

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Due studi su *ictus* ed eventi trombo-embolici in pazienti non fibrillanti

È ormai un dato universalmente acquisito che la fibrillazione atriale (FA) costituisce uno dei fattori di rischio più importanti per *ictus* e malattie trombo-emboliche (TE), ma da sola non basta a spiegare questi eventi, perché fino al 75% degli eventi si verifica in persone non affette da FA.

Questi due studi, pubblicati dall'*American Journal Cardiology*, riguardano entrambi popolazioni non affette da FA, a rischio di eventi cardio-vascolari (CV) maggiori:

- nel primo (1), il punteggio CHADS₂ basale, che costituisce un test universalmente riconosciuto per la previsione dell'*ictus* nei pazienti con FA, è stato adottato per studiare il rischio di eventi anche in popolazioni non affette da FA;
- nel secondo (2) si è cercato di andare oltre il CHADS₂ e il CHA₂DS₂-VASc, identificando un modello più specifico ad alto rischio (soggetti sottoposti a coronarografia) per la previsione di eventi TE e CV in pazienti non affetti da FA.

CHADS ₂		
C	<i>Congestive heart failure</i>	1
H	<i>Hypertension</i> : pressione costantemente > 140/90 mmHg (o ipertensione in trattamento)	1
A	<i>Age</i> ≥ 75 anni	1
D	Diabete mellito	1
S₂	Pregresso <i>Stroke</i> o TIA o trombo-embolia	2

CHA ₂ DS ₂ -VASc		
C	<i>Congestive heart failure</i> (o disfunzione sistolica ventricolare sinistra)	1
H	<i>Hypertension</i> : pressione costantemente > 140/90 mmHg (o ipertensione in trattamento)	1
A₂	<i>Age</i> ≥ 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S₂	Pregresso <i>Stroke</i> o TIA o trombo-embolia	2
V	Vasculopatia (p.e. arteriopatia periferica, infarto miocardico, placca aortica)	1
A	<i>Age</i> 65–74 anni	1
Sc	<i>Sex category</i> (se donna)	1

Punteggio CHADS₂ basale e rischio di eventi CV nella popolazione non affetta da FA (1)

Questo studio di coorte è stato concepito per valutare se, per prevedere gli eventi CV in persone senza FA, abbia senso una valutazione del punteggio CHADS₂ al basale.

Sono già stati pubblicati studi positivi in tal senso, con risultato limitato all'*ictus*, mentre ci sono pochi studi su altri eventi CV.

Questo studio ha quindi analizzato le associazioni tra il punteggio CHADS₂ basale e diversi esiti CV, compresa la mortalità totale, in una popolazione non affetta da FA, sulla base dello studio di coorte Kailuan su un totale di

Aggiornamenti Scientifici FADOI

99.755 adulti cinesi con dati basali completi seguiti per un massimo di 10 anni.

Gli esiti primari erano eventi CV (*end-point* composito di infarto miocardico, infarto cerebrale ed emorragia cerebrale) e morte per tutte le cause.

Per ogni tipo di risultato è stata calcolata l'area sotto la curva. Per stimare gli *hazard ratio* (HR) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% sono stati utilizzati i modelli di rischio proporzionale di Cox aggiustati.

I risultati hanno mostrato che l'incidenza di eventi CV e morte per tutte le cause era aumentata con il punteggio CHADS₂. Nei partecipanti senza FA l'area sotto la curva era:

- infarto miocardico 0.66;
- infarto cerebrale 0.67;
- emorragia cerebrale 0.66;
- eventi CV 0.67;
- morte per tutte le cause 0.69.

Ogni aumento di 1 punto nel punteggio CHADS₂ era associato al rischio di tutti gli esiti, dopo aggiustamento per età, genere e altri fattori CV confondenti convenzionali:

- eventi CV: HR 1.17, IC95% 1.13-1.22;
- morte per tutte le cause: HR 1.12, IC95% 1.08-1.15.

