, Breeman A, van Herwerden LA, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery and percutaneous transluminal coronary angioplasty. Twenty-year clinical outcome. *Eur Heart J* 2002;23:543-9.
  - van Domburg RT, Foley DP, de Feyter PJ, van der Giessen W, van den Brand MJ, Serruys PW. Long-term clinical outcome after coronary balloon angioplasty: identification of a population at low risk of recurrent events during 17 years of follow-up. *Eur Heart J* 2001;22:934-41.
  - van Domburg RT, Foley DP, de Jaegere PP, et al. Long term outcome after coronary stent implantation: a 10 year single centre experience of 1000 patients. *Heart* 1999;82(Suppl 2):II27-II34.
  - Williams DO, Holubkov R, Yeh W, et al. Percutaneous coronary intervention in the current era compared with 1985-1986: the National Heart, Lung, and Blood Institute Registries. *Circulation* 2000;102:2945-51.

# RISC-2

## Registro Italiano per lo Stenting Carotideo

G Ital Cardiol 2011;12(12 Suppl 1):26S-33S



### INTRODUZIONE

I dati attualmente pubblicati internazionalmente sullo stenting carotideo tendono a dimostrare che la percentuale di complicanze conseguenti a questa procedura, è paragonabile a quella riportata per la tromboarteriectomia carotidea convenzionale. Al momento sono stati avviati alcuni studi prospettici randomizzati allo scopo di mettere a confronto le due metodiche. Tuttavia queste iniziative presentano una serie di inconvenienti dovuti fondamentalmente al fatto che qualsiasi risultato scientificamente valido non potrà essere pubblicato prima di almeno 4-5 anni e che questi studi vincolano necessariamente i partecipanti, alla standardizzazione delle metodiche e dei materiali. Questo significa che, in un arco temporale così esteso, tali studi verranno penalizzati dal progresso tecnologico in quanto la strumentazione e le tecniche attuali diverranno probabilmente obsolete. È emerso inoltre che i risultati di questi studi randomizzati, che peraltro sono gli unici a fornire dati scientifici assolutamente attendibili, finiranno presumibilmente per non discostarsi in modo significativo da quelli che possono risultare da studi prospettici non randomizzati.

Queste considerazioni hanno fatto propendere verso l'avvio di uno studio osservazionale anziché di un trial clinico randomizzato, che permetta di pervenire a risultati significativi nel minor tempo possibile.

Il Registro Italiano per lo Stenting Carotideo (RISC) è stato proposto da specialisti di diverse discipline che si occupano del trattamento delle lesioni della biforcazione della carotide per la prevenzione dell'ictus. Dopo un primo progetto pilota chiamato RISC che ha avuto il merito di coinvolgere quattro società e gruppi di lavoro tra loro differenti (chirurghi vascolari, radiologi, neuroradiologi e cardiologi) e che ha permesso di valutare la procedura di stenting carotideo su circa 1200 casi arruolati ed i cui risultati sono stati resi pubblici durante conferenze e meeting nazionali ed internazionali, il Gruppo RISC ha deciso di avviare il RISC-2. Il RISC-2 verrà svolto in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità con il quale condivide alcuni obiettivi.

Lo studio si propone di monitorare le procedure di stenting carotideo sul territorio nazionale, descrivere e analizzare gli esiti della procedura di stenting carotideo, in termini di complicanze neurologiche e di mortalità, utilizzando indicatori grezzi e aggiustati per la gravità dei pazienti, confrontare gli esiti di questa procedura con quelli della procedura chirurgica di tromboarteriectomia in base a dati disponibili in letteratura, e registrare l'impatto che i sistemi di protezione, dove impiegati, hanno sulla riduzione del rischio in relazione anche alla tipologia della placca.

Il RISC-2 ha inoltre l'obiettivo di effettuare un'analisi comparativa degli esiti di stenting carotideo eseguiti dai vari spe-

cialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale, tenendo in considerazione parametri legati non solo alla percentuale di stenosi e alla presenza o assenza di sintomi, ma anche, e fondamentalmente, a quelli relativi alla composizione della placca e ai fattori di rischio, e quindi alla gravità del paziente.

Anche questo studio, entrato a far parte delle "Sperimentazioni del Progetto Mattone - Misura dell'Outcome" e più recentemente inserito nel programma di lavoro dedicato alla "Sperimentazione dell'integrazione di fonti informative cliniche e amministrative già disponibili" del Programma PROGRESSI, non ha avuto la pretesa né di raccogliere dati su tutte le strutture sanitarie italiane che effettuano procedure di stenting carotideo per produrre graduatorie né di costruire un registro dell'intera attività cardiologica.

Considerando la natura di questa specifica collaborazione, l'obiettivo prioritario è di verificare la possibilità di produrre indicatori di esito affidabili utilizzando i sistemi informativi correnti [in particolare le schede di dimissione ospedaliera (SDO)]. Le informazioni cliniche fornite dai Centri partecipanti sono impiegate per valutare quanto l'aggiunta di alcune selezionate variabili cliniche migliori la capacità predittiva dei modelli statistici utilizzati per le procedure di *risk adjustment* e la validità delle stime.

### METODI

All'avvio dello studio RISC-2 è stato effettuato un censimento di tutte le strutture italiane, pubbliche e private, che eseguono procedure di stenting carotideo. Tali strutture sono state contattate, per richiedere formale adesione allo studio ed accettazione del protocollo.

Le strutture che hanno dato la loro adesione scritta alla partecipazione sono state 75. In queste strutture è stata avviata un'indagine prospettica che prevedeva, per ogni paziente eleggibile, la raccolta sistematica di un set minimo di informazioni cliniche, anatomiche e procedurali standardizzate, utili a definire il profilo di rischio del paziente e della procedura. Le strutture che hanno effettivamente partecipato allo studio iniziando la raccolta dati sono state 47.

### Popolazione in studio

Sono stati considerati eleggibili allo studio RISC-2 tutti i pazienti sottoposti a procedura di stenting carotideo nei Centri aderenti allo studio dal momento dell'arruolamento del Centro. I codici ICD-9-CM utilizzati per la validazione dei dati sono stati: 39.50 e 39.90 per la procedura in presenza di codice di diagnosi 433.1x.

## RISC-2

### Raccolta dati delle schede di dimissione ospedaliera

Nel disegno dello studio è stata prevista la raccolta e trasmissione periodica da parte della struttura regionale competente dei file SDO riguardanti tutti gli interventi di stenting carotideo (codici ICD-9-CM 39.50 e 39.90 per la procedura in presenza di codice di diagnosi 433.1x) eseguiti nelle strutture della Regione durante l'intero periodo di arruolamento, unitamente alle SDO di tutti i ricoveri nei 12 mesi precedenti e successivi il ricovero indice.

Questa procedura, seguita solo in quelle Regioni rappresentate nel gruppo di lavoro del progetto Mattoni e PROGRES-SI (Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Lazio, Campania e Sicilia) ha permesso di tenere sotto controllo tutte le strutture appartenenti alla Regione stessa, di integrare la valutazione degli eventi occorsi nel follow-up clinico, completando le eventuali perdite di informazioni nel set di dati raccolti dai Centri con metodologie tradizionali e di accertare condizioni di comorbidità indipendentemente dall'osservazione del ricovero indice. Dopo aver verificato, attraverso una prima analisi degli archivi SDO regionali la codifica delle procedure di stenting carotideo non viene effettuata utilizzando la stessa combinazione di codici in tutti i Sistemi Sanitari Regionali, si è proceduto richiedendo alle Regioni partecipanti la selezione delle SDO di tutti i soggetti arruolati nel registro identificati attraverso codice struttura e nosologico.

### Raccolta dei dati clinici

La raccolta dei dati è avvenuta attraverso una scheda elettronica, disponibile on line sul sito <https://www.risc.unimib.org> al quale ogni Centro partecipante ha avuto accesso, tramite una doppia chiave username/password. La raccolta delle variabili presenti nella scheda elettronica è avvenuta seguendo criteri standard; le definizioni e le risposte attese di ciascuna variabile sono state dettagliatamente descritte nel protocollo di ricerca.

### Monitoraggio clinico

Per stimare la precisione delle informazioni raccolte, sono state messe in atto procedure di monitoraggio clinico dei Centri. In particolare, per ogni struttura è stato selezionato un campione di schede e i dati collezionati sono stati confrontati con quelli originali provenienti dalle cartelle cliniche. La metodologia specifica è riportata in dettaglio nella "standard operating procedure" di monitoraggio.

### Criteri di inclusione nell'analisi

Dal database analitico sono stati esclusi i Centri con volume di procedure di stenting estremamente basso (<10 procedure).

### Elenco delle variabili

Il dataset comprendeva, oltre ai parametri anagrafici e demografici, una serie di informazioni sullo stato di salute del paziente in fase preprocedura. Per la definizione dello stato di gravità preoperatoria dei pazienti sono state raccolte informazioni riguardanti presenza di fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione, dislipidemia, fumo, ereditarietà, diabete, broncopneumopatia cronica ostruttiva, aritmia, insufficienza renale, cirrosi); storia di patologie cardiovascolari (sintomi cardiaci, angina, infarto, patologia cardioembolica, precedente intervento di bypass, precedente intervento di angioplastica coronarica, ictus, claudicatio sintomatica); altri parametri relativi alla procedura (uso di protezione cerebrale, tipo di protezione cerebrale, evento sintomatico, tipo di lesione-restenosi, tipo di placca).

### Endpoint e follow-up

Gli endpoint dello studio sono stati le complicanze neurologiche [ictus, attacco ischemico transitorio (TIA)] e/o decesso che si verificano entro 48h dall'intervento (esiti peri- e postprocedurali) e gli esiti neurologici (ictus, TIA) e/o decesso che si verificano entro 30 giorni dalla procedura. Ai fini dell'analisi dei dati, gli esiti sono stati suddivisi in "maggiori" (ictus e decesso) e "minori" [amaurosi e TIA/deficit neurologico ischemico reversibile (RIND)].

Ciascuna struttura partecipante era responsabile della raccolta e completezza dell'informazione relativa agli esiti in studio. Ulteriore controllo sullo stato in vita è stato effettuato mediante verifica incrociata dei dati clinici con i dati da sistemi informativi correnti rilevati dagli organi competenti regionali a partire dalle procedure indice individuate tramite i codici SDO.

### Record linkage

Tecniche di *record linkage* deterministico sono state utilizzate per l'integrazione tra i dati clinici raccolti e i dati amministrativi (SDO). In dettaglio si è proceduto linkando il database RISC-2 e il database amministrativo (SDO) utilizzando come chiavi di *linkage* principali il codice struttura e nosologico ed aggiungendo ulteriori chiavi di *linkage* a seconda della struttura considerata per sopperire a specifici problemi dovuti alla diversa completezza degli archivi dei Centri (data di nascita, data intervento, ecc.). In questa sperimentazione sono stati rilevati numerosi problemi di identificazione della popolazione in studio sulla base del database amministrativo. Dopo una prima analisi dei file SDO inviati dalle Regioni è stato infatti possibile verificare che la combinazione di codici utilizzata per identificare le procedure di stenting carotideo (codici ICD-9-CM 39.50 e 39.90 per la procedura in presenza di codice di diagnosi 433.1x) seppure clinicamente corretta, non viene utilizzata in modo univoco in tutti i sistemi sanitari regionali né nelle singole strutture considerate. Per questo motivo non è stato possibile identificare correttamente la popolazione sottoposta a questa procedura all'interno degli archivi dei sistemi informativi regionali né identificare le SDO relative ai 12 mesi precedenti e successivi alla procedura. Si è proceduto, quindi, ad un'ulteriore richiesta di dati alle Regioni partecipanti, seguendo il percorso inverso (registro clinico – SDO) e richiedendo le SDO di tutti i soggetti arruolati nel Registro identificati attraverso codice struttura, nosologico e codice fiscale. Obiettivo di questa ulteriore richiesta è stato la verifica delle diverse codifiche utilizzate nei vari sistemi regionali per individuare un intervento di stenting carotideo.

### Analisi statistica

Non essendo stato possibile in questa sperimentazione effettuare un'analisi della rappresentatività della popolazione arruolata attraverso un confronto tra i contenuti dei database regionali SDO e le schede cliniche inserite nel registro, si è proceduto ad un'analisi della codifica di diagnosi e procedura reperibili nelle SDO per i pazienti presenti nel database clinico e per i quali era stato possibile individuare la relativa SDO, finalizzata all'individuazione delle modalità di codifica più comuni.

A questo scopo sono state analizzate le percentuali delle schede cliniche che è stato possibile reperire sui database SDO regionali e le percentuali di SDO con codifica "attesa" (codici ICD-9-CM 39.50 e 39.90 per la procedura in presenza di codice di diagnosi 433.1x). Inoltre, è stata effettuata un'analisi della distribuzione dei DRG associati alle SDO selezionate stratifi-

cata per tipo codifica "attesa/diversa dall'attesa". Non essendo state queste informazioni richieste originariamente alle Regioni che collaboravano a questa sperimentazione, questo tipo di analisi è stato effettuato solo nei casi in cui le informazioni necessarie erano disponibili.

Per quanto riguarda il database clinico è stata effettuata un'analisi descrittiva delle caratteristiche della popolazione arruolata ed è stato stimato un modello predittivo attraverso l'analisi della relazione multivariata tra i fattori potenzialmente associati all'esito e l'esito considerato (esiti peri- e postprocedurali maggiori/minori). Data la tipologia delle variabili di esito considerate (presenza vs assenza) sono stati utilizzati modelli di regressione logistica multivariati. Questa analisi non è stata effettuata per gli esiti a 30 giorni dalla procedura a causa di una perdita al follow-up troppo elevata (25%). Dopo aver determinato il modello predittivo sono stati stimati gli odds ratio (OR) con i relativi intervalli di confidenza al 95% e il valore di *p*. Successivamente è stato calcolato il rischio relativo (RR) utilizzando la seguente formula:

$$RR = OR \left( \frac{1}{1 - p_0 + p_0 * OR} \right)$$

dove  $p_0$  è la proporzione dell'esito nella classe di riferimento.

Il RR esprime l'eccesso (o il difetto) di rischio di amaurosi, TIA/RIND, ictus o decesso (durante la procedura o nel periodo immediatamente successivo) nell'avere una determinata patologia rispetto al non averla al netto di tutte le altre comorbidità. Il valore di *p*, invece, rappresenta la probabilità che il RR osservato differisca da uno (ipotesi nulla) solo per effetto del caso. Un valore di *p* basso indica che la differenza osservata tra i due gruppi non è imputabile esclusivamente all'effetto del caso, in particolare valori di  $p \leq 0.05$  indicano che i tassi di mortalità nei due gruppi sono, dal punto di vista statistico, significativamente diversi.

Tutte le analisi sono state implementate utilizzando i pacchetti statistici SAS versione 8.0 e STATA versione 10 (SAS/STAT software, SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).

## RISULTATI

In questo lavoro vengono riportati i risultati relativi alle procedure di stenting carotideo effettuate tra febbraio 2006 e luglio 2008 nelle 47 strutture che hanno aderito allo studio e hanno fornito dati.

Il numero di procedure registrate nel database clinico è risultato pari a 2404.

Nella Tabella 1 sono riportati, per ciascuna struttura, il numero dei pazienti arruolati, la data di primo ricovero e il numero di giorni di attività tra il primo e l'ultimo arruolamento. La struttura che ha arruolato il maggior numero di pazienti è stata l'Azienda Ospedaliera S. Maria della Misericordia di Udine (269 record).

Nella Tabella 2 è stata riportata la percentuale di schede cliniche che è stato possibile rintracciare nei database SDO regionali, per Regione di appartenenza della struttura. La quota di pazienti registrati nel database clinico che è stato possibile rintracciare nelle SDO va da un minimo dell'81.44% della Sicilia ad un massimo del 100% dell'Emilia Romagna.

