

## La prevenzione primaria di tumori e malattie cardiovascolari: una overview della letteratura scientifica

### Primary prevention of cancer and cardiovascular diseases: an overview of scientific literature

Fabrizio Faggiano,<sup>1</sup> Diego Concina,<sup>1</sup> Roberta Molinar,<sup>1</sup> Elias Allara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di medicina traslazionale - Università del Piemonte orientale; <sup>2</sup>Scuola di specializzazione in igiene e medicina preventiva, Università di Torino

**Corrispondenza:** Fabrizio Faggiano; e-mail: fabrizio.faggiano@med.unipmn.it

#### Riassunto

**Obiettivo.** Confrontare la proporzione di interventi efficaci di prevenzione primaria delle malattie non trasmissibili disponibili in letteratura con la proporzione di interventi efficaci implementati nella pratica.

**Metodi.** E' stata effettuata una overview della letteratura secondaria sugli interventi di prevenzione del fumo di tabacco, obesità e malattie cardiovascolari. Dalle revisioni sono stati estratti i singoli trial, e i risultati sono stati organizzati a seconda dell'efficacia. E' stata eseguita una ricerca Medline per descrivere l'efficacia degli interventi adottati nella pratica.

**Risultati.** Sono state incluse 11 revisioni sistematiche, di cui quattro riguardanti la prevenzione cardiovascolare (150 trial), 1 l'obesità (55), 6 il fumo (219). Il 34,9% degli interventi mostra evidenza di efficacia, mentre il 3,6% produce effetti avversi. La ricerca di studi descrittivi ha identificato quattro articoli riportanti una proporzione di interventi efficaci compresa tra il 20% e il 35% negli Stati Uniti. Per l'Italia, l'unico studio disponibile è una survey del 2008 che ha censito 1.501 interventi, di cui solo l'1% evidence-based.

**Discussione.** Solo il 35% degli interventi raccolti in questo studio ha mostrato qualche evidenza di efficacia; alcuni hanno dimostrato effetti avversi. La maggior parte degli interventi implementati nella pratica non è mai stato valutato. E' necessario far sì che gli interventi di prevenzione utilizzati nella pratica siano efficaci e sicuri, per esempio mediante lo sviluppo di un processo di approvazione degli interventi di prevenzione.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 19-22)

**Parole chiave:** priority setting, prevenzione primaria, malattie cardiovascolari, tumori

#### Abstract

**Objective.** To compare the proportions of effective primary prevention interventions for non-communicable diseases with the proportions of effective prevention interventions delivered in practice.

**Methods.** An overview of systematic reviews on prevention interventions tackling tobacco smoking, obesity, and cardiovascular disease, was carried out. Individual trials were extracted, and their results were organised by intervention effectiveness. Medline was searched to describe the effectiveness of the interventions implemented in practice.

**Results.** We found 11 systematic reviews, 4 focusing on prevention of cardiovascular diseases (including 150 trials), 1 on obesity (55), and 6 on tobacco smoking (219). Out of all interventions, 34.9% revealed some evidence of effectiveness, whereas 3.6% provided evidence of adverse effects. We identified 4 studies reporting proportions of effective prevention interventions ranging from 20% to 35% in the United States. A 2008 survey reported 1,501 behavioural prevention interventions implemented in Italy, 1% of which was evidence-based.

**Discussion.** Only 35% of prevention interventions provided some evidence of effectiveness. Some interventions had harmful effects. Most of implemented interventions have never been evaluated. Actions are urgently needed to ensure that delivered interventions are effective and safe, for example by developing an approval system of prevention interventions.

(*Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl 2: 19-22)

**Key words:** priority setting, primary prevention, cardiovascular diseases, cancer

## INTRODUZIONE

Le malattie non trasmissibili (MNT), tumori e malattie cardiovascolari in particolare, sono diventate una priorità per l'ONU, con il lancio della «*Political declaration [...] on the prevention and control of non-communicable diseases*» (www.un.org/en/ga/ncdmeeting2011). Con la riduzione della mortalità per malattie trasmissibili nei Paesi in via di sviluppo, nel mondo oggi tre persone su cinque muoiono per MNT. Questo fenomeno è causato in gran parte dall'aumento dell'attesa di vita media, che ha raggiunto nel 2010 i 70 anni, 6 anni di più rispetto al 1990. Sia nei Paesi sviluppati, sia in quelli in via di sviluppo, i sistemi sociali e sanitari saranno messi a dura prova dal perdurare di questo trend.

