

## Impatto prognostico dell'arteriopatia periferica nei pazienti con sindrome coronarica acuta

La presenza di aterosclerosi polidistrettuale caratterizza indubbiamente un sottogruppo di pazienti ad elevato rischio ischemico: rispetto alla popolazione generale, i soggetti con arteriopatia periferica (PAD) hanno infatti un rischio di infarto miocardico, ictus e di mortalità cardiovascolare 2-3 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tra i pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), la prevalenza di PAD si aggira attorno al 10%, ma questa condizione è spesso misconosciuta e, conseguentemente, il suo impatto prognostico è verosimilmente sottostimato. Vi sono evidenze disponibili a supporto del ruolo sfavorevole che gioca la PAD nei pazienti con SCA, ma esse derivano da trial randomizzati, spesso condotti prima dell'avvento degli stent medicati o degli antiaggreganti più potenti.

Lo START-ANTIPLATELET, un registro multicentrico italiano che ha arruolato 1442 pazienti con SCA a partire da gennaio 2014, è stato il punto di partenza per confermare questi dati in un contesto di *real-life*. I 103 pazienti con PAD (7.1% del totale), erano significativamente più anziani ( $71.8 \pm 10.6$  vs  $66.2 \pm 12.6$ ,  $p < 0.0001$ ), più frequentemente ipertesi (90.3 vs 68.6%,  $p < 0.0001$ ), ipercolesterolemici (66 vs 52%,  $p = 0.037$ ), diabetici (51.5 vs 24%,  $p = 0.0001$ ) e obesi (28.2 vs 19.3%,  $p = 0.029$ ). Inoltre, presentavano più frequentemente storia pregressa di attacchi ischemici transitori (7.8 vs 2.8%,  $p = 0.005$ ) e ictus (11.7 vs 3.1%,  $p < 0.0001$ ). Nonostante l'assenza di differenze per quanto riguarda presentazione clinica e trattamento acuto, una quota superiore di pazienti con PAD è stata dimessa senza duplice terapia antiaggregante - DAPT- (68.9 vs 85%,  $p = 0.005$ ). Dopo un follow-up mediano di 11.1 mesi, la sopravvivenza libera da eventi cardio-cerebrovascolari maggiori (MACCE) è stata significativamente inferiore nel sottogruppo PAD (9.0 vs 11.2 mesi,  $p = 0.02$ ; HR 3.2, 2.4–8.4) con un'incidenza di NACE (net adverse cardiovascular events, definito come MACCE ed eventi emorragici maggiori) significativamente superiore (19.1% vs 10.5%,  $p = 0.049$ ).

Come atteso, osservando le caratteristiche basali della popolazione, emerge un profilo di rischio cardiovascolare più compromesso nei pazienti con PAD, con una significativa prevalenza di pregressi eventi cerebrovascolari: si tratta pertanto di veri polivascolopatici. È da considerare che in questo studio è stata considerata solo la PAD clinicamente manifesta (in quanto sintomatica o già sottoposta a rivascolarizzazione), definizione che probabilmente identifica i pazienti con PAD a maggior rischio; sarebbe interessante conoscere la prevalenza di PAD subclinica e il suo ruolo prognostico.

L'analisi degli eventi al follow-up ha confermato una maggior incidenza di MACCE nel sottogruppo PAD, trainata soprattutto dalla mortalità cardiovascolare. Trattandosi di una popolazione complessa, è stata condotta anche un'analisi multivariata che ha confermato il ruolo di predittore indipendente della PAD con il più alto HR (2.3, CI 1.01–5.3), a fianco di fattori come età, diabete e insufficienza renale. Tuttavia, esiste verosimilmente anche un effetto iatrogeno, legato alla sottoprescrizione di DAPT in questi pazienti: anche se la curva di Kaplan Meier non raggiunge la significatività, il trend sembra essere molto indicativo di un ruolo del sottotrattamento nell'insorgenza di MACCE. Questo atteggiamento terapeutico deriva probabilmente dalla percezione di un elevato rischio emorragico di questi pazienti, legato a età, valori inferiori di emoglobina o insufficienza renale. In effetti in letteratura è descritto come tale rischio nei pazienti in DAPT sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) sia significativamente superiore in presenza di PAD. Anche se non statisticamente significativo, in effetti, in questo lavoro il numero di eventi emorragici è stato proporzionalmente superiore nei pazienti con PAD; si tratta comunque di piccoli numeri, soprattutto se confrontati con quelli relativi agli eventi ischemici, come conferma il dato relativo ai NACE.

Quali conclusioni trarre, in definitiva?

1. È necessario ottimizzare il trattamento dei pazienti con SCA, in particolare in presenza di PAD. Al di là del dubbio relativo alla terapia antiaggregante, è interessante come l'omissione di statina alla dimissione sia associata ad una prognosi peggiore al follow-up. In pazienti polivascolopatici, che oltre alla SCA in alcuni casi avevano storia di rivascolarizzazione periferica o eventi cerebrovascolari, il trattamento ottimale dei fattori di rischio e il raggiungimento dei target raccomandati dalle linee guida è imprescindibile.

2. Come in tanti altri ambiti della cardiologia, emerge sempre più la necessità di punteggi di rischio o comunque parametriche, in questo caso, siano in grado di identificare i soggetti che più possano beneficiare della DAPT senza un eccesso di eventi emorragici. Gli autori di questo lavoro hanno dimostrato come il punteggio TRA 2°P fosse significativamente associato con i MACCE nei pazienti con PAD (HR 1.22 per ogni punto, 1.008–1.478,  $p = 0.033$ ), mentre il PRECISE-DAPT non correlava con eventi emorragici maggiori o NACE (forse per la bassa numerosità di eventi). Un tentativo simile era stato fatto anche dagli autori di una sottoanalisi dello studio DAPT, che avevano confermato anche nel sottogruppo PAD l'efficacia del DAPT score per quanto riguarda l'estensione della terapia oltre l'anno.

In conclusione, questo lavoro può essere un interessante punto di partenza per ulteriori studi che indaghino il ruolo prognostico della PAD subclinica e, appurato l'efficacia della DAPT in questi pazienti, identifichino predittori di preponderante rischio emorragico.

Gresele P, Guglielmini G, Del Pinto M, Calabrò P, Pignatelli P, Patti G, Pengo V, Antonucci E, Cirillo P, Fierro T, Palareti G, Marcucci R; START AntiplateletRegistry Group. Peripheral arterial disease has a strong impact on cardiovascular outcome in patients with acute coronary syndromes: from the START Antiplatelet registry. *Int J Cardiol.* 2021 Mar 15;327:176-182. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.10.079. Epub 2020 Nov 3. PMID: 33152418.