

Il Cuore, oggi e domani 2023

*XXVI Corso Nazionale di Aggiornamento in
Medicina Cardiovascolare*

*promosso dalla
U.O Utic - Cardiologia
dell' Ospedale San Luca di Vallo della Lucania*

ATTI

*Editor
Antonio Aloia*

CENTRO CONGRESSI HOTEL ARISTON
PAESTUM - 17-18 NOVEMBRE 2023

PRESENTAZIONE³

Il XXVI Convegno di “Il Cuore, Oggi e Domani”, evento scientifico promosso dalla U.O.C. UTIC-Cardiologia del DEA I° Livello del P.O. di Vallo della Lucania, ideato dal compianto Giovanni Gregorio, è una possibilità per far crescere l'integrazione delle competenze, la condivisione del sapere, lo scambio di opinioni che nascerà dal confronto tra i vari relatori, moderatori, esperti che si alterneranno nelle varie sessioni, e i partecipanti

Le malattie cardiovascolari rappresentano la prima causa di morbilità e mortalità nei paesi occidentali. Negli ultimi anni, grazie ai progressi tecnologici, ad un vasto e rinnovato bagaglio farmaceutico, alla notevole competenza e esperienza scientifica acquisita sul campo, abbiamo assistito ad un indiscutibile miglioramento della prognosi e della qualità di vita nei pazienti affetti da cardiopatie.

Il personale sanitario, medico ed infermieristico, è chiamato ad affrontare, in un mondo in continua evoluzione, realtà complesse che cambiano in tempi rapidi; tutto questo richiede un costante aggiornamento delle proprie conoscenze, appropriatezza delle azioni che si mettono in campo, intesa e soprattutto proficua collaborazione, al fine di garantire ai nostri malati il meglio delle cure possibili.

“Il Cuore, Oggi e Domani” vuole essere l'occasione scientificamente rigorosa per conoscere i nuovi traguardi raggiunti dalla cardiologia moderna, e al tempo stesso, il luogo dove comprendere le nuove sfide che ci attendono per il prossimo futuro; vuole essere il luogo per un efficace confronto di idee ed esperienze, necessario per rispondere adeguatamente alle nuove, complesse sfide, di una realtà sanitaria in continuo cambiamento.

Nasce da queste considerazioni l'idea di organizzare un evento che, per dirla con una metafora è ancorato alle certezze, ai dubbi e alle cose dimenticate di oggi e allo stesso tempo si tuffa nelle questioni che caratterizzeranno il domani.

Il programma scientifico del Convegno ha lo scopo di armonizzare conoscenze, tecnologia ed innovazioni in ambito cardiovascolare che spazino dalle tradizionali tematiche dello scompenso cardiaco, della sindrome coronarica acuta, della dislipidemia, delle aritmie, delle valvulopatie, alle nuove sfide rappresentate dalle malattie rare, per arrivare alle più recenti innovazioni apportate dalla cardiologia interventistica e dalla elettrofisiologia. Nel corso dei due giorni verranno presentate le più recenti e significative novità cliniche, scientifiche ed organizzative, maturate nelle cardiologie ospedaliere del nostro Paese.

La mia profonda gratitudine va ai dirigenti dell'ANMCO e della Fondazione per il Tuo Cuore per il prezioso contributo offerto alla realizzazione di questo Convegno; un grazie a tutto il personale della U.O.C. UTIC-Cardiologia dell'Ospedale San Luca di Vallo della Lucania che con impegno e sacrifici hanno reso possibile il realizzarsi dell'Evento.

Antonio Aloia

4 SOMMARIO

•	Presentazione	Pag. 3
•	Sommario	Pag. 5
•	Coordinatori, Relatori, ed Esperti	Pag. 7
•	Indice per Relatori	Pag. 9
1	IMMAGING CARDIOVASCOLARE	
•	Tac coronarica: quando e a chi ?	Pag. 11
•	Scintigrafia miocardica: quando e a chi ?	Pag. 15
•	Ecostress: quando e a chi ?	Pag. 18
2	SCOMPENSO CARDIACO	
•	Gestione appropriata in pronto soccorso della fibrillazione atriale nel paziente affetto da scompenso cardiaco alla luce del documento di consenso anmco-simeu	Pag. 26
•	Quale il ruolo dell'elettrostimolazione nello scompenso cardiaco	Pag. 35
•	La carenza marziale nei pazienti affetti da scompenso cardiaco	Pag. 38
•	Update sul paziente refrattario alle terapie convenzionali	Pag. 45
•	Defibrillatore indossabile: position paper anmco	Pag. 46
3	ARITMOLOGIA	
•	Ablazione transcateretere della fibrillazione atriale: nuove strategie e traguardi futuri	Pag. 74
•	Ablazione transcateretere della tachicardia ventricolare: nuove strategie e traguardi futuri	Pag. 76
4	SINDROME CORONARICA ACUTA	
•	Nstemi: tempo alla ri-perfusione, ruolo attuale del pretrattamento	Pag. 78
•	Ntemi da dissezione coronarica spontanea: come riconoscerlo, cosa fare	Pag. 90
•	Minoca: dalla diagnosi alle indicazioni per il trattamento farmacologico	Pag. 92
•	Rivascolarizzazione miocardica nel paziente affetto da s.c.a. con malattia multivasale	Pag. 100

5 CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA STRUTTURALE

- La chiusura del pof: a chi, quando e perche' Pag, 106
- Trattamenti percutanei per insufficienza mitralica: evidenze e indicazioni Pag, 108
- Linee guida sulle valvulopatie: tutti concordi ? Pag, 115

6 EMBOLIA POLMONARE - IPERTENSIONE POLMONARE

- Embolia polmonare: stratificazione del rischio ed ottimizzazione del percorso ospedaliero: come usiamo imaging e biomarkers Pag, 124
- Trattamento percutaneo dell'embolia polmonare Pag, 136
- L'ipertensione polmonare alla luce delle nuove linee guida Pag, 139

7 CARDIO-ONCOLOGIA

- Cardioncologia: stratificazione del rischio cardiovascolare e tossicità cardiovascolare Pag, 144
- Terapia anticoagulante del tromboembolismo venoso e della fibrillazione atriale nel paziente oncologico, approccio attuale e prospettive future: gli inibitori del fattore xi Pag, 150

8 PILLOLE DI CARDIOLOGIA

- Gestione della terapia anticoagulante e antiaggregante nella chirurgia non cardiaca Pag, 160
- Amiloidosi cardiaca Pag, 163

Dionigia	Alfano	<i>(Nocera Inferiore)</i>
Antonio	Aloia	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Vincenzo	Amodeo	<i>(Reggio Calabria)</i>
Cesare	Baldi	<i>(Salerno)</i>
Rossella	Benventa	<i>(Salerno)</i>
Giuseppe	Bottiglieri	<i>(Eboli)</i>
Pasquale	Caldarola	<i>(Bari)</i>
Luigi	Caliendo	<i>(Nola)</i>
Raimondo	Calvanese	<i>(Napoli)</i>
Archimede	Caruso	<i>(Salerno)</i>
Ilaria	Caso	<i>(Napoli)</i>
Angelo	Catalano	<i>(Eboli)</i>
Mario	Chiatto	<i>(Cosenza)</i>
Gisberta	Chiorazzo	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Ferdinando	Chiumento	<i>(Eboli)</i>
Rodolfo	Citro	<i>(Salerno)</i>
Furio	Colivicchi	<i>(Roma)</i>
Mario	Colombini	<i>(Salerno)</i>
Enrico	Coscioni	<i>(Salerno)</i>
Michele	D'Alto	<i>(Napoli)</i>
Antonello	D' Andrea	<i>(Nocera Inferiore)</i>
Giovanni	D' Angelo	<i>(Eboli)</i>
Gianpaolo	D' Arco	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Gianpaolo	D'Arena	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Leonardo	De Luca	<i>(Roma)</i>
Giuseppe	Del Giorno	<i>(Eboli)</i>
Davide	Della Monica	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Santo	Dellegrottaglie	<i>(Salerno)</i>
Giuseppe	Di Benedetto	<i>(Castelvoturno)</i>
Antonio	Di Lascio	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Emilio	Di Lorenzo	<i>(Avellino)</i>
Antonio	D' Onofrio	<i>(Napoli)</i>
Valentino	Duceschi	<i>(Napoli)</i>
Antonio Carmine	Elia	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Alberto	Forni	<i>(Nocera Inferiore)</i>
Pietro	Forte	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Domenico	Gabrielli	<i>(Roma)</i>
Maria Giacomo	Gagliardo	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Gerardo	Gallo	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Filippo	Gatto	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Arturo	Giordano	<i>(Castelvoturno)</i>
Francesco	Giordano	<i>(Vallo della Lucania)</i>

Valerio	Giordano	<i>(Nocera Inferiore)</i>
Enrico	Gnarra	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Bruno	Golia	<i>(Napoli)</i>
Gianluca	Granata	<i>(Napoli)</i>
Francesco	Grigioni	<i>(Roma)</i>
Massimo	Grimaldi	<i>(Bari)</i>
Rosa Maria	Grompone	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Ciro	Indolfi	<i>(Catanzaro)</i>
Angela	Iannuzzi	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Severino	Iesu	<i>(Castelvoturno)</i>
Maria Teresa	Manes	<i>(Cosenza)</i>
Ornella	Marciano	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Daniele	Masarone	<i>(Napoli)</i>
Generoso	Mastrogiovanni	<i>(Castelvoturno)</i>
Nicola	Maurea	<i>(Napoli)</i>
Ciro	Mauro	<i>(Napoli)</i>
Federico	Nardi	<i>(Casale Monferrato)</i>
Giuseppe	Palmiero	<i>(Napoli)</i>
Fabio	Pastore	<i>(Nocera Inferiore)</i>
Laura	Pesce	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Luigi	Petraglia	<i>(Sapri)</i>
Vincenzo	Polizzi	<i>(Palermo)</i>
Gaetano	Quaranta	<i>(Nocera Inferiore)</i>
Massimo	Ragni	<i>(Nocera Inferiore)</i>
Nicola	Ragosa	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Amelia	Ravera	<i>(Salerno)</i>
Carmine	Riccio	<i>(Caserta)</i>
Gerardo	Riccio	<i>(Sarno)</i>
Loris	Roncon	<i>(Rovigo)</i>
Giuseppe	Rosato	<i>(Avellino)</i>
Michele	Santoro	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Silvio	Saponara	<i>(Polla)</i>
Marino	Scherillo	<i>(Benevento)</i>
Fortunato	Scotto Di Uccio	<i>(Napoli)</i>
Gerolamo	Sibilio	<i>(Pozzuoli)</i>
Francesco	Solimene	<i>(Mercogliano)</i>
Carmine	Tabano	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Bernardino	Tuccillo	<i>(Napoli)</i>
Gianpaolo	Ussia	<i>(Roma)</i>
Angela	Venuti	<i>(Vallo della Lucania)</i>
Francesco	Vigorito	<i>(Salerno)</i>

Tabano Carmine	Pag, 11
Golia Bruno	Pag, 15
Caso Ilaria	Pag, 18
Caldarola Pasquale	Pag, 26
Giordano Valerio	Pag, 35
D' Arena Giapaolo	Pag, 38
Masarone Daniele	Pag, 45
Calvanese Raimondo	Pag, 46
Solimene Francesco	Pag, 74
Ducceschi Valentino	Pag, 76
Venuti Angela	Pag, 78
Scotto Di Uccio Fortunato	Pag, 90
Baldi Cesare	Pag, 92
Vigorito Francesco	Pag, 100
Quaranta Gaetano	Pag, 106
Di Lorenzo Emilio	Pag, 108
Citro Rodolfo	Pag, 115
Chiorazzo Gisberta	Pag, 124
Roncon Loris	Pag, 136
D' Alto Michele	Pag, 139
D' Arco Gianpaolo	Pag, 144
D'Andrea Antonello	Pag, 150
Sibilio Gerolamo	Pag, 160
Palmiero Giuseppe	Pag, 173

1

IMMAGING CARDIOVASCOLARE

- Tac coronarica: quando e a chi ?
- Scintigrafia miocardica: quando e a chi ?
- Ecostress: quando e a chi ?

“TAC CORONARICA: QUANDO E A CHI?”

dr. Carmine Tabano

Introduzione

La prima causa di morte nei paesi occidentali (30%-40%) è da ricercare nelle malattie cardiovascolari (infarto del miocardio ed ictus). L'individuazione e la gestione dei fattori di rischio, la promozione di stili di vita sani e gli avanzamenti nelle terapie e tecnologie mediche hanno contribuito a modificare le cause di morte migliorando l'aspettativa di vita nel corso degli anni. L'avanzamento tecnologico in ambito medico-sanitario ha comportato progressi significativi nella capacità di individuazione e trattamento delle malattie, generando un notevole aumento della richiesta di indagini di diagnostica strumentale.

Cos'è una tc coronarica

La TC Coronarica è la tomografia computerizzata delle arterie coronarie (TC Coronarica o Coronaro-TC), procedura avanzata di imaging medico non invasiva che utilizza la tecnologia a Raggi X e potenti software di ricostruzione 2D-3D per creare immagini dettagliate delle arterie coronarie e del cuore, che saranno poi rielaborate e refertate dal Medico Radiologo.

A cosa serve una tc coronarica?

La TC Coronarica ci permette in primis di effettuare una valutazione quali-quantitativa delle placche calcifiche e non calcifiche delle arterie coronarie, indicandone il grado di stenosi. Risulta ottimale nella valutazione anatomica del sistema artero-venoso cardiaco e delle camere cardiache, senza la necessità di procedure invasive come l'angiografia. La TC Coronarica ci consente inoltre di pianificare interventi cardiaci ed effettuare il monitoraggio di pazienti operati (soprattutto per valutazione di pervietà di stent e by-pass).

Caratteristiche della tc coronarica

L'indagine viene performata con tomografi a 64 o 128 detettori, è cardiosincronizzata con ECG permettendo scansioni a “cuore fermo” in telediastole con pochi secondi (10”-15”) di acquisizione in apnea.

Il paziente acconsente di buon grado a sottoporsi alla procedura vista la sua non invasività, oltre alla rapida esecuzione dell'esame che dura complessivamente circa 45' dall'ingresso all'uscita dalla Radiologia (in condizioni ottimali). La TC Coronarica presenta inoltre un “rapporto costo biologico/beneficio informativo” favorevole per il paziente, e risulta anche economicamente sostenibile per il Sistema Sanitario.

Come Si Effettua Una Tc Coronarica

La TC Coronarica consta di due fasi principali: 1) *Fase senza mdc*, necessaria per la valutazione del Calcium Score Index; 2) *Fase con mdc*, per la valutazione del lume coronarico.

Nella “Prima fase”, procediamo ad effettuare in apnea inspiratoria una scansione TC del torace senza mdc che ci permette di valutare al meglio le placche calcifiche coronariche, quantizzandole in modo da ottenere un valore chiamato CALCIUM SCORE. La scala più utilizzata per la valutazione del calcium score è l'Agatson Calcium Score.

La “Seconda fase” è invece quella che prevede una scansione TC previa somministrazione ev di circa 80-100 cc di mdc iodato (370-400 mg/dL) ad elevato flusso (4-5 mL/sec) durante un'apnea di 10”-15” circa. In questa fase è necessaria una frequenza cardiaca abbastanza lenta (ideale 65 bpm) e costante, anche attraverso l'utilizzo di farmaci beta-bloccanti e nitroderivati. Risulta

inoltre di fondamentale importanza aver preventivamente valutato la funzionalità renale del paziente (mediante Creatininemia e VFG) e l'assenza di diatesi allergiche al mdc iodato utilizzato, richiedendo eventualmente la premedicazione del paziente e l'ausilio di un anestesista durante e dopo l'iniezione ev di mdc.

Quando? ...

La TC Coronarica può essere eseguita per “*valutare il rischio globale*” di eventi cardiaci in pazienti a rischio lieve o moderato, aiutando così a personalizzare le terapie preventive. Può essere eseguita anche “*dopo un evento coronarico o un intervento di bypass/stent*”, per valutare l'integrità delle arterie coronarie e pianificare ulteriori interventi se necessario. Risulta oltremodo preziosa nel “*Follow-up dei Pazienti con Placche Coronariche*”, consentendo una valutazione periodica sia delle dimensioni che della composizione delle stesse.

...A chi?

Sicuramente l'esame andrebbe performato in pazienti accuratamente selezionati in base a determinati *Fattori di Rischio*: età e sesso del paziente, dolore toracico aspecifico, dispnea e affaticamento, ECG dubbio con enzimi cardiaci negativi, ipertensione, diabete, fumo e soprattutto familiarità per cardiopatie.

I pazienti con indicazione alla TC Coronarica sono quelli con una valutazione del Rischio Cardio-Vascolare “*lieve-moderato*”. I medici utilizzano questi fattori per calcolare il punteggio del rischio del paziente. Esistono diverse scale di valutazione del rischio cardio-vascolare, come il punteggio a 10 anni dell'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). Il medico inserirà i dati del paziente nella scala appropriata per determinare la classe di rischio, che può variare da lieve ad elevato. Sulla base di questa valutazione, vengono dati consigli sullo stile di vita, sul monitoraggio e, se necessario, sul trattamento medico per ridurre il rischio cardiovascolare.

Numerosi trial clinici hanno dimostrato la correlazione tra «rischio cardiovascolare e valore di calcium score» specialmente se questo risulta alto (tra 100 e 400). Bassi valori di calcium score (<100) indicano invece una ridotta probabilità di avere eventi cardio-vascolari.

Controindicazioni

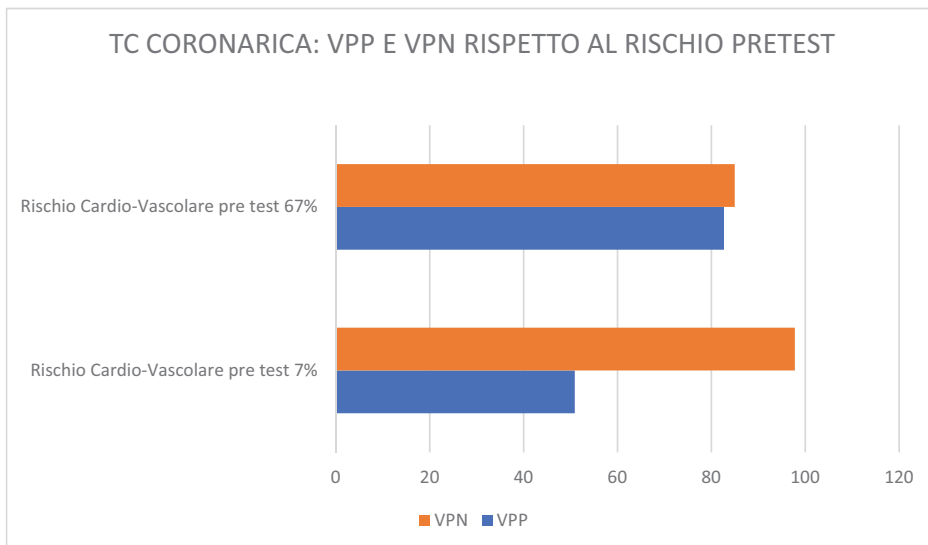
Le controindicazioni all'esecuzione di una TC Coronarica possono essere legate alla metodica in sé, oppure alle condizioni fisiche del paziente.

Tra le controindicazioni più importanti ricordiamo l'insufficienza renale, valori di frequenza cardiaca troppo elevata (>75 bpm) o instabile, stato gravidico, allergia al mdc iodato, insufficienza respiratoria, presenza di pacemaker, condizioni cliniche instabili. La TC coronarica è inoltre controindicata in pazienti con sintomi cardiaci acuti e come esame di prima istanza in pazienti con rischio cardio-vascolare elevato.

Affidabilità' coronaro tc

Sensibilità e specificità sono caratteristiche fondamentali per determinare l'affidabilità ed interpretare correttamente il risultato di un test diagnostico. La *Sensibilità* di un test diagnostico è la probabilità che questo sia positivo se un individuo è malato. La *Specificità* di un test diagnostico è la probabilità che questo sia negativo se un individuo è sano. La TC Coronarica è caratterizzata da un'elevata sensibilità (>95%) ed un'elevata specificità (>79%). Questi valori, assieme al valore predittivo positivo (VPP, probabilità che un individuo con un risultato positivo alla TC abbia davvero una stenosi significativa) ed al valore predittivo negativo (VPN, probabilità che un individuo con un risultato negativo alla TC non abbia stenosi coronariche significative) sono fondamentali per valutare l'accuratezza diagnostica della procedura. La TC Coronarica presenta un VPP del 97,8% ed un VPN del 50,9% quando la probabilità pre-test di avere malattia

(Rischio Cardio-Vascolare) è del 7%; invece con una probabilità di malattia pre-test del 67% il VPP è di 82,7% ed il VPN del 97,8%.



