

**Prevenzione della morte improvvisa:
Screening ECG di popolazione.
Il progetto dell'Azienda Ospedaliera G. Brotzu**

PREVENIR-AOB

Proponente: SSD Consulenza e Valutazione Cardiologica. Direttore Dott. Giampaolo Scorcu

Promotore: Azienda Ospedaliera Brotzu in collaborazione con GICR/IACPR (Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa-Italian Association for Cardiovascular Prevention, Rehabilitation And Epidemiology)

Tipologia: studio epidemiologico di coorte, osservazionale e prospettico, finalizzato alla stratificazione del rischio di morte improvvisa nella popolazione giovane extra-ospedaliera.

Razionale

La morte improvvisa rappresenta un evento drammatico che a tutt'oggi suscita ancora sconcerto sia nell'opinione pubblica che nella classe medica, soprattutto se si verifica in un soggetto giovane ed apparentemente sano. I dati epidemiologici non sono sufficientemente accurati perché derivano da casistiche eterogenee per numero di soggetti arruolati e per la natura retrospettiva della maggior parte delle analisi, per la tipologia della popolazione studiata e per la mancanza di un sistema di rilievo e raccolta dei dati standardizzato. Nonostante queste limitazioni, tutti gli studi e tutte le evidenze epidemiologiche identificano nella cardiopatia ischemica la causa di gran lunga più comune di mortalità nei soggetti al di sopra dei 35 anni, mentre nei soggetti di età inferiore la causa più comune di morte improvvisa è da ricondursi principalmente alle cardiomiopatie (ipertrofica e displasia aritmogena) e alle malattie dei canali ionici (sindrome del QT lungo e di Brugada). Per questo motivo nelle fasce di età più elevata la prevenzione della morte improvvisa non può prescindere da una valutazione del rischio globale, mentre nei soggetti giovani un semplice elettrocardiogramma (ECG) rappresenta un formidabile strumento per diagnosticare o far sospettare la maggior parte delle malattie capaci di determinare aritmie fatali.

I progetti di prevenzione della morte improvvisa basati su un programma di *screening* mediante l'esecuzione di un ECG esteso alla popolazione non sempre hanno prodotto riscontri positivi. Sebbene l'ECG possa portare ad una diagnosi precoce, i commenti conclusivi di diverse esperienze segnalano un rapporto costo efficacia altamente sfavorevole. I risultati modesti vengono attribuiti ad una notevole varietà di alterazioni elettrocardiografiche che nei soggetti asintomatici rendono la specificità piuttosto bassa con conseguente rischio di indagini aggiuntive spesso inappropriate e a carico di una popolazione a basso rischio di eventi cardiovascolari in un *follow-up* di medio-lungo termine. L'esperienza italiana, all'avanguardia nelle strategie di prevenzione della morte improvvisa nel settore della medicina sportiva, giunge invece a conclusioni opposte: esiste infatti un'ampia documentazione della efficacia dello *screening* ECG sulla riduzione della mortalità in soggetti di età inferiore a 35 anni, determinata da un aumento delle diagnosi e della accuratezza diagnostica delle cardiomiopatie e delle malattie elettriche primitive del cuore.

La stratificazione del rischio della morte improvvisa rimane dunque una "questione aperta", rimane sfocato l'identikit del soggetto a rischio, le strategie di prevenzione sono disomogenee e manca un progetto fondato su standard di intervento condivisi.

Un intervento di *screening* con ECG di popolazione intera non è chiaramente prefigurabile, sia per evidenti motivi di non sostenibilità economica sia per carenza di risorse umane. L'unica disciplina che a tutt'oggi vanta un intervento sulla popolazione è la medicina sportiva, ma per quanto la popolazione studiata sia numerosa si tratta pur sempre di un intervento settoriale e in assoluto quantitativamente limitato. Inoltre l'attività sportiva incide su patologie cardiovascolari preesistenti e silenziose e va

pertanto considerata come “*trigger*” per l’induzione di aritmie fatali su un substrato miocardico strutturale predisponente.