In conclusione, **in una popolazione non affetta da FA il punteggio CHADS₂ basale si dimostra un fattore di rischio indipendente per eventi CV e morte per tutte le cause.**

Limiti:

- i maschi erano il 75%;
- mancavano informazioni sui farmaci anti-coagulanti;
- potrebbero essere sfuggite diagnosi di FA e valvulopatie.

Conclusioni

Questo non è il primo studio a dimostrare che un aumento del punteggio del CHADS₂ (e CHA₂DS₂-VASc) costituisce un aumento del rischio anche nei pazienti non affetti da FA, ma gli studi precedenti avevano peculiarità (soggetti specifici, solo *ictus* come evento, ecc) che ne rendevano meno universale il messaggio.

L'attuale studio ha anche scoperto che i risultati non sono cambiati in modo significativo dopo aver escluso i pazienti con FA di nuova insorgenza durante il *follow-up*. Ha anche suggerito che l'associazione tra i 5 fattori di rischio nel punteggio CHADS₂ e gli eventi CV potrebbe non essere mediata dalla FA: secondo alcuni studi potrebbe essere coinvolto l'endotelio, secondo altri il rimodellamento atriale, o l'attivazione piastrinica, o direttamente altri fattori come ipertensione e diabete.

L'attuale studio conferma che il punteggio CHADS₂ basale è un fattore di rischio indipendente per eventi CV e morte per tutte le cause nella popolazione senza FA. Il suo valore predittivo nella popolazione senza FA potrebbe non essere inferiore a quello nei pazienti con FA. Il punteggio CHADS₂, facile da ricordare e semplice da calcolare, può aiutare i medici a identificare rapidamente le persone ad alto rischio di malattie CV nella popolazione non affetta da FA e ad attuare strategie di prevenzione appropriate.

Nei soggetti a rischio non fibrillanti vanno quindi usati gli anti-coagulanti? Non è ancora chiaro se i rischi siano superiori ai benefici, va impiegata molta attenzione e in prima istanza vanno privilegiati i cambiamenti dello stile di vita.

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Un nuovo modello per la previsione di eventi TE e CV in pazienti non affetti da FA (2)

Sono scarse le evidenze a sostegno della stratificazione del rischio e del trattamento profilattico nei pazienti non affetti da FA, che costituiscono circa il 75% di quelli con eventi TE (*ictus* ischemico, TIA ed embolia sistemica). Ciò può essere spiegato dalla mancanza di interventi in grado di ridurre il rischio di TE, oltre al trattamento dell'ipertensione e dell'ipercolesterolemia.

In pazienti sottoposti a coronarografia, Steensig e coll hanno elaborato un modello di previsione molto specifico (CHADS₂-P₂A₂RC) e ne hanno confrontato la capacità discriminatoria con quella dei punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc. Inoltre, hanno valutato la capacità dei modelli di prevedere MACE e mortalità.

Sono stati inclusi 72.381 pazienti senza FA e senza precedente *ictus* ischemico o TIA, sottoposti a coronarografia. La coorte è stata divisa in una coorte di valutazione (80%, n = 57.680) e una di validazione (20%, n = 14.701).

L'*end-point* TE primario era un composito di *ictus* ischemico, TIA ed embolia sistemica.

Il MACE è stato definito come un composito di morte cardiaca, infarto miocardico e *ictus* ischemico.

Il modello di previsione del rischio ha assegnato:

- 1 punto ciascuno a scompenso cardiaco, ipertensione, diabete mellito, nefropatia, età 65-74 anni, fumo attivo e coronaropatia ostruttiva multi-vasale;
- 2 punti ciascuno a età ≥ 75 anni e arteriopatia periferica.

