

COME STIMARE IL RISCHIO DI EVENTI CARDIOVASCOLARI. PARTIREI DAL CALCIUM SCORE

L. Gatto, M. Albertucci°, F. Prati*°#*

* U.O.C. Cardiologia d'Urgenza ed Interventistica,
Ospedale San Giovanni-Addolorata, Roma.

° Centro per la Lotta contro l'Infarto, Fondazione Onlus, Roma.

E. S. Health Science Foundation, Cotignola, Ravenna.

Abstract

Il Framingham Risk Score (FRS) sul corpo è stato considerato nelle ultime decadi lo standard nella definizione del rischio cardiovascolare. Purtroppo il FRS presenta dei limiti. Per tale motivo, degli indicatori di aterosclerosi subclinica sono stati incorporati al FRS nel tentativo di migliorare le carte del rischio coronarico: tra essi l'ecografia carotidea con la misurazione dell'Intima-Media Thickness (IMT) ed il Calcium Score (CS). L'imaging carotideo ha offerto un limitato miglioramento nella stima del rischio cardiovascolare, mentre il CS ottenuto con la metodica Electron Beam Computed Tomography (EBCT) sembra in grado di migliorare in modo consistente il potere predittivo delle carte del rischio cardiovascolare.

È ora necessario uno sforzo clinico per dare valenza alle importanti informazioni che vengono fornite dal CS. Solo in questo modo si potrà procedere ad una valutazione personalizzata del rischio.

L'applicazione delle carte del rischio cardiovascolare: pro e contro

La prevenzione primaria delle malattie cardiovascolari nei paesi occidentali si avvale da anni delle carte del rischio. L'applicazione delle carte del rischio è stata accolta negli anni come un metodo molto innovativo per definire il rischio di sviluppare una malattia aterosclerotica delle coronarie¹. Studi di coorte e randomizzati hanno permesso lo sviluppo di carte del rischio semplificate nell'ambito delle quali il FRS rappresenta tutt'ora lo standard².

Va detto tuttavia che, nonostante tali carte del rischio siano state applicate in modo estensivo nelle ultime decadi, la valutazione di un profilo di rischio che si basa unicamente su fattori demografici e clinici presenta delle li-

mitazioni³. Brindle et al.⁴ hanno effettuato una meta-analisi comprendente 27 studi che si basavano sull'applicazione delle carte del rischio; dalla lettura degli studi di registro si notò che la capacità di predire eventi coronarici era marcatamente ridotta nei soggetti ad alto rischio (FR = 0.43) ed eccessivamente elevata in presenza di basso rischio (FR = 2.87). Dall'analisi di quattro studi randomizzati, comprendenti soggetti con ipertensione e diabete, non emerse invece la possibilità di predire il rischio cardiovascolare. In altri termini, il rischio coronarico viene calcolato in eccesso nelle popolazioni a basso rischio e viene invece sovrastimato in quelle ad alto rischio.

Inoltre, ammesso che le carte del rischio individuino categorie di soggetti ad alto rischio di eventi cardiovascolari, va sottolineato che l'aumento del rischio rimane tuttavia contenuto. Infatti, l'incremento del rischio non supera di 3-5 volte il valore medio⁵.

Non vi è dubbio che le carte del rischio non soddisfino la necessità di ricorrere ad una medicina personalizzata; se il FRS può predire il rischio di sviluppare una malattia coronarica nella popolazione generale, non è certo in grado di predire il rischio individuale^{6,7}. Per esempio, anche quando si applichino criteri più estensivi per definire il rischio cardiovascolare, come suggerito recentemente dallo studio Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)⁸, solamente il 37% degli infarti miocardici può essere prevenuto.

La ricerca dell'aterosclerosi subclinica

Per migliorare la capacità predittiva delle carte del rischio, si è ricorsi recentemente agli indicatori di aterosclerosi subclinica⁹⁻¹⁰. Si può dire che la quantificazione dell'aterosclerosi serva come misura diretta dell'azione dei fattori di rischio ad oggi conosciuti sullo sviluppo di aterosclerosi coronarica. Il CS e la misura dell'ispessimento dell'intima-media carotidea (IMT) sono marker di aterosclerosi che si sono dimostrati nel tempo una valida soluzione per migliorare la capacità di predire eventi cardiovascolari.