Nella Tabella 3 è stata presentata una descrizione della quota di schede linkate con codifica corrispondente a quella "attesa" e delle codifiche diverse da quella "attesa" nei campi dia-

gnosi o procedura, stratificata per Regione di appartenenza della struttura. La Regione nella quale è stato più frequente l'uso della codifica "attesa" è la Campania (71.8%), mentre l'Emilia Romagna è stata la Regione con percentuale di codifica "attesa" inferiore (15.22%). Un aspetto importante da analizzare ha riguardato i DRG corrispondenti alle combinazioni di codici utilizzati in diagnosi e procedura. È stato, infatti, possibile rilevare che lo stesso DRG corrispondente alla codifica "attesa" (DRG 005) può essere ottenuto anche con combinazioni di codici diverse. Inoltre, utilizzando diverse combinazioni di codici in diagnosi e procedura, pur rimanendo nell'ambito di una codifica corretta, si possono ottenere DRG più remunerativi. Per analizzare questi aspetti, nei casi in cui i dati erano disponibili (questi dati infatti non facevano parte della richiesta iniziale di trasmissione di informazioni fatta alle Regioni), si è proceduto ad un'analisi dei DRG nei record linkati (Tabella 4). Con questa analisi è stato evidenziato che il DRG 005 è quello più frequente sia nei record con codifica "attesa" sia nei record con codifica diversa da quella "attesa" e che, in alcuni casi la quota di SDO con codifica "attesa" ma con DRG diverso da 005 è risultata elevata (per la Campania questa quota è pari al 58%). È molto probabile che nelle diverse Regioni siano utilizzate indicazioni di codifica non necessariamente corrispondenti a quelle che ci si sarebbe aspettati considerando solo gli aspetti prettamente clinici.

Nella Tabella 5 è riportata una descrizione della prevalenza dei fattori di rischio nella popolazione in studio, utilizzando le informazioni registrate nel database clinico. L'ammontare complessivo della popolazione considerata in questa analisi è stato di 2192 pazienti con età media pari a circa 76 anni e forte prevalenza del genere maschile (70%). Tra le caratteristiche basilari i fattori con una percentuale di presenza maggiore sono risultati l'ipertensione (86%) e la dislipidemia (60%). Tra i fattori che riguardano la storia clinica cardiovascolare sono risultati più presenti i sintomi cardiaci (31%), la claudicatio sintomatica (19%) e la patologia cardioembolica (17%), mentre l'infarto nel periodo immediatamente precedente la procedura ha fatto registrare una prevalenza inferiore all'1%.

L'uso della protezione cerebrale ha coinvolto quasi il 98% dei pazienti e il tipo di placca più diffuso è risultato il 3 (meno del 50% dell'area eco-lucente) con una prevalenza del 39%.

Nella Tabella 6 sono stati descritti gli esiti che questa sperimentazione prevedeva di analizzare. Per gli esiti a 30 giorni dalla procedura è stata registrata una perdita al follow-up decisamente elevata (26%); questo ha determinato l'esclusione di questo endpoint dall'analisi che ha portato alla costruzione del modello multivariato di aggiustamento del rischio (Tabella 7). Il modello è stato quindi costruito utilizzando come endpoint gli esiti "maggiori" (decesso + ictus) nella fase peri/post-procedurale risultati pari all'1.28%. Il tipo di placca è risultato uno dei fattori maggiormente legati all'esito, in particolare per quanto riguarda il tipo 2 – "prevalentemente eco-lucente" e 5 – "non classificabile" con OR pari rispettivamente a 2.79 e 4.42. Un ulteriore fattore rilevante è stato la presenza di sintomi dallo stesso lato della lesione trattata: il rischio di esito peri/postprocedurale per pazienti con questa condizione è risultato di 2.45 volte superiore rispetto a pazienti che non avevano presenza di sintomi. Per quanto riguarda le specialità dei medici intervenuti, l'OR maggiore è stato stimato per la categoria dei chirurghi vascolari (2.45 rispetto alla categoria dei radiologi interventisti).

RISC-2

Tabella 1. Strutture aderenti allo studio RISC-2.

Codice struttura	Località	Struttura	Tipologia	N.	Data primo arruolamento	Giorni di attività
1	Alessandria	Ospedale di Alessandria	Centro di Emodinamica Interventistica Cardiovascolare	74	16/03/2006	828
2	Torino	Ospedale Molinette	Radiologia Vascolare	112	09/02/2006	903
3	Aosta	Ospedale di Aosta	U.O. Radiologia	62	20/03/2006	289
4	Monza (MI)	Ospedale San Gerardo	U.O. Chirurgia Vascolare	53	15/05/2006	1053
5	Milano	Centro Cardiologico Monzino	U.O. Chirurgia Vascolare	13	14/04/2006	242
6	Mantova	A.O. Carlo Poma	U.O. Chirurgia Vascolare	97	13/02/2006	788
7	Legnano (MI)	Ospedale Civile Legnano	U.O. Cardiologia	46	13/02/2006	448
8	Bergamo	Cliniche Gavazzeni	U.O. Chirurgia Vascolare	6	09/03/2006	41
9	San Donato M.se (MI)	Policlinico San Donato	Emodinamica	1	21/02/2006	1
10	San Donato M.se (MI)	Policlinico San Donato	U.O. Chirurgia Vascolare 1	35	03/04/2006	460
11	Milano	Fondazione Policlinico	U.O. Chirurgia Vascolare	17	10/04/2006	347
12	Garbagnate	A.O. G. Salvini	U.O. Chirurgia Vascolare	6	25/07/2007	233
13	Milano	Ospedale San Carlo	U.O. Chirurgia Vascolare	6	19/07/2007	121
14	Udine	A.O. S. Maria della Misericordia	Centro di Radiodiagnostica e Radiologia Interventistica	269	21/03/2006	791
15	Pietra Ligure (SV)	Ospedale Santa Corona	S.S. Emodinamica e Interventistica Cardiovascolare	17	18/04/2006	693
16	Genova	Ospedale Galliera	U.O. Chirurgia Vascolare	49	27/02/2006	1125
17	Imperia	ASL 1	U.O. Chirurgia Vascolare	7	28/02/2006	283
18	Pietra Ligure (SV)	Ospedale Santa Corona	Neuroradiologia	1	30/05/2007	1
19	Bologna	Casa di Cura Villa Torri	Centro di Emodinamica	12	15/02/2006	261
20	Rimini	Ospedale degli infermi	U.O. Chirurgia Vascolare	80	10/10/2006	480
21	Siena	A.O. Senese Le Scotte	U.O. Chirurgia Vascolare	143	10/02/2006	540
22	Massa	Ospedale G. Pasquinucci-CNR-IFC	Emodinamica	4	27/03/2007	5
23	Pisa	Istituto di Fisiologia Clinica	U.O. Diagnostica per Immagini, Radiologia Clinica ed Interventistica	9	10/08/2006	772
24	Firenze	Ospedale Careggi	U.O. Chirurgia Vascolare	70	23/04/2007	667
25	Perugia	Policlinico Monteluce	S.C. Radiologia Diagnostica e Interventistica	205	07/02/2006	473
26	Terni	A.O. Santa Maria	U.O. Chirurgia Vascolare	43	04/03/2006	467
27	Ancona	INRCA	U.O. Diagnostica per Immagini, Radiologia Clinica ed Interventistica	21	25/02/2006	594
28	Pesaro	Ospedale San Salvatore	Emodinamica	57	09/03/2006	370
29	Roma	Ospedale S. Andrea	U.O. Chirurgia Vascolare	144	09/02/2006	742
30	Roma	A.O. Universitaria Policlinico Tor Vergata	Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica	184	13/02/2006	486
31	Roma	Ospedale Santo Spirito	Dipartimento di Chirurgia Vascolare	27	14/02/2006	1032
32	Avezzano (AQ)	Ospedale di Avezzano	U.O. Chirurgia Vascolare	129	21/02/2006	1139
33	Chieti	Ospedale SS. Annunziata	U.O. Chirurgia Vascolare	8	01/04/2006	439
34	Avellino	A.O. Moscati	U.O. Chirurgia Vascolare	15	10/10/2006	99
35	Mercogliano (AV)	Casa di Cura Montevergine	Centro di Emodinamica	1	28/02/2006	1
36	Napoli	Federico II Napoli	U.O. Chirurgia Vascolare	74	23/06/2006	896
37	Cosenza	A.O. di Cosenza	U.O. Chirurgia Vascolare	36	09/02/2006	405
38	Pedara (CT)	Centro Cuore Morgagni	U.O. Chirurgia Vascolare	37	06/03/2006	257
39	Ragusa	Ospedale M.P. Arezzo	Centro di Emodinamica	66	10/02/2006	365
40	Palermo	Ospedale Civico Benefratelli	U.O. Chirurgia Vascolare	7	02/04/2006	248
41	Catania	A.O. Ferrarotto	U.O. Chirurgia Vascolare	50	08/02/2006	289
42	Palermo	Villa Maria Eleonora Hospital	Emodinamica	1	09/03/2006	1
43	Taormina (ME)	Ospedale di Taormina	Servizio di Radiodiagnostica	1	12/06/2006	1
44	Catania	Ospedale Ferrarotto - Università di Catania	Emodinamica	36	12/04/2006	890
45	Palermo	A.O. Villa Sofia	Emodinamica	65	21/06/2006	549
46	Sciaccia (AG)	Ospedali Civili Riuniti	Emodinamica e Cardiologia Interventistica	2	08/03/2006	3
47	Erice (TP)	Ospedale S. Antonio Abate	Emodinamica	6	21/03/2006	77
Totale			47	2404		



**Tabella 2.** Confronto database RISC-2–database SDO: percentuale di schede cliniche reperibili sul database SDO.

Regione	Registro RISC N.	SDO recuperate N.	% schede recuperate
Friuli Venezia Giulia	268	263	98.13
Lombardia	244	208	82.25
Emilia Romagna	92	92	100.00
Lazio	191	176	92.15
Campania	86	78	90.70
Sicilia	264	215	81.44

SDO, scheda di dimissione ospedaliera.

**Tabella 3.** Percentuale di SDO con codifica “attesa”<sup>a</sup> e percentuale di errori nei campi procedura e diagnosi.

Regione	% pazienti con codifica “attesa”	% pazienti con codifica diversa da “attesa” in diagnosi	% pazienti con codifica diversa da “attesa” in procedura
Friuli Venezia Giulia	44.87	–	52.09
Lombardia	35.10	60.58	56.25
Emilia Romagna	15.22	84.78	10.87
Lazio	63.07	35.80	2.27
Campania	71.79	14.10	16.67
Sicilia	57.67	17.21	30.23

<sup>a</sup>per codifica “attesa” si intende la combinazione dei codici 433.1x in uno dei campi diagnosi e 30.50 o 39.90 in uno dei campi procedura.

**Tabella 4.** Distribuzione dei DRG per codifica uguale o diversa da “attesa”.

DRG	Pazienti con codifica “attesa”	Pazienti con codifica diversa da “attesa”
Lombardia		
005	70	16
015	2	4
517	1	4
Altro	–	111
Lazio		
005	98	49
007	1	–
015	6	4
478	6	7
Altro		5
Campania		
005	23	10
015	37	–
110	1	–
367	1	–
478	1	–
479	1	–
Altro		4
Sicilia		
005	111	61
015	4	6
107	2	–
109	1	–
478	1	3
517	3	13
518	2	2
Altro		8

**Tabella 5.** Caratteristiche della popolazione arruolata dallo studio RISC-2.

Caratteristiche basali	
Età media (anni) (media ± DS)	75.8 ± 8.6
Maschi	69.62
<b>Fattori di rischio</b>	
Ereditarietà	41.38
Iperensione	85.81
Fumo	
No	35.95
Ex	49.32
Fumatori	14.64
Dislipidemia	60.36
Diabete	29.79
BPCO	17.41
Aritmia	3.90
Insufficienza renale	9.07
Cirrosi	2.73
<b>Storia clinica cardiovascolare</b>	
Sintomi cardiaci	30.93
Angina	13.18
Pregresso infarto	
≤30 giorni	0.91
>30 giorni	16.70
Patologia cardioembolica	1.64
Pregresso BPAC	11.82
Pregressa PTCA	13.32
Ictus	1.05
Claudicatio sintomatica	19.53
<b>Altre caratteristiche</b>	
Sintomatico	21.49
Protezione cerebrale	97.67
Con aspirazione	0.27
Filtro distale	90.30
Ad inversione di flusso	2.47
Pallone occludente	4.03
Altro	0.18
Tipo lesione-restenosi	12.42
Tipo di placca	
1	9.11
2	22.63
3	39.37
4	20.10
5	8.79

I valori sono espressi in percentuale, salvo diversamente indicato. BPAC, bypass aortocoronarico; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; PTCA, angioplastica coronarica.

**Tabella 6.** Esiti peri- e postprocedurali e a 30 giorni dalla procedura.

	N.	%
Esiti peri- e postprocedurali		
No	2100	96.29
Maggiore <sup>a</sup>	28	1.28
Minore <sup>b</sup>	53	2.43
Persi al follow-up	11	0.50
Esiti a 30 giorni		
No	1577	97.11
Maggiore <sup>a</sup>	33	2.03
Minore <sup>b</sup>	59	3.63
Persi al follow-up	568	25.91
<b>Totale</b>	<b>2192</b>	

<sup>a</sup>ictus + decesso.  
<sup>b</sup>amaurosi + attacco ischemico transitorio/deficit neurologico ischemico reversibile.

RISC-2

Tabella 7. Modello predittivo da dati clinici.

Confondenti	OR	p	IC 95%
Età	1.00	0.823	0.97-1.04
Genere	0.85	0.574	0.49-1.48
Tipo lesione-restenosi	0.10	0.025	0.01-0.75
Tipo di placca (rif. tipo 1)			
2	2.79	0.104	0.81-9.58
3	1.82	0.336	0.54-6.19
4	1.54	0.522	0.41-5.73
5	4.42	0.027	1.18-16.58
Infarto	0.49	0.126	0.20-1.22
Ereditarietà	0.67	0.138	0.39-1.14
Sintomatico	2.41	0.001	1.46-4.00
Specialità (rif. radiologia)			
Chirurgia vascolare	2.45	0.005	1.31-4.60
Emodinamica	1.72	0.198	0.75-3.94
Insufficienza renale	0.40	0.124	0.12-1.29
Sintomi cardiaci	1.44	0.293	0.73-2.84

IC, intervallo di confidenza; OR, odds ratio.

Il modello ha dimostrato una capacità discriminante mediamente buona (area sotto la curva ROC: 0.73) e una buona calibrazione ( $\chi^2$  Hosler-Lemeshow: 8.38, p=0.4).

CONTROLLO DI QUALITÀ

Per quanto riguarda il controllo di qualità (Tabella 8), 2 Centri hanno rifiutato il monitoraggio, tutte le altre strutture hanno collaborato all'attività dei monitor. L'adesione e la conoscenza del protocollo di studio sono risultate buone o discrete per tutti i Centri, nonostante la compliance, ovvero il livello di motivazione degli addetti alla raccolta dati, sia risultata scarsa per 8 strutture monitorate. Questo però non sembra aver creato problemi nella raccolta dati stessa (le percentuali di errore degli item codificati e secchi sono comunque basse). La tipologia e la struttura dei dati dello studio RISC-2 erano tali da non aver dato adito al riscontro di errori sistematici né di un numero elevato di errori di trascrizione dati.

Un elemento di difficoltà è stato rappresentato dall'assenza in cartella del dettaglio dei segni clinici di danno cerebrale. Inoltre, qualche incertezza è stata riscontrata nella compilazione della voce relativa alla "compromissione neurologica destra e sinistra".

In 5 strutture si è riscontrata qualche difficoltà nel reperimento delle cartelle cliniche, dovuto al fatto che spesso i pazienti erano ricoverati in reparti diversi da quelli dove poi veniva realmente eseguita la procedura di stent carotideo.

Tabella 8. Risultati del monitoraggio clinico dello studio RISC-2.

