

# CALCIUM SCORE E POLIPILLOLA: IL FUTURO DELLA PREVENZIONE

*F. Muscente, R. De Caterina*

**Istituto di Cardiologia, Università degli Studi “G. d’Annunzio”,  
Chieti-Pescara.**

Chi non sarebbe attratto dall’idea che la somministrazione di una singola pillola a livello di popolazione possa prevenire la comparsa di malattia cardiovascolare, assicurare uno stato di salute cardiovascolare pressoché ottimale e dare garanzia di longevità?

Ad oggi l’approccio tradizionale alla prevenzione primaria della malattia cardiovascolare è per lo più individuale, e si basa su un processo di screening che mira all’identificazione dei soggetti a più alto profilo di rischio. Sebbene questo metodo offra l’opportunità di praticare una forma personalizzata di assistenza, per avere successo richiede solide infrastrutture sanitarie, operatori consapevoli e finanziamenti che spesso non sono disponibili nelle società a reddito medio-basso. Pertanto, sebbene questo metodo abbia avuto un certo successo nella riduzione della mortalità cardiovascolare nei paesi a elevato livello socio-economico, si è mostrato fallimentare nel controllare l’epidemia cardiovascolare a livello globale, a tutt’oggi la causa prevalente di morte e disabilità al mondo <sup>1</sup>.

Nel 2003 nasceva, con Wald e Law, il concetto di polipillola <sup>2</sup>. Esso si fondava sul presupposto che l’attuale epidemia della malattia cardiovascolare dipendesse dall’imperversare di fattori di rischio trattabili e modificabili quali tabagismo, ipertensione, dislipidemia, diabete e obesità. Questo dilagare era particolarmente allarmante nei paesi a livello socio-economico medio-basso. Wald e Law proponevano un metodo di prevenzione cardiovascolare totalmente innovativo. La loro idea si focalizzava sullo sviluppo di una singola pillola composta da una combinazione fissa di farmaci ciascuno dei quali, preso singolarmente, aveva già dimostrato di modificare in maniera significativa i fattori di rischio cardiovascolare. Questa pillola universale, composta da una statina, da tre farmaci anti-ipertensivi ciascuno a dose bassa (dimezzata rispetto allo standard), uno dei quali con azione di beta-bloccante e uno di ACE-inibitore, da acido folico e da aspirina - tutti farmaci a bassissimo costo -, quando

somministrata a ciascun individuo di età superiore ai 55 anni e a tutti i soggetti in prevenzione secondaria avrebbe dovuto ridurre dell'88% il tasso di eventi acuti cardiaci e dell'80% quello di ictus. La riduzione globale del rischio era calcolata dagli autori moltiplicando le riduzioni dei Rischi Relativi (RR) associati alla variazione prodotta da ciascuno di tali interventi farmacologici presi singolarmente, come stimato e derivato da diverse meta-analisi. Wald e Law avevano osservato che a livello di popolazione l'età era il fattore di rischio cardiovascolare più importante, e che la maggior parte degli eventi cardiovascolari si verificava oltre i 55 anni, identificando così la popolazione bersaglio in prevenzione primaria.

Con la polipillola si proponeva pertanto una forma di prevenzione innovativa, una sorta di "strategia di vaccinazione di massa" con uno spostamento importante del paradigma, da un approccio prettamente individuale a uno più semplificato orientato a livello di popolazione <sup>2,3</sup>.

Ma ad oggi, il trattamento con la polipillola ha dato dimostrazione di beneficio? E soprattutto, per ottimizzare il rapporto rischio-beneficio e, non da meno, quello di costo-efficacia: a chi dovrebbe essere effettivamente indirizzata?

### **La polipillola in prevenzione primaria: i trial clinici**

L'impiego di una polipillola in prevenzione primaria è stato valutato in quattro recenti trial clinici.