Ispessimento dell'intima-media carotidea

L'IMT è una misura surrogata dell'aterosclerosi ampiamente impiegata per predire eventi cardiovascolari⁸. Nonostante ciò, secondo dati della letteratura, la misurazione dell'IMT aggiunge un scarso valore predittivo rispetto a quanto ottenibile con le carte del rischio secondo Framingham.

L'ispessimento intima-media è la distanza fra l'interfaccia lume-intima e quella tra media-avventizia della parete arteriosa carotidea. Sebbene la misura dell'ispessimento della carotide comune sia più riproducibile rispetto a quella della carotide interna, viene meno utilizzata nella clinica. Infatti, i dati sulla possibilità di applicare l'IMT della carotide comune per predire eventi cardiovascolari non sono del tutto convincenti. Polak et al.¹⁰ hanno esplorato il valore predittivo di misure incrementali di IMT ottenuti sia nella carotide comune che nella carotide interna. L'obiettivo era valutare se l'IMT potesse offrire un valore predittivo aggiuntivo alla carta del rischio secondo Framingham. Gli Autori hanno misurato l'IMT carotidea in 2.965 soggetti appartenenti alla po-

polazione Framingham ed hanno valutato gli eventi clinici ad un follow-up medio di 7.2 anni. Solamente l'IMT della carotide interna (in presenza di una placca aterosclerotica) era in grado di migliorare significativamente, sebbene in modo modesto, la classificazione del rischio secondo Framingham. Questi dati sono in linea con i risultati emersi da altri studi⁹, che hanno dimostrato un miglioramento del potere predittivo degli eventi cardiovascolari (tra cui l'ictus)¹¹, in presenza di ispessimento dell'IMT della carotide interna e di placca aterosclerotica.

Va notato peraltro che la sola valutazione dell'IMT non è strettamente indicativa di aterosclerosi, poiché si può verificare anche in soggetti senza malattia aterosclerotica. Infatti, l'aterosclerosi coinvolge esclusivamente lo strato intimale mentre l'ispessimento dell'intima e della media può essere dovuto semplicemente ad ipertrofia della media come risultato di un'azione di adattamento della parete arteriosa all'insulto pressorio o all'età⁸.

Una seconda importante ragione che limita la diffusione della misurazione dell'IMT carotidea risiede nella complessità della tecnica e nella sua modesta riproducibilità. L'acquisizione dell'IMT carotidea può differire a seconda dei segmenti che vengono analizzati. Ad esempio, alcuni studi che hanno valutato la fattibilità delle misurazioni dell'IMT nel tratto distale dell'arteria carotidea comune, hanno dimostrato che tale segmento arterioso non è facilmente accessibile⁸. Inoltre, l'acquisizione dell'IMT a livello della carotide interna (soprattutto in presenza di placca) è purtroppo più difficoltosa rispetto alla valutazione dell'arteria carotidea comune. Infine, l'utilizzo di più angoli ultrasonori di lettura dell'IMT o le variazioni legate al ciclo cardiaco sono variabili aggiuntive che rendono l'acquisizione delle immagini ecografiche della carotide particolarmente complesse.

EBCT (Electron Beam Computed Tomography) Calcium Score

L'EBCT è una metodica che assicura, mediante il CS, il riconoscimento e la quantificazione delle calcificazioni nel distretto coronarico. La tecnica ha un basso costo ed alta sensibilità e viene pertanto impiegata da anni come un valido marker per il rilievo dell'aterosclerosi coronarica. Il CS presenta una stretta correlazione con il carico aterosclerotico delle coronarie. Mentre la presenza di calcio si associa ad un'alta probabilità di sviluppare eventi cardiovascolari¹², la sua assenza indica un rischio di eventi molto basso.

Quest'ultimo aspetto è di grande importanza poiché l'assenza di calcio alla valutazione mediante EBCT è molto frequente, avendo una prevalenza del 50% nei soggetti asintomatici¹³ e del 33% in coloro che presentano almeno tre fattori di rischio coronarico¹³⁻¹⁵.