Conclusioni

La TC Coronarica è una avanzata tecnica di imaging altamente sensibile e specifica. E' una metodica indicata in pazienti con rischio cardiovascolare lieve-moderato, con sintomi atipici, presenza di fattori di rischio cardiovascolare, storia familiare di malattie cardiache. E' utile nel follow-up dei pazienti cardiopatici per valutazione di stent, by-pass e placche coronariche. Non è un'indagine invasiva, risulta essere sicura e ben accettata e tollerata dal paziente. Oltre alla valutazione cardiaca e coronarica, è una metodica panoramica che permette la valutazione anche di altri distretti/strutture comprese nel volume di acquisizione TC. Tuttavia, non è da sottovalutare il rischio biologico legato all'esposizione agli RX ed alla somministrazione ev di uno o più farmaci necessari all'espletamento dell'indagine. La metodica tende a sovrastimare le stenosi, con rischio falsi positivi.

In conclusione, la TC Coronarica usata nei modi e nei tempi opportuni, può guidare le decisioni terapeutiche, ridurre il rischio di eventi cardiaci gravi, migliorare la gestione dei pazienti cardiopatici e non.

SCINTIGRAFIA MIOCARDICA: QUANDO E A CHI

Bruno Golia¹, Simona Dell'Aversana²

¹ Cardiologia Clinica Ruesch, Napoli

² PO Alessandra Guerriero Marcianise, UOC Cardiologia

Il crescente sviluppo delle metodiche di imaging radionuclidico, sia per l'avvento delle nuovi hardware e software, sia per il crescente impiego di traccianti di perfusione marcati con tecnecio, che presentano proprietà fisiche più favorevoli rispetto a quelli del tallio, ha permesso di ottenere un miglioramento della risoluzione spaziale della metodica, con un conseguente incremento di sensibilità e accuratezza diagnostica (1).

L'imaging nucleare può essere impiegato non solo nella valutazione della cardiopatia ischemica (CI), ma anche nello studio del coinvolgimento cardiaco in patologie infettive, infiammatorie, infiltrative e nelle disfunzioni del sistema simpatico (2).

La tomoscintigrafia miocardica (SPECT) di perfusione è un esame di medicina nucleare che si basa sulla somministrazione, per via endovenosa, di radiofarmaci, isotopi radioattivi, che consentono di valutare il flusso e funzionalità del muscolo cardiaco (studio di perfusione e funzione ventricolare GATED).

La tecnica gated consente di valutare simultaneamente la perfusione, la funzione contrattile regionale (cinetica parietale ed ispessimento sistolico) e la funzione globale del ventricolo sinistro (volumi e frazione di eiezione ventricolare sinistra- FEVS)(3).

In un cuore normalmente perfuso il tracciante si distribuisce in maniera omogenea su tutti i segmenti ventricolari, mentre le aree con ridotta captazione di tracciante, sono da attribuire ad una relativa ipoperfusione che può essere reversibile e quindi indice di ischemia. La mancata risoluzione del deficit di perfusione è espressione invece di tessuto miocardico necrotico. La valutazione regionale della captazione del tracciante viene elaborata da un sistema informatico, attraverso algoritmi matematici, in un numero prestabilito di segmenti miocardici, convenzionalmente 17, e la quantità di tracciante viene automaticamente stimata secondo una scala semiquantitativa a cinque punti, dove zero esprime la normale perfusione e quattro l'assenza di perfusione. Ad oggi, la dose di radiazioni e il tempo di scansione sono stati significativamente ridotti con lo sviluppo di recenti telecamere SPECT cardiache ultraveloci con rivelatori a base di cadmio-zinco-Telluride 10

Utilizzando un'apposita tecnica di elaborazione dei dati SPET, si possono ottenere particolari immagini circolari chiamate "bull's eye" o "mappe polari" che permettono di evidenziare, su un'unica immagine, le informazioni riguardanti la perfusione di tutte le regioni del miocardio ventricolare sinistro. Guardando l'immagine, la porzione centrale corrisponde alla regione apicale e la porzione esterna corrisponde alla base del ventricolo; nelle quattro aree nord, est, sud e ovest è rispettivamente evidenziato il quadro perfusorio della parete anteriore, laterale, inferiore e settale. Su queste immagini può anche essere riportato, a titolo indicativo, il territorio di distribuzione delle arterie coronariche.

Se viene eseguito il test da sforzo, si confronta l'immagine "bull's eye" dell'indagine da sforzo con la corrispondente a riposo e si ottiene un'immagine "differenza" che pone in risalto eventuali zone ischemiche (in cui la perfusione a riposo è migliore di quella dopo sforzo). Per aumentare l'accuratezza diagnostica dell'indagine è, inoltre, possibile ottenere dati quantitativi confrontando le immagini "bull's eye" con quelle contenute in un "data base" di soggetti normali di riferimento. A tal fine è però essenziale che venga utilizzato un "data base" ottenuto impiegando lo stesso tipo di apparecchiatura, radiofarmaco e tecnica di elaborazione, nonché differenziato per sesso, fasce di età e costituzione corporea.

- Valutazione del paziente con sospetta malattia coronarica, al fine di definire la presenza, la sede e l'estensione del difetto di perfusione nei pazienti a probabilità di malattia coronarica intermedia o bassa, quando la hsTn e/o l'ECG sono normali o non conclusivi (come da linee guida ESC 2021)
- Valutazione del paziente con malattia coronarica nota per valutare eventuale progressione di malattia e gli effetti del trattamento sia ad un mese da una eventuale rivascolarizzazione che a distanza
- Stratificazione prognostica
- Stratificazione del rischio cardiovascolare prima degli interventi di chirurgia non cardiaca

Piuttosto recente è l'applicazione di tecniche di imagin funzionale (PET e SPECT) allo studio dell'innervazione simpatica miocardica. Tale valutazione è applicabile nello scompenso cardiaco, condizione clinica in cui si ha una deregolazione del sistema adrenergico. L'aumentata concentrazione di noradrenalina, conseguenza dell'iperattivazione simpatica, tipica del paziente con insufficienza cardiaca, provoca una downregulation del suo trasportatore, espresso sulla membrana presinaptica, con una conseguente compromissione del reuptake dell'ormone. Tale analisi è utile nella stratificazione prognostica del paziente con scompenso cardiaco e nel supportare l'indicazione all'impianto di defibrillatore(5).

L'orientamento del clinico sull'approccio diagnostico nel paziente con malattia coronarica è andato modificandosi nel tempo man mano che la complessità delle correlazioni clinico-patologiche del processo aterosclerotico si è andata dispiegando. Il processo fisiopatologico che lega la presenza di una stenosi coronarica, la cascata ischemica e la prognosi nel singolo paziente è stato radicalmente rivalutato alla luce di molteplici linee di evidenza, non ultima quella prodotta dai risultati dei grandi studi randomizzati sulla rivascolarizzazione miocardica(6,7). Questi studi suggeriscono che l'ischemia, pur essendo un importante marker degli esiti cardiovascolari, non appare direttamente correlata ai meccanismi causali degli eventi acuti. Lo sviluppo della valutazione anatomica mediante la tomografia computerizzata coronarica ha fornito nuove informazioni sui meccanismi biologici che legano la placca coronarica con gli eventi avversi cardiovascolari spostando l'attenzione dalla lesione critica circoscritta al carico aterosclerotico globale. L'approccio funzionale e quello anatomico forniscono informazioni complementari: i test provocativi di ischemia per immagine continuano a rappresentare la guida dell'algoritmo decisionale per la rivascolarizzazione miocardica, mentre l'approccio anatomico è rilevante nell'identificare i pazienti che possono giovare maggiormente di una terapia farmacologica preventiva. Mentre le linee guida cercano di tenere il passo alle numerose innovazioni tecnologiche e alla letteratura in continua espansione, il clinico deve affidarsi al proprio acume per farsi spazio fra informazioni spesso confondenti e controverse per scegliere una delle tante opzioni a sua disposizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Gimelli A, Campana M, D'Andrea A, Di Giannuario G, Khoury G, Mele D, Rizzo M, Moreo A, . Ruolo della cardiologia nucleare nella pratica clinica: stato dell'arte. *G Ital Cardiol* 2021;22(11):901-913. doi 10.1714/3689.36749
2. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: comparison of 99mTc-sestamibi with thallium reinjection and [18F] fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994;89:578-587.
3. Matsunari I, Fujino S, Taki J, et al. Quantitative Rest Technetium-99m Tetrofosmin Imaging in Predicting Functional Recovery After Revascularization: Comparison With Rest-Redistribution Thallium-201. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1226-1233
4. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-77.
5. Alqaisi F, Albadarin F, Jaffery Z, et al. Prognostic predictors and outcomes in patients with abnormal myocardial perfusion imaging and angiographically insignificant coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2008;15:754-61.
6. Sechtem U, Ong P. How should we manage risks associated with chronic coronary syndromes? *Eur Heart J* 2020;41:356-8.
7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al.; ISCHEMIA Research Group. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.

ECOSTRESS: QUANDO E A CHI?

Ilaria Caso, Pio Caso.

Cardiologia-UTIC, Ospedale Monaldi, Azienda dei Colli, Napoli

L'ecostress è una metodica diagnostica ultrasonografica che coniuga l'ecocardiografia bidimensionale con uno stress fisico o farmacologico (1). L'applicazione più frequente di tale metodica è senza dubbio la valutazione dell'ischemia miocardica potenzialmente inducibile durante stress e caratterizzata da modifiche transitorie della funzione regionale. L'evidenza dell'impatto clinico è diventata sempre più rilevante negli ultimi 35 anni, basata su fondamenti solidi sperimentali, fisiopatologici, tecnologici e clinici (2). Oltre alla valutazione dell'ischemia cardiaca, l'ecostress ha trovato numerose altre applicazioni nel corso degli anni, come lo studio della valvulopatie, delle cardiomiopatie (in particolare della cardiopatia ipertrofica) e della funzione diastolica.

Modalità dell'esame.

L'ecostress fisico può essere realizzato usando un treadmill o un lettoergometro con un protocollo incrementale di 25 watt ogni 2'; in tale modo, è possibile riprodurre in laboratorio, fisiologicamente, aggiustamenti cardiovascolari simili a quelli che si verificano durante l'attività fisica quotidiana, con una combinazione di effetti sisto-diastolici (cronotropo, dromotropo, inotropo e lusitropo) che concorrono all'aumento della portata cardiaca. Le controindicazioni assolute sono: infarto miocardico acuto (<2 giorni), angina instabile ricorrente, scompenso cardiaco severo acuto, aritmie cardiache sintomatiche o con instabilità emodinamica, endocardite acuta, miocardite o pericardite acuta, stenosi aortica severa sintomatica, tromboembolismo venoso acuto (3). Controindicazioni relative: malattia del tronco comune o equivalente, disonie, tachiaritmie bradiaritmie o blocchi AV avanzati, severa ostruzione dinamica all'efflusso, ipertensione arteriosa non controllata (PAS>220 mmHg, PAD >110 mmHg), sindrome da pre eccitazione ventricolare, malattie sistemiche (insufficienza renale acuta, ipertiroidismo). L'ecostress fisico non è effettuabile nel caso in cui il paziente non riesca ad effettuare uno sforzo fisico adeguato; inoltre, l'iperventilazione può indotta dall'esercizio e le eccessive escursioni della parete toracica possono compromettere la qualità dell'esame.

L'ecostress farmacologico può esser realizzato mediante l'uso di farmaci in infusione, quali il dipiridamolo, la dobutamina e l'adenosina. Il dipiridamolo è stato il primo farmaco per la diagnosi di malattia coronarica, le sue principali caratteristiche originano da due proprietà fondamentali: l'effetto iperemico e l'effetto proischemico (4). Il dipiridamolo agisce come profarmaco riducendo la disponibilità di ossigeno miocardico attraverso la maldistribuzione di flusso (furto) e stimolando i recettori adenosinergici A2A che si trovano sulle arteriole coronariche e sulle cellule muscolari lisce. Il picco di azione di vasodilatazione si ha attorno ai 4-8 minuti dopo la fine dell'infusione e l'emivita è di circa 6 ore; per tale motivo, si utilizza come antidoto l'aminofillina che blocca i recettori dell'adenosina e va somministrato di routine alla fine di ogni test. Il protocollo standard consiste in una infusione di 0,84 mg/kg in 10' in due infusioni separate, la prima di 0,56 mg/kg in 4' seguita da 4 minuti senza infusione, se il test è ancora negativo, da una seconda infusione di ulteriori 0,28 mg/kg in 2'. Se non viene raggiunto alcun endpoint diagnostico, viene aggiunta atropina (dosaggio massimo 1mg ev) in 4 dosi singole da 0,25mg ogni minuto. La dobutamina è un farmaco con azione agonista beta-adrenergica, a livello miocardico l'attivazione dei recettori beta1 determina un effetto cronotropo e inotropo positivo. L'effetto farmacologico della dobutamina inizia dopo circa 1-2' dall'inizio dell'infusione, mentre l'emivita plasmatica del farmaco è di circa 2 minuti. Il protocollo standard

dell'ecostress prevede l'infusione del farmaco partendo da basse dosi (5mcg/Kg/min) con progressivi aumenti delle dosi ogni 3' a 10, 20, 30 e 40 mcg/Kg/min. Laddove necessario, è utile la somministrazione di dosi di atropina da 0,25 mg/minuto fino ad un massimo di 1 mg, proseguendo l'infusione di dobutamina; in tal modo, aumenta la sensibilità del test, specialmente in pazienti in terapia beta-bloccante che in quelli con coronaropatia monovasale (5). L'utilizzo delle dosi crescenti consente lo studio sia della vitalità miocardica (step 5' a 5-10gamma/Kg bassa dose) che dell'ischemia (step di 3' a 20-30 fino a 40 gamma/Kg, alta dose) sia nelle regioni normocinetiche che nei segmenti miocardici già disfunzionanti a riposo. Controindicazioni al test con dobutamina sono la aritmie ventricolari, recente infarto miocardico (<3giorni), angina instabile, severa ostruzione all'efflusso ventricolare (>30 mmHg), dissezione aortica, ipertensione arteriosa severa (a riposo >180/100 mmHg). In caso di inadeguatezza della finestra acustica, è possibile utilizzare il contrasto ultrasonoro per una migliore visualizzazione del bordo endocardico che permette anche una corretta determinazione dell'ispessimento e dell'escursione della parete miocardica (6).

Indicazioni allo stress eco nella cardiopatia ischemica

Le indicazioni all'esecuzione dell'ecostress sono molteplici: nel sospetto di cardiopatia ischemica, nella prognosi e nella stratificazione del rischio nei pazienti con una diagnosi già stabilita (ad esempio, dopo infarto miocardico), nella valutazione del rischio pre-operatorio (alto rischio, scarsa tolleranza all'esercizio fisico), nella valutazione dell'eziologia cardiaca della dispnea da sforzo, nella valutazione dopo rivascolarizzazione (non nel periodo precoce post-procedura, in caso di comparsa dei sintomi), nella localizzazione dell'ischemia, nella ricerca della vitalità in pazienti con cardiopatia ischemica eleggibile a rivascolarizzazione, nella coronaropatia di significato non chiaro all'angiografia o alla TC. Le indicazioni a ecostress farmacologico sono sostanzialmente le seguenti: pazienti in cui lo stress fisico è controindicato (ad esempio pazienti con ipertensione arteriosa severa o che non riescano per presenza di limitazioni come la *claudicatio intermittens*), pazienti in cui lo stress fisico non è diagnostico o con risultati ambigui per impossibilità a raggiungere la frequenza target o per la presenza di dolore toracico in assenza di significative modifiche ECG grafiche, in concomitanza di condizioni che riducano l'affidabilità dei marker ECG di ischemia (genere femminile, ipertensione arteriosa, anomalie della ripolarizzazione a riposo o dopo iperventilazione, necessità di assumere farmaci come la digitale o antiaritmici che possono modificare il tratto ST-T).

Il principale campo di applicazione dell'ecostress è, senza dubbio, la ricerca di ischemia nel sospetto di coronaropatia. Le recenti linee guida (LG) ESC sulla cardiopatia ischemica cronica (7) identificano l'ecocardiografia a riposo come esame di prima linea, che ci permette di escludere altre cause del sintomo "angina": in prima istanza, ci permette di diagnosticare la presenza di anomalie della cinetica segmentaria e della funzione sistolica globale del ventricolo sinistro e la funzione diastolica (Classe IB linee guida ESC). Tuttavia, le LG propongono innanzitutto di stratificare il rischio del paziente partendo dalla probabilità di malattia coronarica pre test (pre-test probability PTP): presenza o meno del sintomo (angina/dispnea) e dalle sue caratteristiche, dall'età e dal sesso del paziente, secondo una tabella pre definita (Figura 1). Se tale rischio è $\leq 5\%$, il paziente non necessita di altro test, se il PTP è fra il 5-15%, va valutata la probabilità clinica che diminuisce in caso di un ECG da sforzo normale e dall'assenza di calcio coronarico alla TC, mentre si incrementa in pazienti con fattori di rischio (dislipidemia, diabete, ipertensione, tabagismo, familiarità per CAD), anomalie dell'ECG a riposo, disfunzione ventricolare sinistra suggestiva di CAD, calcio alla TC coronarica e test da sforzo ECG positivo. In questi pazienti la strategia diagnostica che ne consegue è uguale a quella di pazienti con PTP >15%: va seguito un test diagnostico come la TC coronarica se il paziente ha un rischio basso, mentre per rischio crescente va fatto un test di imaging di ischemia

fino a direttamente la coronarografia (con FFR) in caso di rischio molto alto (Figura 2). Il rispetto delle indicazioni delle LG permette un corretto iter diagnostico-terapeutico in questi pazienti, nonché una più corretta allocazione delle risorse, come dimostrato nel registro EURECA: nei pazienti in cui venivano seguite le indicazioni delle LG erano eseguiti minori esami coronarografici (15% vs 48%) e rivascularizzazioni precoci (8% vs 19%), inoltre, tali esami risultavano essere maggiormente diagnostici (60% vs 39%) e associati a terapia interventistica (54% vs 37%) (Figura 3) (8). Inoltre, l'utilizzo di stress test di imaging, come raccomandato dalle LG, è associato a un miglior outcome a breve termine e una necessità inferiore di test nei mesi successivi.

Negli ultimi anni, lo stress eco è stato, inoltre, utilizzato frequentemente nella stratificazione del rischio ischemico pre-operatorio in pazienti da sottoporre a chirurgia non cardiaca (non urgente) e con fattori di rischio cardiovascolare. Nel tentativo di fare chiarezza sulle indicazioni, nelle recenti Linee guida ESC 2022 (9) veniva suggerita l'effettuazione di tale test, preferibilmente farmacologico, in pazienti da sottoporre a chirurgia non cardiaca ad alto rischio, con ridotta capacità funzionale e alta probabilità di CAD o alto rischio clinico (classe I, livello di evidenza B), mentre dovrebbe essere considerato in pazienti con ridotta capacità funzionale in paziente asintomatico e sottoposto a precedente intervento di angioplastica o by-pass aorto-coronarico (classe IIa, livello di evidenza C). Nella chirurgia a rischio intermedio cardiovascolare, può essere considerato quando l'ischemia è ipotizzabile in pazienti con fattori di rischio clinico e ridotta capacità funzionale (Classe IIb, livello di evidenza B); lo stress imaging non è raccomandato di routine prima di chirurgia non cardiaca (classe III, livello di evidenza C). Uno stress eco negativo ha un eccellente valore prognostico negativo anche quando la frequenza cardiaca target non può essere raggiunta nonostante un protocollo aggressivo di dobutamina (10).

Nei pazienti con patologia coronarica già nota, indicazione allo stress eco può essere la ricerca di vitalità in segmenti del ventricolo sinistro acinetici all'esame a riposo o la ricerca di ischemia. In caso di necessità di valutazione esclusiva di vitalità, è preferibile adottare il protocollo con dobutamina a basse dosi (vedi paragrafo su modalità esame), mentre per la ricerca di ischemia è possibile adottare sia il protocollo di dobutamina +/- atropina, ma anche utilizzare gli altri stressor farmacologici o lo sforzo fisico.