The Indian Polycap Study (TIPS), trial clinico di fase 2 randomizzato e condotto in doppio cieco, in 2.053 soggetti di 50 centri dell'India valutava l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza di Polycap, una polipillola contenente simvastatina 20 mg, aspirina 100 mg, idroclorotiazide (HCTZ) 12.5 mg, atenololo 50 mg e ramipril 5 mg. Tale studio di non inferiorità aveva incluso nove gruppi di trattamento con Polycap o con i singoli componenti in varie combinazioni per un periodo di 8-12 settimane. I pazienti avevano un'età media di 54 anni e un singolo fattore di rischio cardiovascolare. I risultati dello studio dimostravano che Polycap era "non inferiore" ai suoi componenti individuali nella riduzione di Pressione Arteriosa (PA) e Frequenza Cardiaca (FC) <sup>4</sup>. Tuttavia Polycap non era efficace quanto simvastatina somministrata singolarmente per la riduzione dei livelli di colesterolo legato alle Low-Density Lipoproteins (LDL); ciò verosimilmente era la conseguenza di una più bassa concentrazione plasmatica di statina rilasciata da Polycap <sup>5,6</sup>. Non c'erano differenze significative relativamente ai tassi d'interruzione del trattamento tra i diversi gruppi in studio (16% nel braccio Polycap contro un 14.8% complessivo negli altri bracci). Usando lo stesso metodo di calcolo di Wald e Law, gli autori del TIPS stimavano che Polycap avrebbe ridotto il rischio relativo di malattia cardiovascolare del 62% e quello di ictus del 48%. Emergeva come tali valori fossero inferiori a quelli predetti nel 2003 da Wald e Law <sup>2</sup>. La minore riduzione del rischio stimata nel TIPS era verosimilmente conseguenza della minore riduzione osservata nei valori di pressione arteriosa diastolica (5.6 mmHg contro 11 mmHg) e nei livelli di colesterolo LDL rispetto a quelli predetti da Wald e Law.

A seguire, nel 2010, Malekzadeh et al. pubblicavano i risultati del loro studio, un trial clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo relativo all'uso di una polipillola contenente atorvastatina 20 mg, aspirina 81

mg, idroclorotiazide 12.5 mg ed enalapril 2.5 mg. Questo studio, condotto in Iran, arruolava 475 pazienti di età superiore ai 50 anni. Il follow-up medio era di 52 settimane. Anche qui si dimostrava una modesta riduzione delle LDL e della pressione arteriosa, e la riduzione del rischio relativo si confermava, come nel TIPS, inferiore a quella predetta da Wald e Law (RR di CVD di 44% e ictus di 21%). Inoltre, sebbene la polipillola risultasse ben tollerata, senza nessuna differenza statisticamente significativa nei tassi di interruzione legati ad eventi avversi rispetto al gruppo placebo, la non aderenza risultava del 30-35% <sup>7</sup>.

Nel 2011 venivano pubblicati i risultati del PILL, un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di una polipillola contenente aspirina 75 mg, lisinopril 10 mg, idroclorotiazide 12.5 mg e simvastatina 20 mg. Il trial aveva arruolato 378 soggetti che presentavano un rischio di malattia cardiovascolare a 5 anni di oltre il 7.5%, ma per i quali non vi era alcuna indicazione all'assunzione di ciascuna componente della polipillola.

Le misure di esiti primari erano la Pressione Arteriosa Sistolica (PAS), il Colesterolo-LDL (C-LDL) e la tollerabilità, quest'ultima valutata come tasso di interruzione della terapia. Dopo 12 settimane di trattamento, la polipillola riduceva la PAS di 9.9 mmHg [intervalli di confidenza al 95% (95% CI): 7.7 a 12.1] e il C-LDL di 0.8 mmol/L (95% CI 0.6 a 0.9). I tassi di interruzione nel gruppo polipillola e nel gruppo placebo erano rispettivamente del 23% e del 18% (RR 1.33, 95% CI 0.89 a 2.00, p=2). Parallelamente, nelle prime settimane di trattamento nel gruppo polipillola, si manifestava un eccesso di effetti collaterali (58% contro 42%, p=0.001); tuttavia, secondo gli autori, difficilmente questo poteva comportare alti tassi di interruzione successiva del trattamento <sup>8</sup>.

Il più recente trial di valutazione della polipillola in prevenzione primaria è stato pubblicato nel 2012 dagli stessi propugnatori del concetto <sup>9</sup>, Wald e Law. Questo studio clinico randomizzato, condotto in doppio cieco e controllato con placebo, era stato sostanzialmente disegnato per dirimere i dubbi sulla reale efficacia della pillola di combinazione nel ridurre i valori di pressione arteriosa e di C-LDL rispetto a ciascun farmaco somministrato singolarmente. Per 12 settimane la polipillola era somministrata ad 86 soggetti di età superiore ai 50 anni, con un successivo cross-over a placebo per le successive 12 settimane. Gli autori dimostravano una riduzione media della PAS di 17.9 mmHg (95% CI, 15.7-20.1); della PAD di 9.8 mmHg (8.1-11.5); e del C-LDL di 1.4 mmol/L, cioè rispettivamente del 12%, dell'11% e del 39%. Sulla base di questi risultati, la riduzione stimata del rischio relativo era pressoché sovrapponibile a quella predetta originariamente da Wald e Law nel documento del 2003 (72% per l'infarto e 64% per l'ictus) <sup>2,9</sup>.