Lavori sull'argomento indicano un rischio annuale di eventi cardiovascolari, in assenza di calcio alla EBCT, compreso tra lo 0.1% e lo 0.11%¹⁶. Inoltre, in una coorte di circa 900 soggetti diabetici, la sopravvivenza a cinque anni era del 98.8% in assenza di CS¹⁷. Infine, non c'erano differenze di sopravvivenza tra soggetti diabetici e non diabetici in assenza di CS (rispettivamente 98.8% e 99.4%, $p=0.5$).

Uno studio prospettico su pazienti diabetici di tipo 2 ha evidenziato l'assenza di eventi cardiaci maggiori o di anomalie di perfusione alla scintigrafia in soggetti con un CS <100 durante due anni di follow-up¹⁸. Esiste sola-

mente uno studio che ha evidenziato un alto tasso di eventi cardiovascolari in assenza di calcio. Tuttavia, gli Autori dello studio avevano impiegato un'acquisizione delle immagini atipica ed una quantificazione del CS non standardizzata, impiegando una TAC multistrato con spessori di ben 6 mm, una soglia che ha permesso di evidenziare solo calcificazioni già estese, senza poter cogliere piccole formazioni calcifiche¹. Questi elementi metodologici spiegano la disparità di risultati tra questo studio e gli altri, che sono giunti a conclusioni opposte.

Non vi è dubbio che la presenza di calcio alla EBCT permette invece di identificare soggetti a rischio di eventi coronarici^{19,20}. Le calcificazioni coronariche si trovano frequentemente nei soggetti che vanno incontro ad un evento coronarico, ad indicare come effettivamente il calcio rappresenti un vero marker di malattia aterosclerotica. Purtroppo, pur avendo un impatto prognostico importante, elevati valori di CS si trovano raramente, essendo presenti solamente in una piccola parte della popolazione²¹.

Nello sforzo di identificare il ruolo del CS come predittore del rischio cardiaco, Raggi et al.¹ hanno studiato una popolazione mista di soggetti, includendo pazienti sia asintomatici che con malattia coronarica conclamata. Gli Autori hanno effettuato due analisi: la prima comprendeva 172 pazienti che erano andati incontro ad un infarto miocardico entro 60 giorni dall'esame EBCT (gruppo A) e la seconda che comprendeva 632 pazienti senza storia di malattia coronarica (gruppo B). I pazienti sono stati seguiti per 33 mesi. Gli Autori hanno confrontato la prevalenza di calcificazioni coronariche nel gruppo A e nei soggetti appartenenti al gruppo B e che avevano sviluppato un evento cardiaco durante il follow-up. La presenza delle calcificazioni era simile nei due gruppi (96% in entrambi) ed alti valori di CS (>75° percentile) si sono osservati nel 70% dei casi in entrambi i gruppi. Anche gli eventi cardiaci (infarto miocardico o morte cardiaca) non differivano nei due gruppi, risultando pari al 70% in entrambi. Si noti come gli eventi cardiaci si verificarono soprattutto nei pazienti con alti valori di CS (oltre il 75° percentile) e che i soggetti con il quartile più alto di CS ebbero una odd-ratio per eventi cardiovascolari pari a 21.5.

Budoff et al.²² hanno invece condotto uno studio osservazionale in una popolazione molto numerosa che comprendeva 25.253 pazienti consecutivi ed asintomatici. Tali soggetti erano stati indirizzati dai medici di famiglia per la valutazione del rischio cardiovascolare mediante CS.

