

## Review

# Il rischio cardiovascolare residuo nella pratica clinica

Danilo Ruggeri  
Direttore Responsabile

Dopo una sindrome coronarica acuta (SCA), i pazienti rimangono a lungo a rischio di un nuovo evento cardiovascolare nonostante la terapia standard, incluso il trattamento antiaggregante piastrinico a lungo termine con acido acetilsalicilico (ASA) e tienopiridine (Mega JL et al, 2012).

Per quanto i miglioramenti delle procedure di rivascolarizzazione e delle terapie farmacologiche, specialmente antitrombotiche e antilipidiche, abbiano permesso di ridurre notevolmente la probabilità di eventi ischemici ricorrenti dopo un evento coronarico acuto, rimane una importante quota di rischio residuo.

Un'analisi del registro internazionale GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), relativo alle SCA rilevate in 123 ospedali di 14 nazioni, la mortalità a 5 anni da un infarto miocardico (IM) è di circa il 20% (Fox KA et al, 2013).

### Il registro REACH

Numeriche simili sono state rilevate da un altro regi-

stro internazionale sull'aterotrombosi, il REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health), che include 65.530 pazienti arruolati in 5587 centri in 44 nazioni rappresentative della popolazione mondiale (Abtan J et al, 2016).

I soggetti inclusi avevano un'età media di 67 anni, erano maschi nel 75,4% e presentavano i seguenti fattori di rischio:

- diabete: 35,6%
- ipercolesterolemia: 79,2%;
- ipertensione: 76,4%,
- tabagismo attuale: 51,5%
- obesità: 40,1%.

I soggetti erano in terapia medica ottimale. Il tempo dall'evento ischemico acuto era < 1 anno nel 22,6% dei casi. E' stata condotta un'analisi per verificare come endpoint primario in un arco di 4 anni di follow-up la tendenza temporale di un composito di

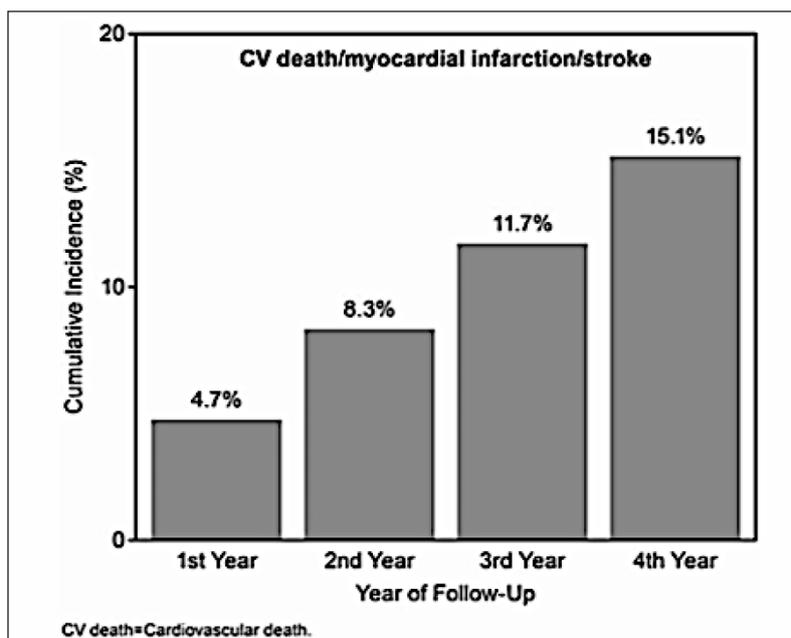


Figura 1: Tasso di incidenza cumulativa dell'outcome primario di morte CV, IM o ictus dopo IM in pazienti senza pregressa storia di TIA/ictus (Abtan et al, 2016)

segue

ictus, IM o morte cardiovascolare (CV) e come end point secondario morte CV, IM e ictus analizzati separatamente e ospedalizzazioni per cause CV.

Gli autori hanno rilevato un'incidenza cumulativa di morte CV, IM o ictus del 4,7% nel primo anno dopo inclusione nel registro, con un incremento continuo del 3,5% in ogni anno di follow-up. Il tasso di mortalità CV, IM o ictus a 4 anni è risultato del 15,1% (figura 1).

