



“Prevenzione della malattia aterosclerotica. E’ ancora attuale una separazione tra prevenzione primaria e secondaria?”

Coordinatori: G. Mancia (Presidente Onorario della Consulta-SCV), Massimo Volpe (SIPREC)
A. Avogaro (SID), A. Consoli (Coordinatore Designato), A. Gaddi (SIT), S. Muntoni (SISA), D. Norata (SIF), M. Stornello (FADOI), A. Pizzini (FIMMG), A. Poli (SITECS).

DI CHE COSA STIAMO PARLANDO

Sin dalla identificazione dei fattori di rischio per le malattie cardiovascolari e la dimostrazione della protezione associata al controllo di quelli più diffusi ed importanti, quali l’ipertensione arteriosa, le dislipidemie, il diabete, il fumo di sigaretta e l’obesità o il sovrappeso, **la prevenzione cardiovascolare è stata suddivisa in prevenzione primaria e secondaria**. Come è noto, per prevenzione primaria si intende l’impiego di misure non farmacologiche (correzione di stili di vita errati) e farmacologiche che siano in grado di prevenire il primo evento clinico cardiovascolare attraverso il controllo dei fattori di rischio; mentre per prevenzione secondaria si intende l’impiego di differenti interventi terapeutici finalizzati a prevenire le recidive di eventi cardiovascolari successivi. Questa suddivisione ha avuto e continua ad avere **numerose ricadute positive per la pratica clinica**. Infatti, poter identificare con immediatezza (ad esempio sulla base della sola storia di un evento clinico pregresso), pazienti con un profilo di rischio cardiovascolare elevato o molto elevato, si accompagna ad importanti vantaggi per la scelta delle strategie terapeutiche, che in questi pazienti possono prevedere una serie di interventi: l’uso di particolari farmaci, un controllo più stringente del rischio cardiovascolare totale, un contatto più assiduo con il medico curante o lo specialista ed una più frequente esecuzione di esami di laboratorio e strumentali. Inoltre, la conoscenza dell’evento clinico pregresso può indirizzare la specificità degli interventi volti prevenire un possibile evento futuro, come documenta, ad esempio, l’evidenza che i pazienti che hanno avuto un infarto miocardico hanno una maggiore probabilità di avere un secondo infarto, piuttosto che un ictus e viceversa per i pazienti che hanno avuto un ictus (1). Ciò può avere riflessi sulla natura e gli obiettivi della terapia da adottare. La suddivisione della prevenzione in primaria e secondaria ha anche ricadute significative sulla formulazione di linee-guida agevolmente fruibili e, ancor più, per finalità regolatorie e razionalizzazione della spesa farmaceutica.



PUNTI DI CRITICITA'

Una netta suddivisione tra prevenzione primaria e secondaria ha tuttavia **importanti limiti**, alcuni dei quali si sono amplificati negli ultimi decenni in relazione al tumultuoso progresso e l'affinarsi delle procedure diagnostiche utilizzate per le malattie cardiovascolari, incluse quelle di natura aterosclerotica. Il primo limite è di natura concettuale, perché sin dai primissimi studi è apparso chiaro che il rischio cardiovascolare ha una distribuzione continua nella popolazione, il che vuol dire che qualunque scelta di soglia o di categorizzazione dicotomica di rischio è inevitabilmente arbitraria. Essendo la prevenzione cardiovascolare ampiamente basata su valutazioni di tipo probabilistico, questo limite potrebbe essere tutto sommato accettabile, se non fosse per alcuni aspetti paradossali. Infatti, l'attuale ampia disponibilità di tecniche che permettono di quantizzare e qualificare il danno strutturale e funzionale del sistema cardiovascolare pone frequentemente i medici di fronte a pazienti tradizionalmente attribuibili al contesto clinico della prevenzione primaria, ma che viceversa sono gravati da segni di danno d'organo subclinico, che determinano un livello di rischio cardiovascolare uguale o persino superiore (anche nettamente) a quello dei pazienti che, pur avendo subito un evento clinico di modesta gravità, complessivamente manifestano una buona funzionalità dell'organo precedentemente colpito o del sistema cardiovascolare in generale. Si pensi a pazienti che hanno avuto un piccolo infarto miocardico e/o hanno usufruito di una tempestiva procedura di rivascolarizzazione, che hanno lasciato pressoché intatta la funzione ventricolare e la performance cardiaca, rispetto a pazienti senza storia di eventi clinici, ma con una malattia coronarica multivasale, una stenosi significativa della coronaria discendente o del tronco comune, o una disfunzione ventricolare all'ecocardiogramma; oppure a pazienti nei quali un ictus ha prodotto solo modeste o nessuna conseguenza disfunzionale, con una buona pervietà e struttura anatomica carotidea, rispetto a pazienti senza eventi cerebrovascolari pregressi ma con una stenosi significativa di entrambe le carotidi. Il paradosso è ancora più evidente, se si considera che l'appartenenza alla categoria della prevenzione secondaria comporta facilitazioni di carattere burocratico-sanitario, di cui non fruiscono pazienti, magari a rischio cardiovascolare ancor più elevato, ma definiti come in prevenzione primaria.

