

EDITORIALE

LIFE TIME RISK PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI. UN NUOVO CONCETTO EPIDEMIOLOGICO CHE DERIVA DA LUNGHISSIMI FOLLOW-UP

ALESSANDRO MENOTTI

Associazione per la Ricerca Cardiologica, Roma

Con l'allungarsi della durata di follow-up, molti studi epidemiologici sulle malattie cardiovascolari si sono trovati ad analizzare dati che riguardano l'intera durata di vita (o quasi) di singoli individui e di interi campioni di popolazione.

Uno di questi studi - il Seven Countries of Cardiovascular Diseases - ha dato un certo rilievo ad analisi riguardanti la mortalità per tutte le cause e la sopravvivenza a 40 anni di follow-up, con i sopravvissuti di età compresa tra 80 e 99 anni (1-4).

Altri studi, come quello di Framingham ed altri condotti negli Stati Uniti, hanno posto invece molta enfasi sul cosiddetto *Life Time Risk* (LTR) e cioè il rischio residuo per la durata della vita, usualmente riferito alla cardiopatia coronarica o alle malattie cardiovascolari in generale (5-11).

Infatti, disponendo di dati adeguati si può proiettare il rischio di un evento fino all'estrema sopravvivenza e cioè fino alla

morte. Il LTR è definito, in alcuni testi di statistica, anche come incidenza cumulativa aggiustata per i rischi in competizione. Quest'ultimo aspetto è forse quello più interessante e rappresenta il contributo di un potenziale evento, diverso da quello di interesse, che è tanto più pesante (rischioso) quanto più il soggetto sopravvive senza che si sia verificato l'evento primario. Per eseguire queste stime esistono procedure più o meno raffinate che vengono proposte in alternativa al rischio stimato dalle *life-tables* (tipo Kaplan-Meier), che vengono considerate irrealistiche perché tendono a sovrastimare il rischio reale. Il motivo di questa sovrastima deriva dall'errata assunzione che le probabilità di un evento al tempo T, per una causa diversa da quella in studio, siano pari a zero.

In particolare, le probabilità cumulative (*cumulative incidence*) di un evento secondo la tecnica di Kaplan Meier sono date da 1 meno le probabilità di sopravvivenza. Invece, l'incidenza cumulativa di un evento, stimata tenendo conto degli eventi in competizione, è la probabilità di sviluppare l'evento ad un certo tempo e di non

Indirizzo per la corrispondenza

Alessandro Menotti

Associazione per la Ricerca Cardiologica

Roma

E-mail: menottia@tin.it

aver sviluppato l'evento in competizione a quel certo tempo. Le probabilità di sopravvivenza all'evento di interesse, ad un certo tempo, è data da 1 meno l'incidenza cumulativa. Ciò si verifica se il soggetto non ha sviluppato l'evento di interesse né quello in competizione, oppure se il soggetto ha sviluppato l'evento in competizione prima di aver avuto l'evento di interesse.

Incidentalmente, tali procedure sono state inizialmente applicate a patologie diverse da quelle cardiovascolari, che hanno rappresentato la base per lo sviluppo metodologico di questa tecnica statistica (12-17). Il concetto di rischio in competizione può essere semplificato e semplificato con una storia banale. Un signore abita a 30 km dal mare e appena arriva la stagione calda decide una domenica di andare a fare un bagno. Ha di fronte a sé il rischio di avere un incidente stradale lungo il percorso da casa alla spiaggia, e quello di annegare mentre nuota. Se ha l'incidente stradale e rimane bloccato, il suo rischio di annegare si annulla; ma se arriva sano alla spiaggia il suo rischio di annegare è notevolmente aumentato. Si tratta, in altre parole, della competizione tra due tipi di eventi per "catturare" il soggetto esposto al rischio di entrambi.