L'analisi dell'apporto dei singoli componenti ai risultati dell'outcome primario ha mostrato che dal primo al quarto anno di follow-up la morte CV aumentava di circa 2,2% ogni anno (2,2%, 4,2%, 6,1% e 8,1% rispettivamente), IM non fatale aumentava di oltre l'1% annualmente (1,8%, 3,1%, 4,2% e 5,3% rispettivamente)

e l'ictus non fatale aumentava di circa l'1% per anno (1,0%, 1,8%, 2,6% e 3,6% rispettivamente). In modo analogo l'incidenza complessiva dei ricoveri per cause CV aumentava gradualmente nei 4 anni di osservazione dall'11,8% del primo anno, al 17,7% del secondo, al 23,1% del terzo fino al 26,6% del quarto. Fattori predittivi indipendenti di rischio residuo sono stati l'età più avanzata, la presenza di una malattia multivasale, una storia di diabete, disfunzione ventricolare sinistra e scompenso cardiaco, fibrillazione atriale (figura 2). Si associava invece a una riduzione del rischio il trattamento al basale con statine.

### Registro danese

Questi dati sono confermati da un'altra analisi di un registro amministrativo danese recentemente pubblicata (Özcan

G et al, 2018). In questo lavoro sono stati individuati 55.740 pazienti coronaropatici che sono stati valutati in un follow-up di 4 anni. Endpoint primario era un composito di IM, ictus o morte CV. L'incidenza cumulativa dell'endpoint primario a un anno dall'evento indice è stata del 20%, mentre l'incidenza cumulativa a 4 anni nei pazienti senza eventi CV nel primo anno è stata del 21%. All'analisi multivariata è stato evidenziato come la severità della coronaropatia rappresentasse il più importante fattore di rischio per eventi CV soprattutto nei primi 365 giorni dall'evento indice, ma costantemente presente per tutto il periodo di osservazione.