Pertanto è del tutto evidente la necessità di un ampliamento della fascia di soggetti da “screenare”, di individuare uno strumento diagnostico a basso costo con buona sensibilità, specificità ed accuratezza diagnostica, di identificare la fascia di popolazione e lo scenario su cui attuare la strategia di prevenzione. Paradossalmente il sottogruppo a più alto rischio di morte improvvisa (sopravvissuti ad un arresto cardiaco o pazienti con funzione sistolica severamente compromessa < 30%), incide minimamente sul numero delle morti improvvise annue, mentre la più alta incidenza si registra nella popolazione generale, non classificabile come a rischio.

Nel nostro paese dopo l’abolizione della visita di leva è andato perduto il primo e più precoce sistema di *screening* del servizio sanitario nazionale; la medicina scolastica è sostanzialmente scomparsa e la medicina dello sport ha colmato solo parzialmente il vuoto nell’attività di medicina preventiva.

Se la medicina sportiva ha il merito di aver individuato un modello vincente di stratificazione del rischio negli atleti, lo stesso modello potrebbe essere riproposto nella popolazione scolastica che rappresenta un “*setting*” molto simile per età, genere, profilo di rischio generale e soprattutto molto più numeroso.

La popolazione giovanile degli istituti di istruzione secondaria superiore di età compresa tra i 14 e i 18 anni, può dunque rappresentare la coorte più idonea per avviare uno *screening* di prevenzione su larga scala.

Obiettivi

In linea generale questo progetto si propone di identificare precocemente le patologie cardiovascolari responsabili della morte improvvisa nei soggetti asintomatici o presunti tali.

Lo *screening* ECG viene considerato come la strategia più idonea per accrescere la capacità diagnostica e favorire l’adozione delle misure preventive più efficaci per limitare il fenomeno della morte improvvisa.

Obiettivo clinico generale:

stratificazione del rischio attraverso la individuazione dei *pattern* elettrocardiografici specifici delle singole malattie capaci di provocare morte cardiaca improvvisa.

Popolazione dello studio

La popolazione dello studio sarà costituita da tutti gli studenti iscritti nelle scuole di secondo grado dell’area metropolitana di Cagliari, che oltre al capoluogo comprende 15 comuni conurbati: Quartu Sant’Elena, Assemini, Elmas, Quartucciu, Monserrato, Selargius, Capoterra, Sestu, Settimo San Pietro, Pula, Maracalagonis, Villa San Pietro, Sarroch, Decimomannu e Sinnai. In totale l’area urbana di Cagliari, che si estende su una superficie di 1113 km², conta una popolazione di 424.000 abitanti di cui 18.428 (4,3%) compresi nella fascia di età tra 14 e 18 anni; questa frazione costituisce la popolazione di interesse del nostro studio, tuttavia in considerazione della sua struttura osservazionale non è possibile né sarà necessario determinare una stima precisa del campione.

Saranno esclusi i soggetti che rifiutino di rilasciare il consenso informato allo studio e quelli già noti come cardiopatici.

Strutture partecipanti

SSD Consulenza e Valutazione Cardiologica Ambulatoriale

Metodologia

Lo studio si configura come una rilevazione epidemiologica di coorte osservazionale e prospettica che prevede la esecuzione di un elettrocardiogramma a 12 derivazioni a tutti i soggetti inclusi nella valutazione.