Va tuttavia osservato che i partecipanti al trial erano reclutati tra soggetti già in trattamento con simvastatina e anti-ipertensivi. È verosimile che questo metodo di selezione possa da solo giustificare sia i maggiori tassi di aderenza (98% ha preso la polipillola piuttosto che l'85%), sia la maggiore riduzione del rischio relativo rispetto a quelle evidenziate sia dal gruppo di Malekzadeh et al. che dagli autori del TIPS.

## **La polipillola in prevenzione primaria: un ventaglio di incertezze**

### ***Efficacia e sicurezza***

Ad oggi, tuttavia, l'assunzione di un beneficio clinico netto della polipillola nel lungo termine è teorica; in soggetti con profilo di rischio intermedio mancano ancora dati derivanti da studi clinici randomizzati. The Indian Polycap Study (TIPS)-3 e il Prevention of Cardiovascular Disease in Middle-aged and Elderly Iranians Using a Single Polypill (POLYIRAN) Trial, attualmente in corso, cercheranno di fornire risposte a proposito. Va da sé che tali informazioni saranno di primaria importanza per considerare l'impiego routinario della polipillola in prevenzione primaria.

### ***Aderenza al trattamento***

Relativamente all'aderenza al trattamento con polipillola, diverse considerazioni necessitano di essere fatte. Innanzitutto mancano dati sul tasso di aderenza nel lungo termine. I risultati del gruppo di Malekzadeh et al. sulla non aderenza nel breve termine sono parsi davvero poco incoraggianti. Essi infatti, a differenza del trial condotto da Wald e Law <sup>9</sup>, arruolavano soggetti provenienti da paesi a livello economico medio-basso, proprio quelli in cui il peso della malattia cardiovascolare sta diventando sempre più gravoso. Complessivamente l'aderenza viene ad essere condizionata da diversi fattori: oltre ai costi, alla disponibilità ed alla semplicità d'impiego, anche l'auto-motivazione da parte del paziente e gli effetti collaterali giocano un ruolo fondamentale. Gli scettici della polipillola sostengono che l'auto-motivazione al trattamento in prevenzione primaria potrebbe essere insufficiente, dato che i soggetti, sentendosi sani, difficilmente percepiscono la necessità di una terapia farmacologica protratta. In questa popolazione, anche minimi effetti collaterali ascrivibili a un singolo principio attivo potrebbero portare all'interruzione del trattamento, con conseguente perdita di beneficio da parte di tutti i farmaci che la compongono.

### ***Incetnze sulla composizione ottimale e sulla formulazione farmaceutica***

Vanno considerate diverse possibilità di potenza della polipillola e diverse combinazioni di potenze dei componenti. Le riduzioni di PA e di C-LDL osservate nel TIPS <sup>4</sup> erano inferiori a quanto atteso. Era pertanto opportuno ricorrere a dosi piene di uno dei farmaci anti-ipertensivi, o aggiungerne un quarto? Il sartano poteva essere considerato in alternativa all'ACE-inibitore in caso di effetti collaterali come tosse? Era necessario aumentare il dosaggio della simvastatina o sostituirla direttamente con un ipolipidemizzante più potente? Relativamente poi alle differenti formulazioni farmaceutiche di polipillola, gli effetti combinati dei singoli componenti si suppongono essere additivi. Tale assunto tuttavia rimane al momento solo teorico, e insieme alla biodisponibilità, alla farmacocinetica e alle interazioni farmacologiche delle componenti, necessita ancora di essere dimostrato <sup>5</sup>. Va anche detto che per almeno una delle componenti della polipillola, l'aspirina, esiste al momento attuale un'incertezza scientifica sull'opportunità di trattamento "a tappeto" in prevenzione primaria con il solo criterio d'inclusione dell'età e – forse – del sesso, anche se la maggior parte dei dati punta a favore dell'opportunità prescrittiva

nella maggior parte di tali soggetti anche per i possibili effetti favorevoli sulla mortalità per cancro <sup>10,11</sup>.