Codice struttura	Valutazione complessiva					% Discordanze	
	Compliance	Conoscenza protocollo	Adesione protocollo	Stato documentazione clinica	Accesso cartelle cliniche	Item codificati	Item secchi
1	☺	☺	☺	☺	☆☆★	3	3
2	☺	☺	☺	☺	☆☆	6	2
3	☺	☺	☺	☺	☆☆★	11	15
4	☺	☺	☺	☺	☆☆	1	1
5	☺	☺	☺	☺	☆☆	2	2
7	☺	☺	☺	☺	☆☆	7	3
8	☹	—	—	—	—	99	99
9	☹	—	—	—	—	99	99
10	☺	☺	☺	☺	☆☆★	4	8
11	☺	☺	☺	☺	☆☆★	8	3
15	☺	☺	☺	☺	☆☆	7	2
16	☺	☺	☺	☺	☆☆	8	3
17	☺	☺	☺	☺	☆☆★	3	6
18	☺	☺	☺	☺	☆☆	14	0
21	☺	☺	☺	☺	☆☆	6	6
22	☹	☺	☺	☺	☆☆	2	0
23	☹	☺	☺	☺	☆☆	0	0
24	☺	☺	☺	☺	☆☆	0	0
26	☺	☺	☺	☺	☆☆	2	3
33	☹	☺	☺	☺	☆☆	0	0
34	☺	☺	☺	☺	☆☆	4	0
38	☺	☺	☺	☺	☆☆	5	8
39	☺	☺	☺	☺	☆☆	2	5
40	☹	☺	☺	☺	☆☆	3	8
41	☺	☺	☺	☺	☆☆	6	12
42	☹	☺	☺	☺	☆☆	0	14
43	☹	☺	☺	☺	☆☆	0	0
44	☺	☺	☺	☺	☆☆	2	0
45	☺	☺	☺	☺	☆☆	1	2
46	☹	☺	☺	☺	☆☆	20	14
47	☹	☺	☺	☺	☆☆	6	12

☺ buona; ☺ discreta; ☹ scarsa; ☹ insufficiente.  
 ☆ ☆ agevole; ☆ ☆ problematico; ☆ ☆ inadeguato.



## BIBLIOGRAFIA

- Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, et al.; CREST Investigators. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 2010;363:11-23.
- Consiglio Direttivo della Società Italiana di Diagnostica Vascolare SIDV-GIUV. Procedure operative per indagini diagnostiche vascolari, revisione 2004 - Parte I. Bollettino della Società Italiana di Diagnostica Vascolare 2003; Anno VIII - N. 23-24.
- Davis SM, Donnan GA. Carotid-artery stenting in stroke prevention. *N Engl J Med* 2010;363:80-2.
- Gurm HS, Yadav JS, Fayad P, et al.; SAPPHIRE Investigators. Long-term results of carotid stenting versus endarterectomy in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;358:1572-9.
- Halm EA, Hannan EL, Rojas M, et al. Clinical and operative predictors of outcomes of carotid endarterectomy. *J Vasc Surg* 2005;42:420-8.
- Hobson RW 2nd, Howard VJ, Roubin GS, et al.; CREST. Credentialing of surgeons as interventionalists for carotid artery stenting: experience from the lead-in phase of CREST. *J Vasc Surg* 2004;40:952-7.
- Roffi M, Mukherjee D, Clair DG. Carotid artery stenting vs endarterectomy. *Eur Heart J* 2009;30:2693-704.

# RISC-2

## Sottoprogetto *Chlamydia pneumoniae*

### RAZIONALE E OBIETTIVI

Uno specifico obiettivo del progetto RISC-2 era quello di effettuare un'analisi comparativa degli esiti di stenting carotideo eseguiti dai vari specialisti (chirurghi vascolari, cardiologi, radiologi, neuroradiologi, ecc.) presenti nelle strutture distribuite sul territorio nazionale.

Per poter operare dei confronti è necessario tenere in considerazione parametri legati non solo alla percentuale di stenosi e alla presenza o assenza di sintomi, ma anche, e fondamentalmente, a quelli relativi alla composizione della placca e ai fattori di rischio, e quindi alla gravità del paziente.

In questo contesto, un particolare fattore di rischio emerso da precedenti indagini poteva essere rappresentato dalla presenza di agenti infettivi con tropismo verso le varie componenti cellulari della placca e capaci di destabilizzarla, provocando quindi complicazioni trombotiche ed eventi acuti quali ictus ed infarti. *Chlamydia pneumoniae* (CP) rappresentava il maggior candidato in quanto la sua presenza è stata dimostrata consistentemente nelle placche aterosclerotiche. L'ipotesi più probabile era che CP induca una risposta immunitaria pro-infiammatoria e cross-reattiva con antigeni tissutali, e i maggiori sospetti ricadono sulla chaperonina *heat shock protein 60* (HSP60).

Ricerche condotte nel Dipartimento di Malattie Infettive, Parassitarie ed Immunomediate dell'Istituto Superiore di Sanità, in collaborazione con vari altri Centri nazionali ed internazionali, hanno dimostrato l'esistenza di una diretta correlazione tra la risposta umorale e cellulare all'HSP60 ricombinante di CP ed eventi infiammatori sistemici dovuti all'infezione della placca e all'infiltrazione con linfociti T citotossici specifici per antigeni di CP. È stata inoltre quantizzata in placche carotidee e coronariche la carica infettante di CP e la sua correlazione con i parametri immunologici ed infiammatori, in maniera indipendente dagli usuali fattori di rischio cardio- e cerebrovascolare. Non ci sono tuttavia studi che dimostrino una modulazione della presenza di CP e delle associate risposte umorali e cellulari dopo gli interventi di stenting carotideo. Lo studio RISC-2 costituisce un'importante occasione per verificare questo assunto.

### IPOTESI

1. Nella popolazione in studio presumibilmente la proporzione di soggetti positivi ad anticorpi anti-CP, prima di sottoporsi ad intervento di stenting carotideo, è stimabile tra il 60% e l'80%. Considerando la condizione più conservativa ( $p=60\%$ ), ci si può ragionevolmente aspettare che, di questi soggetti, circa il 10% ( $p_0$ ) sia positivo anche all'anti-HSP60 ricombinante di CP. Dopo intervento di stent, l'ipotesi è che potrebbe aumentare l'attività infiammatoria e quindi aumentare (raddoppiare) la proporzione dei soggetti positivi all'anti-HSP60 ricombinante di CP arrivando ad una proporzione del 20% ( $p_1$ ); questo reperto, o differenze ancora più grandi di quelle ipotizzate, confermerebbe l'ipotesi di partenza (aumento dell'attività infiammatoria).
2. Per quanto riguarda invece il titolo anticorpale nella popolazione in studio, prima che essa venga sottoposta ad intervento di stenting, è ragionevole supporre che il suo valore sia distribuito normalmente con un valore medio di  $0.5 \pm 0.1$ . La variazione necessaria a supportare l'ipotesi di partenza (aumento dell'attività infiammatoria dopo stenting) è che dopo l'intervento si osservi una variazione in ciascun individuo della popolazione in studio del proprio titolo anticorpale (raddoppio). L'eventuale variazione verrà verificata per ciascuno degli anticorpi in studio (IgM, IgG, IgA). Per verificare le ipotesi specifiche dello studio con una significatività (alfa) pari a 0.05 ed una potenza dello studio (beta) del 70% si rendeva necessario l'arruolamento di almeno 300 pazienti.

### RISULTATI

La raccolta dei sieri di pazienti che si sottoponevano ad intervento di stenting carotideo era prevista in tre strutture rappresentative del territorio nazionale (una al Sud, una al Centro ed una al Nord). Solamente l'Università degli Studi di Milano-Bicocca ha partecipato attivamente allo studio fornendo un numero di sieri completi di follow-up analizzabili.

Il totale dei sieri raccolti di pazienti sottoposti a stenting carotideo è risultato ben più basso di quanto previsto. In totale so-

RISC-2

no stati raccolti i sieri di solamente 24 pazienti e, di questi, 21 sono stati analizzati ed utilizzati nell'analisi (2 pazienti sono stati esclusi dall'analisi in quanto anomali ed uno perché deceduto).

**Pazienti stabili**

I pazienti arruolati sono stati definiti stabili qualora non presentassero un movimento anticorpale mutato verso gli antigeni di CP nel decorso clinico (sia preoperatorio che dopo 1 anno).

I pazienti risultati stabili dopo 1 anno sono stati 9 sui 21 totali (Tabella 9). Dei 9 pazienti stabili, 8 presentavano anticorpi verso CP, 5 mostravano infezione da CP e 3 presentavano infezione cronica da CP.

Sia i pazienti con infezione da CP (4/5) che quelli con infezione cronica da CP (3/3) presentavano anticorpi verso CP

**Tabella 9.** Pazienti stabili (9/21, 43%).

	N.	% stabili	% totale pazienti
Infezione da CP (IgG+) <sup>a</sup>	5	56	24
Infezione cronica da CP (IgG+, IgA+) <sup>b</sup>	3	33	14
CP HSP60+ <sup>c</sup>	8	89	38
Infezione da CP + CP HSP60 <sup>d</sup>	4	44	19
Infezione cronica da CP + CP HSP60 <sup>e</sup>	3	33	14

CP, Chlamydia pneumoniae; HSP60, heat shock protein 60.  
<sup>a</sup>sono presenti IgG specifiche e indica un'infezione pregressa o ancora in corso. Nessun paziente presenta infezione in atto poiché non sono state rilevate IgM.  
<sup>b</sup>sono presenti contemporaneamente sia le IgG che le IgA specifiche.  
<sup>c</sup>indica la presenza di anticorpi verso l'antigene di CP HSP60. CP HSP60 è un antigene di stimolazione pro-infiammatoria del sistema immunitario.  
<sup>d</sup>sono presenti contemporaneamente infezione da CP e anticorpi pro-infiammatori.  
<sup>e</sup>sono presenti contemporaneamente infezione cronica da CP e anticorpi pro-infiammatori.

**Tabella 10.** Pazienti con movimento anticorpale mutato (12/21, 57%).

	Preoperatorio			1 anno		
	N.	% pazienti	% totale pazienti	N.	% pazienti	% totale pazienti
Infezione da CP (IgG+) <sup>a</sup>	2	17	9,5	11	92	52
Infezione cronica da CP (IgG+, IgA+) <sup>b</sup>	10	83	48	1	8	5
CP HSP60+ <sup>c</sup>	12	100	57	2	16	10
Infezione da CP + CP HSP60 <sup>d</sup>	2	17	9,5	2	16	10
Infezione cronica da CP + CP HSP60 <sup>e</sup>	10	83	48	0	0	0

CP, Chlamydia pneumoniae; HSP60, heat shock protein 60.  
<sup>a</sup>sono presenti IgG specifiche e indica un'infezione pregressa o ancora in corso. Nessun paziente presenta infezione in atto poiché non sono state rilevate IgM.  
<sup>b</sup>sono presenti contemporaneamente sia le IgG che le IgA specifiche.  
<sup>c</sup>indica la presenza di anticorpi verso l'antigene di CP HSP60. CP HSP60 è un antigene di stimolazione pro-infiammatoria del sistema immunitario.  
<sup>d</sup>sono presenti contemporaneamente infezione da CP e anticorpi pro-infiammatori.  
<sup>e</sup>sono presenti contemporaneamente infezione cronica da CP e anticorpi pro-infiammatori.

HSP60. Un solo paziente non presentava anticorpi anti-CP, bensì anticorpi verso CP HSP60. Questo risultato può essere interpretato come una cross-reattività con l'antigene umano HSP60.

**Pazienti con movimento anticorpale mutato**

Sono stati definiti pazienti con movimento anticorpale mutato, i pazienti che presentassero un movimento anticorpale mutato verso gli antigeni di CP nel decorso clinico (sia preoperatorio che dopo 1 anno). I pazienti con movimento anticorpale mutato preoperatorio e/o dopo 1 anno sono risultati 12 sui 21 totali (Tabella 10).

**Preoperatorio**

Tutti i 12 pazienti presentavano anticorpi verso CP; 2 pazienti mostravano infezione da CP e 10 presentavano infezione cronica da CP.

Sia i pazienti con infezione da CP che quelli con infezione cronica da CP presentavano anticorpi verso CP HSP60.

**Dopo 1 anno**

I 2 pazienti con infezione da CP e positivi a CP HSP60 nel periodo preoperatorio ad 1 anno dall'intervento di stenting carotideo rimangono positivi per CP ma si negativizzano per CP HSP60.

Dei 10 pazienti con infezione cronica da CP e positivi a CP HSP60 nel periodo preoperatorio si comportano ad 1 anno dall'intervento come segue:

- 8 pazienti passano da infezione cronica a semplice infezione da CP (rimangono positive solo le IgG) e si negativizzano a CP HSP60;
- 1 paziente rimane con infezione cronica da CP e si negativizza a CP HSP60, 1 paziente passa da infezione cronica a semplice infezione da CP (rimangono positive solo le IgG) ma rimane positivo a CP HSP60.

# Mattone Outcome-BYPASS

## Metodi di Risk Adjustment per la valutazione degli esiti a breve termine di interventi di Bypass aortocoronarico

G Ital Cardiol 2011;12(12 Suppl 1):34S-42S



Dipartimento di Epidemiologia  
ASL Roma E

### INTRODUZIONE

La prima fase dello studio italiano sugli esiti degli interventi di bypass aortocoronarico (BPAC) si è conclusa nel dicembre 2004 ed ha portato alla pubblicazione, per la prima volta in Italia, della valutazione comparativa della mortalità a 30 giorni dopo intervento di BPAC isolato, come potenziale indicatore delle *performance* delle strutture di cardiocirurgia.

I risultati di questo studio hanno confermato l'eccellente qualità delle cardiocirurgie italiane e consentito di identificare un piccolo gruppo di strutture con *performance* significativamente peggiore o migliore rispetto alla media della popolazione in studio (*high e low outlier*).

Il Ministero della Sanità, nell'ambito del programma "Supporto alla Cabina di Regia nel governo del programma di attuazione del NSIS", noto come "Mattoni del SSN", ha avviato un progetto denominato "Misura dell'Outcome" con lo scopo di introdurre nel Servizio Sanitario Nazionale, attraverso il nuovo sistema informativo sanitario, procedure e metodi di misura sistematica dell'outcome di servizi sanitari, interventi, prestazioni, patologie a livello di popolazione e di strutture.

L'attività del Mattone - Misura dell'Outcome si è concentrata sulla selezione e studio di un cospicuo numero di indicatori di esito utilizzando esclusivamente informazioni provenienti da sistemi informativi correnti. Tra i principali risultati prodotti, l'indicazione precisa e documentata che nonostante l'indicatore "mortalità a 30 giorni dopo intervento di BPAC" risulti un indicatore affidabile anche utilizzando i contenuti delle sole schede di dimissione ospedaliera (SDO), l'aggiunta di alcune selezionate variabili cliniche, quali la funzione ventricolare sinistra e la condizione di emergenza, migliori ulteriormente la capacità predittiva dei modelli statistici utilizzati e la validità delle stime prodotte.

Per studiare a fondo il problema e dare risposte precise alla problematica riguardante la possibilità di produrre indicatori di esito in modo sistematico a prescindere dall'instaurazione di specifici registri di patologie e/o procedure, è stato avviato lo studio "Mattone Outcome-BYPASS" per il quale è stata chiesta ancora una volta la collaborazione di tutte le cardiocirurgie italiane.

Questo studio, recentemente inserito anche nel programma di lavoro dedicato alla "Sperimentazione dell'integrazione di fonti informative cliniche e amministrative già disponibili" del Programma PROGRESSI, non ha avuto la pretesa né di raccogliere dati su tutte le cardiocirurgie italiane per produrre nuove graduatorie né di costruire un registro dell'intera attività cardiocirurgica. L'obiettivo specifico di questo studio è stato unicamente quello di utilizzare le informazioni cliniche fornite dai

Centri partecipanti alla sperimentazione al fine di verificare e confermare quanto ipotizzato nell'ambito del Progetto Mattone e, quindi, sviluppare e migliorare ulteriormente le metodologie utilizzate per la valutazione comparativa degli esiti di interventi sanitari.

Come per le altre sperimentazioni del Progetto Mattone - Misura dell'Outcome, le uniche condizioni necessarie a garantire validità allo studio e possibilità di dare risposta ai quesiti posti erano a) che il numero di interventi raccolto fosse sufficiente ad assicurare stabilità ai modelli statistici applicati e precisione delle stime prodotte (potenza) e b) che la popolazione arruolata nello studio fosse realmente "rappresentativa" della popolazione di tutti gli interventi di BPAC effettuati nelle cardiocirurgie italiane.

### METODI

Il progetto Mattone Outcome-BYPASS si configura come studio prospettico su base volontaria.