### I dati degli RCT

La presenza di un rischio ischemico residuo era d'altronde emersa già nei trial

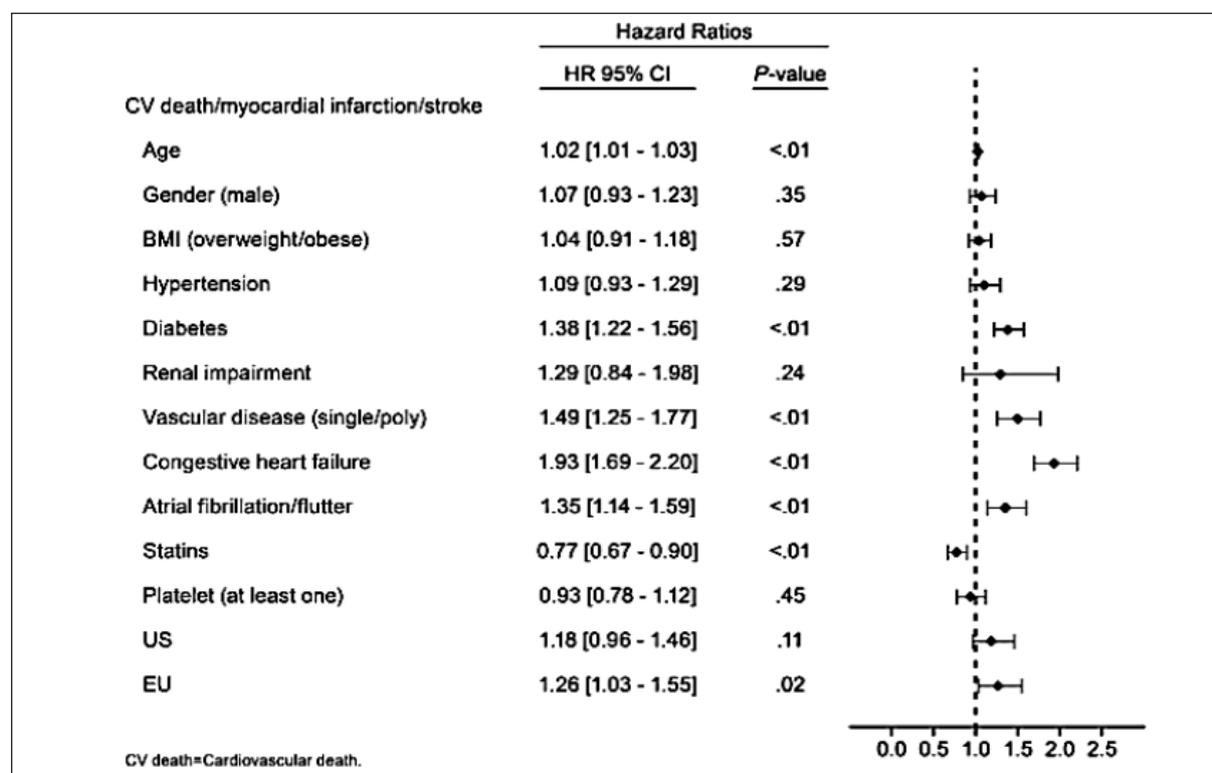


Figura 2: Hazard ratios dei fattori determinanti l'outcome primario di morte CV, IM non fatale o ictus non fatale secondo analisi multivariata di Cox. US: Stati Uniti; EU: Unione Europea (Abtan J et al, 2016)

segue

randomizzati (RCT). Nello studio TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel–Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) era stato evidenziato che eventi ischemici maggiori insorgevano nel 10% della popolazione trattata con prasugrel e aspirina dopo 15 mesi di terapia (Wiviott SD et al, 2007). Nel trial PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) il gruppo trattato con ticagrelor e aspirina aveva un rischio di eventi ischemici del 9,8% a 12 mesi (Wallentin L et al, 2009). Si trattava di trial in cui i pazienti con SCA più severe incorrevano maggiormente in eventi ischemici rispetto ai soggetti con malattia stabile.

Tuttavia, in trial di prevenzione secondaria, come il PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared With Placebo on a Background of Aspirin) il tasso di eventi è risultato simile, pari a circa il 9% a 36 mesi (Bonaca MP et al, 2015). Lo stesso dicasi per lo studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance), in cui a 30 mesi il 7% dei pazienti in DAPT sviluppava eventi cardiovascolari maggiori (Bhatt DL et al, 2006).

Una meta-analisi dei trial che hanno valutato l'effetto a lungo termine della doppia antiaggregazione piastrinica (DAPT) nel sottogruppo di pazienti coronaropatici con pregresso IM,

ha mostrato in un totale di oltre 33.400 pazienti inclusi un tasso di nuovi eventi CV di circa il 7% dopo 30 mesi di terapia. Nel TRA 2P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 50) l'endpoint composito di morte CV, IM o ictus si è verificato nel 9,7% dei pazienti con pregresso IM (Scirica BM et al, 2012).

### Stratificazione del rischio

E' interessante notare come i dati dei registri, più simili alle condizioni real life, indichino percentuali di eventi ischemici più elevate rispetto agli RCT. Si tratta comunque di riscontri che sottolineano l'importanza del rischio residuo e fanno emergere la necessità di strategie di intervento più efficaci. Un aspetto di fondamentale importanza è quindi la stratificazione del rischio dei pazienti coronaropatici.

I dati del registro REACH hanno evidenziato come l'età avanzata rappresenti uno dei più robusti fattori di rischio CV residuo. Anche la disfunzione sistolica ventricolare sinistra, una malattia multivasale, scompenso cardiaco e fibrillazione atriale si associano a una maggiore probabilità di eventi CV.

Una review sistematica e meta-analisi condotta da Barbero e colleghi relativa a 42 studi per un totale di oltre 104.550 pazienti con cardiopatia ischemica stabile ha evidenziato nella frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) il parametro predittivo più ro-

busto per successivi eventi CV: un paziente con LVEF <50% è già ad aumentato rischio di morte CV (mortalità annuale del 3%), senza contare fattori addizionali di rischio di eventi, come l'estensione dell'ischemia. Anche un pregresso IM, il diabete mellito e il sesso maschile si sono associati in questa metanalisi a un significativo aumento del rischio di eventi (Barbero U et al, 2016).

Le linee guida ESC 2017 sulla duplice terapia antiaggregante suggeriscono il ricorso a score predittivi di rischio ischemico e emorragico per ottimizzare la terapia nei pazienti coronaropatici, come il DAPT score o il PRECISE-DAPT score (Valgimigli M et al, 2018). Un altro score validato è il REACH score desunto dall'analisi dei dati dell'omonimo registro (Ducrocq G et al, 2010).