Il modello di rischio applicato dagli Autori teneva in considerazione i fattori di rischio tradizionali per la malattia coronarica. Valori di CS rispettivamente di 0-1, 1-10, 11-100, 101-400, 401-1000, >1000 venivano riscontrati nella popolazione con le seguenti percentuali: 44%, 14%, 20%, 13%, 6% e 4%. Ad un follow-up di sei anni, il tasso di morte fu del 2%. Si verificarono infatti 510 morti ed il CS risultò un predittore indipendente di morte in un modello di analisi multivariata aggiustato per età, sesso, gruppo etnico e fattori di rischio cardiovascolare. L'aggiunta del CS ai fattori di rischio tradizionali aumentava l'indice di concordanza in modo significativo (0.61 per i fattori di rischio vs. 0.81 per il CS, $p=0.0001$). Il rischio relativo di morte era influenzato dall'estensione del CS. Infatti, il rischio relativo era rispettivamente di 2.2 - 4.5 - 6.4 - 9.2 - 10.4 - 12.5 per i seguenti valori di CS: da 11 a 100, da 101 a 299, da 300 a 399, da 400 a 699, da 700 a 999, >1.000 ($p=0.0001$).

Il confronto per il calcolo del rischio relativo era effettuato con l'assenza di CS (CAC=0). La sopravvivenza a 10 anni (dopo aggiustamento statistico per fattori di rischio, tra cui l'età) era del 99.4% per un CS di 0, e scendeva a 88% per lo score massimo (CS <1000) ($p = 0.0001$).

È importante sottolineare che in più studi, il CS è risultato una variabile indipendente in grado di predire la morte anche dopo aggiustamenti statistici per variabili quali l'età, il sesso, il gruppo etnico, l'ipertensione, la dislipidemia, il diabete, il fumo e la familiarità^{22,23}.

Come applicare il calcium score per ridurre il rischio cardiovascolare

La quantificazione del CS rappresenta una valida soluzione per ridurre il rischio individuale di eventi cardiovascolari. Per esempio il National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III)²⁴ ha mostrato che un CS >100 può suggerire l'impiego di aspirina e di statine. Il terzo National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults ha consigliato che, in presenza di più fattori di rischio coronarico ed elevati valori di CS (> 75° percentile per età e sesso) è possibile impiegare statine ad alta intensità d'azione²⁴.

L'impiego dell'EBCT per il calcolo del CS è stato affrontato anche nelle Linee Guida ACC-AHA nel 2013²⁵. Gli Autori hanno suggerito l'impiego del CS per migliorare la valutazione del rischio cardiovascolare e stabilire chi sottoporre al trattamento con statine. Tuttavia la raccomandazione per l'impiego delle statine nel ridurre il rischio cardiovascolare in presenza di un alto CS è stata abbastanza tiepida (classe 2B). In effetti, non erano presenti in letteratura studi randomizzati di grandi dimensioni in cui si confrontava una strategia con statina vs placebo in presenza di CS elevato²⁵. Al momento, l'unico studio con CS che ha valutato gli eventi clinici è stato il St. Francis Heart Study¹⁶. Nel trial, tutti i soggetti che presentavano un CS maggiore dell'80° percentile in base all'età ed al sesso sono stati randomizzati a ricevere placebo oppure atorvastatina al dosaggio di 20 mg/die. Dopo 4.3 anni di follow-up si è evidenziato un trend verso una ridotta incidenza di eventi cardiovascolari nel gruppo trattato (6.9% vs. 9.9%, rispettivamente; $p=0.08$). Lo studio era comunque sottodimensionato per dimostrare un beneficio clinico e, non a caso, in un'analisi post-hoc i soggetti con CS >400 sembravano beneficiare in modo significativo dall'utilizzo di statine. In Europa si sta conducendo uno studio randomizzato di grandi dimensioni di nome ROBINSCA, condotto su 33.000 soggetti. Si suggerisce l'impiego di statine per valori di CS compresi tra 100 e 400. Nel gruppo con CS >400, infine, si impiegano statine con farmaci che bloccano il sistema renina-angiotensina²⁶.