Dal sito web della Società Italiana di Chirurgia Cardiaca e del Ministero della Salute, è stato costruito l'elenco dei Centri cardiocirurgici italiani non pediatrici, pubblici e privati. I responsabili dei Centri sono stati, quindi, contattati ed è stato proposto loro di aderire all'iniziativa.

Dei 90 Centri censiti, 41 hanno inizialmente accettato di partecipare allo studio e, di questi, 26 Centri hanno effettivamente trasmesso dati relativi a interventi di BPAC. In queste strutture è stata avviata un'indagine prospettica che prevedeva, per ogni paziente eleggibile, la raccolta sistematica di un set minimo di informazioni demografiche, cliniche, anatomiche e procedurali standardizzate, utili a definire il profilo di rischio del paziente e della procedura.

### Popolazione in studio

Tutti i pazienti sottoposti ad un intervento di BPAC dopo il 1° gennaio 2007 in ognuno dei Centri partecipanti allo studio ed aventi un'età compresa tra 15 e 99 anni sono stati considerati eleggibili.

Considerando che gli interventi di BPAC isolato e quelli associati ad altre procedure cardiache presentavano livelli di mortalità diversi (molto più alti per gli interventi associati) e fattori di rischio difficilmente assimilabili, sono stati analizzati solo i dati relativi alle procedure di BPAC isolato.

### Raccolta dati delle schede di dimissione ospedaliera

Nel disegno dello studio è stata prevista la raccolta e trasmissione periodica da parte della struttura regionale competente dei fi-

## MATTONE OUTCOME-BYPASS

le SDO riguardanti tutti gli interventi di BPAC eseguiti nelle strutture di cardiocirurgia della Regione durante l'intero periodo di arruolamento (ricovero indice), unitamente alle SDO di tutti i ricoveri nei 12 mesi precedenti e successivi il ricovero indice.

Questa procedura, seguita solo in quelle Regioni rappresentate nel gruppo di lavoro del Progetto Mattone e PROGRESSI (Lombardia, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna, Lazio, Campania e Sicilia) ha permesso di tenere sotto controllo tutte le strutture di cardiocirurgia appartenenti alla Regione stessa, di integrare la valutazione degli eventi occorsi nel follow-up clinico, completando le eventuali perdite di informazioni nel set di dati raccolti dai Centri con metodologie tradizionali e di accertare condizioni di comorbidità indipendentemente dall'osservazione del ricovero indice. Inoltre, alle singole strutture è stato richiesto l'invio delle SDO relative a tutti gli interventi di BPAC eseguiti nella struttura stessa durante tutto il periodo di arruolamento allo studio, per poter valutare completezza e continuità dell'arruolamento anche nei Centri di cardiocirurgia non appartenenti alle Regioni rappresentate nel gruppo di lavoro.

### Raccolta dei dati clinici

La raccolta dei dati aggiuntivi a quelli disponibili da sistemi informativi correnti del Servizio Sanitario Nazionale è avvenuta attraverso una scheda elettronica, disponibile on line sul sito <http://www.iss.it/site/outcome/BPAC2/> al quale ogni Centro partecipante ha avuto accesso, tramite una doppia chiave username/password. Per i Centri che già utilizzavano altri sistemi di archiviazione dati (ad es. database regionali o aziendali) sono stati creati dei programmi *ad hoc* di conversione e importazione che hanno reso i formati compatibili.

La raccolta delle variabili presenti nella scheda elettronica è avvenuta seguendo criteri standard; le definizioni e le risposte attese di ciascuna variabile sono state dettagliatamente descritte nel protocollo di ricerca e riportate nella scheda elettronica.

### Monitoraggio clinico

Per stimare la precisione delle informazioni raccolte, sono state messe in atto procedure di monitoraggio clinico dei Centri. In particolare, per ogni struttura è stato selezionato un campione di schede e i dati collezionati sono stati confrontati con quelli originali provenienti dalle cartelle cliniche. La metodologia specifica è riportata in dettaglio nella "standard operating procedure" di monitoraggio.

### Criteri di inclusione nell'analisi

Per costruire l'algoritmo utilizzato nell'aggiustamento del rischio sono stati utilizzati soltanto i 20 Centri che avevano raccolto dati per almeno 12 mesi consecutivi e per i quali la proporzione di pazienti persi al follow-up era inferiore al 5%.

### Elenco delle variabili

I riferimenti scientifici relativi ai dati aggiuntivi raccolti derivano da una serie di più ampi protocolli di ricerca sviluppati dalle maggiori Società Scientifiche internazionali e nazionali (Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Società Italiana di Chirurgia Cardiaca) e dai protocolli sviluppati negli ultimi 10 anni con finalità di ricerca sulla stratificazione del rischio in chirurgia cardiaca (Parsonnet I-II, EuroSCORE, New York, ed altri).

In particolare, il dataset comprendeva, oltre ai parametri anagrafici e demografici, una serie di informazioni sullo stato di sa-

lute del paziente in fase preoperatoria. Per la definizione dello stato di gravità preoperatoria dei pazienti sono state raccolte informazioni riguardanti lo stato clinico-emodinamico (paziente instabile o shock); la presenza di comorbidità quale diabete in trattamento, aritmie ventricolari maligne, cirrosi epatica, broncopneumopatia cronica ostruttiva, insufficienza renale (dialisi o creatinina preoperatoria >2 mg/dl), disfunzioni neurologiche, endocardite attiva, ipertensione polmonare, neoplasie, arteriopatie extracardiache e ictus; disfunzione ventricolare (frazione di eiezione <30%, tra 30% e 49%; ≥50%); eventuali precedenti interventi chirurgici con apertura del pericardio; angina instabile e infarto recente (<30 giorni). Sono stati, inoltre, raccolti i parametri relativi alla procedura chirurgica eseguita (BPAC isolato, associato a procedura cardiaca, associato a procedura extracardiaca), criterio di svolgimento della procedura stessa (elezione od emergenza), uso o meno della circolazione extracorporea.

Per l'esito, limitato al decesso postoperatorio entro 30 giorni, sono state registrate la data e la causa del decesso stesso secondo due distinte categorie: causa cardiaca e non cardiaca.

### Endpoint e follow-up

Endpoint dello studio è stato la mortalità a 30 giorni dall'intervento registrata nel dataset clinico. Ogni paziente sottoposto a BPAC è stato seguito fino a 30 giorni dall'intervento in termini di stato in vita. Ciascun Centro cardiocirurgico era responsabile della raccolta e completezza di tale informazione. Ulteriore controllo sullo stato in vita è stato effettuato mediante verifica incrociata dei dati clinici con i dati da sistemi informativi correnti rilevati dagli organi competenti regionali a partire dalle procedure indice individuate tramite i codici SDO.

### Record linkage

Tecniche di *record linkage* deterministico sono state utilizzate per l'integrazione dei dati clinici raccolti e i dati amministrativi (SDO). In dettaglio si è proceduto linkando il database "Mattone Outcome-BYPASS" e il database amministrativo (SDO) utilizzando come chiavi di *linkage* principali il codice struttura e nosologico ed aggiungendo ulteriori chiavi di *linkage* a seconda della struttura considerata per sopperire a specifici problemi dovuti alla diversa completezza degli archivi dei Centri partecipanti (data di nascita, data intervento, ecc.).

Il *record linkage* tra archivi diversi ha permesso non solo la valutazione della consecutività dell'arruolamento, ma una ricostruzione della storia clinica del paziente e un'accurata definizione dell'esito. In particolare, il *linkage* con le SDO ha permesso di caratterizzare i pazienti associando a ciascuno di essi una gravità *a priori*, attraverso la ricerca delle comorbidità non solo nell'episodio di ricovero in studio ma anche nei ricoveri precedenti.

### Analisi statistica

Per valutare la rappresentatività della popolazione arruolata e l'eventuale *bias* di selezione delle strutture sono stati utilizzati due approcci. Il primo si è basato sul confronto tra i contenuti dei database regionali SDO 2007-2008 delle Regioni che hanno scelto di collaborare allo studio, con le registrazioni effettuate nello stesso periodo nelle strutture partecipanti allo studio Mattone Outcome-BYPASS e appartenenti alle stesse Regioni analizzate, finalizzato a confrontare il numero totale delle ospedalizzazioni per BPAC (codici 36.10-36.19) con il numero di schede registrate nello database clinico. Allo stesso scopo sono stati utilizzati anche i file SDO inviati da alcune singole



strutture che hanno scelto di fornire periodicamente i dati necessari a questo tipo di analisi. L'altro approccio si è basato sulla descrizione delle caratteristiche della popolazione in studio e sul confronto con quanto rilevato nel precedente studio italiano "progetto BPAC".

La costruzione del modello predittivo è stata realizzata attraverso l'analisi della relazione multivariata tra i fattori potenzialmente associati all'esito e l'esito considerato. Data la tipologia delle variabili di esito considerate (presenza vs assenza) sono stati utilizzati modelli di regressione logistica multivariati.

Tra i principali fattori di rischio, riconosciuti in letteratura quali fattori associati indipendentemente alla mortalità a 30 giorni dall'intervento di BPAC, sono stati inclusi nel modello predittivo: l'età e il genere come fattori di rischio *a priori* (da includere nel modello indipendentemente dalla loro associazione con l'esito); altri fattori di rischio selezionati attraverso procedure automatiche di tipo *stepwise*. Nella maggior parte dei casi i fattori di rischio sono stati utilizzati come variabili *dummy* (presenza o assenza del fattore); la frazione di eiezione è stata suddivisa in tre categorie: <30%, 30-50% e ≥50%; l'età è stata inserita nel modello come variabile continua.

Dopo aver determinato il modello predittivo sono stati stimati gli odds ratio (OR) con i relativi intervalli di confidenza al 95% e il valore di *p*. Successivamente è stato calcolato il rischio relativo (RR) utilizzando la seguente formula:

$$RR = OR \left( \frac{1}{1 - p_0 + p_0 * OR} \right)$$

dove  $p_0$  è la proporzione dell'esito nella classe di riferimento.

Il RR esprime l'eccesso (o il difetto) di rischio di morte (a 30 giorni) nell'avere una determinata patologia rispetto al non averla al netto di tutte le altre comorbidità. Il valore di *p*, invece, rappresenta la probabilità che il RR osservato differisca da uno (ipotesi nulla) solo per effetto del caso. Un valore di *p* basso indica che la differenza osservata tra i due gruppi non è imputabile esclusivamente all'effetto del caso, in particolare valori di  $p \leq 0.05$  indicano che i tassi di mortalità nei due gruppi sono, dal punto di vista statistico, significativamente diversi.

Sono stati costruiti diversi modelli predittivi considerando le comorbidità:

- dal database BYPASS,
- da database SDO,
- dall'insieme dei due database SDO e Mattone Outcome-BYPASS (nel caso in cui una stessa comorbidità fosse stata presente in entrambi gli archivi è stata considerata la patologia proveniente dal database amministrativo).

I tre modelli predittivi sono stati confrontati attraverso l'utilizzo del valore della curva ROC, del test Hosmer-Lemeshow e del *Bayesian information criterion* (BIC).

Tutte le analisi sono state implementate utilizzando i pacchetti statistici SAS versione 8.0 e STATA versione 10 (SAS/STAT software, SAS Institute, Inc., Cary, North Carolina, USA).

## RISULTATI

In questo lavoro vengono presentati i risultati relativi agli interventi di BPAC effettuati tra gennaio 2007 e dicembre 2008 nei 26 Centri di cardiocirurgia che hanno accettato di aderire allo studio e hanno fornito dati analizzabili. Nell'arco del periodo considerato sono state registrate nel database clinico 10 203 schede relative ad interventi di BPAC.

Nella Tabella 1 sono riportati, per ciascuna struttura, il numero dei pazienti arruolati, la data di primo ricovero e il numero di giorni di attività tra il primo e l'ultimo arruolamento. Il periodo di arruolamento medio è stato di 508 giorni, da un minimo di 43 a un massimo di 729 giorni. Il numero di pazienti arruolati è risultato compreso tra 17 e 1345.

Nella Tabella 2 viene riportata la percentuale di *linkage* tra schede cliniche e SDO relative alle strutture delle 6 Regioni appartenenti al gruppo di lavoro del progetto e la percentuale di copertura dei reparti aderenti al progetto. Gli intervalli temporali sono stati definiti in base alle date di ricovero struttura-specifiche, in particolare sono state prese in considerazione le date del primo e dell'ultimo ricovero relativi alle strutture appartenenti alla Regione in studio.

I dati sono presentati stratificati per tipologia di BPAC (isolato o associato ad altre procedure con apertura del pericardio).

Il confronto tra la mortalità rilevata a livello regionale, nelle strutture partecipanti e nelle schede registrate dalla studio clinico, permette di valutare eventuali *bias* di selezione dei pazienti.

Sia il livello di copertura sia le percentuali di *linkage* tra schede cliniche e dati amministrativi sono risultati molto buoni per tutte le Regioni, indicando un'ottima aderenza al protocollo di studio da parte dei Centri che hanno accettato di partecipare allo studio. Si deve sottolineare, comunque, che in linea generale è stata rilevata una lieve sottostima della mortalità a livello regionale, tranne nel caso delle Regioni Emilia Romagna e Sicilia per le quali la mortalità registrata nello studio sembra essere perfettamente sovrapponibile a quella desumibile dalle SDO. Questo reperto fa ritenere che probabilmente le strutture partecipanti sono state quelle che all'interno delle singole Regioni avevano mortalità più bassa.

Nella Tabella 3 sono riportate le percentuali di copertura e *linkage* per singola struttura partecipante. La percentuale di copertura rappresenta il rapporto tra il numero di schede cliniche di un reparto e il numero delle SDO dello stesso reparto ed indica la completezza dell'arruolamento dei pazienti da parte dei reparti partecipanti. Le percentuali di copertura sul totale degli interventi sono risultate tendenzialmente molto elevate con l'esclusione di solo 3 strutture con copertura inferiore al 70% (codici struttura 1, 10, 19). Anche le percentuali di *linkage* tra database clinico e SDO sono risultate buone con l'eccezione di una sola struttura per la quale è stato possibile linkare solo il 35% delle schede registrate (codice struttura 22). Alcune piccole incongruenze e distorsioni nelle percentuali sono da imputare sia all'identificazione del periodo di analisi (nel database clinico si fa riferimento alla data della procedura, mentre nelle SDO alla data di dimissione) sia alla definizione di BPAC isolato non perfettamente sovrapponibile nei due database.

Nella Tabella 4 è stata riportata la distribuzione dei fattori di rischio nella popolazione in studio (schede per le quali è stato possibile effettuare il link tra i due database) stratificata per tipologia di BPAC. I pazienti sottoposti a BPAC associato sono risultati di età mediamente più elevata e con una prevalenza maggiore del sesso femminile rispetto a quelli sottoposti a BPAC isolato (rispettivamente, 71.5 vs 67.4% e 31.5 vs 19.8%). Tra i fattori di rischio clinici l'aritmia ventricolare maligna, le categorie più sfavorevoli della frazione di eiezione, la creatinina e l'ipertensione polmonare sono state registrate più frequentemente nei BPAC associati. Al contrario, il diabete in trattamento, l'angina instabile e l'infarto recente sono risultati più prevalenti tra i BPAC isolati.

MATTONE OUTCOME-BYPASS

Tabella 1. Strutture aderenti allo studio Mattone Outcome-BYPASS.