Il Global Burden of Disease Study,<sup>1</sup> uno studio iniziato nel 1990 che mira a stimare periodicamente il carico di malattia globale, ha stimato per l'Italia nel 2010 un carico di malattia di circa 14.318.000 DALYs, cioè di anni di vita persi per morte o disabilità precoce, causati da, o strettamente legati a, MNT (www.healthmetricsandevaluation.org), il 58% dei quali attribuibili a 7 fattori di rischio modificabili attraverso cambiamenti di stile di vita (tabella 1).

Questo carico imponente dovrebbe condurre la programmazione sanitaria a dare una elevata priorità alla prevenzione primaria associata a questi fattori di rischio; in Italia questa priorità appare però disattesa. Il Servizio sanitario nazionale (SSN) investe meno del minimo di legge per l'assistenza sanitaria collettiva in ambienti di vita e di lavoro, cioè il 4,2% del Fondo sanitario nazionale (dati AGENAS). Fra i Paesi OCSE siamo quello con il minore investimento in programmi di sanità pubblica e prevenzione delle MNT (circa lo 0,6% del FSN, dati OCSE 2010). Inoltre, i nostri Piani nazionali di prevenzione (PNP) sono troppo sovente interpretati in modo burocratico dai servizi sanitari regionali, e i fondi dei Piani regionali di prevenzione (PRP) vengono spesso utilizzati per ripianare il disavanzo di bilancio.

La debolezza dello status scientifico della prevenzione primaria degli stili di vita a rischio è testimoniata anche dalla mancanza sia di un percorso di approvazione degli interventi, sia di strumenti per supportare i professionisti della prevenzione nel selezionare interventi efficaci. In confronto, il sistema della cura ha un processo formalizzato di selezione di farmaci efficaci in capo all'European Medicines Agency (EMA) e all'AIFA per l'Italia, che garantisce che il SSN fornisca trattamenti efficaci e sicuri, provati da studi scientifici rigorosi.

Sembra esistere un pregiudizio dogmatico per cui la prevenzione è sempre efficace, unicamente in virtù delle buone in-

tenzioni di chi la pratica. Eppure la letteratura scientifica suggerisce che non sia così. Studi di valutazione rigorosi hanno riscontrato effetti inattesi di programmi di prevenzione: interventi di prevenzione scolastici che aumentano il consumo di tabacco, di alcool e di droga; interventi di prevenzione dei comportamenti sessuali a rischio che aumentano le gravidanze indesiderate; interventi di prevenzione dell'obesità che aumentano l'indice di massa corporea (BMI).<sup>2</sup>

Obiettivo di questo lavoro è confrontare l'efficacia attesa degli interventi di prevenzione, definita sulla base di una overview dell'efficacia degli interventi di prevenzione delle MNT, con quanto viene erogato sul campo.

## METODI

È stata effettuata una overview della letteratura secondaria sugli interventi di prevenzione del fumo di tabacco, dell'obesità e in generale delle malattie cardiovascolari. Sono state ricercate le revisioni sistematiche nella Cochrane library fino alla fine del 2013, e dalle revisioni sono stati estratti i singoli studi. Da questi sono stati selezionati i trial che valutavano interventi comportamentali, escludendo quindi quelli farmacologici (per esempio, acido acetilsalicilico per la prevenzione dell'infarto del miocardio), e quelli che non riportavano risultati valutabili. Nel caso di trial con più braccia di intervento, ogni singolo braccio è stato considerato a sé.

Complessivamente sono stati identificati 192 differenti interventi (braccia di intervento). I risultati degli interventi sono stati, sulla base della documentazione interna alla revisione Cochrane (le tabelle di descrizione degli studi), classificati in:

- a favore dell'intervento;
- a favore del controllo (almeno un outcome primario a favore del gruppo di controllo);
- non statisticamente significativi (nessun risultato statisticamente significativo).

Al fine di identificare la proporzione di interventi efficaci condotti nella pratica, nel mese di settembre 2014 è stata effettuata una ricerca Medline. Sono state utilizzate numerose combinazioni di parole libere fra cui: «prevention», «primary», «program\* OR curriculum\*», «prevalence OR frequency OR distribution». L'eliminazione delle pubblicazioni irrilevanti ha portato a selezionare quattro studi, tutti americani. Questi dati sono stati analizzati insieme a quelli di un rapporto italiano al fine di descrivere la distribuzione di interventi preventivi nella pratica.