### ***Profilo di costo-efficacia in soggetti con pochi o assenti fattori di rischio***

Si ipotizza che la polipillola possa essere più conveniente di un regime multi-farmacologico. Tuttavia il prezzo effettivo di una polipillola non è noto, ed è condizionato non solo dal costo dei singoli componenti e dal loro assemblaggio, ma anche dai costi relativi alla ricerca, sviluppo e formulazione del prodotto, ai costi di registrazione, commercializzazione e distribuzione, nonché dai margini di profitto per i produttori.

### ***Accettazione del concetto da parte dei clinici e dei soggetti bersaglio***

Tra i medici abituati alla prescrizione farmacologica sequenziale e alla titolazione della dose, l'accettazione della polipillola richiede un cambiamento radicale rispetto all'approccio convenzionale. Parallelamente, l'educazione alla prevenzione, il basso costo e la tollerabilità sono essenziali per l'accettazione della polipillola da parte dei soggetti bersaglio. Si teme che la polipillola, venendo vista dai più come una sorta di bacchetta magica per la prevenzione della malattia cardiovascolare, demotivi gran parte dei soggetti a perseguire l'obiettivo di uno stile di vita sano. D'altra parte, l'uso di una polipillola consentirebbe ai medici di spendere meno tempo nella prescrizione e nel monitoraggio di farmaci multipli, e per converso di dedicare più tempo e risorse a programmi di educazione sanitaria sullo stile di vita.

Gli oppositori all'uso di una polipillola in prevenzione primaria citano ancora le possibili implicazioni bioetiche negative che la medicalizzazione di una così ampia percentuale di popolazione può comportare. Nello specifico, soggetti "sani" e "asintomatici" potrebbero in realtà identificarsi essi stessi come pazienti con una diagnosi, e questo cambiamento nell'auto-identificazione potrebbe avere conseguenze psico-sociali negative.

### **Qual è la popolazione giusta da trattare?**

Quest'ampio ventaglio di incertezze - primariamente quelle di efficacia -, e la presenza non trascurabile di effetti collaterali, hanno limitato e tutt'ora limitano il diffondersi della strategia preventiva con polipillola anche tra i soggetti a più alto profilo di rischio in prevenzione primaria. Per tale motivo l'attenzione degli ultimi anni è stata diretta a ottimizzare il più possibile le strategie di screening nella popolazione in prevenzione primaria per meglio indirizzare la suddetta terapia preventiva. Sebbene il Framingham Risk Score (FRS), il modello più comunemente usato di screening cardiovascolare, fornisca una ragionevole stima del rischio, esso è derivato da una popolazione relativamente omogenea in un'era in cui le opzioni di trattamento farmacologico erano fortemente limitate. Per di più esso considera l'età cronologica come fattore di rischio dominante, sebbene essa non sia affatto un surrogato ottimale del carico aterosclerotico. Per tutte le suddette limitazioni risulta che la maggior parte degli eventi cardiaci acuti si verificano in individui considerati a rischio moderato <sup>12</sup>. Per aumentare l'accuratezza dei modelli di predizione di

rischio tradizionali nella fascia di soggetti considerati a rischio intermedio, recenti ricerche si sono focalizzate verso l'individuazione di nuovi biomarcatori, che precisino il profilo di rischio individuale in aggiunta a quanto fattibile con i classici fattori di rischio clinici del FRS e di simili calcolatori di rischio. La proteina C Reattiva (PCR) e il N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide (NT-BNP) sono già stati relativamente ben studiati in prevenzione primaria. In aggiunta ad essi, la cistatina C, un nuovo marker di funzione renale, e la lipoproteina associata alla fosfolipasi 2 (Lp-PLA2) sono state di recente studiate relativamente alla loro capacità predittiva del rischio cardiovascolare. I risultati tuttavia sono stati complessivamente deludenti poiché, quando essi venivano aggiunti ai modelli di rischio tradizionali, aumentavano di poco il loro potere predittivo<sup>13</sup>.

Pertanto un crescente interesse è stato invece rivolto a tecniche di imaging selettive per lo studio del carico aterosclerotico. Diverse tecniche di imaging non invasivo quali l'ultrasonografia dei vasi del collo, il Coronary Artery Calcium (CAC), la tomografia computerizzata (TC) coronarica e la risonanza magnetica sono state prese in considerazione per lo studio dell'aterosclerosi sub-clinica, nonché l'analisi dell'Intima-Media Thickness (IMT) carotidea, della rigidità arteriosa (Arterial Stiffness, AS) attraverso la misurazione della velocità di trasmissione dell'onda sfigmica (Pulse Wave Velocity-PWV), e infine della disfunzione endoteliale, attraverso l'analisi della vasodilatazione mediata dal flusso (Flow-Mediated Vasodilatation, FMV) a livello dell'arteria brachiale o della microcircolazione digitale<sup>14</sup>.