Di grande utilità, nella valutazione di ischemia può essere l'associazione dello studio di riserva coronarica: difatti, la valutazione esclusiva della meccanica di parete può non essere sufficiente (sensibilità 36% e specificità 90%) (11). Per migliorare la sensibilità e l'identificazione della discendente anteriore, vi è la possibilità di utilizzare i mezzi di contrasto per che permettono anche di distinguere meglio il bordo endocardico. Oltre all'uso di contrasto, è stato proposto l'utilizzo di nuove tecnologie ecocardiografiche come il global strain (12) e dell'intelligenza artificiale, che migliora l'interobserver agreement e la confidenza (13). Un ulteriore aumento dell'accuratezza diagnostica, si può raggiungere, come dimostrato nel gruppo di studio SIECVI (14), aggiungendo al RWM (regional wall motion) altri parametri identificabili con l'acronimo ABCDE: A RMW all'ecocardiografia 2D, B la comparsa di linee B polmonari, C la riserva contrattile valutata con le variazioni del volume telediastolico, D valutazione Doppler della presenza di riserva coronarica dell'IVA (arteria interventricolare anteriore), E valutazione della variazione della frequenza cardiaca utilizzando l'ECG dell'imaging (Figura 4).

L'ecostress rappresenta un potente strumento diagnostico per guidare le scelte terapeutiche o il prosieguo dell'iter diagnostico nel paziente con sospetta ischemia cardiaca; inoltre, è una tecnica

consolidata, dal valore indubbio che presenta il vantaggio di essere economica, facilmente realizzabile e molto diffusa, biocompatibile e maggiormente sostenibile rispetto a tecniche nucleari. Tuttavia, l'esecuzione di tale esame richiede, oltre a una esperienza dell'operatore, anche delle corrette indicazioni all'esecuzione; il potere diagnostico può essere ulteriormente accresciuto se all'informazione funzionale si associa anche il dato anatomico proveniente da altre tecniche di imaging come la TC o l'angiografia coronarica.

Age	Typical		Atypical		Non-anginal		Dyspnoea*	
	Men	Women	Men	Women	Men	Women	Men	Women
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
70+	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

©ESC 2019

Figura 1. Probabilità pre-test di coronaropatia ostruttiva in base a età, sesso e natura dei sintomi (da Knuuti et al modificato) (7).

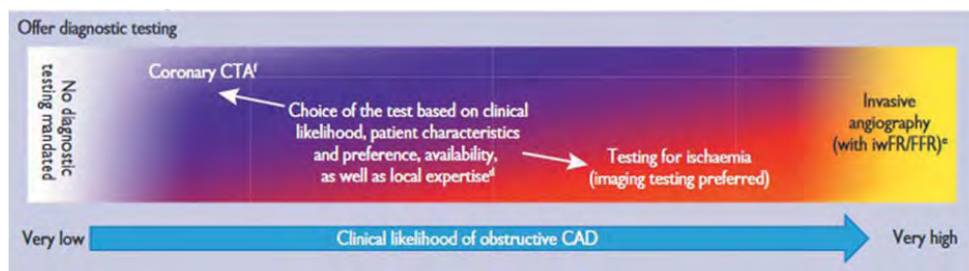


Figura 2. Scelta del test da effettuare a seconda della probabilità di CAD (da Knuuti et al modificato) (7).

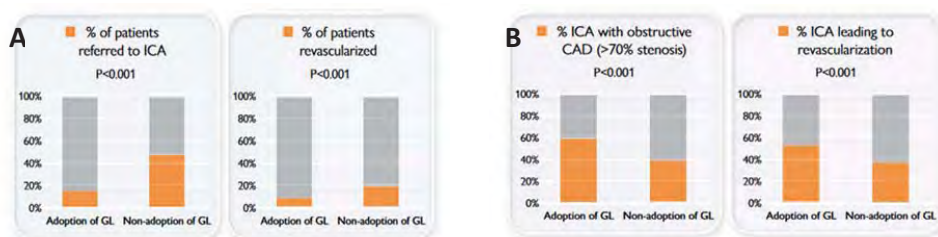


Figura 3. **A.** Effetti sul *referral* ad angiografia coronarica (ICA) e rivascolarizzazione a seconda dell'adozione delle LG 2019 o meno. **B.** Effetti sulle scelte diagnostiche e terapeutiche dell'angiografia coronarica (ICA) (da Neglia et al. Modificato) (8)

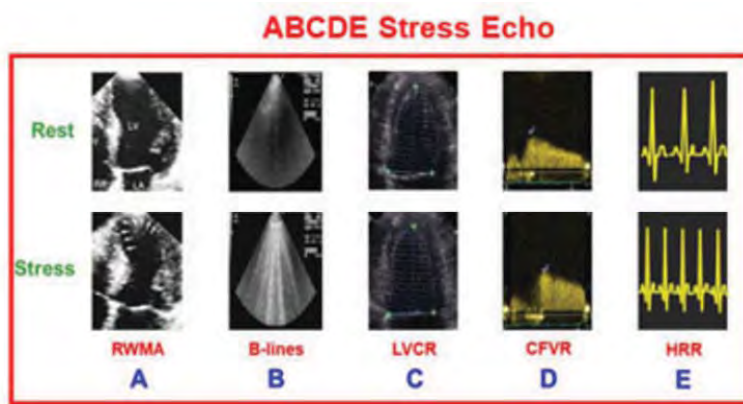
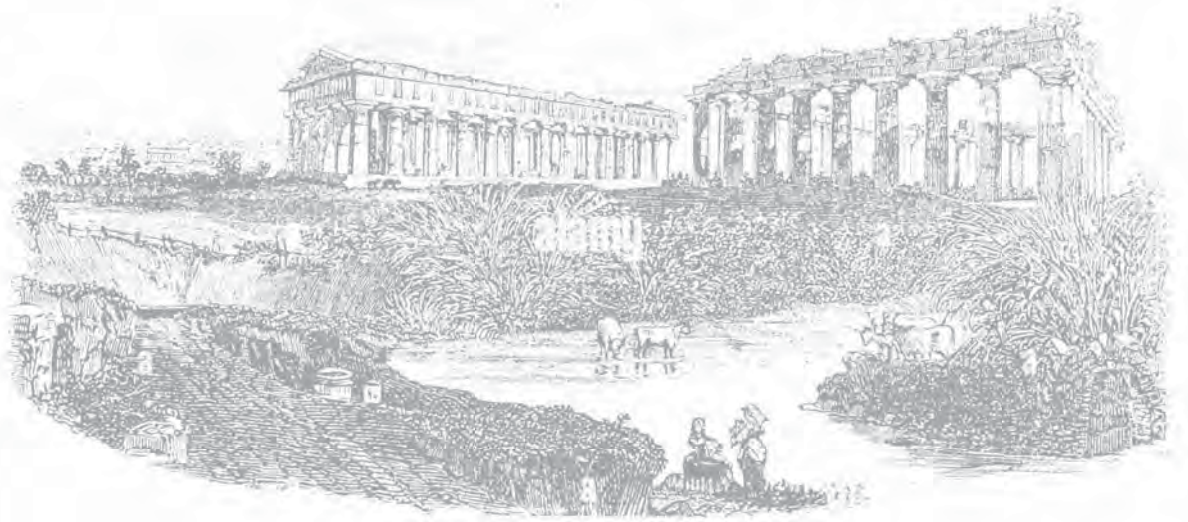


Figura 4. I 5 step del protocollo echo stress ABCDE (da Ciampi et al. modificato) (14)

BIBLIOGRAFIA

1. Picano E. Stress echocardiography. 6th Ed. Heidelberg. Springer Verlag. 2015.
2. Sicari R and Cortigiani L. The clinical use of stress echocardiography in ischemic heart disease. *Cardiovascular ultrasound* 2017;15:7.
3. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P et al. Exercise standards for testing and training a scientific statement of the American Heart Association. *Circulation* 2013.;128:873-934.
4. Picano E. Dypiridamole-echocardiography test: historical background and physiological basis. *Eur Heart J* 1989;10:365-76.
5. Ling L, Pellika PA, Mahoney DW et al. Atropine augmentation in dobutamine stress echocardiography: role and incremental value in a clinical practice setting. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:551-5.
6. Porter TR, Mulvagh SL, Abdelmoneim SS et al. Clinical Applications of ultrasonic enhancing agents in echocardiography: 2018 American Society of Echocardiography Guidelines Update . *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31:241-274.
7. Knuuti j, Wijins W, Saraste a et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020;41:407-477.
8. Neglia D, Liga R, Gimelli A et al. Use of cardiac imaging in chronic coronary syndromes: the EURECA Imaging registry, *Eur Heart J* 2023;44:142-158.
9. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non cardiac surgery: developed by the task force for cardiovascular assessment and management of patients undergoing non cardiac surgery of the European Society of Cardiology (ESC) endorsed by the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC). *Eur Heart J* 2022;43 (39):3826-3924.
10. Labib SB, Goldstein M, Kinnunen PM, Schick EC. Cardiac events in patients with negative maximal versus negative submaximal dobutamine echocardiograms undergoing noncardiac surgery: importance of resting wall motion abnormalities. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:82–87.
11. Neglia D, Rovai D, Caselli C et al. Detection of significant coronary artery disease by non-invasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(3):e992179.
12. Gaibazzi N, Pigazzani F, Reverberi C, Porter TR. Rest global longitudinal 2D strain to detect coronary artery disease in patients undergoing stress echocardiography: a comparison with wall-motion and coronary flow reserve responses. *Echo Res Pract* 2014;1(2):61-70.
13. Upton R, Mumith A, Beqiri A et al. Automated echocardiographic detection of severe coronary artery disease using artificial intelligence. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15(5):715-727.
14. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L et al. Prognostic value of stress echocardiography assessed by the ABCDE protocol. *Eur Heart J* 2021;42:3869-3878.



SCOMPENSO CARDIACO

- Gestione appropriata in pronto soccorso della fibrillazione atriale nel paziente affetto da scompenso cardiaco alla luce del documento di consenso anmco-simeu
- Quale il ruolo dell'elettrostimolazione nello scompenso cardiaco
- La carenza marziale nei pazienti affetti da scompenso cardiaco
- Update sul paziente refrattario alle terapie convenzionali
- Defibrillatore indossabile: position paper anmco

GESTIONE APPROPRIATA IN PRONTO SOCCORSO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NEL PAZIENTE AFFETTO DA SCOMPENSO CARDIACO ALLA LUCE DEL DOCUMENTO DI CONSENSO ANMCO-SIMEU

Pasquale Caldarola

Cardiologia-UTIC Osp. San Paolo-Bari

Introduzione

La fibrillazione atriale (F.A.) è responsabile del 5% circa degli accessi al Dipartimento di Emergenza-Urgenza (DEU) e rappresenta la più frequente causa aritmica di ricovero ospedaliero [1]. La F.A. aumenta notevolmente il rischio di eventi tromboembolici e spesso si associa ad una serie di comorbidità che impattano negativamente sulla qualità di vita e sulla prognosi dei pazienti [2].

Ne deriva la necessità di gestire al meglio tale aritmia, non solo per prevenire le complicanze ad essa associate, ma anche ridimensionare l'impatto socio-economico legato alla gestione clinica, farmacologica e non delle stesse [3].

Nonostante le raccomandazioni internazionali, rimane ancora eterogeneo il management di tale aritmia nelle varie realtà regionali ed ospedaliere, sia in termini di utilizzo di farmaci anticoagulanti – rimane ancora poco diffuso l'utilizzo precoce dei DOACs – sia in relazione al ricorso alla cardioversione elettrica, soprattutto nel setting dell'emergenza-urgenza [4, 5].

Il DEU, infatti, rappresenta spesso il punto di primo accesso alle cure per pazienti con F.A., motivo per cui la corretta gestione della stessa in questo contesto è fondamentale per impattare positivamente sulla qualità di vita del paziente e sul suo outcome clinico, nonché per razionalizzare le risorse sanitarie [6].

Ne deriva la necessità di rendere univoco e ben definito il percorso clinico-diagnostico del paziente che affrisce al DEU con FA, basato su di una stretta collaborazione tra differenti figure professionali – il medico dell'emergenza-urgenza, il cardiologo, l'internista e l'anestesista-rianimatore. I registri condotti dall'ANMCO dimostrano in Italia una significativa riduzione nelle ultime due decadi di ospedalizzazione dei pazienti che affriscono in PS per la FA [7, 8]. Nello studio FIRE [7] condotto nell'anno 2000 veniva ospedalizzato il 61.9% dei pazienti con FA giunti in PS, mentre a distanza di 17 anni nello studio BLITZ AF [8] sono stati ospedalizzati il 27.8% dei pazienti. Si tratta comunque di un numero ancora molto elevato di ricoveri che potrebbero essere in parte evitati attraverso l'implementazione di un PDTA condiviso tra PS-Medicina d'Urgenza e Cardiologia/Area Medica.

Presentazione clinica

L'accesso al DEU dei pazienti affetti da F.A. generalmente avviene per la comparsa di comuni sintomi legati all'aritmia come dispnea, palpitazione e affaticamento; non di rado possono lamentare dolore o senso di oppressione toracica, vertigini e disturbi del sonno. Generalmente le forme di F.A. parossistica presentano un maggior numero di sintomi rispetto quelle permanenti (80% e 50% rispettivamente) [9]. Inoltre, è stata evidenziata una prevalenza di scompenso cardiaco – per lo più a frazione di eiezione conservata - nel 33%, 44% e 56% dei pazienti con F.A. parossistica, persistente e permanente rispettivamente [10]. In realtà, forme asintomatiche di F.A. si rilevano nel 50-80% dei pazienti e tendenzialmente la prognosi è meno favorevole rispetto alla controparte sintomatica [11].

Parametri da valutare in pronto soccorso

Lo scopo della valutazione e del monitoraggio dei parametri clinici in PS è triplice: 1) riconoscere il grado di compromissione clinica legata alla presenza della fibrillazione atriale 2) individuare eventuali patologie alla base dell'insorgenza della fibrillazione 3) stimare il rischio trombotico ed emorragico del paziente per impostare l'eventuale trattamento anticoagulante (tabella 1).

Il paziente con F.A. si definisce "*instabile*" se presenta dolore toracico anginoso, edema polmonare, ipotensione persistente, shock, alterazione dello stato di coscienza. In questo caso, oltre a valutare e monitorizzare la funzione respiratoria e cardiocircolatoria, supportare le vie aeree, la funzione polmonare e il circolo, sarà importante da una parte ricercare tempestivamente una eventuale causa reversibile e, naturalmente, trattarla specificatamente (sindrome coronarica acuta, embolia polmonare, tireotossicosi, disonie, intossicazioni, valvulopatie, anemizzazione) e dall'altra prepararsi ad una cardioversione elettrica urgente [6].

Tabella 1. Parametri da valutare nei pazienti con riscontro di Fibrillazione atriale in PS [6]

Anamnesi		
Stabilisci il tempo di insorgenza della aritmia se possibile oggettivata da un ECG		
Definisci la durata e la frequenza degli episodi (parossistica, persistente, di lunga durata)		
Valuta la presenza e la natura dei sintomi		
Ricerca storia di precedenti episodi, trattamenti effettuati, in corso o sospesi		
Ricerca elementi anamnestici di forme secondarie o di fattori scatenanti		
Valuta il grado di interferenza con le attività quotidiane (eventuale uso di scale)		
Esame obiettivo		
Misura frequenza cardiaca e pressione arteriosa ed eventuali altri parametri vitali se necessario: Temperatura, Saturazione O2, Stato di coscienza, Diuresi, Peso (Body Mass Index)		
Esegui esame obiettivo volto a rilevare segni di cause scatenanti (trigger), segni di forme secondarie e/o fattori di rischio		
Trigger	Cause secondarie	Fattori di rischio modificabili
Tossici/Analettici/Alcool	Patologia cardiaca acuta:	Ipertensione
Deprivazione di sonno	Sindrome coronarica acuta	Diabete
Stress	Valvulopatie	Fumo
Esercizio fisico	Miocarditi/pericarditi	Obesità
Riposo notturno	Pneumopatia acuta	Ipertiroidismo subclinico
Digestione	Embolia Polmonare	Apnee ostruttive
	Polmoniti	Broncopneumopatia cronica
	Infezioni acute/sepsi	
	Tireotossicosi	
	Disonie	
	Anemia	
	Postoperatorio	

Il monitoraggio dei principali parametri vitali - frequenza cardiaca, pressione arteriosa, frequenza respiratoria, saturazione di ossigeno, temperatura corporea, diuresi – sono il presupposto per la corretta gestione del paziente in F.A. (tabella 2).

Tabella 2. Esami consigliati in pazienti affetti da F.A. [6]

Esami consigliati in tutti i pazienti
ECG 12 derivazioni
Esami ematici
Emocromo completo
Coagulazione
Glicemia
Elettroliti sierici compresi calcio e magnesio
Funzione epatica
Funzione tiroidea
Equilibrio acido-base (emogasanalisi)
Ecocardiogramma

Stratificazione del rischio trombotico ed emorragico

La F.A. è responsabile del 20-25% di tutti gli stroke ischemici, incrementando il rischio di tale evento di 3-5 volte rispetto alla popolazione generale [12]. Ne deriva, dunque, la necessità di stratificare la probabilità di eventi cardioembolici legati a tale aritmia. Il CHA₂DS₂VASc score ha permesso una adeguata stratificazione del rischio tromboembolico del paziente con F.A.. Validato sulla popolazione dello Euro Heart Survey, il CHA₂DS₂VASc score è stato introdotto nella pratica clinica con l'update delle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2012 sul management della F.A. [13]

In parallelo alla stratificazione del rischio tromboembolico, è necessario valutare anche il rischio emorragico. L'identificazione corretta della probabilità di emorragia del paziente con F.A. è essenziale non tanto per impedire la prescrizione o ridurre il dosaggio degli anticoagulanti, quanto piuttosto per correggere i fattori di rischio modificabili ed adeguare il numero di visite di controllo del paziente e il monitoraggio delle sue condizioni cliniche. L'HAS-BLED score è stato validato nel 2010 per la valutazione del rischio emorragico [14]. L'HAS-BLED presenta una maggiore sensibilità rispetto a HEMORR₂HAGES e ATRIA (HAS-BLED vs ATRIA: 41% vs 23%; HAS-BLED vs HEMORR₂HAGES: 53% vs 27%), con una stima di misura di performance dello score migliore rispetto ad ATRIA (HAS-BLED vs ATRIA: 2.22% vs 1.98%) [15].

Gestione della fibrillazione atriale con durata < 48 ore

La gestione iniziale del paziente affetto da F.A. deve concentrarsi sia sulla valutazione dello stato emodinamico del paziente che sull'identificazione del tempo di insorgenza dell'episodio aritmico.

L'instabilità emodinamica del soggetto con F.A. (i.e. paziente affetto da sincope, edema polmonare acuto, ischemia miocardica acuta, ipotensione sintomatica o shock cardiogeno) indica la necessità di ripristino del ritmo/adequato controllo della frequenza cardiaca [6]. La cardioversione elettrica, invece, rimane la terapia migliore (classe di raccomandazione I, livello di evidenza B) in condizioni di instabilità emodinamica, associata alla somministrazione di anticoagulanti il prima possibile [9].

In pazienti emodinamicamente stabili, un approccio volto al controllo del ritmo cardiaco – ovvero al ripristino del ritmo sinusale – può essere considerato nel momento in cui, dai dati anamnestici raccolti, l'insorgenza delle F.A. risulti < 48h. In questo caso, la stabilità del quadro clinico permette di scegliere tra un trattamento farmacologico e uno basato sulla cardioversione elettrica [6].

Gestione della fibrillazione atriale con durata > 48 ore

Il paziente che giunge presso il Dipartimento dell'Emergenza/Urgenza per un episodio di F.A. insorto da più di 48h merita una gestione integrata che permetta di ottimizzare la situazione aritmica decidendo per un controllo della frequenza cardiaca o per il ripristino del ritmo sinusale.

L'instabilità emodinamica riporta alla necessità di immediata cardioversione.

Al contrario, in caso di stabilità emodinamica, è necessario valutare lo stato di anticoagulazione: se il paziente è già in terapia anticoagulante è opportuno valutare la durata della terapia anticoagulante e l'aderenza alla stessa [6]. Una terapia anticoagulante orale continuativa per più di 3 settimane consente di poter procedere con un trattamento terapeutico volto al ripristino del ritmo sinusale. In caso di durata inferiore, il ripristino del ritmo sinusale può essere considerato previa esecuzione di ecocardiogramma transesofageo (ETE), che escluda la presenza di trombosi auricolare sinistra [6].