La lettura dell’ECG sarà mirata in modo particolare alla individuazione di:

- 1) Intervallo QTc prolungato ($> 440\text{ms}$ negli uomini, $> 460\text{ms}$ nelle femmine) per la diagnosi di sindrome del QT lungo.
- 2) *Pattern* ECG tipo Brugada nelle derivazioni V1-V2-V3:
tipo 1- ST sopraslivellato($>2\text{ mm}$), convesso (*coved*) ad andamento discendente e onda T negativa
tipo 2- ST sopraslivellato($>2\text{ mm}$), a sella rovesciata (*saddle back*) seguito da onda T positiva
tipo 3- ST sopraslivellato $<2\text{ mm}$.
- 3) Presenza di onda *delta* per la diagnosi di Pre-eccitazione ventricolare (Sindrome di *Wolff Parkinson White*).
- 4) Sopraslivellamento del punto J da V1 a V3 (Ripolarizzazione precoce).
- 5) Durata del QRS $> 110\text{ ms}$.
- 6) Inversione dell'onda T da V1 a V3 e/o presenza di onda *epsilon* per la diagnosi di Displasia aritmogena del ventricolo destro.
- 7) Deviazione assiale sinistra; incremento dei voltaggi nelle derivazioni precordiali sinistre; presenza di onde Q in sede inferiore o laterale, per la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica.

Il riscontro elettrocardiografico da parte del cardiologo refertatore di una delle alterazioni descritte sarà oggetto di verifica in cieco da parte di un altro medico per una conferma diagnostica. Nel caso di discordanza la interpretazione dell'ECG sarà oggetto di valutazione collegiale. E' previsto un controllo di qualità esterno (verosimilmente a campione) da parte di medici cardiologi terzi "esperti" in aritmologia clinica.

Al di fuori delle finalità del presente studio verrà data la possibilità ai soggetti classificati a rischio di poter eseguire test diagnostici strumentali di livello superiore (ecocardiogramma, test da sforzo, ECG dinamico secondo holter, test farmacologici, test elettrofisiologici, risonanza magnetica cuore), al fine di migliorare l'accuratezza diagnostica e definire la più idonea ed efficace strategia terapeutica (farmacologica o impianto di defibrillatore). Nelle informazioni che verranno fornite ai genitori vi sarà anche le indicazioni sulla utilità di partecipare ad una analisi genetica volta all'identificazione della mutazione associata e, nel caso in cui la diagnosi di sospetto sia confermata, i familiari del soggetto saranno invitati a sottoporsi ad uno *screening* di prevenzione. Nella conduzione dello studio non è prevista alcuna sperimentazione di farmaci né il ricorso ad esami diagnostici o terapie (farmacologiche e non farmacologiche) che non siano quelle *evidence based* o dettate dalle regole della normale pratica clinica applicata al caso specifico.

A discrezione degli interessati gli esami proposti potranno essere eseguiti presso il centro aritmologico dell'Azienda Ospedaliera Brotzu o presso un centro di loro gradimento.

Modalità di raccolta dei dati

Gli elettrocardiogrammi saranno eseguiti nelle scuole dal personale infermieristico specializzato secondo un calendario concordato ed autorizzato dalla dirigenza scolastica. Gli elettrocardiografi utilizzati avranno tutti la possibilità di acquisire le 12 derivazioni ECG in formato A4 multicanale, saranno capaci di analisi interpretativa dei dati e conterranno le specifiche anagrafiche individuali oltre alla data di esecuzione. I dati di ogni singolo caso saranno catalogati secondo un ordine cronologico di ammissione e riportati in un *Case Report Form* (CRF) elettronico che conterrà l'analisi ECG; l'insieme delle CRF confluirà in un *database* specifico per archiviazione ed analisi dei dati. I dati personali dei

pazienti, o che ne permettano in qualche modo l'identificazione, verranno registrati nel *database* in forma criptata e saranno accessibili solo al centro che gestisce il paziente.

Il controllo di qualità viene affidato allo *Steering Committee*, che genererà le eventuali *queries* relative a problemi di incompletezza o inconsistenza dei dati raccolti.

Risultati attesi

La prevalenza di queste patologie non è ben definita; vengono riportati in letteratura dati estremamente variabili con valori percentuali molto diversi. Il motivo di questa disomogeneità statistica dipende dalla eterogeneità dei dati che spesso sono desunti da analisi retrospettive o derivano dall'analisi di campioni di popolazione molto differenti per numerosità, per caratteristiche etniche e per provenienza geografica.