Il Coronary Artery Calcium (CAC), ottenuto da una scansione tomografica cardiaca senza mezzo di contrasto, è stato estensivamente studiato. Questa è una tecnica non invasiva e di costo relativamente basso che fornisce, a differenza dei biomarcatori, una stima diretta, individualizzata e riproducibile del carico aterosclerotico quantizzando la porzione calcifica della placca<sup>15,16</sup>.

### ***Coronary Artery Calcium score: il potere predittivo in prevenzione primaria***

Il potere predittivo del CAC-score (CACs) è stato inizialmente valutato nel Rotterdam Heart Study, che aveva arruolato 1.795 soggetti asintomatici con un'età media di 71 anni. Lo studio aveva dimostrato che i soggetti con calcificazioni estese (CACs >1000 Unità Agatston), se paragonati a individui con poche o con nessuna calcificazione coronarica, avevano una probabilità 8 volte maggiore di coronaropatia significativa e di avere un infarto miocardico durante un periodo di follow-up medio di 3.3 anni<sup>17</sup>. Parallelamente, Taylor et al. avevano riportato analoghi risultati in una popolazione di pazienti più giovani, nei quali la presenza di calcificazioni coronariche diffuse correlava con un aumento del rischio di morte cardiaca improvvisa, infarto miocardico o angina instabile di almeno 12 volte nel corso di un periodo di follow-up di 3.0 ± 1.4 anni<sup>18</sup>.

Più di recente, la capacità del CACs di predire il rischio di coronaropatia è stata valutata nello studio Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA); il CACs è stato misurato in più di 6.800 soggetti di entrambi i sessi e di diverse etnie. I ricercatori hanno dimostrato che individui con CACs da 1 a 100 presentavano un rischio significativamente aumentato di malattia coronarica significativa rispetto a quelli senza alcuna calcificazione coronarica [hazard ratio 3.61; 95% CI 1.9-1.6]. Inoltre, mentre nei soggetti con C-LDL normale la

presenza di qualche calcificazione coronarica era fortemente predittiva di coronaropatia, gli elevati livelli di PCR, il principale “rivale” del CACs come parametro da aggiungere ai modelli di predizione del rischio, non mostrava alcun valore aggiunto<sup>19,20</sup>.

### ***La potenza dello zero***

Anche tra i pazienti con fattori di rischio convenzionali multipli un CACs di zero è stato evidenziato essere il più potente fattore predittivo negativo per malattia coronarica. Esso si è dimostrato capace di riclassificare (ristratificare) una significativa quota di individui a rischio intermedio verso un gruppo a rischio più basso in cui impiegare strategie di trattamento conservativo<sup>21,22</sup>.

Una recente meta-analisi di 13 studi, comprendenti 71.595 soggetti asintomatici seguiti per più di 4 anni, ha valutato il valore diagnostico e prognostico dell'assenza di calcificazioni coronariche. Essa ha mostrato che nei soggetti con CACs di zero il rischio relativo di sviluppare un evento cardiovascolare rispetto ai soggetti con qualche calcificazione coronarica era di 0.15 (95% CI: 0.11-0.21)<sup>23</sup>. Blaha et al., parallelamente, hanno riportato che in 44.052 pazienti asintomatici con CACs di zero presentavano meno dell'1% di rischio di morte per tutte le cause a 10 anni, il che indica un'eccellente prognosi a lungo termine<sup>24</sup>.

### ***La potenza dell'aggiunta***

Per quanto il CACs si configuri essere un fattore di rischio indipendente di malattia coronarica, il suo impiego clinico come nuovo marcatore di rischio dipende dalla capacità di migliorare gli attuali modelli di stratificazione del rischio. Il valore aggiunto del CACs è stato valutato nello studio MESA usando un modello che associa il CACs ai fattori di rischio classici contemplati dal FRS, dimostrando un aumento della C-statistica, metodica convenzionale per confrontare modelli predittivi, da 0.77 a 0.82 ( $p < 0.001$ )<sup>19</sup>. L'introduzione di questo parametro, diversamente dai nuovi biomarcatori<sup>13</sup>, determina un miglioramento della C-statistica, che passa da un valore discriminativo accettabile (0.7-0.8) ad uno eccellente (0.8 a 0.9)<sup>25</sup>.