Per dare un esempio sull'esito numerico derivante da diverse procedure, vengono riferiti alcuni dati non pubblicati di uno studio personale (18), in cui 1.712 soggetti di età iniziale 40-59 sono stati seguiti per 45 anni per la mortalità e la cause di morte e quindi proiettati fino ad età comprese tra 85 fino a 104 anni, con una sopravvivenza di circa il 9%. La stima del rischio di mortalità per malattie cardiovascolari secondo la tecnica di Kaplan Meier era di 0,678, mentre l'incidenza cumulativa, adottando come rischi in competizione quelli di mortalità per tumore e separatamente per ogni altra causa di morte, era di 0,419.

Le tecniche impiegate dagli studi sopra citati per stimare il LTR sono molto più raffinate e complesse di quella più semplice spesso chiamata "*cumulative incidence*" e si basano su software dedicati che hanno la caratteristica di usare l'età di sopravvivenza quale scala temporale, di combinare le informazioni di soggetti che iniziano il periodo di osservazione ad età diverse e di tenere conto di diverse durate di follow-up (15, 19).

I vari rapporti provenienti dagli Stati Uniti, riguardano studi locali o gruppi di studi combinati insieme. Viene posta una grande enfasi sul fatto che l'incidenza cumulativa per cardiopatia coronarica per tutta la durata residua della vita assume valori di rilievo, come p.e. in una delle analisi sullo Studio di Framingham, dove il LTR a partire da 40 anni era del 48,6 % per gli uomini e del 31,7 % per le donne. A partire da 70 anni il LTR era più basso a causa di rischi in competizione tipici dell'età avanzata (6).

In un'altra analisi, sempre sui dati di Framingham, il rischio per malattie cardiovascolari a partire da 50 anni di età e proiettato fino a 95 anni era del 51,7 % per gli uomini e del 39,2 % per le donne (8).

Vari articoli dedicati al LTR per cardiopatia coronarica o malattie cardiovascolari hanno eseguito stime del LTR in funzione di alcuni tradizionali fattori di rischio. I reperti sono risultati simili a quelli osservati per follow-up più brevi, ma stranamente la metodologia adottata ricorda quella degli anni 1960-1970, quando si parlava di "presenza" o "assenza" dei fattori in questione, sulla base di tagli dicotomici arbitrari dei fattori stessi e ignorando la continuità dell'incremento del rischio per valori crescenti dei fattori (8, 9, 11).

Uno studio ha stimato che il LTR per ipertensione arteriosa è del 90%, suggerendo che il problema dell'ipertensione

arteriosa non finisce mai e va riconsiderato perché sembra che si tratti di un evento quasi inevitabile nel corso di una vita sufficientemente lunga (7).

Curiosamente, un articolo che parla di LTR è dedicato al contributo della pressione e delle sue variazioni nel condizionare il LTR per varie malattie cardiovascolari, documentando un incremento del rischio per aumenti della pressione nel corso del tempo e una riduzione per situazioni stabili o per cali della pressione (10). È un argomento che era di moda prima degli anni 1990 (20-26) ma che poi venne messo nel dimenticatoio e considerato irrilevante quando cominciarono a spuntare i risultati dei numerosi trial con farmaci anti-ipertensivi. Sulla base di questi ultimi risultati sembra - come è abbastanza logico - che quello che conta sia la riduzione della pressione arteriosa indipendentemente dall'uso di farmaci.

I risultati disponibili sull'uso del LTR sono importanti ed aprono nuove prospettive per interpretare i reperti epidemiologici con lunghe durate di follow-up. Peraltro vanno considerati due aspetti.

In nessuna occasione la proiezione di tale stima è arrivata al completo esaurimento della popolazione in studio e, nella migliore delle ipotesi, ci si ferma a 95 anni, un'età peraltro notevole oltre la quale pochi sopravvivono. In alcune analisi tali proiezioni si sono fermate molto prima e in due degli articoli citati arrivano a 70 o 80 anni, cosa che contraddice il concetto di "life-time" (10, 11).