Codice struttura	Località	Struttura	N.	Data primo arruolamento	Giorni di attività
1	Torino	Casa di Cura Villa Maria Pia	157	02/01/2007	729
2	Milano	Istituto Clinico S. Ambrogio <sup>a</sup>	141	02/01/2007	164
3	Oma (BS)	Clinica San Rocco di Franciacorta	347	04/01/2007	719
4	Mantova	A.O. C. Poma	237	23/04/2007	365
5	Milano	A.O. San Gerardo-Università degli Studi di Milano-Bicocca	444	02/01/2007	637
6	Milano	Ospedale San Raffaele	217	02/01/2007	246
7	Rozzano (MI)	Istituto Clinico Humanitas	77	02/01/2007	78
8	Trieste	Nuovo Polo Cardiologico-Ospedale di Cattinara	778	02/01/2007	727
9	Rapallo (GE)	Villa Azzurra	285	05/01/2007	714
10	Genova	Ospedale San Martino-Divisione di Cardiocirurgia	306	03/01/2007	461
11	Reggio Emilia	Casa di Cura Villa Salus	288	09/01/2007	713
12	Modena	Hesperia Hospital	907	04/01/2007	727
13	Cotignola (RA)	Villa Maria Cecilia Hospital	1345	02/01/2007	728
14	Firenze	Clinica Villa Maria Beatrice	771	02/01/2007	728
15	Terni	A.O. S. Maria	236	08/01/2007	711
16	Roma	A.O. San Camillo-Forlanini	998	22/12/2006	738
17	Roma	Ospedale San Filippo Neri	227	02/01/2007	360
18	Roma	Università di Roma Campus Bio-Medico	91	15/01/2007	707
19	Maddaloni (CE)	Casa di Cura San Michele	82	04/01/2007	147
20	Castel Volturno (CE)	Clinica Pineta Grande <sup>a</sup>	36	08/01/2007	102
21	Mercogliano (AV)	Casa di Cura Montevergine	479	08/01/2007	416
22	Caserta	A.O. San Sebastiano <sup>a</sup>	58	03/01/2007	72
23	Bari	Anthea Hospital	405	03/01/2007	720
24	Lecce	Casa di Cura Città di Lecce	506	03/01/2007	727
25	Palermo	Villa Maria Eleonora	768	03/01/2007	728
26	Messina	A.O. Papardo	17	08/01/2007	43
<i>Totale</i>		26		10 203	

Dall'analisi sono state eliminate le strutture con meno di 10 pazienti arruolati: Ospedale Maggiore della Carità (n=1), A.O. Ospedale Civile di Legnano (n=1), Università degli Studi di Brescia - Cattedra di Cardiocirurgia (n=3), Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione (n=5).

<sup>a</sup>Centri di cardiocirurgia ritirati dallo studio nel luglio 2007.

Tabella 2. Confronto database SDO-database Mattone Outcome-BYPASS: mortalità e percentuale di copertura e di link per Regione e tipo di bypass.

Regione	Tipo di bypass	SDO 2007-2008 totali		SDO 2007-2008 strutture partecipanti		Studio BYPASS 2007-2008		Copertura BYPASS-SDO (%)	Link BYPASS-SDO (%)
		N.	Decessi (%)	N.	Decessi (%)	N.	Decessi (%)		
Lombardia	Isolato	8489	2.1	1206	2.4	1000	1.8	82.9	92.2
	Associato	3346	6.2	473	6.6	457	4.6	96.6	77.1
	<i>Totale</i>	11 835	3.2	1679	3.6	1457	1.4	86.8	87.5
Friuli Venezia Giulia	Isolato	957	1.1	529	1.9	538	1.7	101.7	79.8
	Associato	477	6.3	236	10.2	240	8.3	101.7	84.0
	<i>Totale</i>	1434	2.9	765	4.4	778	3.7	101.7	81.1
Emilia Romagna	Isolato	3027	1.8	1718	1.6	1728	1.5	100.6	99.4
	Associato	1390	6.1	829	5.2	799	5.4	96.4	98.5
	<i>Totale</i>	4417	3.2	2547	2.8	2527	2.7	99.2	99.1
Lazio	Isolato	3699	2.6	1028	2.5	1012	1.9	98.4	89.7
	Associato	1351	7.6	286	9.1	301	4.7	105.2	75.0
	<i>Totale</i>	5050	3.9	1314	4.0	1313	2.5	99.9	86.3
Campania	Isolato	2268	4.5	707	3.1	588	1.4	83.2	89.8
	Associato	359	15.0	67	20.9	59	3.4	88.1	89.1
	<i>Totale</i>	2627	5.9	774	4.7	647	1.5	83.6	89.7
Sicilia	Isolato	2732	3.4	614	2.6	599	2.5	97.6	98.0
	Associato	842	10.9	190	7.4	181	7.7	95.3	96.1
	<i>Totale</i>	3574	5.2	804	3.7	780	3.7	97.0	97.6

SDO, scheda di dimissione ospedaliera.



**Tabella 3.** Confronto database SDO database Mattone Outcome-BYPASS: percentuale di copertura e di link per struttura e tipo di bypass.

Codice struttura	Tipo di bypass	SDO totali 2007-2008 N.	Registro BYPASS 2007-2008 N.	Copertura BYPASS-SDO (%)	Link BYPASS-SDO	
					N.	%
1	Isolato	59	41	69.5	41	100.0
	Associato	25	14	56.0	14	100.0
	<i>Totale</i>	84	55	65.5	55	100.0
2	Isolato	111	80	72.1	73	93.6
	Associato	21	61	290.5	15	24.6
	<i>Totale</i>	132	141	106.8	88	63.3
3	Isolato	237	238	100.4	226	95.8
	Associato	132	105	79.5	96	91.4
	<i>Totale</i>	369	343	93.0	322	94.4
4	Isolato	156	162	103.8	134	82.7
	Associato	61	75	123.0	61	81.3
	<i>Totale</i>	217	237	109.2	195	82.3
5	Isolato	458	342	74.7	312	91.2
	Associato	123	101	82.1	86	85.1
	<i>Totale</i>	581	443	76.2	398	89.8
6	Isolato	122	116	95.1	114	98.3
	Associato	95	101	106.3	81	80.2
	<i>Totale</i>	217	217	100.0	195	89.9
7	Isolato	84	62	73.8	62	100.0
	Associato	33	14	42.4	14	100.0
	<i>Totale</i>	117	76	65.0	77	100.0
8	Isolato	529	538	101.7	427	79.8
	Associato	236	240	101.7	199	84.0
	<i>Totale</i>	765	778	101.7	626	81.1
10	Isolato	272	138	50.7	138	100.0
	Associato	77	40	51.9	38	95.0
	<i>Totale</i>	349	178	51.0	176	98.9
11	Isolato	212	210	99.1	210	100.0
	Associato	103	77	74.8	77	100.0
	<i>Totale</i>	315	287	91.1	287	100.0
12	Isolato	564	567	100.5	561	98.9
	Associato	335	335	100.0	324	96.7
	<i>Totale</i>	899	902	100.3	885	98.1
13	Isolato	942	951	101.0	951	100.0
	Associato	391	387	99.0	387	100.0
	<i>Totale</i>	1333	1338	100.4	1338	100.0
16	Isolato	783	769	98.2	683	89.8
	Associato	216	226	104.6	160	72.4
	<i>Totale</i>	999	995	99.6	843	85.8
17	Isolato	174	170	97.7	152	89.4
	Associato	59	57	96.6	50	87.7
	<i>Totale</i>	233	227	97.4	202	89.0
18	Isolato	71	73	102.8	67	91.8
	Associato	11	18	163.6	12	66.7
	<i>Totale</i>	82	91	111.0	79	86.8
19	Isolato	102	72	70.6	71	98.6
	Associato	11	10	90.9	10	100.0
	<i>Totale</i>	113	82	72.6	81	98.8
20	Isolato	40	34	85.0	34	100.0
	Associato	3	2	66.7	2	100.0
	<i>Totale</i>	43	36	83.7	36	100.0
21	Isolato	514	432	84.0	398	92.8
	Associato	46	42	91.3	36	87.8
	<i>Totale</i>	560	474	84.6	434	92.3
22	Isolato	51	50	98.0	14	34.1
	Associato	7	5	71.4	1	50.0
	<i>Totale</i>	58	55	94.8	15	34.9
25	Isolato	589	587	99.7	585	99.7
	Associato	181	177	97.8	170	96.0
	<i>Totale</i>	770	764	99.2	755	98.8
26	Isolato	14	12	85.7	11	91.7
	Associato	4	4	100.0	4	100.0
	<i>Totale</i>	18	16	88.9	15	93.8

SDO, scheda di dimissione ospedaliera.

## MATTONE OUTCOME-BYPASS

Tabella 4. Caratteristiche della popolazione arruolata dallo studio Mattone Outcome-BYPASS per tipologia di intervento.

Caratteristiche della popolazione	BPAC associato		BPAC associato	
	N.	%	N.	%
Età (anni) (media ± SD)	71.3 ± 9.2		67.5 ± 9.5	
Età mediana	72.8		68.5	
N. casi	2755	27.0	7436	73.0
Genere (femminile)	888	32.2	1485	20.0
Shock	51	1.9	63	0.9
Stato emodinamico instabile	71	2.6	275	3.7
Diabete in trattamento	726	26.4	2517	33.9
Aritmia ventricolare maligna	221	8.0	201	2.7
Cirrosi	9	0.3	19	0.3
BPCO	281	10.2	744	10.0
Dialisi	27	1.0	55	0.7
Creatinina >2 mg/dl	206	7.5	385	5.2
Disfunzione neurologica	55	2.0	114	1.6
Endocardite attiva	11	0.4	5	0.1
Iperensione polmonare	64	2.3	37	0.5
Tumore	25	0.9	79	1.1
Arteriopatia extracardiaca	584	21.2	1502	20.2
Ictus	117	4.3	237	3.2
Frazione di eiezione				
≥50%	1784	65.2	5497	74.6
30-49%	805	29.4	1692	23.0
<30%	146	5.3	182	2.5
Emergenza	83	3.0	251	3.4
Precedente BPAC	79	2.9	144	2.0
Precedente altro intervento con apertura del pericardio	54	2.0	74	1.0
Angina instabile	349	12.7	2034	27.4
Infarto recente <30 giorni	395	14.3	1795	24.2
Circolazione extracorporea	2619	95.1	5500	74.0
Mortalità (esclusi i persi al follow-up)	175	6.6	146	2.1

BPAC, bypass aortocoronarico; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva.

L'unica variabile che ha presentato una differenza significativa tra le prevalenze ottenute nel database clinico completo e in quello dei dati linkati è risultata lo stato emodinamico instabile per i BPAC isolati (3.7 vs 2.3%).

Nelle 26 strutture analizzate è stata riscontrata una percentuale di perdita al follow-up dell'1.99% negli interventi isolati e del 2.98% negli associati e una mortalità rispettivamente pari a 1.94% e a 6.59%.

La Tabella 5 riporta i tre modelli predittivi per la mortalità a 30 giorni dall'intervento di BPAC isolato ottenuti utilizzando rispettivamente: le variabili derivanti dal solo database clinico (modello BYPASS), le variabili desumibili SDO (modello SDO) e la combinazione del database clinico e quello amministrativo (modello SDO+BYPASS).

Tra le variabili cliniche sono risultate maggiormente legate all'esito in studio la frazione di eiezione e la creatinina (RR: 4.33 e 3.72 nel modello stimato su dati clinici). Tra i fattori rilevati da database amministrativo un peso particolarmente importante nel determinare l'esito è stato giocato dalle nefropatie croniche e dall'infarto (RR: 3.25 e 2.84 nel modello SDO). Frazione di eiezione, creatinina, emergenza e stato emodinamico instabile sono risultati, tra le variabili cliniche, quelle indispensabili da aggiungere al modello SDO per migliorarne la performance.

I tre modelli mostrano una capacità di discriminazione molto elevata con area sotto la curva ROC variabile da un minimo di 0.80 per il modello BYPASS a un massimo di 0.85 per il mo-

dello ottenuto dalla combinazione dei due database. Il modello BYPASS, utilizzando solo 9 variabili, è risultato il più parsimonioso, mentre quello BYPASS+SDO ha richiesto l'impiego di 18 fattori. Mentre la curva ROC risente del numero di variabili inserite nel modello (più è alto tale numero maggiore è il valore della ROC), il BIC è un parametro in grado di fornire indicazioni sulla capacità di adattamento del modello ai dati al netto del numero di osservazioni e del numero di variabili utilizzate nel modello (più è basso, migliore è il modello). Il valore più basso per questo parametro è stato ottenuto per il modello BYPASS+SDO (BIC: 823.14).

Considerando, quindi, entrambi questi parametri il modello migliore è risultato quello ottenuto dalla combinazione dei due database, nel quale alle variabili SDO sono state aggiunte l'emergenza, la frazione di eiezione, creatinina e stato emodinamico instabile desunte dal database clinico.

## CONTROLLO DI QUALITÀ

A differenza degli altri studi di esito, il progetto Mattone Outcome-BYPASS ha coinvolto un numero di Centri limitato rispetto alla realtà nazionale. Le strutture coinvolte sono quelle più motivate a partecipare allo studio e quindi già selezionate in base al livello di motivazione delle stesse. I risultati relativi all'attività di monitoraggio (Tabella 6) rispecchiano questa selezione e sono nel complesso più che soddisfacenti.



**Tabella 5.** Mortalità a 30 giorni dopo intervento di bypass isolato: modello predittivo.

Fattori di rischio	RR grezzi	p	BYPASS		SDO		SDO+BYPASS	
			RR	p	RR	p	RR	p
Genere <sup>a</sup>	1.96	0.000	1.52	0.039	1.77	0.025	1.69	0.046
Età <sup>a</sup>	1.09	0.000	1.07	0.000	1.05	0.000	1.05	0.000
Emergenza	4.10	0.000	2.74	0.001			2.18	0.064
Frazione di eiezione (rif. ≥50%)								
30-49%	2.85	0.000	1.77	0.004			1.69	0.039
≤30%	5.69	0.000	3.72	0.000			2.84	0.027
Creatinina	6.05	0.000	4.33	0.000			2.91	0.001
Angina instabile <sup>a</sup>	2.74	0.000	1.70	0.008				
Aritmia ventricolare maligna <sup>a</sup>	3.28	0.000	1.69	0.129				
Precedente BPAC <sup>a</sup>	3.15	0.003	3.03	0.008				
Infarto recente <30 giorni <sup>a</sup>	2.34	0.000	1.48	0.052				
Stato emodinamico instabile	4.30	0.000					2.44	0.053
BPCO	2.92	0.006			2.14	0.088	2.24	0.071
Infarto recente <30 giorni (ricovero indice)	2.73	0.000			2.84	0.000	2.37	0.004
Infarto recente <30 giorni	2.50	0.000			2.01	0.010	2.15	0.006
Disfunzione del metabolismo lipidico (ricovero indice)	0.40	0.000			0.43	0.004	0.46	0.009
Disfunzione del metabolismo lipidico	0.45	0.320			0.58	0.152	0.65	0.259
Malattie cerebrovascolari	1.59	0.139			1.68	0.119	1.71	0.111
Ipertensione (ricovero indice)	0.53	0.000			0.59	0.013	0.67	0.057
Ipertensione	0.91	0.645			0.68	0.129	0.73	0.23
Angina instabile	0.97	0.817			1.93	0.000	1.91	0.001
Circolazione extracorporea	0.65	0.003			0.52	0.001	0.56	0.005
Nefropatie croniche	3.72	0.000			3.25	0.000	2.26	0.011
Altri interventi sui vasi	0.98	0.964			0.43	0.075	0.40	0.062
					ROC: 0.801	ROC: 0.814	ROC: 0.851	
					HL: 4.32	HL: 10.70	HL: 10.88	
					(p=0.8269)	(p=0.2194)	(p=0.02085)	
					BIC: 1139.85	BIC: 823.23	BIC: 823.14	

BIC, Bayesian information criterion; BPAC, bypass aortocoronarico; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; HL, Hosmer-Lemeshow; RR, rischio relativo; SDO, scheda di dimissione ospedaliera.

<sup>a</sup>stime ottenute su dati clinici per variabili rilevate in entrambi i database.

**Tabella 6.** Risultati del monitoraggio clinico dello studio Mattone Outcome-BYPASS.

Codice struttura	Valutazione complessiva					% Discordanze			
	Compliance	Conoscenza protocollo	Adesione protocollo	Stato documentazione clinica	Accesso cartelle cliniche	Item secchi	Item codificati	Item funzione ventricolare	
								% discordanze	% cambi di categoria
1	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	9	47	20
3	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	5	13	7
4	😊	😊	😊	😊	☆☆	1	1	7	3
5	😊	😊	😊	😊	☆☆★	2	11	29	3
6	😊	😊	😊	😊	☆☆	14	15	27	3
8	😊	😊	😊	😊	☆☆	2	1	3	0
9	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	3	13	0
11	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	3	0	0
12	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	0	3	3
13	😊	😊	😊	😊	☆☆	2	17	38	10
14	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	1	0	0
15	😊	😊	😊	😊	☆☆	25	9	0	0
16	😊	😊	😊	😊	☆☆	6	3	0	0
18	😊	😊	😊	😊	☆☆	1	1	3	0
19	😊	😊	😊	😊	☆☆	12	2	14	0
21	😊	😊	😊	😊	☆☆	7	3	11	3
23	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	11	53	23
24	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	3	7	3
25	😊	😊	😊	😊	☆☆	0	10	50	7
26	😊	😊	😊	😊	☆☆	7	10	6	0

😊 buona; 😊 discreta; 😊 scarsa; 😊 insufficiente.  
 ☆ ☆ agevole; ☆ ☆★ problematico; ☆ ☆★ inadeguato.