CHADS-P ₂ A ₂ RC		
C	<i>Congestive heart failure</i> (o disfunzione sistolica ventricolare sinistra)	1
H	<i>Hypertension</i> : pressione costantemente > 140/90 mmHg (o ipertensione in trattamento)	1
A	Age 65–74 anni	1
D	Diabete mellito	1
S	<i>Smoke</i>	1
P	<i>Peripheral artery disease</i>	2
A	Age ≥ 75 anni	2
R	<i>Renal disease</i>	1
C	Coronaropatia ostruttiva multi-vasale (≥ 2 vasi)	1

Il modello finale è stato confrontato con 2 modelli di rischio clinico convalidati (CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc).

Nella coorte di validazione per la previsione dell'*end-point* composito TE è stato trovato un *C-index* di 0.66 (IC95% 0.64-0.69), che era superiore a quello di CHADS₂ (*C-index* 0.63, IC95% 0.60-0.67, $p < 0.001$) e CHA₂DS₂-VASc (*C-index* 0.64, IC95% 0.62-0.67, $p = 0.034$).

Il modello era in grado di prevedere anche il tasso di eventi e gli HR per:

- *ictus* ischemico: *C-index* 0.68 (IC95% 0.65-0.71);
- MACE: *C-index* 0.71 (IC95% 0.69-0.73);
- morte per tutte le cause: *C-index* 0.72 (IC95% 0.70-0.73).

Aggiornamenti Scientifici FADOI

Discussione

L'obiettivo del CHADS-P₂A₂RC è quello di identificare i pazienti ad alto rischio di *ictus* ischemico e MACE, che possono trarre beneficio dalla profilassi primaria. Questo modello CHADS-P₂A₂RC ha diverse caratteristiche importanti:

- discrimina i pazienti a diversi rischi di TE;
- è ben calibrato sia nei pazienti ad alto che a basso rischio;
- prevede anche solo *ictus* ischemico, MACE e morte per tutte le cause, confermando la capacità di identificare, oltre la TE, i pazienti a rischio di eventi CV avversi.

I parametri inclusi nel punteggio CHADS-P₂A₂RC differivano in una certa misura dai punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc, sviluppati per pazienti con FA: nel calcolo è stato escluso il genere e sono stati inclusi fumo, coronaropatia e arteriopatia periferica come parametri indipendenti. I punteggi CHADS₂ e CHA₂DS₂-VASc devono essere utilizzati per l'identificazione di pazienti a basso rischio, senza indicazione a terapia anti-coagulante orale, mentre **l'obiettivo del CHADS-P₂A₂RC è identificare i pazienti ad alto rischio di TE, *ictus* ischemico, MACE e morte per tutte le cause, che possono trarre beneficio dalla profilassi primaria con terapia anti-coagulante.**

Limiti

Si tratta di uno studio di coorte basato su un registro di pazienti sottoposti a coronarografia, le cui caratteristiche sono state rilevate all'inizio. Pertanto, i punteggi di rischio di alcuni pazienti potrebbero essere cambiati durante il *follow-up*. Poiché la maggior parte delle condizioni sono croniche, i punteggi di rischio hanno maggiore probabilità di aumentare nel tempo piuttosto che diminuire.

L'associazione tra fumo e rischio di TE potrebbe essere stata sotto-stimata, perché tale dato non era disponibile nel 10% dei casi.

Il numero di *ictus* fatali potrebbe essere stato sotto-stimato, perché l'autopsia non viene più eseguita di *routine* in Danimarca.

Infine, non erano disponibili informazioni sulla presenza di apnea ostruttiva del sonno e pervietà del forame ovale, entrambi fattori di rischio per *ictus*.

Bibliografia

1. Ji C, et al. Baseline CHADS₂ Score and risk of cardiovascular events in the population without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* [2020, 129: 30–5](#).
2. Steensig K, et al. A novel model for prediction of thromboembolic and cardiovascular events in patients without atrial fibrillation. *Am J Cardiol* [2020, 131: 40–8](#).