Un altro aspetto consiste nell'affermazione che queste proiezioni siano di grande rilevanza clinica perché fino ad ora gli strumenti di stima del rischio si fermavano al massimo a 10 anni con la stima del rischio relativo, mentre con il LTR si passa alla stima del rischio assoluto per tutta la vita. (riquadro editoriale denominato Cli-

nical Perspective in (8)). Ciò rappresenterebbe un importante strumento di convinzione per meglio motivare l'adozione di misure preventive.

Questa idea contraddice le affermazioni che venivano fatte negli anni 1990, quando si diceva che le stime del rischio dovevano essere proiettate a breve distanza di tempo, perché le proiezioni a lungo termine non avrebbero attirato sufficientemente l'attenzione né del soggetto a rischio né del medico che tenta di proporre misure preventive. Per esempio, chiare affermazioni di questo tipo sono riportate nelle linee guida sulla prevenzione prodotte in Nuova Zelanda (26, 27).

In effetti, se la proiezione del rischio viene eseguita per tutto l'arco rimanente della vita, è chiaro che ci penseranno "i rischi in competizione" a prendere in parte il posto della patologia considerata.

Complessivamente questo nuovo approccio di stima del rischio è di interesse perché proietta il rischio fino al termine del ciclo vitale. Si tratta di un approccio molto criticato da coloro che lo definiscono "circular epidemiology" e lo considerano senza utilità e dovuto a mancanza di idee (28).

In effetti seguire una persona o una popolazione fino alla morte non è un processo circolare, ma lineare, e può aiutarci a comprendere i motivi della maggiore o minore sopravvivenza. In particolare, la componente di maggiore rilevanza nello studio del LTR è probabilmente legato all'aggiustamento per i rischi in competizione. D'altra parte nello studio di proiezioni a lunghissimo termine, e cioè fino all'esaurimento dell'arco vitale, sarebbe forse più importante stimare la speranza di vita come tale, indipendentemente dalle patologia che la concluderà, e puntare sui fattori di rischio - qualsiasi essi siano - che condizionano la durata della vita stessa.