## MATTONE OUTCOME-BYPASS

In prima analisi è stata valutata l'efficienza generale della struttura relativamente alla logistica dello studio (valutazione complessiva). Tutte le strutture partecipanti, e monitorate, dichiarano un buon livello motivazionale nella partecipazione allo studio da parte del medico incaricato alla raccolta dati (compliance). Anche la conoscenza del protocollo di studio è buona per quasi tutti i Centri, solamente 3 strutture dichiarano una conoscenza discreta. L'adesione al protocollo è anch'essa soddisfacente: nessuna struttura esprime un'adesione scarsa o insufficiente. Questa buona predisposizione allo studio da parte dei Centri partecipanti viene rispecchiata anche dall'agevole accesso alle cartelle cliniche che in quasi tutti Centri risultano in buono stato di conservazione e di facile leggibilità (stato della documentazione clinica).

Per quanto riguarda le percentuali di errori, ben 9 Centri risultano non aver commesso alcun errore nella compilazione degli item secchi (ovvero quelle variabili non specificamente definite da protocollo in quanto autodefinite – date, luogo di nascita o residenza). Solamente in 3 strutture (codici struttura 6, 15, 19) si rilevano percentuali superiori al 10%.

Gli item codificati, ovvero le variabili, quali le comorbidità, specificamente definite da protocollo, presentano percentuali di errore più elevate ma comunque soddisfacenti (sempre al di sotto del 20%). Per quanto riguarda la variabile funzione ventricolare, le percentuali di errore arrivano fino al 50% nell'analisi del suo valore continuo ma se si analizzano le percentuali di cambi di categoria solamente in due strutture (codici struttura 1 e 23) si ha una percentuale di errore uguale o superiore al 20%.

## BIBLIOGRAFIA

- Agabiti N, Ancona C, Forastiere F, Arcà M, Perucci CA. Evaluating outcomes of hospital care following coronary artery bypass surgery in Rome, Italy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:599-606.
- Agabiti N, Ancona C, Tancioni V, et al. La valutazione degli esiti dell'assistenza ospedaliera in relazione ad infarto acuto del miocardio nel Lazio. *Ann Ig* 2002; 14:211-21.
- Bhatti F, Grayson AD, Grotte G, et al.; North West Quality Improvement Programme in Cardiac Interventions. The logistic EuroSCORE in cardiac surgery: how well does it predict operative risk? *Heart* 2006;92:1817-20.
- Edwards FH, Grover FL, Shroyer AL, Schwartz M, Bero J. The Society of Thoracic Surgeons National Cardiac Surgery Database: current risk assessment. *Ann Thorac Surg* 1997;63:903-8.
- Ferguson TB Jr, Dziuban SW Jr, Edwards FH, et al. The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2000;69:680-91.
- Ferguson TB Jr, Hammill BG, Peterson ED, DeLong ER, Grover FL; STS National Database Committee. A decade of change - risk profiles and outcomes for isolated coronary artery bypass grafting procedures, 1990-1999: a report from the STS National Database Committee and the Duke Clinical Research Institute. *Society of Thoracic Surgeons. Ann Thorac Surg* 2002;73:480-90.
- Geraci JM, Johnson ML, Gordon HS, et al. Mortality after cardiac bypass surgery: prediction from administrative versus clinical data. *Med Care* 2005;43: 149-58.
- Greco D, Seccareccia F, D'Errigo P, et al. Esiti a breve termine di interventi di bypass aortocoronarico nelle cardiocirurgie italiane. *Ital Heart J* 2004;5(Suppl 3): 385-485.
- Hannan EL, Siu AL, Kumar D, Kilburn H Jr, Chassin MR. The decline in coronary artery bypass graft surgery in New York State: the role of surgeon volume. *JAMA* 1995;273:209-13.
- Health Grades. The Third Annual HealthGrades Hospital Quality and Clinical Excellence Study. Lakewood, CO: Health Grades, January 2005.
- Iezzoni LI, Ash AS, Shwartz M, Daley J, Hughes JS, Mackiernan YD. Judging hospitals by severity-adjusted mortality rates: the influence of the severity-adjustment method. *Am J Public Health* 1996;86:1379-87.
- Iezzoni LI. Risk adjustment for measuring health care outcomes. 2nd edition. Ann Arbor, MI: Health Administration Press, 1997.
- Ivanov J, Tu JV, Naylor CD. Ready-made, recalibrated, or remodeled? Issues in the use of risk indexes for assessing mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999;99:2098-104.
- Lilford R, Mohammed MA, Spiegelhalter D, Thomson R. Use and misuse of process and outcome data in managing performance of acute medical care: avoiding institutional stigma. *Lancet* 2004;363:1147-54.
- New Jersey Department of Health and Senior Services. Cardiac surgery in New Jersey 2001. Trenton, NJ: New Jersey Department of Health and Senior Services, November 2004.
- New York State Department of Health. Adult cardiac surgery in New York State 2000-2002. Albany, NY: New York State Department of Health, October 2004.
- Nobilio L, Fortuna D, Vizioli M, et al. Impact of regionalisation of cardiac surgery in Emilia-Romagna, Italy. *J Epidemiol Community Health* 2004;58:97-102.
- Office of Statewide Health Planning and Development. The California report on coronary artery bypass graft surgery, 1999 hospital data. San Francisco, CA: Office of Statewide Health Planning and Development, August 2003.
- Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989;79(6 Pt 2):I3-I12.
- Pennsylvania Health Care Cost Containment Council. Pennsylvania's guide to coronary artery bypass graft surgery 2002. Harrisburg, PA: Pennsylvania Health Care Cost Containment Council, March 2004.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, et al. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19 030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;15: 816-23.
- Roques F, Nashef SA, Michel P, Pinna Pintor P, David M, Baudet E; EuroSCORE Study Group. Does EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000;18:27-30.
- Seccareccia F, Capriani P, Diemoz S, Taioli E, Tosti ME, Greco D; Gruppo di Ricerca Italiano "Progetto BPAC". Indagine trasversale sull'attività dei centri di cardiocirurgia nell'ambito del "Progetto BPAC" (esiti a breve termine di interventi di bypass aortocoronarico nelle cardiocirurgie italiane). *Ital Heart J Suppl* 2003;4:32-8.
- Seccareccia F, D'Errigo P, Perucci CA, et al. Il Progetto BPAC: studio degli esiti a breve termine degli interventi di bypass aortocoronarico nelle cardiocirurgie italiane. Risultati finali. *G Ital Cardiol* 2006;7(Suppl 1):55-47S.
- Seccareccia F, Perucci CA, D'Errigo P, et al.; Research Group of the Italian CABG Outcome Study. The Italian CABG Outcome Study: short-term outcomes in patients with coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:56-64.
- Shroyer AL, Coombs LP, Peterson ED, et



- al.; Society of Thoracic Surgeons. The Society of Thoracic Surgeons: 30-day operative mortality and morbidity risk models. *Ann Thorac Surg* 2003;75: 1856-65.
- Torchiana DF, Meyer GS. Use of administrative data for clinical quality measurement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 129:1223-5.
- Tu JV, Naylor CD. Coronary artery bypass mortality rates in Ontario. A Canadian approach to quality assurance in cardiac surgery. Steering Committee of the Provincial Adult Cardiac Care Network of Ontario. *Circulation* 1996;94: 2429-33.
- Ugolini C, Nobilio L. Risk adjustment for coronary artery bypass graft surgery: an administrative approach versus EuroSCORE. *Int J Qual Health Care* 2004; 16:157-64.

# Conclusioni finali

G Ital Cardiol 2011;12(12 Suppl 1):43S-44S

I quattro studi presentati in questo lavoro, definiti “Sperimentazioni del Progetto Mattoni”, hanno rappresentato parte integrante del “Progetto Mattoni - Misura dell’Outcome” del Ministero della Salute e hanno avuto il compito di rispondere ad importanti quesiti relativi agli studi osservazionali per la valutazione degli esiti. In particolare:

- nelle procedure di *risk adjustment*, dare un contributo al confronto tra le informazioni disponibili da sistemi informativi correnti [schede di dimissione ospedaliera (SDO)] e quelle più specifiche e di maggiore validità clinica raccolte dagli studi clinici;
- valutare l’opportunità di introdurre variabili cliniche aggiuntive nei sistemi informativi correnti, al fine di migliorare le stime di esito attualmente ottenibili in modo routinario;
- valutare l’affidabilità della consecutività dell’arruolamento negli studi clinici e delle procedure di follow-up da sistemi informativi correnti;
- definire il ruolo dei registri di patologia nella validazione delle misure comparative di esito.

Per rispondere a questi quesiti, oltre ad una specifica raccolta di dati clinici, è stata prevista la raccolta e analisi dei dati dei sistemi informativi correnti (in particolare le SDO) durante il periodo di arruolamento della popolazione allo studio, in almeno i 12 mesi precedenti e durante tutto il periodo di follow-up. Questa integrazione si è resa necessaria per controllare la completezza e validità dell’arruolamento nello studio, per assicurare una stima valida di occorrenza degli outcome (end-point) previsti nello studio, soprattutto perché pazienti arruolati nello studio potrebbero, durante il periodo di arruolamento e durante quello di follow-up, avere avuto eventi registrati di accesso a servizi ospedalieri in strutture diverse da quelle partecipanti allo studio o da quelle nelle quali è stato registrato il ricovero indice; per assicurare una più affidabile definizione del profilo di rischio dei pazienti attraverso la codifica di condizioni morbose di tipo cronico, in modo indipendente dall’effettuazione dell’intervento e dall’accertamento dell’esito, rilevate nel corso di ricoveri precedenti al ricovero indice; per ridurre le proporzioni di soggetti persi al follow-up clinico attivo, tenendo conto che un’eventuale eterogeneità tra Centri partecipanti della copertura del follow-up, associata anche a fattori di selezione non controllabili, potrebbe aver introdotto elementi di distorsione dello studio non correggibili in sede di analisi; per consentire un confronto di validità/riproducibilità tra informazioni raccolte ai fini dello studio ed informazioni, per lo stesso evento, registrate e codificate dai sistemi SDO.

I risultati dell’analisi combinata di dati raccolti nelle sperimentazioni e di dati presenti nei flussi informativi hanno fornito delle utili indicazioni su possibili variabili da integrare nei sistemi informativi correnti. L’aggiornamento dei flussi informativi sanitari con variabili cliniche, attualmente non registrate di routine, rappresenta l’unica possibilità di miglioramento

della definizione del profilo di rischio dei pazienti, superando i limiti del sistema di classificazione correntemente in uso che lo rendono inadeguato a identificare i determinanti dell’esito legati alla gravità e severità delle condizioni cliniche del paziente.

Come atteso, le considerazioni che si possono trarre differiscono notevolmente da uno studio all’altro sia in termini di risultati più strettamente legati ad aspetti clinici sia in termini di integrazione delle fonti informative.

La notevole eterogeneità risultante al controllo di qualità dell’**IN-ACS Outcome** suggerisce una variabilità delle strutture per quanto riguarda la partecipazione allo studio, che si riflette nel numero di pazienti arruolati o di completezza nelle schede cliniche esaminate. Tale eterogeneità potrebbe limitare la rappresentatività della casistica esaminata dal momento che per alcuni Centri non è stata analizzata la totalità dell’attività clinica svolta. Anche la variabilità dell’accuratezza nella compilazione della scheda clinica ha limitato la capacità di associare i risultati rilevati nella scheda con la SDO corrispondente. Tuttavia, il controllo di qualità, effettuato internamente dal Centro di Coordinamento dello studio, fornisce la garanzia sull’affidabilità delle informazioni raccolte ed analizzate ed ha permesso di evidenziare la necessità di compilare e trasmettere i dati clinici in maniera completa ed accurata.

Le differenze in termini di mortalità tra i dati regionali ed i dati relativi ai Centri partecipanti indicano, data l’adesione volontaria, una possibile autoselezione delle strutture con le migliori *performance* per quanto riguarda la partecipazione allo studio.

La comparazione dei diversi modelli di regressione logistica suggerisce che la migliore *performance* in termini di capacità predittiva della mortalità dei pazienti trattati per infarto del miocardio, sia con (STEMI) che senza soprasslivellamento del tratto ST (NSTEMI), si ottiene integrando le informazioni registrate di routine nel flusso di dati SDO con informazioni che, pur presenti nella scheda clinica, non sono inserite nei database amministrativi. In particolare è interessante sottolineare la forte associazione tra la pressione arteriosa sistolica <100 mmHg e la frequenza cardiaca >100 b/min con l’evento morte, presenti sia negli infarti STEMI che in quelli NSTEMI, che suggerisce l’opportunità di integrare tali informazioni tra quelle registrate di routine nei sistemi informativi sanitari ospedalieri. Inoltre, negli STEMI risulta rilevante la glicemia  $\geq 140$  mg/dl, rappresentando, quindi, un’ulteriore informazione che potrebbe essere registrata routinariamente nel flusso SDO, anche se andrebbe ulteriormente indagato il peso dei dati relativi alla glicemia risultanti *missing* nello studio.

I risultati relativi alla relazione tra mortalità e dislipidemie o nefropatie per gli infarti STEMI e tra mortalità e dislipidemie o patologie cerebrovascolari per gli infarti NSTEMI sono aderenti con le evidenze presenti in letteratura medico-scientifica.

Lo studio **OSCAR** ha mostrato una certa variabilità nella capacità di partecipazione dei Centri aderenti, sia per quanto riguarda il numero di pazienti arruolati che per l’adesione e co-

## CONCLUSIONI FINALI

noscenza del protocollo. I Centri partecipanti hanno messo a disposizione in maniera efficiente ed agevole la documentazione clinica e la qualità della stessa è risultata complessivamente soddisfacente, sia in termini di completezza che di accuratezza della codifica.

Inoltre, la presenza di un controllo costante sulla qualità dei dati raccolti durante lo studio ha aumentato l'affidabilità delle informazioni analizzate e ha diffuso nei Centri coinvolti la consapevolezza della necessità di completezza ed accuratezza nella raccolta e trasmissione della documentazione clinica.

I tempi mediani di esecuzione delle angioplastiche a partire dall'arrivo in ospedale indicano una buona efficienza delle strutture con emodinamica partecipanti allo studio, mentre la variabilità dei tempi per l'esecuzione della procedura a partire dall'inizio dei sintomi a dal primo contatto medico riflette i differenti assetti organizzativi per la gestione delle emergenze cardiovascolari presenti nelle diverse Regioni.

Il modello che integra i dati SDO con le variabili di gravità clinica ha dimostrato la capacità predittiva maggiore, indicando alcuni dati che potrebbe essere appropriato inserire nella registrazione di routine dei database amministrativi. In particolare per gli infarti STEMI, come nello studio IN-ACS Outcome, è risultata predittiva la pressione arteriosa sistolica <100 mmHg; la classe di Killip >1 è un altro fattore associato alla mortalità dei pazienti STEMI, ma potrebbe essere necessario rivalutare il peso di tale risultato riconsiderando il confronto anche tra le classi di rischio maggiore (2, 3 e 4). Il numero di vasi trattati in una procedura di angioplastica coronarica è associato ad un aumentato rischio di mortalità negli infarti STEMI. Attualmente è previsto che tale informazione sia raccolta nel flusso SDO mediante l'uso combinato di appositi codici di procedura inseriti *ex novo* nella versione 24.0 ICD-9-CM, in uso in Italia; l'introduzione del sistema ICD-10-CM permetterà in futuro la codifica del numero di vasi trattati durante un'angioplastica coronarica mediante l'uso di singoli codici di procedura.