L'analisi della letteratura scientifica non è particolarmente dirimente verso la necessità assoluta di ripristino del ritmo sinusale rispetto ad una strategia di controllo della frequenza cardiaca. I dati dell'Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) trial hanno evidenziato che una strategia basata sul controllo del ritmo non offre sostanziali vantaggi in termini di riduzione della mortalità rispetto ad una basata sul controllo della frequenza cardiaca [16]. Tuttavia, Chen et al. hanno evidenziato una riduzione significativa dell'endpoint composito di morte per tutte le cause, scompenso cardiaco, sanguinamenti ed eventi tromboembolici nei pazienti con FA ed età < 65 aa assegnati al controllo del ritmo [17].

Infine, l'Early Treatment of Atrial Fibrillation for Stroke Prevention Trial (EAST-AFNET 4) trial ha permesso di rilevare che una precoce terapia di ripristino del ritmo sinusale è in grado di ridurre il rischio di eventi avversi cardiovascolari [18]. La presenza di fattori come: giovane età, primo episodio di F.A., tachicardiomiopia, atrio sinistro lievemente dilatato, ridotto numero di comorbidità/patologie cardiovascolari, difficoltà nel conseguire un valido controllo della frequenza ventricolare media o scelta del paziente possono far propendere verso il controllo del ritmo rispetto a quello della frequenza. In alternativa, sin dall'arrivo in PS, il paziente può essere sottoposto a trattamento volto al controllo della frequenza cardiaca.

Avvio della terapia anticoagulante

Il rischio tromboembolico legato alla F.A. impone la necessità di iniziare il trattamento anticoagulante orale sin dall'accesso del paziente nel Dipartimento dell'Emergenza/Urgenza.

L'eparina non frazionata (UFH) e le eparine a basso peso molecolare (LMWH) hanno da sempre rappresentato l'approccio di prima scelta nel paziente che afferiva al Dipartimento dell'Emergenza/Urgenza con F.A., indipendentemente dalla scelta terapeutica di indirizzo (controllo del ritmo o della frequenza).

In realtà, le evidenze disponibili circa l'utilizzo delle LMWH in pazienti con F.A. sono scarse.

In pazienti già in trattamento con farmaci anticoagulanti è preferibile non sospendere la terapia in atto per un bridge con LMWH. Dati del registro Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) hanno evidenziato che il bridging con LMWH – praticato in circa il 25% dei pazienti – determinava un incremento dei tassi di sanguinamento e di eventi avversi [19].

L'avvento degli anticoagulanti orali diretti (DOAC), Dabigatran inibitore diretto della trombina e Rivaroxaban, Apixaban ed Edoxaban inibitori diretti del fattore X attivato ha, invece, permesso di superare la necessità del bridge con LMWH 29 UFH per i pazienti afferenti al Dipartimento dell'Emergenza/Urgenza per F.A.

In effetti, sia i trial di registrazione [20-23], che le valutazioni “real world” [24, 25], hanno ratificato la superiorità o almeno la non-inferiorità dei DOAC rispetto agli antagonisti della vitamina K nella prevenzione del rischio tromboembolico in pazienti con F.A. non valvolare. La farmacocinetica, la maneggevolezza e l'avvento degli antidoti hanno facilitato la rapida diffusione dei DOAC nella pratica clinica quotidiana.

Le linee guida ESC 2020 promuovono l'uso dei DOAC secondo le indicazioni di scheda tecnica sin dal primo approccio al paziente con F.A. non valvolare (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) [9]. Il prosieguo dell'anticoagulazione dipenderà dalla stratificazione del rischio tromboembolico del soggetto: 4 settimane come indicazione post-cardioversione in caso di CHA₂DS₂-VASc score = 0 negli uomini o = 1 nelle donne (opzionale in caso di durata della F.A. < 24h), a lungo termine in soggetti con F.A. non valvolare e CHA₂DS₂-VASc score ≥ 2 negli uomini o ≥ 3 nelle donne (classe di raccomandazione I, livello di evidenza A) [9].

Proposta di PDTA per una gestione integrata del paziente che giunge con FA in P.S.

Una gestione integrata della FA tra i Dipartimenti dell'Emergenza/Urgenza e Cardiologico è un presupposto fondamentale non solo per il trattamento dell'aritmia, ma anche per evitare ricoveri inappropriati che potrebbero impattare negativamente sul budget sanitario e sullo stesso paziente, “costretto” ad un ricovero inadeguato e non necessario .

Un PDTA per il management della F.A. in Pronto Soccorso è, dunque, utile al fine di garantire la miglior gestione possibile del paziente affetto da tale aritmia.

In primo luogo sarà necessaria una valutazione del paziente tesa ad identificare il suo stato di stabilità emodinamica.

Il paziente emodinamicamente instabile richiede una cardioversione elettrica in emergenza da parte del medico che ha preso in cura il paziente con l'eventuale contributo dello specialista cardiologo e del rianimatore, in funzione della realtà organizzativa e del livello di competenze ed esperienza del medico che esegue la procedura (Figura 1).

Il paziente emodinamicamente stabile, previa valutazione ed eventuale trattamento, può essere dimesso dal Pronto Soccorso, o ricoverato in medicina di urgenza o presso un reparto di Area medica/cardiologica, anche in funzione di eventuali comorbidità in atto (Figura 2). Le strategie terapeutiche attuabili in Pronto Soccorso sono le seguenti:

- A. STRATEGIA DI CONTROLLO DEL RITMO: ripristino e mantenimento del ritmo sinusale mediante cardioversione elettrica o uso di farmaci antiaritmici.
- B. STRATEGIA DI CONTROLLO DELLA FREQUENZA VENTRICOLARE: trattare i pazienti con farmaci in grado di rallentare la risposta ventricolare in corso di FA.

In linea di massima, una cardioversione precoce in un paziente senza altre comorbidità può consentire la dimissione con indicazione a terapia anticoagulante, sulla base della stratificazione del rischio cardioembolico; una durata della F.A. > 48h in un paziente con frequenza cardiaca ventricolare media accettabile potrebbe favorire la dimissione a domicilio del paziente, con eventuale indicazione a cardioversione programmata; il ricovero in ambiente internistico o in medicina di urgenza può essere preso in considerazione quando la strategia di controllo della frequenza cardiaca non ha condotto a risultati ottimali, specie in pazienti con comorbidità; il ricovero in ambiente cardiologico potrà essere riservato oltre che ai pazienti in condizioni di instabilità clinica, in coloro che presentano cardiopatie associate .

E' fondamentale che all'interno di un PDTA, soprattutto per i pazienti con FA di prima diagnosi che afferiscono al PS, venga prevista una valutazione cardiologica completa con successiva presa in carico.

Devono essere pertanto condivisi tra PS-Medicina d'Urgenza e Cardiologia dei percorsi che consentano al medico di PS di prenotare agevolmente il paziente con FA dimesso dal PS per una visita entro pochi giorni presso il servizio ambulatoriale di cardiologia o il Day Service cardiologico dedicato. L'organizzazione di questi percorsi è già da tempo attuata in diversi ospedali con l'utilizzo di agende dedicate e prenotazione attraverso gli applicativi informatici aziendali. In occasione della visita cardiologica potranno essere valutate le indicazioni a TAO cronica, a profilassi antiaritmica, trattamento della patologia cardiaca sottostante alla FA e/o dei fattori di rischio predisponenti alla FA, indicazioni in casi selezionati a procedura di ablazione transcateretere o chiusura percutanea dell'auricola sinistra [6].

Conclusioni

La FA rappresenta ancora oggi una condizione patologica aritmica ad alto impatto socio-economico-sanitario ed una delle principali cause di ricorso alle cure ospedaliere. E' necessario integrare gli interventi tra Dipartimento dell'Emergenza/Urgenza e Cardiologico per favorire una gestione univoca ed omogenea della patologia, nel tentativo di offrire il massimo vantaggio clinico al paziente, evitare di intasare il sistema di gestione dell'urgenza, permettere di ottimizzare il trattamento e ridurre il ricorso a ricoveri impropri. Per i pazienti con FA dimessi dal PS andrebbe auspicabilmente prevista una presa in carico da parte della Cardiologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Varona M, Coll-Vinent B, Martín A, et al. Factors associated with poor prognosis in patients with atrial fibrillation: An emergency department perspective the EMERG-AF study. *Am J Emerg Med.* 2021;50:270-7.
2. Rush KL, Seaton CL, Burton L, Loewen P, O'Connor BP, Moroz L, Corman K, Smith MA, Andrade JG. Quality of life among patients with atrial fibrillation: A theoretically-guided cross-sectional study. *PLoS One.* 2023 Oct 5;18(10):e0291575.
3. Aebersold H, Foster-Witassek F, Serra-Burriel M, Brüngger B, Aeschbacher S, Beer JH, Blozik E, Blum M, Bonati L, Conen D, Conte G, Felder S, Huber C, Kuehne M, Moschovitis G, Mueller A, Paladini RE, Reichlin T, Rodondi N, Springer A, Stauber A, Sticherling C, Szucs T, Osswald S, Schwenkglenks M; Swiss-AF Investigators. Estimating the cost impact of atrial fibrillation using a prospective cohort study and population-based controls. *BMJ Open.* 2023 Sep 14;13(9):e072080.
4. Chen Q, Toorop MMA, Tops LF, Lijfering WM, Cannegieter SC. Time Trends in Patient Characteristics, Anticoagulation Treatment, and Prognosis of Incident Nonvalvular Atrial Fibrillation in the Netherlands. *JAMA Netw Open.* 2023 Apr 3;6(4):e239973.
5. Bezabhe WM, Bereznicki LR, Radford J, Wimmer BC, Curtain C, Salahudeen MS, Peterson GM. Factors influencing oral anticoagulant use in patients newly diagnosed with atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest.* 2021 May;51(5):e13457.
6. Caldarola P, De Iaco F, Pugliese FR, De Luca L, Fabbri A, Riccio C, Scicchitano P, Vanni S, Di Pasquale G, Gulizia MM, Gabrielli D, Oliva F, Colivicchi F. ANMCO-SIMEU consensus document: appropriate management of atrial fibrillation in the emergency department. *Eur Heart J Suppl.* 2023 May 18;25(Suppl D):D255-D277.
7. Santini M, De Ferrari GM, Pandozi C, Alboni P, Capucci A, Disertori M, Gaita F, Lombardi F, Maggioni AP, Mugelli A, Salerno-Uriarte JA, Sermasi S, Schwartz PJ; FIRE Investigators. Atrial fibrillation requiring urgent medical care. Approach and outcome in the various departments of admission. Data from the atrial Fibrillation/flutter Italian Registry (FIRE). *Ital Heart J.* 2004 Mar;5(3):205-13.
8. Gulizia MM, Cemin R, Colivicchi F, De Luca L, Di Lenarda A, Boriani G, Di Pasquale G, Nardi F, Scherillo M, Lucci D, Fabbri G, Maggioni AP; BLITZ-AF Investigators. Management of atrial fibrillation in the emergency room and in the cardiology ward: the BLITZ AF study. *Europace.* 2019 Feb 1;21(2):230-238.
9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2021 Feb 1;42(5):373-498.
10. Chiang CE, Naditch-Brûlé L, Murin J, et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent, and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insight from the real-

- life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2012;5:632-9.
11. Steg PG, Alam S, Chiang CE, et al. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry. *Heart.* 2012;98:195-201.
 12. Escudero-Martínez I, Morales-Caba L, Segura T. Atrial fibrillation and stroke: A review and new insights. *Trends Cardiovasc Med.* 2021 Dec 7:S1050-1738(21)00145-6.
 13. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J.* 2012 Nov;33(21):2719-47.
 14. Pistors R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010;138:1093–100.
 15. Caldeira D, Costa J, Fernandes RM, Pinto FJ, Ferreira JJ. Performance of the HAS-BLED high bleeding-risk category, compared to ATRIA and HEMORR2HAGES in patients with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Interv Card Electrophysiol.* 2014;40:277-84.
 16. Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2002;347:1825-33.
 17. Chen S, Yin Y, Krucoff MW. Should rhythm control be preferred in younger atrial fibrillation patients. *J Interv Card Electrophysiol* 2012;35:71-80
 18. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383:1305-16.
 19. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, et al. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation.* 2015;131:488-94.
 20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361:1139-51.
 21. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:883-91.
 22. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365:981-92.
 23. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-104.
 24. Hirschl M, Kundi M. Safety and efficacy of direct acting oral anticoagulants and vitamin K antagonists in nonvalvular atrial fibrillation - a network meta-analysis of real-world data. *Vasa.* 2019;48:134-47.
 25. Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Vemmos K, Michel P, Lip GYH. Real-World Setting Comparison of Nonvitamin-K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin-K Antagonists for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017;48:2494-503.

QUALE IL RUOLO DELL' ELETTRICITÀ NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Valerio Giordano

Classificazione dello scompenso cardiaco:

- HFrEF, con frazione d'ieiezione ridotta ($\leq 40\%$)
- HFmrEF, con frazione d'ieiezione lievemente ridotta (41-49%)
- HFpEF, con frazione d'ieiezione conservata ($\geq 50\%$)

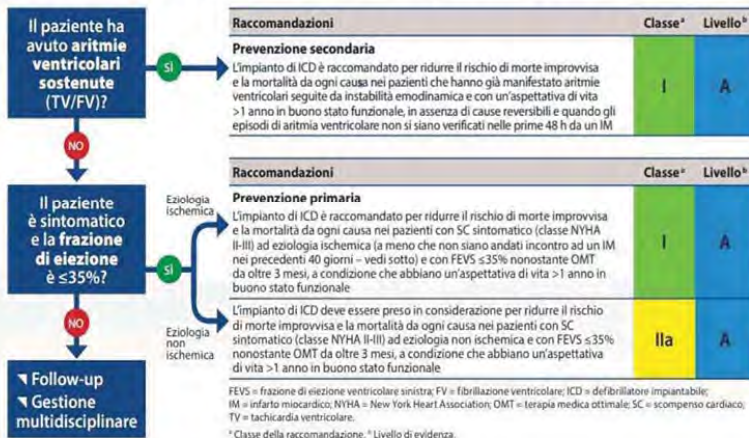
Tipo di SC	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Tipo di SC	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Sintomi ± segni ^a	Sintomi ± segni ^a	Sintomi ± segni ^a
2	FEVS $\leq 40\%$	FEVS 41-49% ^b	FEVS $\geq 50\%$
3	-	-	Evidenza oggettiva di anomalie cardiache funzionali e/o strutturali suggestive della presenza di disfunzione diastolica VS/elevate pressioni di riempimento VS, inclusi elevati livelli dei peptidi natriuretici ^c

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; HFmrEF = scompenso cardiaco con frazione di eiezione lievemente ridotta; HFpEF = scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata; HFrEF = scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; SC = scompenso cardiaco; VS = ventricolare sinistro/a.

^a Talvolta i segni possono non essere presenti nella fase iniziale dello SC (specie in caso di HFpEF) e nei pazienti in terapia medica ottimale.

^b La diagnosi di HFmrEF è resa ancora più probabile quando vi siano ulteriori evidenze di cardiopatia strutturale (es. dilatazione dell'atrio sinistro, ipertrofia VS o anomalie del riempimento VS all'esame ecocardiografico). ^c La diagnosi di HFpEF è tanto più probabile quanto più numerose sono le alterazioni riscontrate.

Indicazioni all'impianto di ICD nei pazienti con SC



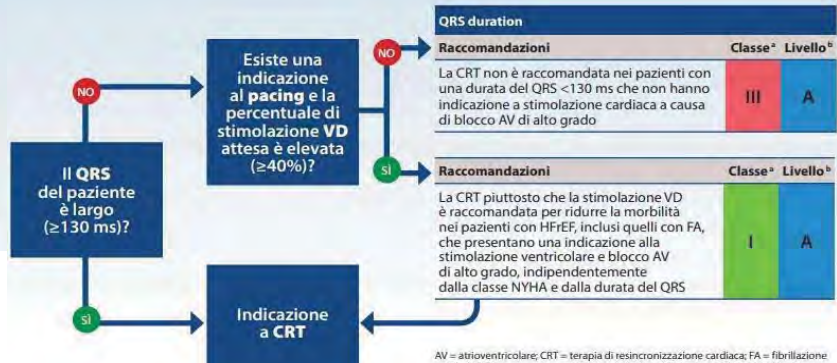
Impianto di ICD dopo infarto del miocardio:

Impianto di ICD dopo infarto miocardico



Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
Nei pazienti con SC a rischio di morte cardiaca improvvisa può essere preso in considerazione l'ICD indossabile per un breve periodo di tempo o come ponte all'impianto di ICD definitivo	IIb	B
Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
L'impianto di ICD non è raccomandato nei pazienti colpiti da IM negli ultimi 40 giorni in quanto in questa fase non determina un miglioramento della prognosi	III	A

La Resincronizzazione cardiaca:



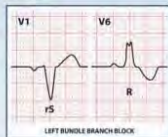
QRS duration	Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
NO	La CRT non è raccomandata nei pazienti con una durata del QRS <130 ms che non hanno indicazione a stimolazione cardiaca a causa di blocco AV di alto grado	III	A
SI	La CRT piuttosto che la stimolazione VD è raccomandata per ridurre la morbilità nei pazienti con HFrEF, inclusi quelli con FA, che presentano una indicazione alla stimolazione ventricolare e blocco AV di alto grado, indipendentemente dalla classe NYHA e dalla durata del QRS	I	A

AV = atrioventricolare; CRT = terapia di resincronizzazione cardiaca; FA = fibrillazione atriale; HFrEF = scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta; NYHA = New York Heart Association; QRS = onde Q, R e S dell'ECG; VD = ventricolare destra.

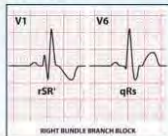
^a Classe della raccomandazione. ^b Livello di evidenza.

Indicazioni alla CRT nei pazienti in ritmo sinusale

BBS



Non BBS



QRS a morfologia tipo BBS

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La CRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS ≥ 150 ms a morfologia tipo BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT	I	A
La CRT deve essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT	IIa	B

QRS a morfologia tipo non BBS

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La CRT deve essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS ≥ 150 ms a morfologia tipo non BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT	IIa	B
La CRT può essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS di 130-149 ms a morfologia tipo non BBS e FEVS $\leq 35\%$ nonostante OMT	IIb	B

CRT = terapia di resincronizzazione cardiaca; BBS = blocco di branca sinistro; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; OMT = terapia medica ottimale (terapia farmacologica con indicazione di Classe I da almeno 3 mesi); QRS = onde Q, R e S dell'ECG; RS = ritmo sinusale; SC = scompenso cardiaco.
^a Classe della raccomandazione. ^b Livello di evidenza.

Indicazioni alla CRT nei pazienti in ritmo sinusale

BBS



Indicazioni alla CRT nei pazienti in fibrillazione atriale

Valutare l'ablazione del nodo AV in caso di stimolazione non ottimale



QRS a morfologia tipo BBS

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La CRT è raccomandata per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti sintomatici con SC in RS che presentano una durata del QRS ≥ 150 ms a morfologia tipo BBS	I	A
1A) La CRT deve essere presa in considerazione per migliorare la sintomatologia e ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti con SC e FEVS $\leq 35\%$ in classe I/II/III/IV nonostante OMT se presentano FA e una durata intrinseca del QRS ≥ 130 ms, a condizione che venga prevista una strategia atta a garantire la cattura biventricolare	IIa	C
1B) In caso di stimolazione biventricolare incompleta ($90-95\%$) dosata a FA ad elevata risposta ventricolare deve essere eseguita anche l'ablazione della giunzione AV	IIa	B

AV = atrioventricolare; BIV = biventricolare; CRT = terapia di resincronizzazione cardiaca; FA = fibrillazione atriale; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; I/II/III/IV = New York Heart Classification; OMT = terapia medica ottimale; SC = scompenso cardiaco; QRS = onde Q, R e S dell'ECG.
^a Classe della raccomandazione. ^b Livello di evidenza.
^c Aree di una rivotte e ventricolare captiva.

Adattato da: "2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy" della Società Europea di Cardiologia (European Heart Journal, 2021 - doi: 10.1093/eurheartj/ehab364).

sinistro; FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra; OMT = terapia medica ottimale (terapia farmacologica con indicazione di Classe I da almeno 3 mesi); QRS = onde Q, R e S dell'ECG; RS = ritmo sinusale; SC = scompenso cardiaco.
^a Classe della raccomandazione. ^b Livello di evidenza.