Con queste limitazioni è verosimile comunque una stima della prevalenza della sindrome di Brugada intorno a 1-5 casi ogni 10.000 persone; della sindrome del QT lungo intorno a 1 caso ogni 2.000 persone; della sindrome di *Wolff Parkinson White* intorno a 1 caso ogni 450 persone; della cardiomiopatia ipertrofica intorno a 1 caso ogni 500 persone; della displasia aritmogena del ventricolo destro intorno a 1 caso ogni 10.000 persone.

Sulla base di questi dati, ipotizzando la numerosità del campione oggetto di questo studio in 15.000 casi, si può stimare di identificare 4 casi di sindrome di Brugada; 7 casi di sindrome del QT lungo; 33 casi di sindrome di *Wolff Parkinson White*; 30 casi di cardiomiopatia ipertrofica; 2 casi di displasia aritmogena del ventricolo destro.

Globalmente, considerando anche casi di ripolarizzazione precoce e aumento del ritardo intraventricolare, si può stimare per difetto la identificazione di 75 casi di patologie cardiache potenzialmente capaci di provocare morte improvvisa in soggetti asintomatici.

Considerazioni statistiche

Tutti i soggetti arruolati saranno inclusi nell'analisi. Trattandosi di uno studio osservazionale l'analisi sarà essenzialmente descrittiva per i pazienti e i loro sottogruppi. Le variabili categoriche saranno presentate come numero di casi e relativa percentuale. Le variabili continue saranno presentate come media, deviazione standard, mediana e range interquartili. Modelli di regressione logistica possono essere utilizzati per esplorare le relazioni tra le variabili basali e l'*endpoint*.

Responsabilità, coordinamento e proprietà del database

Promotore dello studio è la Azienda Ospedaliera G.Brotzu in collaborazione con GICR-IACPR che sono pertanto proprietari del database. Il coordinamento dello studio, la raccolta dati e la loro analisi ed elaborazione, la eventuale pubblicazione saranno sotto la responsabilità dello *Steering Committee*.

Aspetti regolatori

Lo studio è puramente osservazionale, non prevede l'esecuzione di procedure diverse da quelle condotte nella usuale pratica clinica e sarà notificato al Comitato Etico locale in accordo con la normativa italiana vigente.

Consenso informato

Non è previsto alcun tipo di trattamento farmacologico o non farmacologico sperimentale né l'esecuzione di particolari accertamenti diagnostici specifici. In questo contesto di totale osservazionalità è comunque prevista la somministrazione di un consenso informato che autorizzi la esecuzione di un tracciato ECG in accordo con le normative del Comitato Etico dell'Azienda promotrice dello studio. Il modulo di consenso informato datato e firmato potrà essere compilato dal soggetto se maggiorenne; nel caso di soggetti minorenni dovrà essere datato e firmato da un genitore in qualità di esercente la potestà parentale. Il

consenso informato dovrà essere conservato dai ricercatori come parte della documentazione relativa allo studio stesso.

Steering Committee: Chairman (Dott Giampaolo Scorcu- Azienda G: brotzu); Chairman (Dott Pompilio Faggiano- Presidente GICR-IACPR); 1 componente SSD Consulenza e Valutazione Cardiologica; 1 componente Azienda Ospedaliera Brotzu; 2 componenti GICR-IACPR. 2/3 componenti esterni da definire.

Executive Committee: Dott. Giampaolo Scorcu; Dott.ssa Annarita Pilleri; 2/3 componenti Azienda Ospedaliera Brotzu da definire.

Cronoprogramma

Step 1.

Stesura definitiva del protocollo e raccolta della documentazione propedeutica alle richieste di autorizzazione.

Presentazione della documentazione al Comitato Etico di riferimento.

Individuazione del personale medico ed infermieristico delegato alla ricerca.

Step 2.