L'integrazione di dati SDO con le variabili raccolte nello studio OSCAR ha aumentato la capacità predittiva anche negli infarti NSTEMI, indicando la frazione di eiezione come una variabile clinica aggiuntiva da registrare di routine nei flussi informativi correnti per il miglioramento delle stime di esito.

L'analisi integrata di dati SDO con i dati clinici non sembra aumentare la capacità dei sistemi informativi sanitari di valutare l'associazione tra comorbidità e mortalità, sia per gli infarti STEMI (ipertensione) che per quelli NSTEMI (diabete, malattie croniche di fegato, pancreas ed intestino).

I Centri partecipanti allo studio **RISC** hanno mostrato una buona accuratezza nella compilazione del registro clinico, con percentuali di appaiamento tra le SDO ed i pazienti registrati sempre molto elevate nelle diverse Regioni. La qualità della codifica, invece, ha mostrato una forte eterogeneità derivante in alcuni casi dall'uso di codici di diagnosi e procedura non appropriati oppure utilizzati in combinazioni mirate a generare DRG maggiormente remunerativi. È molto probabile che nelle Regioni partecipanti siano presenti abitudini alla codifica di diagnosi e procedure relative allo stenting carotideo non corrispondenti a quelle che si potrebbero considerare appropriate tenendo conto esclusivamente degli aspetti clinici.

La partecipazione al progetto in tutte le strutture è stata buona o discreta e, nonostante la scarsa motivazione rilevata degli addetti alla raccolta dati, le percentuali di errore nella codifica si sono mantenute basse; questi risultati indicano che il

monitoraggio esterno sulla qualità effettuato nei diversi Centri è riuscito a mantenere alto il livello di attenzione dei rilevatori sui dati raccolti, spingendo verso una maggiore accuratezza e completezza delle informazioni cliniche.

Le variabili maggiormente correlate agli esiti maggiori peri- e postprocedurali riguardano elementi clinici (tipo di placca, lato della lesione) ed organizzativi/istituzionali (specialità del medico) che potrebbero essere integrati nella registrazione di routine dei flussi informativi ospedalieri, anche se dai risultati a disposizione non è possibile valutare il valore aggiuntivo di tale integrazione rispetto alla capacità predittiva dell'esito dei soli dati SDO.

Le strutture coinvolte nello studio **Mattoni Outcome-BYPASS** hanno mostrato un'ottima aderenza e partecipazione, fornendo la possibilità di esaminare la quasi totalità delle casistiche dei diversi Centri e garantendo sempre una buona qualità della codifica del database amministrativo e nella compilazione del registro clinico. Anche in questo studio, quindi, si rilevano i possibili effetti positivi di un monitoraggio esterno sulla qualità ed accuratezza della documentazione clinica. La bassa mortalità delle strutture partecipanti, sempre tendenzialmente inferiore al valore medio della Regione di appartenenza, suggerisce una maggiore propensione alla partecipazione allo studio per le strutture consapevoli di avere dei risultati ottimali in termini di mortalità dei pazienti sottoposti a bypass aortocoronarico.

Le informazioni contenute nei sistemi informativi ospedalieri, ed in particolare nelle SDO, hanno permesso di verificare la completezza e l'accuratezza dei dati clinici raccolti durante lo studio e di definire meglio il profilo di rischio del paziente, individuando, sia nel ricovero indice che nei ricoveri precedenti, le condizioni morbose, come le nefropatie croniche o l'infarto, maggiormente correlate con l'esito.

Il modello predittivo indica che variabili cliniche come la frazione di eiezione, la creatinina, lo stato emodinamico e la modalità del ricovero in emergenza, rappresentano una possibile informazione da integrare nel flusso SDO al fine di migliorare la definizione dei profili di rischio dei pazienti ricoverati per l'esecuzione di un bypass aortocoronarico.

Infine, relativamente al controllo di qualità, non è da sottovalutare il fatto che, seppure con una serie di limitazioni pratiche, solo raramente negli studi mirati alla valutazione d'esito si è cercato di valutare l'affidabilità dei dati raccolti attraverso l'applicazione di procedure di monitoraggio clinico. Queste procedure hanno seguito le regole che generalmente vengono utilizzate nel monitoraggio dei documenti sorgenti negli studi clinici controllati, per i quali l'attività è già regolamentata e frequentemente utilizzata.

L'obiettivo del monitoraggio clinico, così come era stato pensato e programmato, non poteva essere quello di avere il controllo globale e sistematico della qualità dei dati raccolti e la principale limitazione di questa attività è stata quella di aver potuto analizzare, in ciascuna struttura, un campione di schede non necessariamente rappresentativo dell'intera casistica. D'altra parte, l'indubbio vantaggio di un'attività così onerosa ed innovativa nel settore degli studi di outcome è stato quello di aver esercitato una pressione positiva sugli investigatori, chiamati ad una maggiore attenzione, di aver fornito una descrizione, anche se parziale, della qualità e completezza dei dati trasmessi e di aver coinvolto le strutture sanitarie in un'analisi consapevole delle criticità nel processo di raccolta, codifica e trasmissione dati.

ALLEGATO 1

# Visite di monitoraggio

## 1. INTRODUZIONE E OBIETTIVI

L'obiettivo di questa "standard operating procedure" (SOP) è di delineare le procedure per la conduzione delle visite di monitoraggio a campione presso i Centri Clinici coinvolti negli studi analitici di esito OSCAR - Outcome Survey sui Centri che eseguono Angioplastiche coronariche: Risultati a un anno per valutare la Qualità; RISC - Registro Italiano per lo Stenting Carotideo, e *Mattoni Outcome-BYPASS* - Metodi di Risk Adjustment per la valutazione degli esiti a breve termine di interventi di Bypass aortocoronarico. Più in generale l'obiettivo delle convenzioni di monitoraggio è di assicurare una modalità standardizzata di monitoraggio in ogni specifico progetto. La convenzione descrive in dettaglio come debbano essere raccolti i dati e come si articolino le procedure di monitoraggio.

## 2. RESPONSABILITÀ DEI CRA

I CRA di IMED Srl sono responsabili delle attività di monitoraggio presso i Centri Clinici che dovranno essere condotte secondo quanto definito dalla presente SOP, concordata con i Responsabili Scientifici del programma "Mattoni del SSN - Misura dell'Outcome" Dr.ssa Fulvia Seccareccia (ISS-CNESPS) e Dr. Carlo A. Perucci (ASL RME).

## 3. FREQUENZA DELLE VISITE DI MONITORAGGIO

La frequenza delle visite di monitoraggio a campione è definita, in linea di massima, secondo la seguente modalità: tutti i Centri Clinici partecipanti allo studio saranno visitati durante la fase di arruolamento dei pazienti. Alcuni potranno ricevere una visita di chiusura non prima di 35 giorni dal termine della fase di arruolamento.

## 4. DISPONIBILITÀ DEL PERSONALE COINVOLTO NELLO STUDIO

Affinché l'attività di monitoraggio presso i Centri possa essere condotta in maniera efficace è indispensabile la collaborazione del personale medico coinvolto nel progetto presso ogni Centro Clinico durante la visita di monitoraggio. È pertanto importante che le figure rilevanti ai fini dello studio presso i Centri Clinici siano informate che la loro presenza sarà richiesta, e sarà *indispensabile*, durante le visite di monitoraggio programmate e concordate. L'Investigatore Principale, i Coinvestigatori o altro personale coinvolto nello studio dovranno fornire i documenti e i materiali richiesti per la visita di monitoraggio (sostanzialmente cartelle cliniche dei pazienti oggetto del monitoraggio, tabulati di diagnosi di dimissione e registro di sala operatoria relativi a tutta la durata della fase di arruolamento) nonché essere presenti e disponibili durante le attività del CRA per poter, ove necessario, dare spiegazioni, risolvere *queries*, apportare correzioni, discutere lo stato dello studio ed ogni altro argomento che emergesse durante la visita. Per quanto possibile, i CRA dovranno concordare la disponibilità del personale coinvolto nello studio presso il Centro Clinico prima di effettuare la visita di monitoraggio.

## 5. OBIETTIVO DELLE VISITE DI MONITORAGGIO

Gli obiettivi delle visite di monitoraggio sono i seguenti:

- a) verificare che ogni singolo studio sia condotto in accordo con quanto riportato nel protocollo, nelle leggi e regolamenti vigenti, nelle SOP e nelle indicazioni fornite dall'ISS-CNESPS;
- b) identificare problemi e discutere soluzioni;
- c) verificare che il team dello studio presso il Centro sia quello indicato nei documenti amministrativi e verificare eventuali variazioni;
- d) verificare che il team dello studio presso il Centro conosca protocollo e finalità dello studio e che segua le procedure operative idonee a portarlo a buon fine;
- e) verificare verso i documenti sorgenti (cartelle cliniche, registri/tabulati di dimissione e di sala operatoria) i dati raccolti e considerati confermati di un numero selezionato di schede paziente (campione) stabilito dall'ISS-CNESPS per ciascun Centro Clinico e comunque non superiore a 30;
- f) discutere con gli investigatori lo stato di avanzamento delle attività relative allo studio.

## 6. PROCEDURA DELLE VISITE DI MONITORAGGIO

Le visite presso i Centri vengono condotte, previa autorizzazione delle strutture coinvolte e dell'ISS-CNESPS, secondo un calendario concordato con l'ISS-CNESPS e, per quanto possibile, con i Centri Clinici coinvolti nella ricerca. Le attività di seguito elencate saranno effettuate durante ogni visita di monitoraggio. Ogni attività eseguita verrà documentata nel report di monitoraggio (vedi Allegato 1), a meno di diverso accordo con l'ISS-CNESPS.

### 6.1 Azioni preliminari la visita di monitoraggio

Prima di una visita di monitoraggio è importante che venga fornita al CRA la lista dei pazienti arruolati presso il Centro soggetto a visita e il relativo status, copia dei registri/tabulati di dimissione e di sala operatoria, e stampa della scheda dati elettronica relativa al cam-

## ALLEGATO 1

pione di pazienti oggetto della visita. Qualora non fosse stato possibile condurre le attività preliminari sopra descritte prima della visita di monitoraggio, il CRA dovrà tentare di eseguirle nel corso della visita presso il Centro coadiuvato dagli investigatori. L'impossibilità di ottenere la documentazione citata dovrà essere documentata nel report di monitoraggio.

### 6.2 Patient action

L'attività relativa ai pazienti in studio sarà condotta in riferimento a quanto segue:

- a) numero totale dei pazienti arruolati,
- b) numero totale di schede incomplete,
- c) completezza anagrafica,
- d) completezza dei fattori di rischio.

Ogni paziente è identificato da un numero progressivo per Centro, dalle iniziali del nome e del cognome, dalla data di nascita e dal numero di cartella clinica.

### 6.3 Consenso al trattamento dei dati personali

Tutte le attività previste dalla normativa vigente relativamente al trattamento dei dati personali e le eventuali comunicazioni al Garante per la Privacy sono messe in atto dall'ISS-CNESPS e non sono oggetto dell'azione di monitoraggio.

### 6.4 Revisione dei dati e Source Document Verification (SDV)

Il CRA dovrà revisionare le schede paziente fornite dall'ISS-CNESPS e provvedere al SDV come descritto nella sezione 7.

### 6.5 Aderenza al protocollo

Il CRA dovrà verificare che lo studio sia condotto presso ciascun Centro Clinico in accordo con il protocollo. Ogni deviazione dovrà essere documentata nel report di monitoraggio.

### 6.6 Investigator Site File

Un *Investigator Site File* sarà allestito presso l'ISS-CNESPS dal Coordinatore dello studio e dal Project Manager IMED, e qui conservato. Tale file conterrà i documenti autorizzativi delle attività previste dall'ISS-CNESPS presso i Centri, i registri/tabulati di dimissione e di sala operatoria relativi al periodo di studio, i report di monitoraggio, la corrispondenza da e verso i Centri. Non è prevista l'istituzione di un *Center File* presso il Centro Clinico.

## 7. REVISIONE DEI DATI E SOURCE DOCUMENT VERIFICATION

### 7.1 Revisione delle schede dati

Per ognuna delle schede dati paziente nell'elenco di quelle da verificare dovrebbe essere seguita la seguente procedura:

- a) i dati riportati sulla scheda devono essere verificati per completezza, accuratezza, leggibilità e consistenza. Il *source document verification* deve essere eseguito come descritto nelle sezioni successive. Ogni discrepanza, correzione, dato mancante o chiarimento necessario saranno portati all'attenzione dello staff dello studio dal CRA. Si utilizzeranno dei moduli di *query* o per note di monitoraggio (vedi Allegati 2 e 3) per la descrizione dei problemi riscontrati e delle azioni correttive messe in opera. Ogni problema riscontrato necessita di una diversa *query* o nota di monitoraggio. Qualora le azioni correttive relative alle *query* o note di monitoraggio non potessero essere fatte durante la visita, esse dovranno essere lasciate allo staff dello studio del Centro che provvederà a compilarle una volta intraprese le azioni correttive. Una fotocopia di tali documenti dovrà essere conservata dal CRA;
- b) le schede dati e le *query* o note di monitoraggio saranno visionate dal CRA insieme allo staff dello studio durante la visita. Lo staff dello studio deve essere presente durante la visita di monitoraggio per fornire le eventuali spiegazioni, riferimenti e correzioni. Se questo non fosse possibile, lo staff dello studio deve assicurare che le eventuali spiegazioni, riferimenti e correzioni siano fornite al CRA via fax in un tempo immediatamente successivo alla visita facendo riferimento alle *query* o note di monitoraggio. Il CRA deve verificare che tutte le istanze sollevate nella *query* o nota di monitoraggio siano state risolte;
- c) l'attività dei CRA si limita alla verifica dei dati riportati sulle schede paziente del campione di pazienti da controllare in ciascun Centro, come stabilito con l'ISS-CNESPS. Tali schede riportano i dati relativi a ciascun paziente in possesso dell'ISS-CNESPS in formato elettronico. In nessun caso il CRA ha il compito di reperire e raccogliere i dati relativi a tutti i pazienti arruolabili nell'arco di tempo delineato dai protocolli dei singoli studi. Tale attività è di esclusiva competenza dell'ISS-CNESPS e dei Centri Clinici e viene adempiuta attraverso l'invio in ISS dei dati su supporto cartaceo, elettronico o per mezzo di una scheda di raccolta dati in elettronico *web-based*. È compito del Project Leader di ogni singolo studio e del Data Manager in ISS operare sui dati entrati dai Centri un primo controllo di completezza e consistenza, predisporre ed adottare le misure necessarie al completamento del database.

### 7.2 Source Document Verification (SDV)

Il SDV è la verifica crociata dei dati presenti nel database elettronico dell'ISS-CNESPS con i documenti sorgenti (sempre relativamente al campione di pazienti selezionato) al fine di confermare la completezza ed accuratezza della trascrizione e per verificare che ogni informazione rilevante sia stata raccolta. Per gli eventuali dati per i quali la scheda paziente rappresenti anche il documento sorgente il SDV non verrà effettuato.

I documenti sorgenti sono le cartelle cliniche dei pazienti (cartacee o elettroniche), i registri o i tabulati di diagnosi di dimissione forniti dalla Direzione Sanitaria del Centro e gli eventuali registri di sala operatoria. Tali documenti devono essere forniti al CRA prima o durante la visita di monitoraggio.

## VISITE DI MONITORAGGIO

L'attività di SDV deve sempre essere svolta avendo accesso diretto ai documenti sorgenti. Qualunque discrepanza, inaccuratezza o mancanza deve essere segnalata attraverso un modulo per le *queries* o per le note di monitoraggio, discussa con gli investigatori e, se possibile, risolta. Tali azioni devono anche essere descritte nel report di monitoraggio.

### 8. REPORT DELLA VISITA DI MONITORAGGIO

Entro 15 giorni dalla visita di monitoraggio il CRA compila un report della visita di monitoraggio che documenta tutte le azioni svolte, le eventuali problematiche riscontrate e gli argomenti discussi. Un template di tale documento è proposto in Allegato 1. Il report della visita di monitoraggio include le seguenti sezioni:

- a) status dei Centri,
- b) revisione dei dati e SDV, con eventuali note o *query*,
- c) raccolta e verifica, ove possibile, dei dati di follow-up,
- d) riscontri e conclusioni.