LA CARENZA MARZIALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO

Dott. Giovanni D'Arena

Direttore U.O.S.D. Immunoematologia e Medicina Trasfusionale
Ospedale "San Luca", ASL Salerno, Vallo della Lucania
g.darena@aslsalerno.it

La carenza di ferro è uno dei principali deficit nutrizionali nel mondo, interessando circa un quarto della popolazione mondiale (McLean E et al. 2009; Camaschella 2015). Essa è anche una riconosciuta comorbidità nei pazienti con insufficienza cardiaca cronica interessando il 37-61% dei pazienti a seconda degli studi pubblicati. L'eziologia è generalmente multifattoriale (infiammazione cronica, ridotto apporto di ferro per inadeguata nutrizione o perdita dell'appetito), ridotto assorbimento e incrementate perdite di sangue dall'apparato gastrointestinale, queste ultime dovute in parte all'uso di farmaci anticoagulanti e antiaggreganti piastrinici (Manceau et al, 2022). La carenza di ferro viene distinta in due tipi principali: *assoluta*, caratterizzata da deplezione del ferro dei depositi, e *funzionale*, caratterizzata invece da normali depositi di ferro e dovuta ad una inadeguata mobilizzazione del ferro che è accumulato prevalentemente nelle cellule del sistema reticolo endoteliale (D'Arena 2022; Pasricha et al, 2021). E' ormai ben noto il ruolo della epcidina, un peptide epatico che funge da ormone regolatore, nella omeostasi del ferro (Ganz et al, 2012). Esso infatti regola l'assorbimento intestinale del ferro, le sue concentrazioni plasmatiche e la sua distribuzione inducendo la degradazione del suo recettore, la ferroportina, che è coinvolta nella esportazione cellulare del ferro (Nemeth & Ganz, 2009; Pagani et al, 2019).

L'intolleranza allo sforzo e la *fatigue* sono caratteristici nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e gli studi hanno documentato chiaramente che la carenza marziale, anche prima che si manifesti l'anemia, può essere particolarmente severa in questi pazienti e ne può aggravare la malattia di base con un impatto negativo sulla sintomatologia, sulla qualità di vita, sulla capacità di sopportare gli sforzi e finanche sugli *outcomes* clinici. Infine, è da non sottovalutare l'associazione con l'aumentato rischio di mortalità, calcolato tra il 40 e il 60% nei vari studi.

Il ferro svolge un ruolo significativo nella eritropoiesi e nel trasporto di ossigeno (Ponka et al, 1997; Augusto et al 2023). Inoltre partecipa alla replicazione del DNA e al suo repair, alla crescita cellulare e alla differenziazione, alla funzione cerebrale, allo storage del dyoxigen nella mioglobina, al metabolismo energetico dei muscoli striati e del muscolo cardiaco (attraverso la sintesi dell'ATP). In particolare, i cardiomiociti sono caratterizzati da un'alta concentrazione di mioglobina nel citosol e contengono numerosi mitocondri, che producono l'energia necessaria per le contrazione del muscolo cardiaco. Inoltre il ferro svolge un ruolo importante nelle funzioni mitocondriali come co-fattore nelle proteine contenenti i cosiddetti *iron-sulfur-cluster*, nelle proteine contenenti heme, nelle proteine contenenti ioni di ferro. Circa il 90% dell'ATP richiesto per il corretto funzionamento del muscolo cardiaco, in altre parole per la contrazione, è prodotto dai complessi enzimatici mitocondriali della catena respiratoria. Per tutti questi motivi un deficit di ferro all'interno della cellula è responsabile di una ridotta attività dei complessi basati sui cluster Fe-S nei mitocondri dei cardiomiociti ed è associato ad una compromissione della respirazione mitocondriale, nonché della sua morfologia, della produzione di ATP e della contrattilità (Xu et al, 2015; Hoes et al, 2018; Rineau et al, 2018).

Oltre a ciò, il ruolo essenziale del ferro come un cofattore nella struttura delle proteine coinvolte nella fosforilazione ossidativa e negli enzimi anti-ossidativi svolge un ruolo anche nel progressivo rimodellamento cardiaco nei pazienti con scompenso cardiaco (*Martens et al, 2021; Okonko et al, 2011; Lacour et al, 2020*). E' stato infatti dimostrato che pazienti con scompenso cardiaco che hanno ricevuto terapia con ferro per via endovenosa hanno avuto un miglioramento della funzione cardiaca (*Martens et al, 2021*). La terapia con ferro ev migliora il rimodellamento cardiaco, evidenziato in particolare da un significativo incremento della frazione di eiezione ventricolare (*van Veldhuisen et al, 2011*). In ultima analisi, sulla base delle evidenze clinico-sperimentali, possiamo affermare che senz'altro il muscolo cardiaco è sensibile al deficit di ferro e che questi effetti deleteri possono essere corretti, almeno in parte, dalla terapia marziale.

La consapevolezza clinica della carenza marziale nel setting dello scompenso cardiaco è resa particolarmente evidente anche dalle linee guida per la diagnosi e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto e cronico, elaborate nel 2016 dalla Società Europea di Cardiologia (ESC) che raccomanda, infatti, che tutti i pazienti, sia con nuova diagnosi che con diagnosi già nota, siano valutati per una eventuale carenza marziale (classe di raccomandazione I, livello di evidenza C), indipendentemente dai valori di emoglobina (*Ponikowski et al, 2016*).

In Tabella 1 sono schematizzati i criteri da adottare per la diagnosi della carenza di ferro nello scompenso cardiaco come suggerito dall'ESC: carenza marziale se ferritina <100 mcg/l; se tra 100 e <300 mcg/l, bisogna confermare la carenza con la saturazione della transferrina (<20%) (*Ponikowski et al, 2016; Masini et al, 2022*).

Nella Tabella 2 è riportato un algoritmo diagnostico che può aiutare nella rapida diagnosi della carenza marziale. Naturalmente, il secondo step dell'iter diagnostico deve essere volto alla identificazione della eziologia che ha determinato la carenza.

Alla luce di quanto tutto precedentemente esposto, è evidente che il deficit di ferro, con o senza anemia, deve essere considerato un target terapeutico indipendente nei pazienti con scompenso cardiaco (*Cappellini et al, 2017*).

Proprio per questo le linee guida statunitensi ed europee raccomandano non solo la valutazione dell'eventuale stato anemico e del bilancio marziale ma anche la terapia con ferro, da somministrare per via endovenosa, nei pazienti con scompenso cardiaco (NYHA II-III)

Infine, sempre le linee guida raccomandano in maniera specifica l'uso del carbossimaltoso ferrico, somministrato endovena, quale trattamento di elezione della carenza marziale nell'ambito dello scompenso cardiaco (*Yancy et al, 2017; McDonagh et al, 2021*). La terapia della carenza marziale può essere somministrata sia per via orale che per via endovenosa (*Shamsi et al 2023*). Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della terapia somministrata per via endovenosa sulla sintomatologia dei pazienti affetti da scompenso cardiaco e carenza marziale, anemici e non (*Anker et al, 2009; Ponikowski et al 2015; Okonko et al 2008; van Veldhuisen et al 2017; Anker et al 2009 and 2018; Jankowska et al 2016*). Nella Tabella 3 è schematizzato un algoritmo terapeutico per la carenza marziale con carbossimaltoso ferrico somministrato per via endovenosa.

In conclusione, la carenza marziale è la più comune comorbidity dei pazienti con scompenso cardiaco e il suo impatto negativo è oramai ben documentato così come è stato ampiamente dimostrato l'effetto positivo della terapia endovenosa con ferro sulla progressione di malattia e sulle ospedalizzazioni. La diagnosi e il trattamento della carenza marziale sono ben definiti e le più recenti raccomandazioni europee suggeriscono di prendere in considerazione una eventuale carenza di ferro nei pazienti con scompenso cardiaco e di correggerne l'eventuale presenza attraverso l'iniezione di ferro endovena.

Per tale motivo la determinazione della ferritina sierica e della saturazione della transferrina dovrebbero far parte oramai dei test di routine in tutti i pazienti con scompenso cardiaco.

Tabella 1

Diagnosi di carenza marziale nei pazienti con scompenso cardiaco

ESC guidelines

A chi e quando fare la valutazione	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Workup diagnostico raccomandato per tutti i pazienti con nuova diagnosi 2. Raccomandato anche nei pazienti con già noto scompenso cardiaco, in particolare se asintomatici 3. I parametri per la valutazione della carenza marziale dovrebbero essere valutati almeno una volta all'anno 	
Parametri da valutare	
Parametri	Threshold
Hb	Anemia: < 12 g/dl (donne); < 13 g/dl (uomini)
Ferritina	Carenza marziale: <100 mcg/l; se tra 100 e <300 mcg/l, bisogna confermare la carenza con la saturazione della transferrina
Saturazione della transferrina	< 20%

Tabella 2

*Algoritmo diagnostico della carenza marziale
nei pazienti con scompenso cardiaco (NYHA II-IV)*

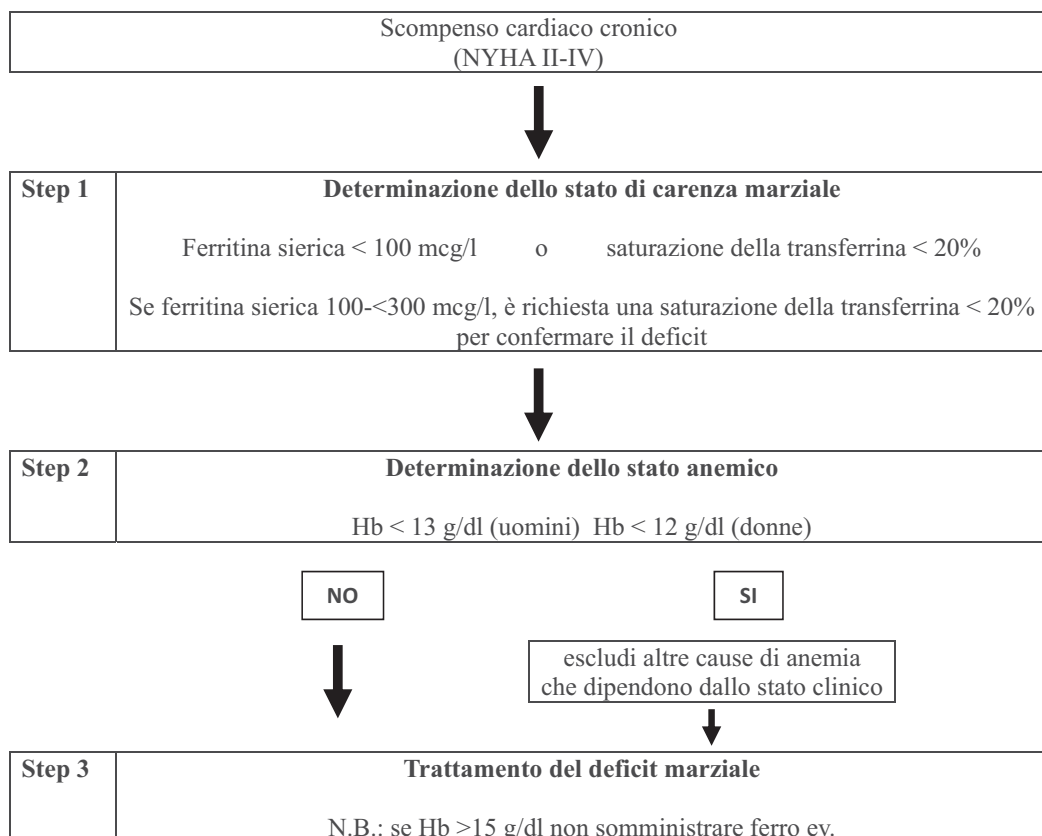


Tabella 3

*Algoritmo per il trattamento della carenza marziale
nei pazienti con scompenso cardiaco cronico*

Somministrare carbossimaltoso ferrico alla dose di 500-1000 mg in singole dosi per correggere la carenza marziale usando i seguenti criteri di calcolo in rapporto ai valori di emoglobina e al peso corporeo.

Haemoglobin		Patient body weight and ferric carboxymaltose dose		
g/dL	mmol/L	<35 kg	35-70 kg	≥70 kg
<10	<6.2	500 mg	1500 mg	2000 mg
10-14	6.2-8.7	500 mg	1000 mg	1500 mg
>14	>8.7	500 mg	500 mg	500 mg

Rivalutare la ferritina sierica e la saturazione della transferrina alla successiva visita programmata (preferibilmente a 12 settimane) → 500 mg di carbossimaltoso ferrico come mantenimento (a 12, 24 e 36 settimane) se la carenza marziale è ancora presente.

Rivalutare ferritina sierica e saturazione della transferrina 1-2 volte all'anno o ogni qualvolta ci sono variazioni nel quadro clinico o se i livelli di emoglobina si riducono.

BIBLIOGRAFIA

- Anker SD et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448.
- Augusto SN et al. Heart failure-related iron deficiency anemia pathophysiology and laboratory diagnosis. *Curr Heart Failure Rep* 2023; 20: 374-381.
- Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *New Engl J Med* 2015; 372: 1832-1843.
- Cappellini MD et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis and management. *Am J Hematol* 2017; 92: 1068-1078.
- D'Arena G. *Le Anemie*. Edizioni Cooperativa Medica Parmenide, 2022 (free download dal sito <https://cooperativaparmenide.it>)
- Ganz T et al. Hcpidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: 1434-1443.
- Hoes MF et al. Iron deficiency impairs contractility of human cardiomyocytes through decreased mitochondrial function. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 910-919.
- Jankowska EA et al. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Failure* 2016; 18: 786-795.
- Lacour P et al. The effect of iron deficiency on cardiac resynchronization therapy: results from the RIDE-CRT study. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 1072-1084.
- Manceau H et al. Neglected comorbidity of chronic heart failure: iron deficiency. *Nutrients* 2022; 14: 3214.
- Martens P et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodeling following cardiac resynchronization therapy – the IRON-CRT Trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 4905-4914.
- Masini G et al. Criteria for iron deficiency in patients with heart failure. *JACC* 2022; 79: 341-351.
- McDonagh TA et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726.
- McLean E et al. Worldwide prevalence of anemia. WHO Vitamina and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009; 12: 444-54.
- Nemeth E & Ganz T. The role of hepcidin in iron metabolism. *Acta Hematol* 2009; 122: 78-86.
- Okonko DO et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1241-1251.
- Okonko DO et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and nonanemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FERRIC-HF: a randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 103-112.
- Pagani A et al. Hcpidin and anemia: a tight relationship. *Front Physiol* 2019; 10: 1294.
- Ponikowski P et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-668.

Ponikowski P et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.

Ponka P et al. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood* 1997; 89: 1-25.

Rineau E et al. Iron deficiency without anemia is responsible for decreased left ventricular function and reduced mitochondrial complex I activity in a mouse model. *Int J Cardiol* 2018; 266: 206-212.

Shamsi A et al. Treatment of iron deficiency in heart failure. *Curr Cardiology Rep* 2023; 25: 649-661.

van Veldhuisen DJ et al. Anemia and iron deficiency in heart failure: mechanisms and therapeutic approaches. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 485-493.

van Veldhuisen DJ et al. Ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 125-133.

Xu M et al. Lethal cardiomyopathy in mice lacking transferrin receptor in the heart. *Cell Rep* 2015; 13: 533-545.

Yancy CW et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association task force in clinical practice guidelines and the heart failure society of America. *J Card Fail* 2017; 23: 628-651.

UPDATE SUL PAZIENTE REFRAATTARIO ALLE TERAPIA CONVENZIONALI

Dott. Daniele Masarone
UOSD Scompenso Cardiaco
AOS dei Colli-Ospedale Monaldi

Nonostante i miglioramenti nei trattamenti farmacologici e non farmacologici per i pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta fino al 13% dei pazienti non risponde agli approcci convenzionali, con conseguente progressione della malattia allo stadio più avanzato dell'HF. L'HF avanzata è definita come una sindrome clinica caratterizzata da sintomi gravi e persistenti, dovuta a grave disfunzione ventricolare sistolica o diastolica, nonostante la terapia medica ottimizzata.

La gestione dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato rappresenta una sfida per il cardiologo clinico.

Tali pazienti vanno innanzitutto identificati per un corretto “referral” ai centri di III° livello per la gestione dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato. L'acronimo INEEDHELP insieme alla corretta identificazione e valorizzazione di alcune red flags indicativi di scompenso cardiaco avanzato (iponatremia, disfunzione ventricolare destra, persistente elevazione dei livelli di NT-proBNP) rappresentano ausili per una corretta identificazione di tali pazienti.

Le strategie terapeutiche principali per la gestione dei pazienti con scompenso cardiaco avanzato sono rappresentate da

- 1) Trapianto cardiaco: Nei pazienti con età inferiore a 70 anni in assenza di controindicazioni cardiache e sistemiche
- 2) Impianto di LVAD: Nei pazienti con età inferiore a 70 anni con controindicazione a trapianto cardiaco (generalmente ipertensione polmonare combinata pre e post-capillare) o con età compresa tra i 70 e i 75 anni. L'utilizzo di device di ultima generazione (Heartmate III) consente ad oggi di avere una sopravvivenza a 5 anni quasi sovrapponibile a quella post-trapianto cardiaco
- 3) Infusione periodica di inotropi: particolarmente utilizzato in tale contesto è l'infusione ripetuta di un inodilatatore (levosimendan) che può essere utilizzata a scopo palliativo (al fine di ridurre le ospedalizzazioni e migliorare i sintomi e la qualità di vita nei pazienti non candidabili a LVAD/trapianto) o come bridge al trapianto e all'impianto di LVAD.

DEFIBRILLATORE INDOSSABILE: POSITION PAPER ANMCO

Raimondo Calvanese

Morte cardiaca improvvisa (SCD)

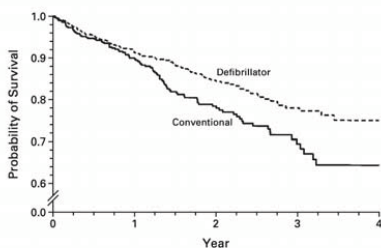
- Una morte inaspettata che avviene entro un'ora dall'inizio della sintomatologia acuta, in soggetti in pieno benessere o pazienti nei quali la malattia sottostante non faceva prevedere un esito così rapido;
- La prevenzione della SCD è un obiettivo primario per ogni sistema sanitario;
- Le malattie CV costituiscono la causa principale di morte (35% dei decessi in Italia);
- L'incidenza della SCD: ca 70.000 pazienti/anno;

Come preveniamo la SCD?



MADIT II

- 1232 pts
- Prior MI
- EF < 30%



**Riduzione del 31% del rischio di morte
in pz con FE <30% e progresso IMA**

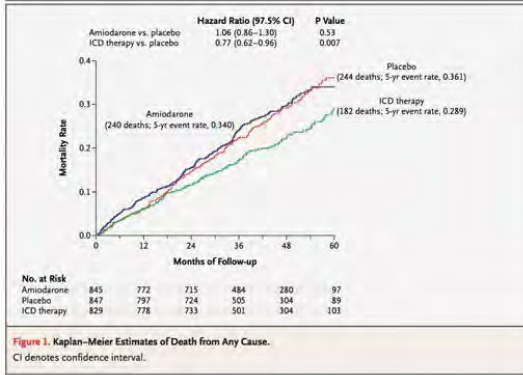
No. AT Risk	0	1	2	3	4
Defibrillator	742	503 (0.91)	274 (0.84)	110 (0.78)	9
Conventional	490	329 (0.90)	170 (0.78)	65 (0.69)	3

Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Survival in the Group Assigned to Receive an Implantable Defibrillator and the Group Assigned to Receive Conventional Medical Therapy. The difference in survival between the two groups was significant (nominal $P=0.007$, by the log-rank test).

A.J. Moss et al. N Engl J Med 2002;346:877-83.

- 2521 pts
- NYHA II, III
- EF<35%
- 3 m OMT

Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator
for Congestive Heart Failure



ICD therapy reduces overall mortality by 23%.

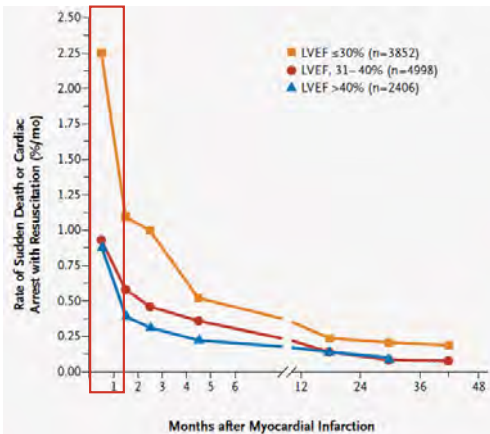
In patients with NYHA class II or III CHF and LVEF of 35 percent or less, amiodarone has no favorable effect on survival, whereas single-lead, shock-only ICD therapy reduces overall mortality by 23 percent.