### Come ridurre il rischio residuo

Per ridurre il rischio residuo nei pazienti con aterotrombosi le strategie terapeutiche si indirizzano in due grandi filoni, il potenziamento delle terapie antitrombotiche e l'intensificazione delle terapie ipocolesterolemizzanti.

In merito alla terapia antitrombotica, va sottolineato come sia necessario bilanciare il rischio ischemico con quello emorragico, valutando quindi nel singolo paziente quale sia la migliore strategia da adottare. E' da rimarcare come nonostante il trattamento con DAPT in una quota non trascurabile di pazienti rimanga un importante rischio residuo. Questo rischio può

*segue*

essere legato a un eccesso di generazione di trombina che persiste oltre la presentazione acuta (Merlini PA et al, 1994). Il ricorso a un anticoagulante insieme a un antiaggregante è una opzione terapeutica che si è dimostrata particolarmente efficace. Nello studio ATLAS ACS 2 che ha incluso 15 526 pazienti entro 7 giorni dal ricovero per SCA trattati con la duplice antiaggregazione, l'aggiunta di rivaroxaban, alla dose di 2,5 o 5 mg 2 volte al giorno, ha ridotto dopo un anno di trattamento

l'endpoint primario rappresentato da un composto di morte CV, IM e ictus del 16% (HR 0,84, IC 95% 0,74-0,96, p=0,008) rispetto al placebo (Mega JL et al, 2012). L'effetto favorevole è stato confermato in tutti i sottogruppi di pazienti, salvo quelli con precedenti eventi cerebrovascolari. E' particolarmente rilevante la riduzione della morte cardiovascolare del 34% (da 4,1% a 2,7%, p=0,002) con la dose più bassa (2,5 mg bid) di rivaroxaban. Questi effetti positivi han-

no avuto come contraltare un aumento dei sanguinamenti di 3 volte rispetto a placebo, tuttavia con una percentuale di sanguinamenti fatali che è risultata non differente nei due gruppi.

Sul versante della terapia ipolipemizzante, un'intensificazione può essere ottenuta nei pazienti con colesterolemia LDL non a target ricorrendo a statine ad alta potenza con ezetimibe o ricorrendo ai nuovi PCSK9 inibitori (Schiele F et al, 2017).

---

*segue bibliografia*

## Bibliografia

- Abtan J, Bhatt DL, Elbez Y et al. Residual Ischemic Risk and Its Determinants in Patients With Previous Myocardial Infarction and Without Prior Stroke or TIA: Insights From the REACH Registry. *Clinical Cardiology* 2016; 39(11):670–677.
- Barbero U, D'Ascenzo F, Nijhoff F et al. Assessing Risk in Patients with Stable Coronary Disease: When Should We Intensify Care and Follow-Up? Results from a Meta-Analysis of Observational Studies of the COURAGE and FAME Era. *Scientifica*. 2016;2016:3769152.
- Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al; CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354:1706–1717.
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al; PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791–1800.
- Ducrocq G, Wallace JS, Baron G et al. Risk score to predict serious bleeding in stable outpatients with or at risk of atherothrombosis. *European Heart Journal* (2010) 31,1257–1265
- Fox KA, Carruthers K, Steg PG, et al; GRACE Investigators. Has the frequency of bleeding changed over time for patients presenting with an acute coronary syndrome? The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J*. 2010;31:667–675
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al; ATLAS ACS 2-TIMI 51 Investigators. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2012;366:9–19.
- Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation*. 1994 Jul;90(1):61–8.
- Özcan G, Deleskog A, Schjerning Olsen AM et al. Coronary artery disease severity and long-term cardiovascular risk in patients with myocardial infarction: a Danish nationwide register-based cohort study. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy* (2018) 4, 25–35
- Schiele F, Ecarot F, Chopard R. Coronary artery disease: Risk stratification and patient selection for more aggressive secondary prevention. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017, Vol. 24(3S) 88–100
- Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E, et al; TRA 2P-TIMI 50 Steering Committee Investigators. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2P-TIMI 50 trial. *Lancet*. 2012;380:1317–1324.
- Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:390–399.
- Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal* (2018) 39, 213–254.
- Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al; PLATO Investigators. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009;361:1045–1057.
- Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al; TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357:2001–2015.