## RISULTATI

### Efficacia degli interventi nella letteratura

Sono state incluse 11 revisioni sistematiche Cochrane. Le quattro revisioni riguardanti il rischio e gli eventi cardiovascolari hanno incluso 150 trial.<sup>3-6</sup> L'unica revisione inclusa riguardante obesità/sovrappeso ha incluso 55 trial.<sup>7</sup> Le 6 revisioni riguardanti l'uso di tabacco hanno incluso un totale di 219 trial.<sup>8-13</sup>

La proporzione di interventi efficaci inclusi nelle revisioni Cochrane selezionate è del 34,9%. Il 61,5% non ha prodotto risultati statisticamente significativi, mentre il 3,6% ha prodotto risultati favorevoli al controllo, quindi interpretabili come iatrogeniche (tabella 2).

**Tabella 1.** GBD 2010 per l'Italia: percentuali di DALY per malattie non trasmissibili attribuibili ai primi 7 fattori di rischio (IHME, 2013).

Fattore di rischio	DALYs
rischi della dieta	13,5%
ipertensione	11,1%
fumo di tabacco	10,2%
alto BMI	8,7%
sedentarietà	5,6%
iperglicemia	5,0%
ipercolesterolemia	3,5%
totale	57,6%

**Table 1.** GBD 2010 for Italy: percentage of DALYs for non-communicable diseases attributable to the first 7 risk factors (IHME, 2013).

Fattore	Interventi		A favore intervento		A favore controllo		Risultati non significativi	
	N	(%) col	N	(%) row	N	(%) row	N	(%) row
malattie cardiovascolari	7	1,4	2	28,6	0	0,0	5	71,4
obesità	30	6,0	8	26,7	0	0,0	22	73,3
tabacco	155	30,8	57	36,8	7	4,5	91	58,7
<b>totale</b>	<b>192</b>	<b>100,0</b>	<b>67</b>	<b>34,9</b>	<b>7</b>	<b>3,6</b>	<b>118</b>	<b>61,5</b>

**Tabella 2.** Efficacia degli interventi inclusi in una selezione di revisioni sistematiche Cochrane sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari, dell'obesità e dell'uso del tabacco.

**Table 2.** Effectiveness of the interventions included in a selection of Cochrane systematic reviews on the prevention of cardiovascular diseases, obesity and tobacco smoking.

### Efficacia degli interventi della pratica

La ricerca di studi descrittivi dell'efficacia degli interventi nella pratica ha condotto a identificare quattro articoli, tutti focalizzati su interventi scolastici per la prevenzione dell'abuso di sostanze e condotti negli Stati Uniti.

In un campione rappresentativo di scuole superiori americane la proporzione di quelle che hanno condotto qualche programma di prevenzione dell'uso di sostanze era nel 2004 del 56,5%, il 20% dei quali erano *evidence-based*.<sup>14</sup> Nelle scuole medie inferiori, invece, la proporzione di scuole che ha condotto nel 2008 qualche tipo di intervento efficace per la prevenzione dell'uso di droga era del 46,9%.<sup>15</sup> In ambedue i casi si intendono per interventi efficaci quelli inseriti nel *repository* NREPP (<http://nrepp.samhsa.gov/>).

Il terzo articolo riporta i risultati di uno studio sulle scuole elementari nel 2005, che evidenziano come la proporzione di scuole che ha condotto programmi di prevenzione è del 72,5%, di cui la metà circa era *evidence-based*.<sup>16</sup>

L'ultimo articolo descrive gli interventi per la prevenzione dell'uso di sostanze in un campione di 103 scuole fra il 7° e l'11° grado, al baseline di uno studio randomizzato. La proporzione di scuole che conduce programmi di prevenzione strutturati scende dal 36,5% nel 7° grado, al 7,5% al 10° grado, per poi tornare al 10% all'11° grado.<sup>17</sup> Ulteriore elemento di interesse è che fra i 12 interventi offerti al 7° grado, solo quattro erano *evidence-based*.

Per quanto riguarda l'Italia, l'unica informazione disponibile è quella di una survey sugli interventi di prevenzione di alcuni comportamenti a rischio (abitudini alimentari; attività fisica; infezioni sessualmente trasmissibili; consumo di droghe e alcol; salute mentale; incidenti stradali) che ha coinvolto tutti i Dipartimenti di prevenzione di 15 Regioni condotta nel 2008.<sup>18</sup> Complessivamente sono stati censiti 1.501 diversi interventi, dei quali una piccola parte valutata con studi non randomizzati (16) e solo uno *evidence-based*, cioè precedentemente valutato da uno studio rigoroso.