Conclusioni

Non c'è dubbio che ci sia ancora molto da fare, nonostante gli sforzi effettuati nelle ultime decadi per identificare il rischio di eventi cardiovascolari. Va compiuto un ulteriore sforzo per calcolare il rischio individuale di eventi cardiovascolari, secondo quanto suggerisce una medicina moderna, che possa-

mo definire personalizzata. L'adozione di una strategia che valuti il CS nei soggetti con un FRS intermedio rappresenta una soluzione più che ragionevole. In questi casi si può proporre un trattamento con statine, aggiungendo l'aspirina in presenza di un CS molto elevato al fine di ridurre il rischio individuale. Sono necessari comunque dei follow-up clinici per dimostrare che una prevenzione individuale o personalizzata che si basa sul CS possa ridurre gli eventi cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Raggi P, Callister TQ, Cooil B, et al.* Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography. *Circulation* 2000; 101:850-855
- 2) *Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al.* Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-47
- 3) *US Department of Health and Human Services.* Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III): full report, NIH Publication No 02-5215. Washington DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2001
- 4) *Brindle PM, Beswick AD, Fahey T, Ebrahim SB.* Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006; 92:1752-59
- 5) *Brindle P, McConnachie A, Upton M, et al.* The accuracy of the Framingham risk-score in different socioeconomic groups: a prospective study. *Br J Gen Pract* 2005; 55:838-845
- 6) *Gatto L, Marco V, Contarini M, Prati F.* Atherosclerosis to predict cardiac events: where and how to look for it. *J Cardiovasc Med* 2016, Ahead of print
- 7) *Pescetelli I, Zimarino M, Ghirarduzzi A, De Caterina R.* Localizing factors in atherosclerosis. *J Cardiovasc Med* 2015; 16:824-830
- 8) *Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al.* Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS research. *JAMA* 1998; 279:1615-22
- 9) *Ankle Brachial Index Collaboration.* Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:197-208
- 10) *Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al.* Carotid-Wall Intima-Media Thickness and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* 2011; 365:213-221
- 11) *Rundek T, Arif H, Boden-Albala B, Elkind MS, Paik MC, Sacco RL.* Carotid plaque, a subclinical precursor of vascular events: the Northern Manhattan Study. *Neurology* 2008; 70:1200-07
- 12) *Arad Y, Spadaro LA, Goodman K, et al.* Predictive value of electron beam computed tomography of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1.173 asymptomatic subjects. *Circulation* 1996; 93:1951-53
- 13) *Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, et al.* Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358:1336-45
- 14) *Nasir K, Bittencourt MS, Blaha MJ, et al.* Implications of coronary artery calcium testing among statin candidates according to American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol management guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol* 2015; 66:1657-68

- 15) Pursnani A, Massaro JM, D'Agostino RB Sr, O'Donnell CJ, Hoffmann U. Guideline-based statin eligibility, coronary artery calcification, and cardiovascular events. *JAMA* 2015; 314:134-141
- 16) Arad Y, Roth M, Newstein D, et al. Coronary calcification, coronary risk factors, and atherosclerotic cardiovascular disease events. The St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:158-165
- 17) Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1663-69
- 18) Kennedy J, Shavelle R, Wang S, Budoff M, Detrano RC. Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography. *Am Heart J* 1998; 135:696-702
- 19) Schermund A, Baumgart D, Adamzik M, et al. Comparison of electron-beam computed and intracoronary ultrasound in detecting calcified and noncalcified plaques in patients with acute coronary syndromes and no or minimal to moderate angiographic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 81:141-146
- 20) Shemesh J, Stroh CI, Tenenbaum A, et al. Comparison of coronary calcium unstable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. *Am J Cardiol* 1998; 81:271-275
- 21) Secci A, Wong N, Tang W, Wang S, Doherty T, Detrano R. Electron beam computed tomographic coronary calcium as a predictor of coronary events: comparison of two protocols. *Circulation* 1997; 96:1122-29
- 22) Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1860-70
- 23) Dharampal AS, Rossi A, de Feyter PJ. Computer tomography-coronary angiography in the detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Med* 2011; 12:554-561
- 24) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97
- 25) Martin SS, Sperling LS, Blaha MJ, et al. Clinician patient risk discussion for atherosclerotic cardiovascular disease prevention: importance to implementation of the 2013 ACC/AHA Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:1361-68
- 26) McEvoy JW, Martin SS, Blaha MJ, et al. The Case For and Against Coronary Artery Calcium Trial. Means, Motive, and Opportunity. *J Am Coll Cardiol Img* 2016; 9:994-1002