La risposta alle considerazioni di cui sopra non è abolire la distinzione tra prevenzione primaria e secondaria, che continua ad avere una sua utilità pratica; ma **accompagnare e subordinare questa distinzione ad una ulteriore quantificazione del rischio cardiovascolare da usare per tutti i**



pazienti, e cioè senza distinzioni di categorie. Tale quantificazione dovrebbe quindi basarsi non solo sulla presenza (nonché sulla parziale o completa correzione terapeutica) dei classici fattori di rischio cardiovascolare (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete, obesità, ecc.) ma anche su una valutazione delle condizioni strutturali e funzionali degli organi che di questi fattori di rischio sono il bersaglio. Purtroppo, la maggioranza dei metodi di quantificazione del rischio cardiovascolare totale si basa ancor oggi soprattutto sui fattori di rischio tradizionali, relegando in una posizione secondaria l'identificazione del danno d'organo subclinico (2,3). Ciò rappresenta un problema serio perché il danno d'organo subclinico incrementa in modo spiccato il rischio cardiovascolare complessivo (4,5), anche in presenza di pochi o solo moderatamente alterati fattori di rischio tradizionali. Va inoltre considerato che il danno d'organo è generalmente indicativo di un rischio cardiovascolare elevato (6), indipendentemente dall'organo colpito, dall'assenza di un pregresso evento clinico e dal livello di rischio legato ai fattori di rischio tradizionali.

Infine, va rilevato che il danno d'organo subclinico non rappresenta una rarità diagnostica, ma è riscontrabile in un notevole numero di pazienti. In uno studio di diversi anni fa, nel quale venivano arruolati esclusivamente pazienti ipertesi a basso o medio rischio cardiovascolare (calcolato secondo i metodi convenzionali), l'esecuzione sistematica di un ecocardiogramma e di una ultrasonografia carotidea consentì di riscontrare una ipertrofia ventricolare sinistra o placche aterosclerotiche in un numero elevato di pazienti, per i quali fu necessario ricorrere ad una riclassificazione del rischio (7).

Per tutto quanto sopra ricordato è **auspicabile che la valutazione clinica dello stato funzionale e strutturale degli organi bersaglio dei fattori di rischio cardiovascolare possa assumere** (accanto alla valutazione dei fattori di rischio tradizionali) **un ruolo centrale nella quantificazione del rischio cardiovascolare complessivo totale del paziente**, rendendo meno rilevante una distinzione tra presenza o assenza di un pregresso evento clinico cardiovascolare. L'accettazione di questa linea strategica comporterà, ovviamente, un aumento del numero di esami di laboratorio (identificazione dei crescenti biomarcatori del danno d'organo resi disponibili dalla ricerca scientifica) e strumentali (soprattutto bioimmagini), che andranno estesi a più ampi strati della popolazione e che dovranno interessare tutti i principali organi bersaglio, in quanto i dati disponibili mostrano un progressivo incremento del rischio, in funzione del numero di organi coinvolti nel danno (4,5) ed anche di diverse misure di danno per uno stesso organo (8). **Ciò produrrà un incremento**



dei costi sanitari e del personale medico e paramedico direttamente o indirettamente coinvolto nella prevenzione cardiovascolare . **Ma produrrà anche il beneficio di una valutazione del rischio cardiovascolare** in linea con le potenzialità delle attuali tecnologie diagnostiche, che oggi consentono livelli di precisione molto elevati. **Ciò è vero anche per i pazienti in prevenzione secondaria, che non sono peraltro una categoria omogenea**, bensì una popolazione di pazienti caratterizzata da una ampia distribuzione del rischio al di sopra del valore soglia che lo definisce elevato. Va ovviamente ricordato che una più moderna e precisa quantificazione del rischio cardiovascolare avrà anche ricadute clinico-terapeutiche molto importanti perchè il livello di rischio condiziona la strategia terapeutica sotto molteplici aspetti, intensificandola (aumento di frequenza delle visite mediche degli esami strumentali, e dell'intensità degli interventi volti a conseguire obiettivi più stringenti del controllo pressorio e metabolico) ma anche, a controbilanciare significativamente l'incremento dei costi, riducendo le conseguenze dell'aterosclerosi (meno ospedalizzazioni, procedure interventistiche ad alto costo, riabilitazione, caregiving, perdita di giornate lavorative etc.)