### DISCUSSIONE

Nel 2010, il 58% dei DALY in Italia erano attribuibili a 7 fattori di rischio, tutti correggibili o prevenibili con interventi di miglioramento degli stili di vita. L'overview sull'efficacia degli interventi di prevenzione dell'obesità, dell'uso di tabacco e delle malattie cardiovascolari qui presentata ha mostrato che mediamente solo il 35% degli interventi valutati dimostra di essere efficace. Questo risultato sollecita tre considerazioni:

- gli interventi di prevenzione efficaci sembrano pochi, soprat-

tutto se si considera che si tratta di un campione selezionato di interventi, quelli cioè valutati con studi randomizzati di qualità sufficiente per i parametri della Cochrane collaboration. Ma questo non deve stupire: anche la ricerca farmacologica sottopone a diversi livelli di test migliaia di composti chimici prima che uno solo dimostri di essere sicuro ed efficace ([www.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd\\_brochure\\_022307.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/pdf/rd_brochure_022307.pdf));

- anche limitando il campo ai fattori studiati nella overview, esistono però decine di interventi efficaci e sicuri, che potrebbero essere trasferiti nella pratica con serie aspettative di effetto;
- alcuni interventi, sufficientemente solidi da essere sottoposti a uno studio randomizzato, hanno dimostrato effetti avversi, in particolare l'aumento della frequenza del comportamento a rischio che il programma voleva ridurre; un effetto di tipo iatrogeno causato da un intervento mirato a prevenire un comportamento a rischio, peraltro in un soggetto sano e che sovente non ha richiesto l'intervento di prevenzione, è un evento eticamente gravissimo e inaccettabile che dovrebbe essere evitato in ogni modo.

Queste sono ragioni sufficienti per ritenere che la pratica della prevenzione debba essere basata su interventi dotati di solide prove di efficacia: studi randomizzati o studi di equivalente validità nel caso in cui gli studi randomizzati non possano essere condotti (per esempio per la valutazione di *policy*, in cui studi di coorte o di serie temporali interrotte potrebbero costituire disegni di studio più appropriati).

Per sondare questa ipotesi è stata effettuata una ricerca di letteratura, con risultati sinceramente deludenti: sono pochissimi i dati pubblicati sull'offerta di interventi di prevenzione, peraltro tutti nordamericani e sull'uso di sostanze. Ma, se negli Stati Uniti sembra che la prevenzione, per quanto scarsa, sia perlomeno concentrata su interventi strutturati, molti dei quali considerati efficaci da un repertorio americano (NREPP), gli unici dati disponibili per l'Italia mostrano un quadro diverso: in un solo anno, nel 2008, sono stati condotti migliaia di diversi interventi di prevenzione, pochissimi dei quali dotati di una precedente valutazione di efficacia.

Questo quadro è spiegabile dal fatto che, nonostante i documenti ufficiali, come per esempio il PNP, sollecitino a utilizzare interventi *evidence-based*, il professionista della prevenzione ha serie difficoltà a soddisfare questa richiesta: in Italia non esistono *repository* di interventi efficaci, e anche gli interventi pronti per la disseminazione (*ready for dissemination*) sono rari. Quindi l'unica risorsa di cui l'operatore dispone è la letteratura scien-

tifica. Una revisione di trial e revisioni sistematiche di prevenzione ha mostrato che, per gli interventi non farmacologici, solo il 25% degli articoli riporta dettagli sufficienti sugli interventi.<sup>19,20</sup> Gli autori suggeriscono che questa sia una delle ragioni per cui il modo più comune di usare la letteratura non è il trasferimento di programmi efficaci nella pratica, ma quello dei modelli a cui questi fanno riferimento: per esempio il modello dell'insegnamento di *life skills* è onnipresente in prevenzione, mentre la diffusione del programma originale (*life skills training*) è inesistente in Italia. E questo è lungi dall'assicurare sempre efficacia.<sup>2</sup>

Sono necessari altri strumenti per assicurare che gli interventi di prevenzione utilizzati nella pratica siano efficaci e sicuri. Il Network italiano di *evidence-based prevention* ([www.agenas.it/prevenzione/sostegno-al-network-della-evidence-based-prevention-cm](http://www.agenas.it/prevenzione/sostegno-al-network-della-evidence-based-prevention-cm)) è stato proposto come azione centrale del Ministero della salute per il supporto alle Regioni nella elaborazione dei Piani regionali di prevenzione. Questo può costituire

senz'altro una risorsa utile, ma non è ancora la soluzione. Probabilmente la prevenzione delle MNT deve seguire il percorso che la clinica ha fatto negli ultimi 30 anni, per esempio con lo sviluppo di un processo di approvazione degli interventi di prevenzione. Di questo si discute già nella comunità scientifica,<sup>21</sup> e potrebbe essere il primo passo verso un consolidamento dello status scientifico della prevenzione.