Nell'ambito dello studio MESA, inoltre, Polonsky et al. hanno valutato per il CACs l'Indice di Riclassificazione Netta (Net Reclassification Index, o Net Reclassification Improvement, NRI)<sup>21</sup>, un parametro rappresentativo della frequenza di riclassificazione appropriata rispetto a quella inappropriata da un gruppo di rischio ad un altro. Quando il CACs veniva aggiunto al FRS, il NRI era di 0.25 (95% CI: 0.16-0.34) per l'intero gruppo di studio e di 0.55 (95% CI: 0.41-0.69) per il gruppo a rischio intermedio.

Pertanto, tra gli appartenenti al gruppo di rischio intermedio, il 55% dei soggetti era riclassificato, e nello specifico il 16% veniva riclassificato come ad alto rischio, mentre il 39% come a basso rischio. Aggiungendo il CACs al FRS, risultava che un ulteriore 23% di pazienti veniva riclassificato dalla categoria a rischio intermedio a quella ad alto rischio poiché sviluppava malattia coronarica, mentre il 13% di pazienti che durante il follow-up non la sviluppava era riclassificato nel basso rischio.



## **Può il Calcium Score aiutare a guidare la terapia con polipillola? Lo studio MESA**

Alla luce dei suddetti risultati un'idea che si è andata guadagnando crescente popolarità è stata quella di impiegare il CACs per ottimizzare l'identificazione di quella fascia di popolazione che potesse trarre un beneficio clinico netto dall'assunzione preventiva della polipillola. A tal proposito Bittencourt et al. hanno esaminato, nell'ambito dello studio MESA, 6.814 individui asintomatici e di età compresa tra i 45 e gli 84 anni, sottoponendoli a una scansione con tomografo a fascio di elettroni o con sistema a quattro detettori. Sulla base del CACs i soggetti venivano dapprima stratificati in 3 gruppi, e poi in ciascuno dei suddetti gruppi veniva osservato il verificarsi di eventi cardiovascolari durante un periodo di follow-up medio di 7.6 anni. Gli autori hanno dimostrato che tra i partecipanti con CACs di zero i tassi totali di eventi cardiovascolari erano bassi (da 2.5 a 4 eventi per 1.000 persone/anno), mentre tra quelli con CACs da 1 a 100 oscillavano da 3.7 a 6.1 per 1.000 persone/anno. Per i soggetti con CACs >100 si evidenziava invece un tasso totale di eventi significativamente più alto, compreso tra 15.8 e 18.6 per 1.000 persone/anno. La correlazione osservata tra CACs e occorrenza di eventi veniva confermata anche dopo aggiustamento per età, sesso, razza e livello socio-economico. I ricercatori ipotizzavano la possibilità di dimostrare un 62% di riduzione di eventi cardiovascolari con una terapia farmacologica preventiva. Essi stimavano che il numero di soggetti da trattare per prevenire un evento cardiovascolare a cinque anni era compreso tra 84 e 134 per i soggetti con CACs di zero, tra 40 e 55 per quelli con CACs tra 1 e 100 e tra 19 e 21 per i pazienti con CACs >100. Complessivamente, quindi, quasi la metà dei pazienti considerati ad alto rischio e che soddisfacevano i criteri di eleggibilità per la polipillola considerati dai precedenti quattro studi, non aveva un CACs significativo, e mostrava quindi una bassa incidenza di eventi cardiovascolari a un follow-up medio di 7.6 anni <sup>26</sup>.

## **Conclusioni**

I risultati dello studio del gruppo di Bittencourt et al. evidenziano come una semplice e relativamente economica scansione coronarica possa aiutare a ottimizzare l'identificazione dei pazienti che ricevono un beneficio clinico netto dal trattamento con polipillola. Fino al 40-60% dei soggetti arruolati a polipillola nei precedenti 4 studi di farmacoterapia preventiva potevano infatti differire il trattamento sulla base del CACs. Il CACs si dimostrava quindi un parametro capace di migliorare in maniera incrementale le stime di rischio degli score tradizionali. L'uso del CACs è adesso per questo incluso nelle più recenti linee guida dell'American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) (Classe IIa) come procedura ragionevole di stima del rischio cardiovascolare nei pazienti con rischio intermedio a 10 anni <sup>27</sup>. Allo stesso modo, anche le più recenti linee guida dell'European Society of Cardiology (ESC) sulla prevenzione della malattia cardiovascolare considerano la tomografia computerizzata per la valutazione del calcio coronarico una metodica da prendere in considerazione per la valutazione del rischio cardiovascolare in adulti asintomatici e a rischio moderato (Classe IIa, livello