Richiesta delle autorizzazioni necessarie per lo svolgimento dello studio: Assessorato alla Sanità, Provveditorato agli studi, Provincia, Comuni. Comitato Etico.

Identificazione degli istituti scolastici dell'area metropolitana di Cagliari da coinvolgere nella ricerca.

Allestimento di un breve corso preparatorio sia per i medici (per aumentarne l'expertise specifica sulle anomalie elettrocardiografiche descritte) che per gli infermieri (al fine di assicurare l'uniformità di gestione delle apparecchiature per omogeneizzare la qualità degli Ecg ed evitare casi di Ecg qualitativamente non refertabili).

Step 3.

Screening ECG coincidente con l'inizio dell'anno scolastico.

La impossibilità a dimensionare con esattezza il campione della popolazione che effettivamente entrerà a far parte dello studio impedisce che i limiti temporali della ricerca siano tracciati con precisione.

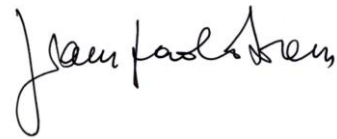
Stimando la dimensione del campione compresa tra il 75% e l' 85% della popolazione totale di 18.428 soggetti si può ipotizzare la necessità di eseguire da un minimo di 13.821 ad un massimo di 15.663 ECG.

Step 4.

Verifica dei risultati; analisi ed elaborazione dati.

Cagliari 18 marzo 2016

Dott. Giampaolo Scorcu



Appendice 1

Servizi forniti da GICR-IACPR (tutti o in parte)

Attività di progettazione ed avviamento dello studio:

- a) supporto alla stesura/review del protocollo (analisi statistica inclusa), sinossi, informativa e modulo di consenso informato, lettera di intenti, lettera al medico curante, bozza di convenzione economica con l'ente
- b) supporto e definizione delle variabili e disegno della e-CRF
- c) creazione dell'archivio dello studio (trial master file)
- d) raccolta della documentazione pedepedeutica alla richiesta autorizzativa all'ente)

Attività di Gestione e ottenimento pratiche etico/amministrative:

- a) contatto con l'amministrazione e segreteria CE (Comitato Etico)
- b) invio della lettera di intenti e della documentazione
- c) verifica della correttezza e completezza della documentazione inviata con inserimento alla prima riunione utile del CE
- d) gestione eventuali osservazioni CE
- e) monitoraggio dell'avanzamento iter autorizzativo
- f) stipula della convenzione
- g) copertura assicurativa del personale per infortuni sul lavoro

Attività di Gestione delle attività di progetto

- a) gestione del trial master file
- b) reporting gestionale periodico
- c) web based services: sviluppo e-CRF (conforme privacy, Secure Socket Layer ecc.), compatibile con vari browser con controllo automatico compatibilità dati, posizionata su www.gicr.it in apposita area riservata insieme con tutta la documentazione dello studio

Attività di Data management:

- a) policy security e gestione backup
- b) data cleaning
- c) database lock

Attività di analisi statistica e reporting secondo piano predisposto e report statistico finale

Attività di Gestione pass through costs (spese vive, pagamento ente ospedaliero)

Appendice 2

Personale partecipante al progetto.

E' prevista la partecipazione di:

6-8 medici cardiologi: refertazione Ecg; attività diagnostica nei soggetti a rischio; organizzazione *follow-up*.

12 infermieri: esecuzione Ecg negli istituti scolastici.

1 segretario/a: calendarizzazione e organizzazione fase di *sceening* negli istituti scolastici; catalogazione ed archiviazione Ecg.

Voci di spesa

- a) Servizi forniti da GICR-IACPR
- b) Compenso orario medici ed infermieri
- c) Copertura eventuale polizza assicurativa (Probabilmente non necessaria in quanto attività svolta verosimilmente in regime di libera professione).
- d) Attività di segreteria
- e) Acquisto attrezzature (n°4 elettrocardiografi; n°1 Ecg dinamico secondo Holter, n°1 ecocardiografo 2D doppler color)