G. H. Bardy et al. N Engl J Med 2005;352:225-37.

Sudden Death in Patients with Myocardial Infarction
and Left Ventricular Dysfunction, Heart Failure, or Both

Studio VALIANT

Rischio aritmico temporaneamente alto

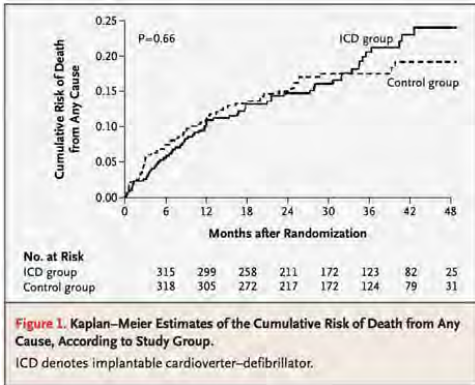


- Il rischio di SCD è maggiore nei primi 30 giorni dopo l'infarto miocardico (IM).
- L'83% dei casi di SCD si è verificato dopo la dimissione dall'ospedale
- Il 74% dei pazienti rianimati nei primi 30 giorni era vivo a 1 anno.

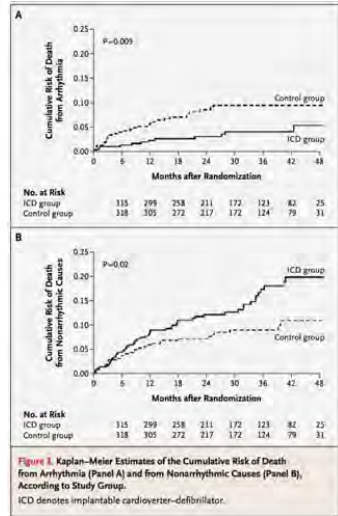
Solomon SD e altri. N Engl J Med 2005;352:2581-8

Prophylactic Use of an Implantable Cardioverter–Defibrillator after Acute Myocardial Infarction

DINAMIT



- Impianto di ICD
- 6-40 gg post IMA
- FE < 35%
- HRV anormale



- Riduzione della mortalità aritmica
- Aumento della mortalità non aritmica

Stefan H. Hohnloser et al. N Engl J Med 2004;351:2481-8.

Il paradosso del rischio di SCD

- Le prime settimane dopo uno STEMI sono associate al più alto rischio di mortalità per tutte le cause e di SCD soprattutto in pazienti con ridotta FE;
- L’impianto in prevenzione primaria di routine nei primi 40 gg post IMA in pazienti con ridotta FE non ha dimostrato riduzione della mortalità (DINAMIT e IRIS);

Recommendations for risk stratification and treatment of ventricular arrhythmias early after myocardial infarction

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Risk stratification		
Early (before discharge) assessment of LVEF is recommended in all patients with acute MI. ^{567,568}	I	B
In patients with pre-discharge LVEF ≤40%, re-evaluation of LVEF 6–12 weeks after MI is recommended to assess the potential need for primary prevention ICD implantation. ^{569,573,574}	I	C

ESC Guidelines 2022

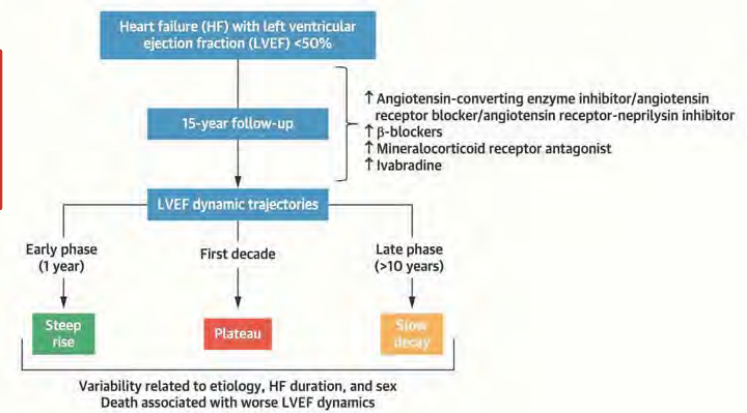
Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure

Left Ventricular Ejection Fraction Trajectories and Dynamics: 15 Years

Variability related to:

- Etiology,
- HF duration and
- Sex;

Death associated with worse LVEF dynamics



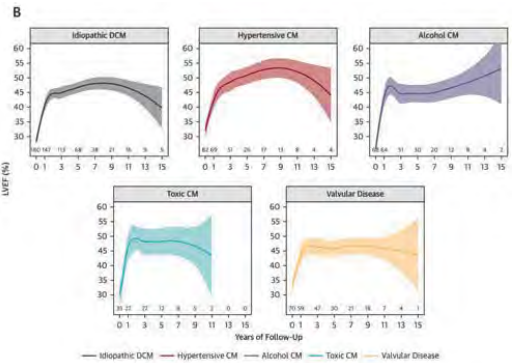
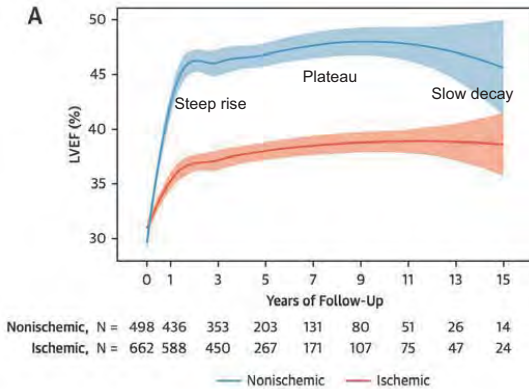
Lupón, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(6):591-601.

Come proteggere il paziente da un rischio temporaneamente alto?

Evento cardiaco acuto	Evoluzione e recupero	Condizione cronica
Rischio SCD		

Dynamic Trajectories of Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure

Loess Spline Curves of Long-Term LVEF Trajectories Based on Etiology



J. Lupón et al. J Am Coll Cardiol 2018;72:591–601



La soluzione del defibrillatore indossabile nel periodo vulnerabile

NON INVASIVO



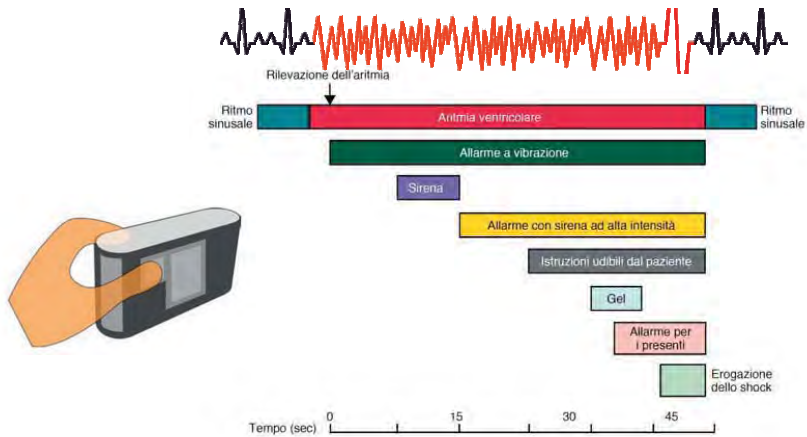
AUTOMATICO



- 4 ELETTRODI DI SENSING (2 CANALI)
- 3 PIASTRE DI DEFIBRILLAZIONE
- MONITOR DEFIBRILLATORE
- CARICA BATTERIE TRASMETTITORE

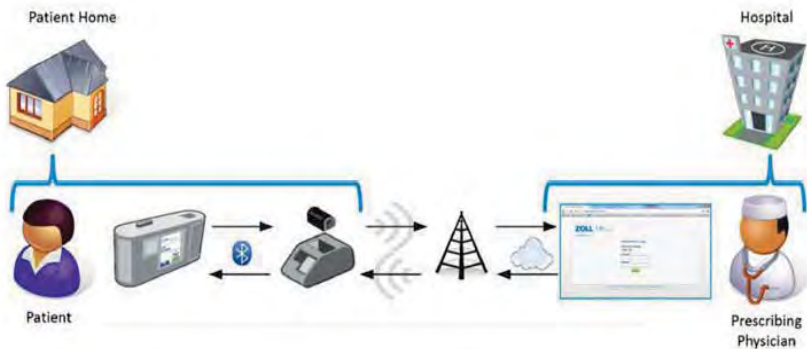


Come funziona



Monitoraggio remoto - LIFE Vest network

- Trasmissione automatica quotidiana o su richiesta
- Comunicazione Bluetooth tra defibrillatore e trasmettitore
- Comunicazione cellulare tra trasmettitore e sito web sicuro



Come funziona



Monitoraggio Remoto Automatico Quotidiano

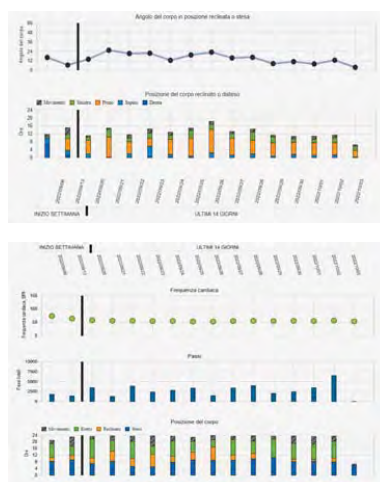
● Trend fisiologici

- Frequenza cardiaca (andamento medio settimanale, giornaliero o ad intervalli di 5 minuti)

- Andamento dell'attività (visualizzazione in numero di passi / giorno)

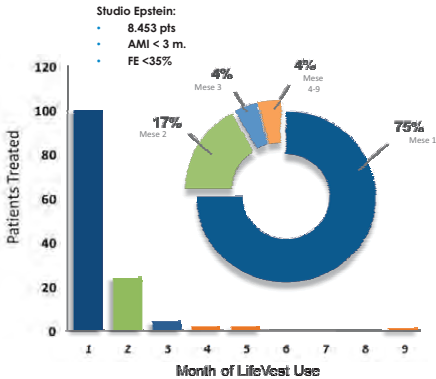
- Posizione corporea nel tempo (errata, reciclata, sdraiata e relativa angolazione)

- Walk Test (distanza percorsa a piedi e frequenza cardiaca in 6 minuti)



PAZIENTI CON IMA O SCA RECENTI

Valutazione del rischio



Il 75% dei pazienti è stato trattato nei primi 30 giorni dopo l'IM.

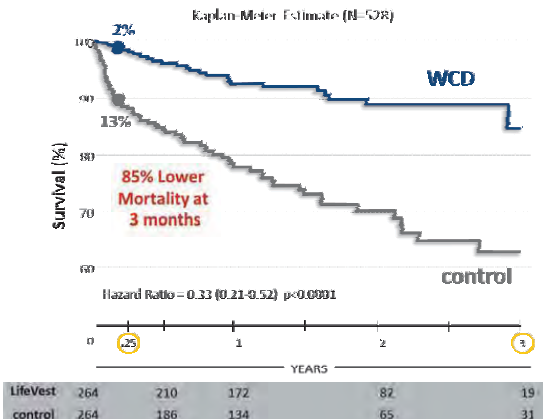
- L'**1,6%** dei pazienti ha ricevuto un trattamento appropriato da parte del WCD
- Il 62% dei pazienti era stato rivascolarizzato
- Il tempo mediano al trattamento è stato di **16 giorni** in tutti i pazienti.
- Il **96%** ha ricevuto la terapia entro i primi 3 mesi
- La **sopravvivenza post-evento è stata del 91%**.

Epstein AE et al. J Am Coll Cardiol 2013;62:2000

PAZIENTI CON IMA O SCA RECENTI

Protezione temporanea da SCD

Studio Zishiri



- Il rischio di mortalità a 3 mesi dei pazienti post-PCI con bassa frazione di eiezione ($\leq 35\%$) era del **13%**.
- I pazienti post-PCI con bassa frazione di eiezione ($\leq 35\%$) a cui è stato prescritto un WCD hanno avuto una **riduzione dell'11% della mortalità a 90 giorni (riduzione del rischio assoluto)**.

Zishiri ET et al.
 Circ Arrhythm Electrophysiol
 2013;6:117 - 28

Vest Prevention of Early Sudden Death Trial (VEST)

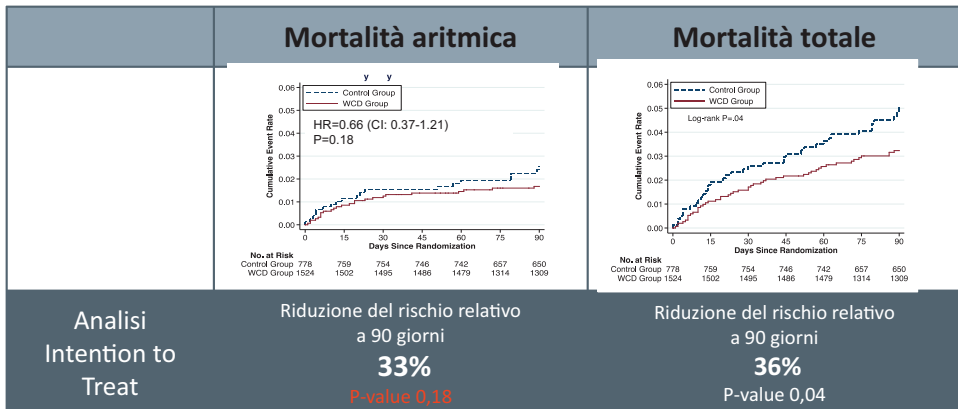


Wearable Cardioverter-Defibrillator after Myocardial Infarction

Jeffrey E. Olgin, M.D., Mark J. Pletcher, M.D., M.P.H., Eric Vittinghoff, Ph.D., Jerzy Wranciz, M.D., Ph.D., Rajesh Malik, M.D., Daniel P. Morin, M.D., M.P.H., Steven Zweibel, M.D., Alfred E. Buxton, M.D., Claude S. Elayi, M.D., Eugene H. Chung, M.D., Eric Rashba, M.D., Martin Borggrefe, M.D., Ph.D., Trisha F. Hue, Ph.D., M.P.H., Carol Maguire, R.N., Feng Lin, M.S., Joel A. Simon, M.D., M.P.H., Stephen Hulley, M.D., M.P.H., and Byron K. Lee, M.D., M.A.S., for the VEST Investigators*



LO STUDIO VEST



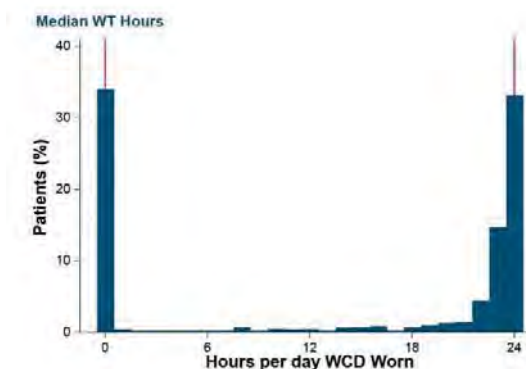
- Rischio di mortalità totale elevato: 4.9% nei primi 3 mesi
- Rischio di mort. aritmica 2.4%

PRINCIPALI LIMITI

Clinical Events*				
Clinical Event Type	WCD Group (n=1,524)	Control Group (n=778)	Relative Risk 95% CI	P Value
Arrhythmic death†	25 (1.6%)	19 (2.4%)	0.67 (0.37–1.21)	0.18
Wearing WCD at time of death or event leading to death, n	9	0	NA	
Non-arrhythmic death‡	21 (1.4%)	17 (2.2%)	0.63 (0.33–1.19)	0.15
Wearing WCD at time of death or event leading to death, n	2	0	NA	
Indeterminate death‡	2 (0.1%)	2 (0.3%)	0.51 (0.04–7.05)	0.83
Wearing WCD at time of death or event leading to death, n	1	0	NA	
Death from any cause	48 (3.1%)	38 (4.9%)	0.64 (0.43–0.98)	0.04
Wearing WCD at time of death or event leading to death, n	12	0	NA	

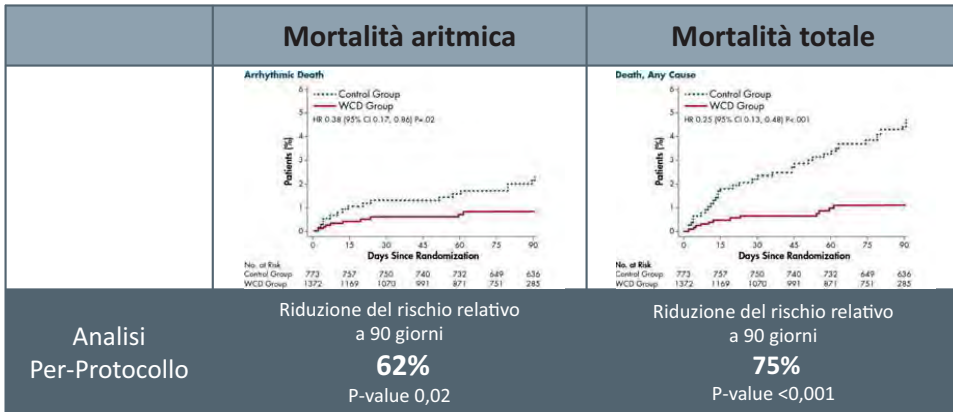
- Bassa aderenza alla terapia** (diversa dalla realtà clinica osservata nei registri internazionali ed in Italia) : < 18 h/die;
- Errata classificazione del tipo di morte** (mortalità aritmica sempre di difficile definizione, mortalità totale non soggettiva)
- No monitoraggio remoto**

PRINCIPALI LIMITI



- Distribuzione dell'aderenza alla terapia a U** diversa dalla realtà clinica osservata nei registri internazionali ed in Italia

RISULTATI DELL'ANALISI PER PROTOCOLLO



Olgin et al. "Impact of wearable cardioverter defibrillator compliance on outcomes in the VEST trial: As-treated and per-protocol analyses"; JCE 2020, DOI: 10.1111/jce.14404

PAZIENTI CON IMA O SCA RECENTI

Valutazione del rischio

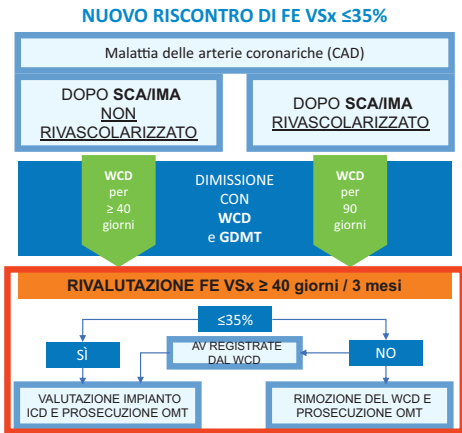


Recommendations	Class ^a	Level ^b
Risk stratification		
Early (before discharge) assessment of LVEF is recommended in all patients with acute MI. ^{567,568}	I	B

Zeppenfeld K et al. Eur Heart J 2022;43:3997-4126.

PAZIENTI CON RECENTE IMA O SCA

Rivalutazione del rischio a lungo termine

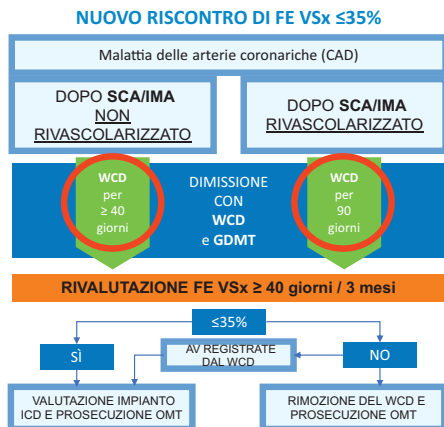


Recommendations	Class ^a	Level ^b
Risk stratification		
Early (before discharge) assessment of LVEF is recommended in all patients with acute MI. ^{567,568}	I	B
↓		
The WCD may be considered in the early phase after MI in selected patients. ^{371,372}	IIb	B
↓		
In patients with pre-discharge LVEF $\leq 40\%$, re-evaluation of LVEF 6–12 weeks after MI is recommended to assess the potential need for primary prevention ICD implantation. ^{568,573,574}	I	C

Zeppenfeld K et al. Eur Heart J 2022;43:3997-4126.

PAZIENTI CON IMA O SCA RECENTI

Protezione temporanea da SCD



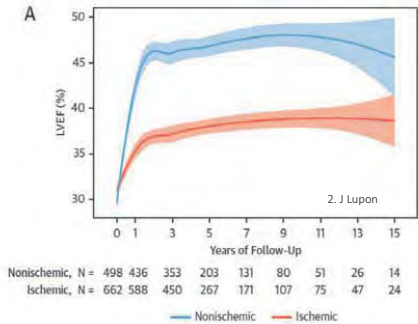
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Risk stratification		
Early (before discharge) assessment of LVEF is recommended in all patients with acute MI. ^{567,568}	I	B
↓		
The WCD may be considered in the early phase after MI in selected patients. ^{371,372}	IIb	B

Zeppenfeld K et al. Eur Heart J 2022;43:3997-4126.