Il report della visita di monitoraggio, consegnato al Coordinatore dello studio, sarà poi conservato nell'*Investigator Site File* presso l'ISS-CNESPS.

### 9. CONTATTI TELEFONICI/FILE NOTES

Ogni contatto telefonico fatto con i Centri ove vengano affrontati o discussi argomenti relativi allo studio deve essere documentato mediante un *contact report* da consegnare al Coordinatore dello studio e conservare nell'*Investigator Site File* presso l'ISS-CNESPS. Non è necessario redigere un *contact report* nel caso di telefonate tese unicamente a fissare un appuntamento per una visita di monitoraggio.

ALLEGATO 2

# Modello OSCAR

Centro No.	
Data Visita	

## Monitoring Visit Report

DELEGATO ISS-CNESPS	
REFERENTE OSCAR DEL CENTRO	

### Status del Centro

Data di inizio degli arruolamenti  
Data di fine degli arruolamenti  
N. totale dei pazienti arruolati  
N. schede incomplete  
Completezza anagrafica  
Completezza dati STEMI  
Completezza dati NSTEMI  
Completezza per lesioni

### Compliance del Centro ed adesione al protocollo dello studio

Commento:  
Grado di compliance del Centro allo studio:  
Buona       Discreta       Scarsa       Insufficiente

Conoscenza ed adesione al protocollo:  
Buona       Discreta       Scarsa       Insufficiente

Accesso alle cartelle cliniche:  
Agevole       Problematico       Inadeguato

Stato della documentazione clinica relativa ai pazienti:  
Buona       Discreta       Scarsa       Insufficiente

### Source Data Verification

Commento:

N. schede STEMI: |\_\_|\_\_|

N. schede NSTEMI: |\_\_|\_\_|

MODELLO OSCAR

**Source Data Verification: Variabili significative**

**Fattori di rischio del paziente**

Verificare che le informazioni relative ai fattori di rischio del paziente siano state raccolte prima della procedura e che corrispondano alle definizioni di seguito riportate.

**Definizioni**

• Shock	Ipotensione acuta (pressione arteriosa sistolica <90 mmHg)
• Rianimazione per arresto cardiaco	Rianimazione/coma prima della procedura
• Insufficienza renale	La creatinina preprocedura è >2 mg/dl
• Frazione di eiezione	Valore della frazione di eiezione rilevato <i>nel tempo più vicino</i> possibile alla procedura (vale solo per gli infarti NSTEMI)
• Scompenso cardiaco in atto	Dispnea a riposo
• Troponina	Valore maggiore dei limiti superiori della norma (vale solo per gli infarti NSTEMI)
• Stato alla dimissione	Vivo o morto

Riepilogo dati discordanti sui verificati: Rispetto al campione di pazienti monitorati, quanti dati discordanti o erroneamente notificati sono stati riscontrati durante il lavoro di SDV?

Campo	N. dati discordanti		% dati discordanti	
	STEMI	NSTEMI	STEMI	NSTEMI

Data di nascita  
 Sesso  
 Comune di nascita  
 Comune di residenza  
 Codice fiscale  
 Data seduta  
 Progressivo SDO  
 Shock  
 Rianimazione per arresto cardiaco  
 Insufficienza renale  
 Frazione di eiezione  
 Scompenso cardiaco  
 Troponina positiva  
 Stato alla dimissione

**Commenti:**

**GENERALE**

**ITEM SECCHI (tutte le schede)**

Centro	Monitor	Errori totali	N. schede verificate	% Errori

**VALUTAZIONE COMPLESSIVA (tutte le schede)**

Centro	Monitor	Compliance allo studio	Organizzazione interna

ALLEGATO 2

**STEMI**

**ITEM CODIFICATI (solo schede STEMI)**

Centro	Monitor	Errori totali	N. schede verificate	% Errori

**NSTEMI**

**ITEM CODIFICATI (solo schede NSTEMI)**

Centro	Monitor	Errori totali	N. schede verificate	% Errori

**FRAZIONE DI EIEZIONE (solo schede NSTEMI)**

Centro	Monitor	N. schede verificate	Errori totali	% Errori
Centro	Monitor	N. schede verificate	N. cambi categoria	

**TROPONINA (solo schede NSTEMI)**

Centro	Monitor	N. schede verificate	Errori totali	% Errori

*Legenda:*

- Item secchi: data di nascita, sesso, comune di nascita, comune di residenza, codice fiscale, data seduta, progressivo SDO, stato alla dimissione.
- Item codificati: shock, rianimazione per arresto cardiaco, insufficienza renale, frazione di eiezione, scompenso cardiaco, troponina positiva (?).
- Frazione di eiezione: (?).
- Troponina: (?).
- Valutazione complessiva: buona, scarsa, insufficiente.

**AZIONI**

A seguito della visita di monitoraggio sono state concordate azioni di follow-up sui dati?     Sì     No

Se Sì, commenta:

\_\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Firma del Monitor

\_\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Firma del Supervisore

ALLEGATO 3

# Modello RISC

Centro No.	
Data Visita	

## Monitoring Visit Report

DELEGATO ISS-CNESPS	
REFERENTE RISC DEL CENTRO	

### Status del Centro

Data di inizio degli arruolamenti  
Data di fine degli arruolamenti  
N. totale dei pazienti arruolati  
N. schede incomplete  
Completezza anagrafica  
Completezza dati rischio ed anamnesi  
Completezza dati neurologici  
Completezza dati diagnostica vascolare

### Compliance del Centro ed adesione al protocollo dello studio

Commento:  
Grado di compliance del Centro allo studio:  
Buona       Discreta       Scarsa       Insufficiente

Conoscenza ed adesione al protocollo:  
Buona       Discreta       Scarsa       Insufficiente

Accesso alle cartelle cliniche:  
Agevole       Problematico       Inadeguato

Stato della documentazione clinica relativa ai pazienti:  
Buona       Discreta       Scarsa       Insufficiente

### Source Data Verification

Commento:

--

ALLEGATO 3

<b>Source Data Verification: Variabili significative</b>	
<b>Fattori di rischio del paziente</b>	
Verificare che le informazioni relative ai fattori di rischio del paziente siano state raccolte prima della procedura e che corrispondano alle definizioni di seguito riportate.	
<b>Definizioni</b>	
• Iperteso	Paziente con pressione arteriosa sistolica >140 mmHg e diastolica >90 mmHg, oppure con valori pressori normali, ma trattato con farmaci antipertensivi
• Diabetico	Paziente che presenta, in almeno 2 misurazioni nella settimana, glicemia a digiuno $\geq$ 126 mg/dl, oppure è trattato con insulina o ipoglicemizzanti orali, oppure presenta storia clinica di diabete
• Dislipidemico	Paziente che presenta colesterolemia totale >200 mg/dl e/o valori di trigliceridemia >250 mg/dl, oppure è in trattamento con ipolipemizzanti
• Angina	Paziente che presenta sindrome clinica con dolore precordiale a carattere compressivo e costrittivo, precipitata da sforzo ed alleviata da riposo o assunzione di nitroglicerina sublinguale
• Infarto miocardico	Necrosi ischemica cardiaca documentata con esami strumentali (ECG, ecocardiogramma, ecc.)
• Cardiopatia embolica	Patologie cardiache con trombosi endocavitaria causa di infarto embolico (cardiomiopatia dilatativa, mixoma atriale, disturbi del ritmo) documentate strumentalmente
• Deficit neurologico:	
Amaurosi	Deficit totale o parziale di campo visivo di durata variabile
TIA	Improvvisa comparsa di segni e sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile a insufficiente apporto ematico, di durata <24h
RIND	Improvvisa comparsa di segni e sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile a insufficiente apporto ematico, reversibile entro un tempo compreso tra 1 e 3 settimane senza evidenti segni di ischemia all'esame TAC o RMN
• Ictus	
Minore	Improvvisa comparsa di segni e sintomi riferibili a deficit focale cerebrale di durata >24h con esiti di minima o nessuna compromissione dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana, con esiti di ischemia all'esame TAC o RMN
Maggiore	Improvvisa comparsa di segni e sintomi riferibili a deficit focale e/o globale (coma) delle funzioni cerebrali di durata >24h o ad esito infausto, con compromissione dell'autonomia nelle attività della vita quotidiana, non attribuibile ad altra causa se non a vasculopatia cerebrale con esiti di ischemia all'esame TAC o RMN
• Protezione cerebrale	Si/no
Tipo	Filtro distale Occlusione prossimale Occlusione distale Inversione di flusso
• Pre-dilatazione	Si/no
• Pre-dilatazione_Before/After	Prima BPD/Dopo BPD
• Post-dilatazione	Si/no
• Stent	Si/no

**MODELLO RISC**

Riepilogo dati discordanti sui verificati: Rispetto al campione di pazienti monitorati, quanti dati discordanti o erroneamente notificati sono stati riscontrati durante il lavoro di SDV?

Campo	N. dati discordanti	% dati discordanti
Data di nascita		
Sesso		
Comune di nascita		
Comune di residenza		
Codice fiscale		
Data procedura		
Numero cartella clinica		
Iperteso		
Diabetico		
Dislipidemico		
Angina		
Infarto miocardico		
Cardiopatia embolica		
Deficit neurologico in emisfero destro		
Amaurosi		
TIA/RIND		
Ictus		
Deficit neurologico in emisfero sinistro		
Amaurosi		
TIA/RIND		
Ictus		
Protezione cerebrale		
Tipo		
Pre-dilatazione		
Pre-dilatazione_Before/After		
Post-dilatazione		
Stent		
Stato alla dimissione		

**Commenti:**

**ITEM CODIFICATI**

Centro	Monitor	Errori totali	N. schede verificate	% Errori

**ITEM SECCHI**

Centro	Monitor	Errori totali	N. schede verificate	% Errori

**VALUTAZIONE COMPLESSIVA**

Centro	Monitor	Compliance allo studio	Organizzazione interna

ALLEGATO 3

*Legenda:*

- Item secchi: data di nascita, sesso, comune di nascita, comune di residenza, codice fiscale, data procedura, numero cartella clinica.
- Item codificati: iperteso, diabetico, dislipidemico, angina, infarto miocardico, cardiopatia embolica, deficit neurologico in emisfero destro (amaurosi, TIA, RIND, ictus), deficit neurologico in emisfero sinistro (amaurosi, TIA, RIND, ictus), protezione cerebrale, tipo di protezione cerebrale, pre-dilatazione, pre-dilatazione\_Before/After, post-dilatazione, stent, stato alla dimissione.
- Valutazione complessiva: buona, scarsa, insufficiente.

**AZIONI**

A seguito della visita di monitoraggio sono state concordate azioni di follow-up sui dati?     Sì                     No

Se Sì, commenta:

\_\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Firma del Monitor

\_\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Firma del Supervisore

ALLEGATO 4

# Modello BPAC-2

Centro No.	
Data Visita	

## Monitoring Visit Report

DELEGATO ISS-CNESPS	
REFERENTE BPAC-2 DEL CENTRO	

<b>Status del Centro</b>
Data di inizio degli arruolamenti Data di fine degli arruolamenti N. totale dei pazienti arruolati N. schede incomplete Completezza anagrafica Completezza fattori di rischio
<b>Compliance del Centro ed adesione al protocollo dello studio</b>
Commento: Grado di compliance del Centro allo studio: Buona <input type="checkbox"/> Discreta <input type="checkbox"/> Scarsa <input type="checkbox"/> Insufficiente <input type="checkbox"/>  Conoscenza ed adesione al protocollo: Buona <input type="checkbox"/> Discreta <input type="checkbox"/> Scarsa <input type="checkbox"/> Insufficiente <input type="checkbox"/>  Accesso alle cartelle cliniche: Agevole <input type="checkbox"/> Problematico <input type="checkbox"/> Inadeguato <input type="checkbox"/>  Stato della documentazione clinica relativa ai pazienti: Buona <input type="checkbox"/> Discreta <input type="checkbox"/> Scarsa <input type="checkbox"/> Insufficiente <input type="checkbox"/>

<b>Source Data Verification</b>
Commento:

ALLEGATO 4

Source Data Verification: Variabili significative		
<b>Fattori di rischio del paziente</b>		
Verificare che le informazioni relative ai fattori di rischio del paziente siano state raccolte prima della procedura e che corrispondano alle definizioni di seguito riportate.		
<b>Definizioni</b>		
• Shock	Ipotensione acuta (pressione arteriosa sistolica <80 mmHg con indice cardiaco <1.8 in trattamento)	
• Stato emodinamico instabile	Il paziente richiede supporto farmacologico o meccanico (contropulsatore aortico) per mantenere la pressione o il flusso sanguigno	
• Emergenza	Intervento indilazionabile: il paziente deve essere trattato chirurgicamente immediatamente	
• Frazione di eiezione	Valore della frazione di eiezione rilevato all'ecocardiografia nel tempo più vicino possibile alla procedura <i>(porre particolare attenzione alla metodologia di rilevazione)</i>	
• Angina instabile	Valore della frazione di eiezione rilevato all'ecocardiografia nel tempo più vicino possibile alla procedura	
• Infarto recente	<30 giorni <i>(Nel caso sia presente un infarto recente indicare il numero di giorni trascorsi tra la data dell'infarto e quella dell'intervento)</i>	
• Insufficienza renale, creatinina	La creatinina preoperatoria è >2 mg/dl	
• Insufficienza renale, dialisi	Il paziente è sotto emodialisi o dialisi peritoneale cronica	
• Diabete in trattamento	Il paziente riceve ipoglicemizzanti orali o insulina	
• Malattia polmonare cronica ostruttiva	Il paziente richiede terapia cronica con broncodilatatori o farmaci steroidei; oppure ha un volume espiratorio forzato in 1 s <75% del valore atteso o <1.25 litri	
• Modalità di dimissione	Come riportato su SDO	
Riepilogo dati discordanti sui verificati: Rispetto al campione di pazienti monitorati, quanti dati discordanti o erroneamente notificati sono stati riscontrati durante il lavoro di SDV?		
Campo	N. dati discordanti	% dati discordanti
Numero nosologico		
Data di nascita		
Iniziali cognome/nome		
Genere		
Comune di nascita		
Comune di residenza		
Data ricovero		
Data intervento		
Data dimissione		
Shock		
Stato emodinamico instabile		
Emergenza		
Frazione di eiezione		
Angina instabile		
Infarto recente		
Insufficienza renale, creatinina		
Insufficienza renale, dialisi		
Diabete in trattamento		
Malattia polmonare cronica ostruttiva		
Modalità di dimissione		

**MODELLO BPAC-2**

**Commenti:**

**ITEM CODIFICATI**

Centro	Monitor	Errori totali	N. schede verificate	% Errori

**ITEM SECCHI**

Centro	Monitor	Errori totali	N. schede verificate	% Errori

**FUNZIONE VENTRICOLARE**

Centro	Monitor	N. schede verificate	Errori totali	% Errori
Centro	Monitor	N. schede verificate	N. cambi categoria	

*Legenda:*

- Item secchi: numero nosologico, data di nascita, iniziali nome e cognome, sesso, comune di nascita, comune di residenza, data ricovero, data intervento, data dimissione.
- Item codificati: shock, stato emodinamico instabile, emergenza, frazione di eiezione, angina instabile, infarto recente, insufficienza renale creatinina, insufficienza renale dialisi, diabete in trattamento, malattia polmonare cronica ostruttiva, modalità di dimissione.
- Funzione ventricolare: vengono considerate tre categorie: 1) frazione di eiezione <30%; 2) frazione di eiezione compresa tra 30% e 49%; 3) frazione di eiezione ≥50%. Il criterio per definire la qualità di questo tipo di informazione si è basato sulla percentuale di codifiche errate che hanno determinato cambi di categoria.

**AZIONI**

A seguito della visita di monitoraggio sono state concordate azioni di follow-up sui dati?       Sì       No

Se Sì, commenta:

\_\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Firma del Monitor

\_\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Firma del Supervisore

ALLEGATO 5

## *Data clarification form*

NOTE TO FILE				
Soggetto	Visita	Commenti del Monitor		
QUERIES				
Soggetto	Visita	N. modulo	N. campo	Clarification
REDATTO DA:				
Nome del Monitor:				Data:
Firma del Monitor:				
VISIONATO DA:				
Nome dell'incaricato:				Data:
Firma dell'incaricato:				
Commenti:				