B) <sup>28</sup>. Tuttavia, le linee guida di altre società scientifiche variano considerevolmente nel significato attribuibile a questo parametro, principalmente a causa della scarsità di dati derivati da trial clinici randomizzati e controllati <sup>29,30</sup>. Infatti, sebbene i dati di stratificazione del rischio dimostrano una forte associazione tra CACs e rischio cardiovascolare, la maggior parte degli studi sono disegni di coorte osservazionale. Non esiste pertanto ad oggi una prova definitiva di un impatto indipendente dello screening del CACs sulle decisioni di management, sul comportamento dei pazienti e sugli esiti cardiovascolari e totali.

Parallelamente poi, a differenza dei programmi educazionali mirati a modificare lo stile di vita e le abitudini alimentari, la terapia farmacologica preventiva in soggetti sani asintomatici rimane ancora un discorso estremamente dibattuto, e la polipillola stessa rimane ancora un concetto controverso. Accanto agli indiscutibili vantaggi del suo impiego, tra cui la semplicità dell'approccio alla prevenzione che eviti complessi algoritmi e massimizzi l'aderenza rispetto ad una classica politerapia, permangono ancora numerose incertezze che necessitano di essere chiarite. Inoltre, ad oggi, nessun trial con polipillola è stato disegnato per dare dimostrazioni di efficacia sugli esiti maggiori (hard end-point). L'impiego della polipillola basato sul CACs per l'identificazione di soggetti a medio-alto rischio da includere in trial randomizzati appare una strategia affascinante e con solide premesse di efficacia, ancora da dimostrare, ed ovviamente è riservata alle società affluenti occidentali, e non alle popolazioni di basso livello socio-economico che pure si potrebbero avvantaggiare di strategie di controllo farmacologico del rischio cardiovascolare.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) World Health Statistics 2009. Table 2: cause-specific mortality and morbidity. Available at: [http://www.who.int/whosis/whostat/EN\\_WHS09\\_Table2.pdf](http://www.who.int/whosis/whostat/EN_WHS09_Table2.pdf). Accessed July 2, 2010
- 2) Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326(7404):1419
- 3) Wald NJ, Wald DS. The polypill concept. *Heart* 2010; 96(1):1-4
- 4) Yusuf S, Pais P, Afzal R, Xavier D, Teo K, Eikelboom J, Sigamani A, Mohan V, Gupta R, Thomas N. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373(9672):1341-51
- 5) Patel A, Shah T, Shah G, Jha V, Ghosh C, Desai J, Khamar B, Chakraborty BS. Preservation of bioavailability of ingredients and lack of drug-drug interactions in a novel five-ingredient polypill (polycap): a five-arm phase I crossover trial in healthy volunteers. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010; 10(2):95-103
- 6) Carey KM, Comee MR, Donovan JL, Kanaan AO. A polypill for all? Critical review of the polypill literature for primary prevention of cardiovascular disease and stroke. *Ann Pharmacother* 2012; 46(5):688-95
- 7) Malekzadeh F, Marshall T, Pourshams A, Gharravi M, Aslani A, Nateghi A, Rastegarpanah M, Khoshnia M, Semnani S, Salahi R, Thomas GN, Larijani B, Cheng KK, Malekzadeh R. A pilot double-blind randomised placebo-controlled trial of the effects of fixed-dose combination therapy ('polypill') on cardiovascular risk factors. *Int J Clin Pract* 2010; 64(9):1220-7
- 8) Rodgers A, Patel A, Berwanger O, Bots M, Grimm R, Grobbee DE, Jackson R,