PAZIENTI CON RECENTE IMA O SCA

Rivalutazione del rischio a lungo termine

- Il 47% dei pazienti post-infarto aveva una FE $\geq 35\%$ alla fine del periodo di utilizzo¹



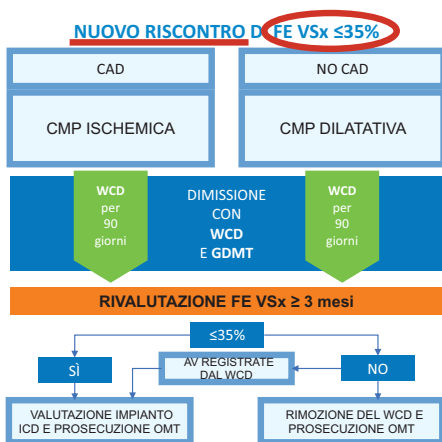
Registro WEARIT-FRANCE

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Risk stratification		
Early (before discharge) assessment of LVEF is recommended in all patients with acute MI. ^{567,568}	I	B
The WCD may be considered in the early phase after MI in selected patients. ^{371,372}	IIb	B
In patients with pre-discharge LVEF $\leq 40\%$, re-evaluation of LVEF 6–12 weeks after MI is recommended to assess the potential need for primary prevention ICD implantation. ^{568,573,574}	I	C

- Garcia R et al. Europace 2021;23:73-81
- Lupon J et al. J Am Coll Cardiol 2018;72:591-601
- Zeppenfeld K et al. Eur Heart J 2022;43:3997-4126

PAZIENTI CON DIAGNOSI INIZIALE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

Valutazione del rischio

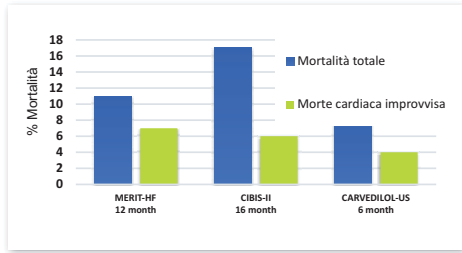


Primary prevention			
An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of an ischaemic aetiology (unless they have had a MI in the prior 40 days—see below), and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status. ^{161,165}	I	A	
An ICD should be considered to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of a non-ischaemic aetiology, and an LVEF $\leq 35\%$ despite ≥ 3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status. ^{161,166,167}	IIa	A	

McDonagh TA et al. Eur Heart J 2021;42:3599-726

PAZIENTI CON DIAGNOSI INIZIALE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

Valutazione del rischio



- La SCD è responsabile del 35-64% di tutti i decessi nei pazienti con scompenso^{1,2,3}

1. Gruppo di studio Merit-HF. Lancet 1999;353:2001-7
 2. Investigatori CIBIS-II. Lancet 1999;353:9-13
 3. Packer M, et al. NEJM 1996; 334(21):1349

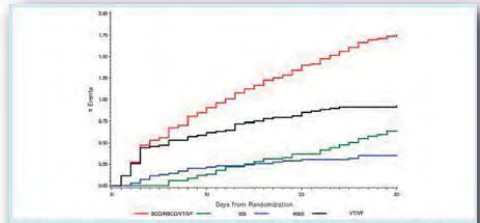


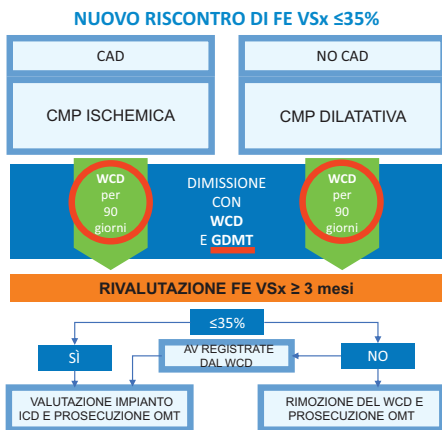
Figure 2 Kaplan-Meier event rates for the 30-day composite endpoint, sudden cardiac death (SCD), resuscitated sudden cardiac death (RS-SCD), and ventricular tachycardia/ventricular fibrillation (VT/VF).

- Il 2% dei pazienti ricoverati per HF acuto ha avuto SCD o TV/FV entro 30 giorni.⁴
- Nel 17% dei casi di decesso entro 30 giorni la causa è stata la SCD.⁴
- Il 4% dei 353 pazienti con HF di nuova diagnosi con FE≤35% che indossavano un WCD ha ricevuto una terapia salvavita appropriata dal dispositivo.⁵

4. Pokorney SD et al. Eur J Heart Fail 2018;20:525-32
 5. Mueller-Leisse J et al. ESC Heart Fail 2021;8:5142-8

PAZIENTI CON DIAGNOSI INIZIALE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

Protezione temporanea da SCD



Primary prevention

An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of an ischaemic aetiology (unless they have had a MI in the prior 40 days—see below), and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status.^{161,165}

An ICD should be considered to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of a non-ischaemic aetiology, and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status.^{161,164,167}

I	A
IIa	A
IIb	B

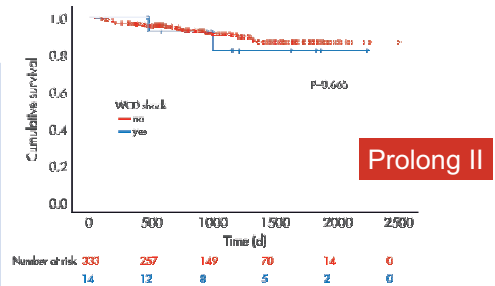
A wearable ICD may be considered for patients with HF who are at risk of sudden cardiac death for a limited period or as a bridge to an implanted device.^{173–178}

McDonagh TA et al. Eur Heart J 2021;42:3599-726

PAZIENTI CON DIAGNOSI INIZIALE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

Protezione temporanea da SCD

- 353 pazienti con WCD (69% m, 56± 15 anni) con nuova diagnosi di scompenso
 - 64% NICM
 - 36% ICM
- **FU medio 2,8 ± 1,5 anni**, max. 6,8 anni
- **Eccellente tempo di indossamento:** 22 ± 4 ore/giorno
- Buona terapia per I-HF
 - 94% Beta-bloccanti
 - 96% Inibitori del RAS
 - 88% MRA

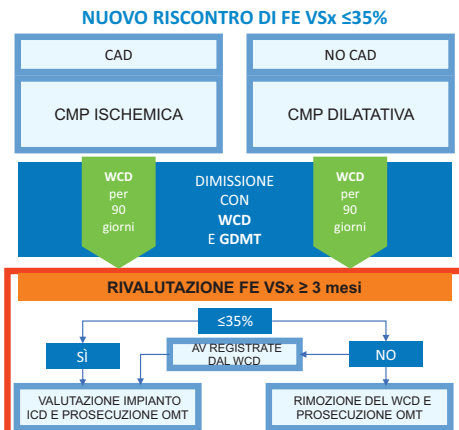


- **4% (n=14)** dei pazienti con **shock appropriati** del WCD:
 - 4% NICM e CMD
 - 4% ICM
 - 11% PPCM
- **Lo shock del WCD non è associato a un peggioramento della sopravvivenza**
- **91% di sopravvivenza** durante il FU a lungo termine

Mueller-Leisse J et al. ESC Heart Fail 2021;8:5142-8

PAZIENTI CON DIAGNOSI INIZIALE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

Rivalutazione del rischio a lungo termine



Primary prevention

An ICD is recommended to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of an ischaemic aetiology (unless they have had a MI in the prior 40 days—see below), and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status.^{14,145}

An ICD should be considered to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of a non-ischaemic aetiology, and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status.^{14,146,147}

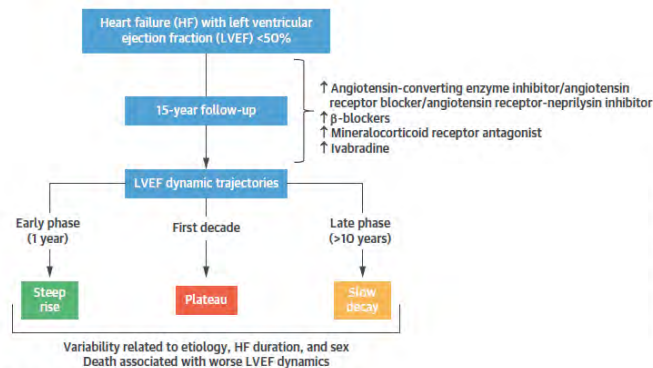
I	A
IIa	A
IIb	B

A wearable ICD may be considered for patients with HF who are at risk of sudden cardiac death for a limited period or as a bridge to an implanted device.^{172–174}

McDonagh TA et al. Eur Heart J 2021;42:3599-726

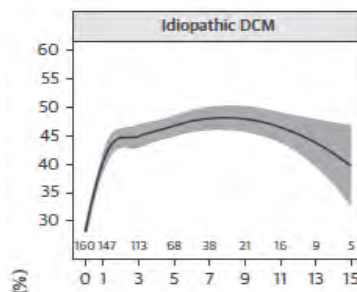
PAZIENTI CON DIAGNOSI INIZIALE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

Rivalutazione del rischio a lungo termine



Lupón, J. et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(6):591-601.

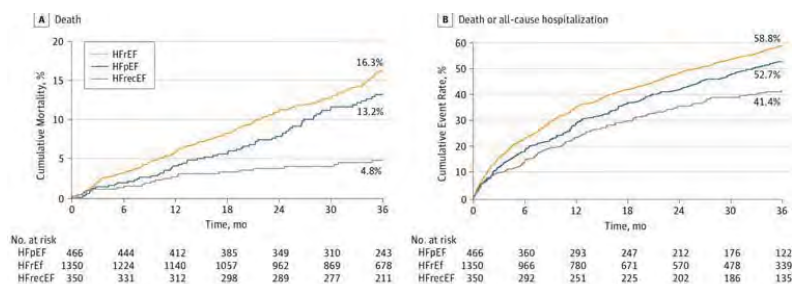
Il 53% dei pazienti non aveva un'indicazione all'impianto di ICD dopo l'uso prolungato del WCD.



Lupón J et al. J Am Coll Cardiol 2018;72:591-601

PAZIENTI CON DIAGNOSI INIZIALE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

Rivalutazione del rischio a lungo termine



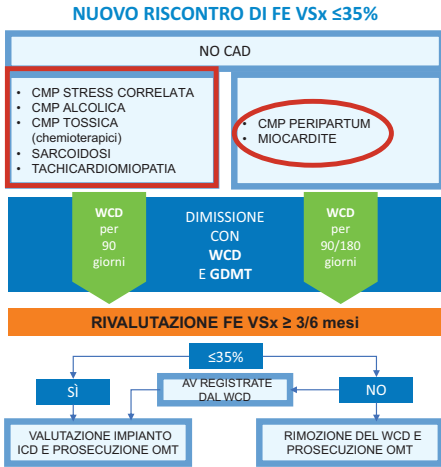
Kalogeropoulos AP et al. JAMA Cardiol. 2016;1(5):510-518

PROLONG II

- Nessuna morte improvvisa o eventi ventricolari emodinamicamente rilevanti nei pazienti non impiantati con ICD nel FU a lungo termine

Mueller-Leisse J et al. ESC Heart Fail 2021;8:5142-8

PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA NON ISCHEMICA

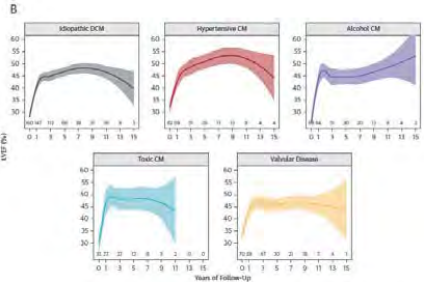


Primary prevention

An ICD should be considered to reduce the risk of sudden death and all-cause mortality in patients with symptomatic HF (NYHA class II–III) of a non-ischaemic aetiology, and an LVEF ≤35% despite ≥3 months of OMT, provided they are expected to survive substantially longer than 1 year with good functional status. ^{161,166,167}

IIa

A



Lupon J et al. J Am Coll Cardiol 2018;72:591-601

PAZIENTI CON ICD GIÀ IMPIANTATO O INDICATO



COR	LOE	Recommendations
IIa	B-NR	1. In patients with an ICD and a history of SCA or sustained VA in whom removal of the ICD is required (as with infection), the wearable cardioverter-defibrillator is reasonable for the prevention of SCD (1-4).

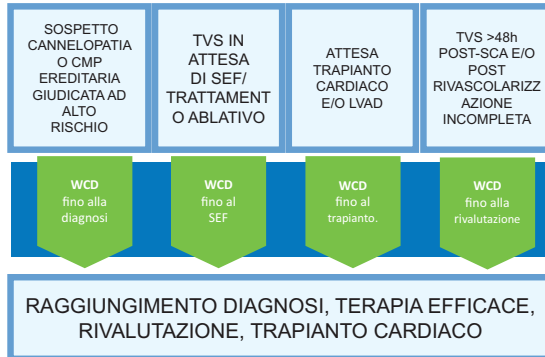
Al-Khatib SM, et al. Circulation. J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 2;72(14):1760.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
The WCD should be considered for adult patients with a secondary prevention ICD indication, who are temporarily not candidates for ICD implantation.	IIa	C

Zeppenfeld K et al. Eur Heart J 2022;43:3997-4126

Infezioni in impianto recente di CIED: 7%
Attesa : 2 mesi

PAZIENTI CON RISCHIO TRANSITORIO DI SCD INDIPENDENTE DALLA FEVSx



Class I:
An implanted or wearable ICD should be provided for Status 1B patients who are discharged home given that the wait for transplantation remains significant (*Level of Evidence: C*).

Gronda, et al. J Heart Lung Transplant 2006;25:1043-56

In patients awaiting heart transplantation, WCD may be considered. **IIb** **C**
1109,1113,1119

Zeppenfeld K et al. Eur Heart J 2022;43:3997-4126

Conclusioni

[Link al Position Paper](#)



Il WCD sta diventando parte essenziale nella fase di stratificazione del rischio aritmico permettendo di:

- Salvaguardare il **tempo di ottimizzazione delle dosi farmacologiche**
 - Salvaguardare il **tempo di work-up diagnostico**
 - Garantire il **tempo necessario per il recupero della FEVS**
 - Garantire la **defibrillazione immediata** in caso di aritmia ventricolare
 - Facilitare una **fase di valutazione dell'impianto di un ICD conforme alle linee guida**
- L'efficacia e la sicurezza del WCD sono state confermate da numerosi studi retrospettivi e prospettici in tutto il mondo, incluso un trial randomizzato controllato.
 - È fondamentale adottare un processo standardizzato per valutare l'**elevato rischio transitorio** di morte cardiaca improvvisa nei pazienti a rischio durante l'evoluzione dinamica della loro condizione clinica.

IRIS

- pts within 5 to 31 days of a MI were enrolled if they had both:
 - LVEF 40% and HR 90 bpm or
 - NS VT at 150 bpm during Holter monitoring.



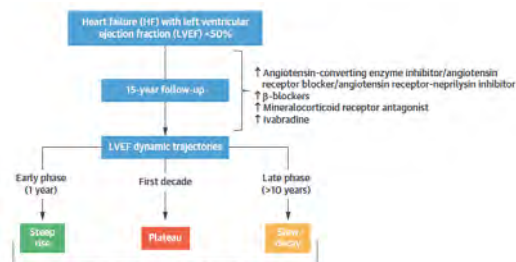
- Randomization to therapy with an ICD (or no ICD) on top of optimal medical therapy had **no significant overall impact on survival at**

12, 24, or 36 months

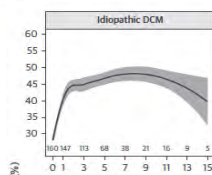
- Similar to the DINAMIT study, assignment to an ICD was associated with a **significant reduction in sudden death (P0.049) and a significant increase in nonsudden death (P0.001)** compared with the optimal medical therapy only group.

PAZIENTI CON DIAGNOSI INIZIALE DI INSUFFICIENZA CARDIACA

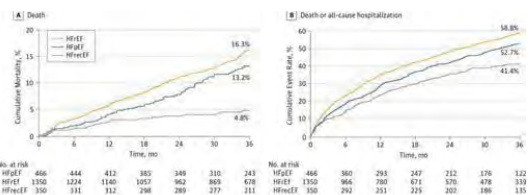
Rivalutazione del rischio a lungo termine



Variability related to etiology, HF duration, and sex
Death associated with worse LVEF dynamics
Lupón J et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(6):591-601.



Lupón J et al. J Am Coll Cardiol 2018;72:591-601



Kalogeropoulos AP et al. JAMA Cardiol. 2016;1(5):510-518

PROLONG II

- Il 53% dei pazienti non aveva un'indicazione all'impianto di ICD** dopo l'uso prolungato del WCD.
- Nessuna morte improvvisa** o eventi ventricolari emodinamicamente rilevanti **nei pazienti non impiantati** con ICD nel FU a lungo termine

Mueller-Leisse J et al. ESC Heart Fail 2021;8:5142-8

POSSIBILI CAUSE

	VEST	REALTA' CLINICA (WEARIT-II)
Il paziente come comincia l'uso del WCD?	Randomizzazione per protocollo	Solo i pazienti motivati accettano l'uso del WCD
Che informazioni riceve sull'utilizzo?	Il paziente sa che il dispositivo è in studio e potrebbero non esserci benefici ad usarlo	Viene condiviso con il paziente il rischio di SCD e il beneficio ad indossare il WCD da subito
Come può percepire la terapia con WCD?	Profilo rischio/beneficio non chiaro causa un implicito permesso a non utilizzarlo	Chiaro beneficio rispetto al rischio di SCD
La compliance del paziente è monitorata?	No, gli investigatori sono ciechi al monitoraggio remoto	La compliance del paziente è seguita via monitoraggio remoto e sono attivati gli allarmi di non compliance

Conclusioni Vest

- Il WCD non ha dimostrato nel trial di ridurre significativamente la morte improvvisa aritmica nei paziente con CAD e ridotta FE durante i primi 90 giorni dall'evento acuto
- Non -adherence to wearing the device may have reduced the power....*

Conclusioni VEST

- La mortalità nei 90 giorni che seguono un IM è elevata.
 - 1 su 20 pazienti con FE bassa ($\leq 35\%$) è deceduto entro 90 giorni post-IM
- In un'analisi ITT (intent -to -treat):¹
 - L'utilizzo del WCD in pazienti post -IM con FE $\leq 35\%$ ha evidenziato una riduzione nell'endpoint di morte improvvisa, per quanto il dato non abbia raggiunto una significatività statistica a 90 giorni.
 - L'utilizzo del WCD ha evidenziato una significativa riduzione del 36% nella mortalità totale (RAR 1,8%; p non rettificato = 0,04) a 90 giorni.
 - È stato osservato un basso tasso di terapie inappropriate ($< 0,6\%$).
- L'analisi per protocollo conferma che l'uso del WCD ha portato a una significativa riduzione delle morti improvvise e della mortalità totale:²
 - L'uso del WCD ha evidenziato **una riduzione significativa del 62% nella mortalità aritmica** (p = 0,02).
 - L'utilizzo del WCD ha evidenziato **una significativa riduzione del 75% nella mortalità totale** (p < 0,001).
 - Tra i pazienti che hanno scelto di indossare il WCD, l'utilizzo medio è stato addirittura superiore a 22 ore al giorno.