Bibliografia

- Panagiotakos DB, Chrysohoou C, Pitsavos C, Menotti A, Dontas A, Skoumas J, Stefanadis C, Toutouzas P. Forty-years (1961-2001) of all-cause and coronary heart disease mortality and its determinants: the Corfu cohort from the Seven Countries Study. *Int J Cardiol.* 2003; 90: 73-79.
- Moschandreas J, Kafatos A, Aravanis C, Dontas A, Menotti A, Kromhout D. Long-term predictors of survival for the Seven Countries Study cohort from Crete: From 1960 to 2000. *Int J Cardiol.* 2005; 100: 85-91.
- Menotti A, Lanti M, Maiani G, Kromhout D. Determinants of longevity and all-cause mortality among middle-aged men. Role of 48 risk factors in a 40-year follow-up of Italian Rural Areas in the Seven Countries Study. *Aging Clin Exp Res.* 2006; 18: 394-406. IR.
- Puddu PE, Menotti A, Tolonen H, Nedeljkovic S, Kafatos AG. Determinants of 40-year all-cause mortality in the European cohorts of the Seven Countries Study. *Eur J Epidemiol* Pub online. 29 June 2011.
- Fraser GB, Lindsted KD, Beeson WI. Effect of risk factor values on lifetime risk and age at first coronary event: the Adventist Health Study. *Am J Epidemiol.* 1995; 142: 746-758.
- Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet.* 1999; 353: 89-92.
- Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Lifetime risk of developing hypertension in middle-aged women and men. The Framingham Heart Study. *JAMA.* 2003; 287: 1003-1010.
- Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, Wolf PA, Levy D. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation.* 2006; 113: 791-798.
- Lloyd-Jones DM, Dyer A, Wang R, Daviglius ML, Greenland P. Risk factor burden in middle age and lifetime risk for cardiovascular and non-cardiovascular death (Chicago Heart Association Detection Project in Industry) *Am J Cardiol.* 2007; 99: 535-540.
- Allen N, Berry JD, Ning H, Van Horn L, Dyer A, Lloyd-Jones DM. Impact of blood pressure and blood pressure change during middle-age on the remaining lifetime risk for cardiovascular disease: the cardiovascular lifetime risk pooling project. *Circulation.* 2012; 125: 37-44.
- Berry JD, Dyer A, Cai X, Garside DB, Ning H, Thomas A, Greenland P, Van Horn L, Tracy RP, Lloyd-Jones DM. Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2012; 366: 321-329.
- Gaynor JJ, Feuer EJ, Tan CC, Wu D, Little C, Straus D, Clarkson B, Brennan M. On the use of cause-specific failure and conditional failure probabilities. *J Am Stat Assoc.* 1993; 88: 402-409.
- Schouten IJ, Straatman H, Kiemeny LA, Verbeek AL. Cancer incidence life table versus cumulative risk. *J Epidemiol Comm Health.* 1994; 48: 596-600.
- Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Au R, McNulty K, White R, D'Agostino RB. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease: the impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. *Neurology.* 1997; 49: 1498-1504.
- Beiser A, D'Agostino RB, Seshadri S, Sullivan LM, Wolf PA. Computing estimates of incidence, including lifetime risk. *Stat Med.* 2002; 19: 1495-1522.
- Satogopan JM, Ben-Porat L, Berwick M, Robson M, Kutler D, Auerbach AD. A note on competing risks in survival data analysis. *Brit J Cancer.* 2004; 91: 1229-1235.
- Kim HT. Cumulative incidence in competing risks data and competing risks regression analysis. *Clin Cancer Res.* 2007; 13: 559-565.
- Menotti A. Dati non pubblicati. 2012.
- SAS/STAT. User's guide. Version 8. Cary, NC, SAS Institute Inc. 1999.
- Kahn HA, Dawber TR. The development of coronary heart disease in relation to sequential biennial measurements of cholesterol in the Framingham Study. *J Chronic Dis.* 1966; 19: 611-620.
- Farchi G, Capocaccia R, Verdecchia A, Menotti A, Keys A. Risk factors changes and coronary heart disease in an observational study. *Int J Epidemiol.* 1981; 10: 31-40.

22. Hofman A. Changes viewed on the level. *Int J Epidemiol.* 1983; 12: 391-392.
23. Hofman A. Blood pressure change and risk of heart disease: some additional evidence. *Int J Epidemiol.* 1985; 14: 483.
24. Hofman A, Feinleib M, Garrison RJ, van Laar A. Does change in blood pressure predict heart disease. 1983; 287: 267-269.
25. Holme I, Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Mogensen SB. Correlates of blood pressure changes in middle-aged male mild-hypertensives: results from the untreated group in the Oslo hypertension trial. *The Oslo Study. Am J Epidemiol.* 1988; 127: 742-752.
26. Menotti A, Keys A, Blackburn H, Karvonen M, Punsar S, Nissinen A, Pekkanen J, Kromhout D, Giampaoli S, Seccareccia F, Fidanza F, Nedeljkovic S, Aravanis C, Dontas A, Toshima H. Blood pressure changes as predictors of future mortality in the Seven Countries Study. *J Human Hypert.* 1991; 5: 137-144.
27. National Health Committee: Guidelines for the management of mildly raised blood pressure in New Zealand. Wellington, Ministry of Health. 1995.
28. Dyslipidaemia Advisory Committee. 1996. National Heart Foundation clinical guidelines for the assessment and management of dyslipidaemia *NZ Med J.* 1996; 109: 224-232.
29. Kuller L. Circular epidemiology. *Am J Epidemiol.* 1999; 50: 897-903.