- Neal B, Neaton J, Poulter N, Rafter N, Raju PK, Reddy S, Thom S, Vander Hoorn S, Webster R. An international randomised placebo-controlled trial of a four-component combination pill ("polypill") in people with raised cardiovascular risk. *PLoS One* 2011; 6(5):e19857
- 9) Wald DS, Morris JK, Wald NJ. Randomized Polypill crossover trial in people aged 50 and over. *PLoS One* 2012; 7(7):e41297
  - 10) Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, Morais J, Verheugt FW, De Caterina R. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(3):319-27
  - 11) Volpe M, Abrignani MG, Borghi C, Coccheri S, Gresele P, Patti G, Trimarco B, De Caterina R. [Italian intersocietary consensus document on aspirin therapy in primary cardiovascular prevention]. *G Ital Cardiol (Rome)* 2014; 15(7-8):442-51
  - 12) Lee GK, Lee LC, Liu CW, Lim SL, Shi LM, Ong HY, Lim YT, Yeo TC. Framingham risk score inadequately predicts cardiac risk in young patients presenting with a first myocardial infarction. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39(3):163-7
  - 13) Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P, Hedblad B, Berglund G, Engstrom G, Persson M, Smith JG, Magnusson M, Christensson A, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Pencina MJ, Wang TJ. Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009; 302(1):49-57
  - 14) Castellon X, Bogdanova V. Screening for subclinical atherosclerosis by noninvasive methods in asymptomatic patients with risk factors. *Clin Interv Aging* 2013; 8:573-80
  - 15) Detrano RC, Anderson M, Nelson J, Wong ND, Carr JJ, McNitt-Gray M, Bild DE. Coronary calcium measurements: effect of CT scanner type and calcium measure on rescanning reproducibility-MESA study. *Radiology* 2005; 236(2):477-84
  - 16) Sabour S, Rutten A, van der Schouw YT, Atsma F, Grobbee DE, Mali WP, Bartelink ME, Bots ML, Prokop M. Inter-scan reproducibility of coronary calcium measurement using Multi Detector-Row Computed Tomography (MDCT). *Eur J Epidemiol* 2007; 22(4):235-43
  - 17) Vliegenthart R, Oudkerk M, Hofman A, Oei HH, van Dijck W, van Rooij FJ, Witteman JC. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly. *Circulation* 2005; 112(4):572-7
  - 18) Taylor AJ, Bindeman J, Feuerstein I, Cao F, Brazaitis M, O'Malley PG. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(5):807-14
  - 19) Detrano R, Guerci AD, Carr JJ, Bild DE, Burke G, Folsom AR, Liu K, Shea S, Szklo M, Bluemke DA, O'Leary DH, Tracy R, Watson K, Wong ND, Kronmal RA. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups. *N Engl J Med* 2008; 358(13):1336-45
  - 20) Blaha MJ, Budoff MJ, DeFilippis AP, Blankstein R, Rivera JJ, Agatston A, O'Leary DH, Lima J, Blumenthal RS, Nasir K. Associations between C-reactive protein, coronary artery calcium, and cardiovascular events: implications for the JUPITER population from MESA, a population-based cohort study. *Lancet* 2011; 378(9792):684-92
  - 21) Polonsky TS, McClelland RL, Jorgensen NW, Bild DE, Burke GL, Guerci AD, Greenland P. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction. *JAMA* 2010; 303(16):1610-6
  - 22) Blaha MJ, Blumenthal RS, Budoff MJ, Nasir K. Understanding the utility of zero coronary calcium as a prognostic test: a Bayesian approach. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011; 4(2):253-6
  - 23) Sarwar A, Shaw LJ, Shapiro MD, Blankstein R, Hoffmann U, Cury RC, Abbara S,

- Brady TJ, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K.* Diagnostic and prognostic value of absence of coronary artery calcification. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(6):675-88
- 24) *Blaaha M, Budoff MJ, Shaw LJ, Khosa F, Rumberger JA, Berman D, Callister T, Raggi P, Blumenthal RS, Nasir K.* Absence of coronary artery calcification and all-cause mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2(6):692-700
- 25) *Hosmer D.* Applied Logistic Regression 2000
- 26) *Bittencourt MB, Blankstein R, Budoff M, Vargas JD, Roger S, Blumenthal RS, Agatston AS, Nasir K.* Polypill Therapy, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Events-Implications for the Use of Preventive Pharmacotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(5):434-443
- 27) *Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC, Jr., Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2010; 122(25):2748-64
- 28) *Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13):1635-701
- 29) Using nontraditional risk factors in coronary heart disease risk assessment: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(7):474-82
- 30) *Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, Foster E, Hlatky MA, Hodgson JM, Kushner FG, Lauer MS, Shaw LJ, Smith SC, Jr., Taylor AJ, Weintraub WS, Wenger NK, Jacobs AK, Smith SC, Jr., Anderson JL, Albert N, Buller CE, Creager MA, Ettinger SM, Guyton RA, Halperin JL, Hochman JS, Kushner FG, Nishimura R, Ohman EM, Page RL, Stevenson WG, Tarkington LG, Yancy CW.* 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56(25):e50-103