Da questo approccio innovativo non potranno che derivare vantaggi terapeutici, perché un corretto trattamento cardiovascolare è strettamente legato (per scelte, modalità ed obiettivi) alla precisione diagnostica, di cui la quantificazione del rischio è parte integrante.

COSA E' STATO FATTO/COSA MANCA: EVENTUALI INDICATORI

Posto che la disponibilità delle più avanzate tecniche ultrasonografiche e tomografiche consente oggi di identificare precocemente ed in modo preciso lesioni, dalle più lievi alle più importanti della struttura vascolare o del cuore, **una stratificazione della stima del rischio totale individuale** - basata non solo sulla presenza o meno dei fattori di rischio tradizionali e della loro intensità nonché sulla presenza o meno, nella storia clinica del paziente, di un evento cardiovascolare, **ma che tenga anche sistematicamente conto della presenza di danno d'organo - potrebbe rivelarsi più efficace in termini di strategia di prevenzione cardiovascolare**, destinando interventi specifici a quei soggetti, che, in conseguenza di malattia subclinica, presentano un maggiore rischio.

OBIETTIVI/PROPOSTE



È chiaro che per realizzare questo importante traguardo di salute pubblica nella definizione del rischio **occorrono almeno due passaggi importanti, che comportano una vera e propria transizione culturale:**

- 1) **La definizione del peso** (in termini di stima del rischio) **delle diverse lesioni subcliniche e della loro entità, aspetto per il quale l'evidenza scientifica è ancora parzialmente carente**
- 2) **La promozione nella pratica clinica di una ricerca più sistematica delle lesioni precliniche nel singolo individuo**, attraverso un impiego appropriato e definito dalle linee guida relative a tutte le tecniche diagnostiche disponibili per caratterizzare il danno d'organo, sia dal punto di vista strutturale che funzionale.

L'importanza di impegnare la ricerca scientifica ed il sistema sanitario nel suo complesso al raggiungimento di questi obiettivi risulta evidente non soltanto dal fatto che le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morte al mondo (9) ma anche dal fatto che la loro prevenzione rimane di gran lunga la strategia migliore a disposizione, perché, pur riconoscendo gli enormi progressi che gli interventi terapeutici hanno conseguito in questi decenni, una volta che la malattia cardiovascolare raggiunge la fase clinica conclamata, la protezione offerta dalla terapia è spesso insufficiente e incompleta; la terapia infatti contribuisce a ridurre il rischio che però rimane lontano dal range di normalità, rispetto a soggetti confrontabili senza patologia (10-13).

Bibliografia di Riferimento

- 1) Vickrey BG et al. Occurrence of secondary ischemic events among persons with atherosclerotic vascular disease. Stroke 2002; 33: 901-6.
- 2) Wang TJ et al. Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. NEJM 2006;355:2631-9
- 3) Piepoli MF et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 Societies and by invited speakers) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37: 2315-2381



CONSULTA-SCV

- 4) Sehestedt T et al. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J* 2010; 31:883-91
- 5) Volpe M. Cardiovascular risk assessment beyond Systemic Coronary Risk Estimation: a role for organ damage markers. *J Hypertens* 2012; 30: 1056-64
- 6) Mancia G. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013, 34: 2159-219
- 7) Cuspidi C. et al. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens* 2002; 20:1307-14
- 8) Ninomiya T et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1813-21
- 9) Yach D et al. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004; 291:2616-22
- 10) Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009; 27: 1509-20
- 11) Brenner BM et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *New Engl J Med* 2001;345: 61-9
- 12) Sehestedt T et al. Thresholds for pulse wave velocity, urine albumin creatinine ratio and left ventricular mass index using SCORE, Framingham and ESH/ESC risk charts. *J Hypertens* 2012; 30: 1928-36
- 13) Volpe M et al. Shooting beyond score: targeting organ disease to improve risk prediction in hypertension. *J Hypertens* 2012;30: 1909-10.