Senza dimenticare che anche la ricerca italiana deve recuperare il proprio ruolo, elaborando interventi innovativi, testandoli e sottoponendoli a valutazione tramite studi randomizzati per aumentare la disponibilità di interventi per il contesto italiano. Ma la ricerca può anche adattare al contesto italiano programmi elaborati e valutati in altri Paesi, accelerando la disponibilità di programmi efficaci anche nei nostri contesti. E in questo modo contribuendo a rendere più solida la base scientifica della prevenzione.

**Conflitti di interesse:** nessuno

## Bibliografia/References

- Lim SS, Vos T, Flaxman AD et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
- Faggiano F, Allara E. Di quale ricerca ha bisogno la prevenzione? In: Boccia A, Cislighi C, Federici A et al (eds). *Rapporto Prevenzione 2012 «La governance della prevenzione»*. Fondazione Smith Kline, Il Mulino, 2012.
- Brunner EJ et al. Dietary advice for reducing cardiovascular risk. *Cochrane database of systematic reviews* 2007; 4:CD002128.
- Hooper L, Bartlett C et al. Advice to reduce dietary salt for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2004; 1:CD003656.
- Thompson R et al. Dietary advice given by a dietitian versus other health professional or self-help resources to reduce blood cholesterol. *Cochrane database of systematic reviews* 2013;3:CD001366.
- Hooper L, Thompson R et al. 2004b. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane database of systematic reviews* 2004;4:CD003177.
- Waters E et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;12:CD001871.
- Thomas R, Perera R. School-based programmes for preventing smoking. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;3:CD001293.
- Brinn MP et al. Mass media interventions for preventing smoking in young people. *Cochrane database of systematic reviews* 2010;11:CD001006.
- Carson KV et al. Community interventions for preventing smoking in young people. *Cochrane database of systematic reviews* 2011;7:CD001291.
- Stead LF, Lancaster T. Interventions for preventing tobacco sales to minors. *Cochrane database of systematic reviews* 2006;1:CD001497.
- Priest N, Armstrong R, Doyle J, Waters E. Interventions implemented through sporting organisations for increasing participation in sport. *Cochrane database of systematic reviews* 2008;3:CD004812.
- Thomas R, Baker P, Lorenzetti D. Family-based programmes for preventing smoking by children and adolescents. *Cochrane database of systematic reviews* 2007;1:CD004493.
- Ringwalt C, Hanley S, Vincus AA et al. The prevalence of evidence-based drug use prevention curricula in the nation's high schools. *J Prim Prev* 2008; 29(6):479-488. doi:10.1007/s10935-008-0158-4.
- Ringwalt C, Vincus AA, Hanley S et al. The prevalence of evidence-based drug use prevention curricula in U.S. middle schools in 2008. *Prev Sci* 2011; 12(1):63-69. doi:10.1007/s11121-010-0184-3.
- Hanley S, Ringwalt C, Ennett ST et al. The prevalence of evidence-based substance use prevention curricula in the nation's elementary schools. *J Drug Educ* 2010;40(1):51-60.
- Sloboda Z, Pyakuryal A, Stephens PC et al. Reports of substance abuse prevention programming available in schools. *Prev Sci* 2008;9:276-87.
- Coffano E. *Guadagnare salute in adolescenza: Ricognizione delle esperienze di prevenzione e promozione della salute in Italia*. 2009. [[www.dors.it/public/ar3601/REPORT\\_progettoAdolescenti.pdf](http://www.dors.it/public/ar3601/REPORT_progettoAdolescenti.pdf)]
- Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is missing from descriptions of treatment in trials and reviews? *BMJ* 2008;336:1472-74.
- Glasziou P, Chalmers I, Green S, Michie S. Intervention synthesis: a missing link between a systematic review and practical treatment(s). *PLoS Med* 2014; 11(8):e1001690. doi:10.1371/journal.pmed.1001690.
- Faggiano F, Allara E, Giannotta F et al. Europe needs a central, transparent, and evidence-based approval process for behavioural prevention interventions. *PLoS Med* 2014; 11(10): e1001740. doi:10.1371/journal.pmed.1001740.