Impact of wearable cardioverter-defibrillator compliance on outcomes in the VEST trial: As-treated and per-protocol analyses

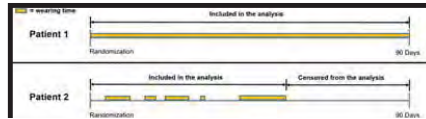
Jeffrey E. Olgin MD¹ | Byron K. Lee MD, MS¹ | Eric Vittinghoff PhD² | Daniel P. Morin MD, MPH³ | Steven Zweibel MD⁴ | Eric Rashba MD⁵ | Eugene H. Chung MD⁶ | Martin Borggrefe MD^{7,8} | Stephen Hulley MD, MPH² | Feng Lin MS² | Trisha F. Hue DrPh² | Mark J. Pletcher MD, MPH²

¹Division of Cardiology and the Cardiovascular Research Institute, University of California San Francisco, San Francisco, California
²Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California San Francisco, San Francisco, California
³Ochsner Medical Center and Ochsner Clinical School, School of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Australia
⁴Hartford Healthcare, Vascular Institute and University of Connecticut School of Medicine, Hartford, Connecticut
⁵Stony Brook Medicine, Stony Brook, New York
⁶Department of Internal Medicine, Michigan Medicine University of Michigan, Ann Arbor, Michigan
⁷First Department of Medicine-Cardiology, University Medical Center Mannheim, Mannheim, Germany
⁸DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Berlin, Germany

CLINICAL TRIALS ARTICLE
 Clinical Trials 2012; 9: 48-55
Beyond the intention-to-treat in comparative effectiveness research
 Miguel A Hernán and Sonia Hernández-Díaz

¹Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA, ²Harvard-MIT Division of Health Sciences and Technology, Boston, MA, USA

Conclusions We recommend that all randomized clinical trials with substantial lack of adherence or loss to follow-up are analyzed using different methods. These include an intention-to-treat analysis to estimate the effect of assigned treatment and 'as-treated' and 'per-protocol' analyses to estimate the effect of treatment after appropriate adjustment via inverse probability weighting or g-estimation. *Clinical Trials* 2012; 9: 48-55. <http://ctj.sagepub.com>



J Cardiovasc Electrophysiol. 2020;31:1009–1018

Sperimentazione clinica vs. pratica clinica

• VEST Intention-to-Treat-Analisi¹

- Riduzione della morte improvvisa senza significatività statistica
- 36%** riduzione mortalità totale statisticamente significativa (1,8% ARR; 36% RRR; p=0,04)
- Compliance **18 ore/giorno** (mediana)

Arrhythmic Death

Non-sudden Death

Death, Any Cause

1 Olgin JE et al., N Engl J Med 2018;379:1205-15

• VEST Per-Protocol-Analisi²

L'uso del WCD (n=2145: WCD n=1372, gruppo di controllo n= 773) ha portato a

- 75%** di riduzione relativa della mortalità totale (p<.001)
- 62%** di riduzione relativa della morte aritmica (p=0,02)
- Compliance **>22 ore/giorno** (mediana)

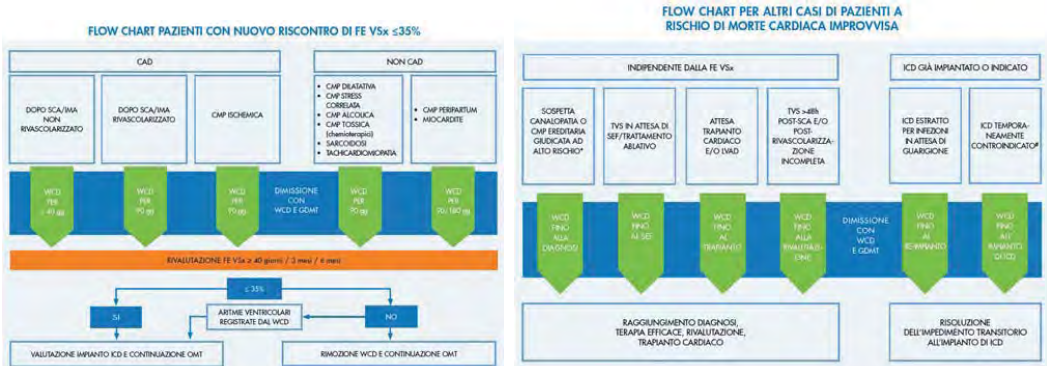
Arrhythmic Death

Non-sudden Death

Death, Any Cause

2 Olgin JE et al., J Cardiovasc Electrophysiol. 2020 Feb 21 doi: 10.1111/jce.14404

Il percorso del paziente candidato al WCD



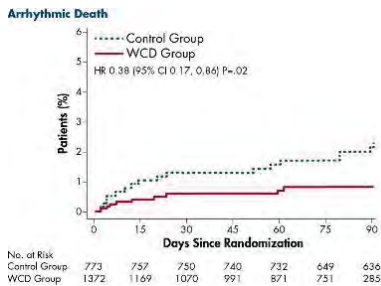
• The PROTECT-ICD

randomized trial is currently examining whether PES may guide the decision on ICD implantation in patients with reduced EF in the early phase after STEMI.

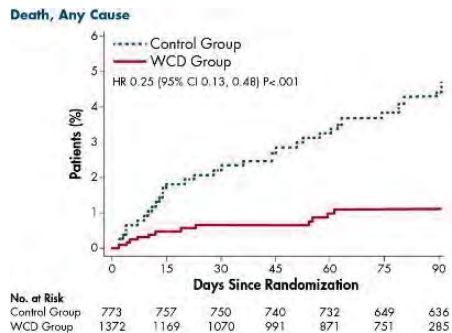
PAZIENTI CON IMA O SCA RECENTI Protezione temporanea da SCD

VEST

Studio VEST (RCT) - Analisi per protocollo



62%
riduzione del rischio relativo di mortalità aritmica a 90 giorni (p-value 0,02)



75%
riduzione del rischio relativo di mortalità per tutte le cause a 90 giorni (p-value<0.001)

Olgin JE et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2020;31:1009-18

- Reverse remodelling following an MI is associated with significantly lower rates of death, SCA, and other adverse clinical outcomes. Therefore, assessment of the indication for prophylactic ICD implantation, usually performed by repeat echocardiography, should take place in the post-remodelling phase of the MI after the first 6 weeks in patients with a pre-discharge LVEF $\leq 40\%$. Reassessment of the LVEF before 6 weeks following MI may not discriminate between myocardial stunning and remodelling.

LGVA 2022

Obiettivi del documento

- Una delle sfide più importanti nella lotta alla morte aritmica: garantire un accesso rapido alla defibrillazione precoce
- Strumenti per la prevenzione della morte aritmica:
- WCD nei pazienti a rischio transitorio durante l'evoluzione del quadro clinico
- ICD nei pazienti a rischio aritmico riconosciuto e irreversibile
- Obiettivi del documento:
- Fornire una sintesi delle più recenti raccomandazioni all'utilizzo del WCD.
- Come effettuare lo screening/selezione dei pazienti

I pazienti candidati all'utilizzo del WCD con rischio transitorio di morte cardiaca improvvisa

- A. • **PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA ISCHEMICA**
 - Paziente con IMA recente e FE ridotta ($\leq 35\%$) con e senza rivascularizzazione (PCI o CABG)
 - Paziente con cardiopatia ischemica ed EF ridotta ($\leq 35\%$) senza recente IMA, sottoposto a rivascularizzazione (PCI e CABG)
 - Paziente con diagnosi iniziale di insufficienza cardiaca con EF ridotta ($\leq 35\%$) ad eziologia ischemica

- B. • **PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIA NON ISCHEMICA**
 - Paziente con diagnosi iniziale di insufficienza cardiaca con EF ridotta ($\leq 35\%$) ad eziologia non ischemica
 - Paziente con miocardite
 - Altre cardiomiopatie non ischemiche (PPCM, Takotsubo)

- C. • **PAZIENTI CON DISFUNZIONE SISTOLICA SU BASE TOSSICA**
(indotta da farmaci e sostanze tossiche)

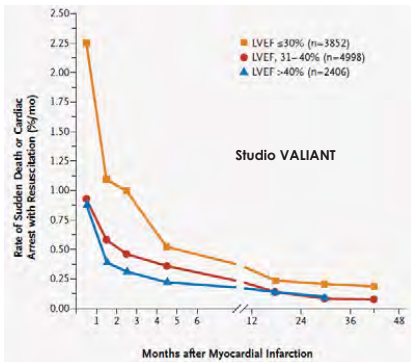
- D. • **PAZIENTI CON CARDIOMIOPATIE GENETICHE**
 - Sindrome di Brugada
 - Sindrome del QT lungo
 - Sarcoidosi

- E. • **PAZIENTI IN ATTESA DEL TRAPIANTO CARDIACO O CON LVAD**

- F. • **PAZIENTI CON INDICAZIONE ALL'ICD CHE TEMPORANEAMENTE NON PUÒ ESSERE UTILIZZATO**
 - Paziente sottoposto ad estrazione di ICD che non può essere reimpiantato immediatamente
 - Pazienti con controindicazioni transitorie all'impianto di ICD

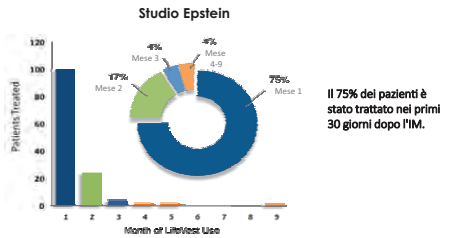
PAZIENTI CON IMA O SCA RECENTI

Valutazione del rischio



- Il rischio di SCD è maggiore nei primi 30 giorni dopo l'infarto miocardico (IM).
- L'83% dei casi di SCD si è verificato dopo la dimissione dall'ospedale
- Il 74% dei pazienti rianimati nei primi 30 giorni era vivo a 1 anno.

Solomon SD e altri. N Engl J Med 2005;352:2581-8

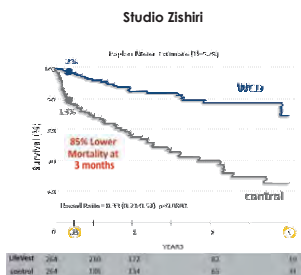


- L'1,6% dei pazienti ha ricevuto un trattamento appropriato da parte del WCD
- Il 62% dei pazienti era stato rivascolarizzato
- Il tempo mediano al trattamento è stato di 16 giorni in tutti i pazienti. 14 giorni per i pazienti rivascolarizzati
- Il 96% ha ricevuto la terapia entro i primi 3 mesi
- La sopravvivenza post-evento è stata del 91%.

Epstein AE et al. J Am Coll Cardiol 2013;62:2000-7

PAZIENTI CON IMA O SCA RECENTI

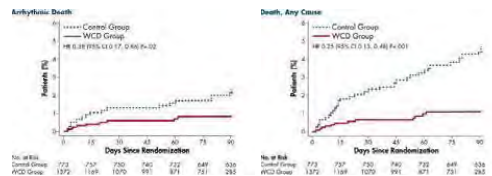
Protezione temporanea da SCD



- Il rischio di mortalità a 3 mesi dei pazienti post-PCI con bassa frazione di eiezione ($\leq 35\%$) era del 13%.
- I pazienti post-PCI con bassa frazione di eiezione ($\leq 35\%$) a cui è stato prescritto un WCD hanno avuto una riduzione del 11% della mortalità a 90 giorni (riduzione del rischio assoluto).

Zishiri ET et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2013;6:117-28

Studio VEST (RCT) - Analisi per protocollo



62%
riduzione del rischio relativo di mortalità aritmica a 90 giorni (p-value 0,02)

75%
riduzione del rischio relativo di mortalità per tutte le cause a 90 giorni (p-value < 0,001)

Olgin JE et al. J Cardiovasc Electrophysiol 2020;31:1009-18

Sommario

- Obiettivi del documento
- I pazienti candidati al WCD con un rischio transitorio di morte cardiaca improvvisa
- Il percorso del paziente candidato al WCD
- Conclusioni

What is new (1)

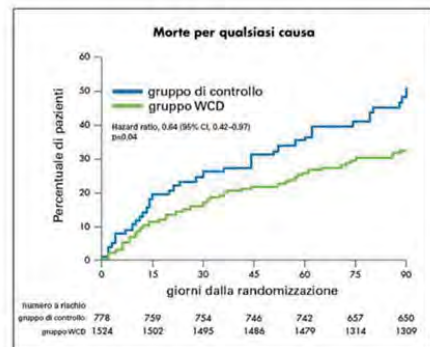
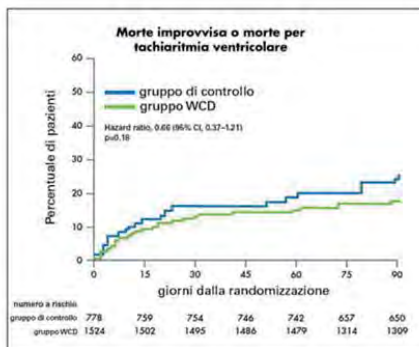


Recommendations	Class
Public basic life support and access to AEDs	
It is recommended that public access defibrillation be available at sites where cardiac arrest is more likely to occur.	I
Prompt CPR by bystanders is recommended at OHCA.	I
It is recommended to promote community training in basic life support to increase bystander CPR rate and AED use.	I
Mobile phone-based alerting of basic life support-trained bystander volunteers to assist nearby OHCA victims should be considered.	IIa

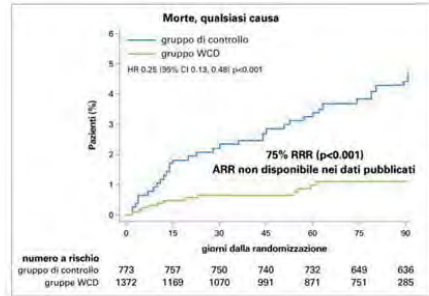
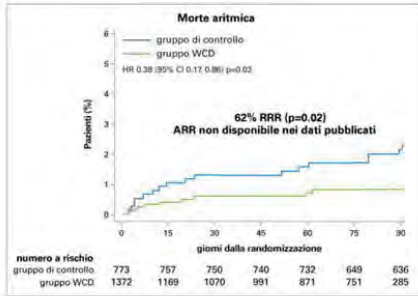
www.escardio.org/guidelines

2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death
(European Heart Journal, 2022 – doi: 10.1093/eurheart/ehac262)

Analisi ITT:¹



Analisi per protocollo:²



ARITMOLOGIA

- Ablazione transcatetere della fibrillazione atriale: nuove strategie e traguardi futuri
- Ablazione transcatetere della tachicardia ventricolare: nuove strategie
- e traguardi futuri

ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: NUOVE STRATEGIE E TRAGUARDI FUTURI

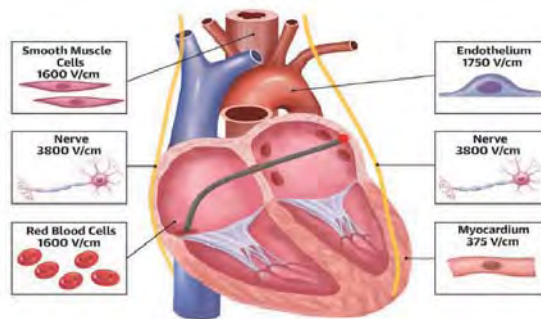
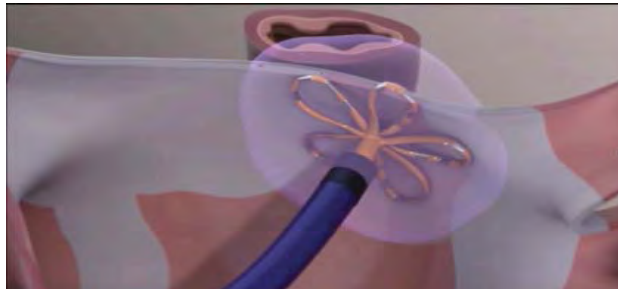
Dott Francesco Solimene

Tutte le fonti di energia storicamente impiegate per il trattamento transcateretere della fibrillazione atriale sono di natura termica, ovvero si basano sull'ottenimento di un danno tissutale permanente mediante l'esposizione dello stesso ad alte temperature (radiofrequenza) o a raffreddamento estremo (crioenergia). Nonostante i notevoli progressi tecnologici raggiunti negli ultimi anni, l'impiego di queste fonti di energia comporta ancora un rischio di danni collaterali ai tessuti circostanti.

L'ablazione a campi pulsati (PFA), nota anche come elettroporazione, rappresenta la nuova frontiera dell'ambito dell'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale, garantendo una maggiore sicurezza per il paziente, minori tempi procedurali ed efficacia delle lesioni pari, se non superiore, a quella delle tecniche convenzionali. Con la PFA i cardiomiociti vengono esposti per pochi microsecondi ad un campo elettrico ad alta intensità (2000 V/cm) in grado di sovertire la membrana fosfolipidica con la formazione di "pori" che determinano la morte delle cellule bersaglio per apoptosi. Un vantaggio notevole di questa tecnica risiede nella sua "selettività tissutale". Studi su modelli animali hanno dimostrato che la suscettibilità di un tessuto alla PFA dipende in gran parte dalla geometria e dal diametro delle cellule che lo compongono: si può parlare di una vera e propria "soglia di elettroporazione", che è tanto più bassa quanto maggiore è il diametro delle cellule coinvolte. I cardiomiociti hanno una soglia di elettroporazione minore rispetto i tessuti extracardiaci (ad esempio le fibre nervose del nervo frenico e le cellule della muscolatura liscia esofagea) ed a determinati livelli di erogazione saranno le uniche cellule coinvolte nella formazione della lesioni; inoltre, essendo il danno tissutale mediato da apoptosi, tali lesioni saranno più omogenee e con minor componente emorragica rispetto quelle ottenute tramite radiofrequenza e crioenergia, nelle quali il danno è mediato da necrosi.

Il FARAPULSE®, prodotto dalla Boston Scientific, è ad oggi il sistema ad erogazione di PFA per l'isolamento transcateretere delle vene polmonari più studiato e validato. Ha ottenuto il marchio CE nel 2021 ed è stato ormai impiegato in > 25000 pazienti con >30 pubblicazioni che ne hanno attestato l'efficacia e la sicurezza. Si tratta di un sistema "one shot" che utilizza un catetere over the wire dedicato (FARAWAVE®) configurabile in 2 conformazioni in grado di ottenere rapidamente e con poche erogazioni un isolamento completo ed antrale della vena polmonare bersaglio. I primi studi in vivo condotti su 121 pazienti con fibrillazione atriale parossistica (IMPULSE/PEFCAT) hanno dimostrato la durabilità dell'isolamento a 3 mesi (96%) ed ad 1 anno (85 +/- 5%) con un tasso di complicanze estremamente ridotto. Lo studio ADVENT, condotto su 687 pazienti con FA parossistica randomizzati 1:1 a ricevere trattamento ablativo con PFA vs tecnica standard (RF e crio) è stato il primo a dimostrare la non inferiorità della PFA rispetto le tecniche termiche sia in termini di efficacia che di sicurezza ottenendo un tasso di successo ad un anno sovrapponibile (73% per PFA e 71% per RF/Crio) con una maggiore efficienza procedurale della PFA in termini di durata media della procedura, tempo di permanenza dei cateteri in atrio sinistro e tempo di erogazione, a discapito di maggiori tempi di scopia. Tali dati su performance ed efficacia potrebbero ulteriormente migliorare in studi futuri con l'aumentare dell'esperienza di utilizzo del PFA tra i vari operatori. Lo studio MANIFEST, condotto su 1568 pazienti, è stato invece il primo ad includere una proporzione di pazienti con FA persistente (35%), riportando un'efficacia ad 1 anno dell'81% nei parossistici e del 71% nei persistenti. In questo studio sono emersi i potenziali vantaggi del PFA nell'eseguire

isolamento della parete posteriore, in particolare grazie alla maggiore trasmurality della lesione, in grado di attraversare il tessuto adiposo a differenza della RF. Infine, studi recenti su modelli suini hanno messo in evidenza la maggiore efficacia dell'elettroporazione nei tessuti cicatriziali, con una profondit  di lesione praticamente sovrapponibile tra tessuti sani e tessuti fibrotici, a differenza della RF; da qui le prospettive future di utilizzo della PFA per l'ablazione di tachicardia ventricolare (al momento l'esperienza si basa su case reports isolati in assenza di studi randomizzati).



ABLAZIONE TRANSCATETERE DELLA TACHICARDIA VENTRICOLARE: NUOVE STRATEGIE E TRAGUARDI FUTURI.

Valentino Ducceschi,

UO Utic Cardiologia, Ospedale Pellegrini, ASL Napoli 1 Centro

Posiamo distinguere le tachicardie ventricolari in base al substrato aritmogeno in forme focali e forme legate a meccanismi di rientro. Tale distinzione è fondamentale non soltanto per comprendere il meccanismo fisiopatologico alla base dell'aritmia, ma soprattutto per scegliere il miglior approccio interventistico per la cura mediante la tecnica dell'ablazione trans catetere. Attualmente disponiamo di sistemi di mappaggio tridimensionali elettro anatomici che consentono una particolareggiata e minuziosa ricostruzione tridimensionale delle camere cardiache esplorate ed una precisa identificazione del meccanismo elettrogenetico della turba del ritmo tramite mappe di attivazione e propagazione. Queste infatti ci consentono di distinguere meccanismi focali da circuiti di rientro: nel primo caso viene identificato il sito di attivazione più precoce della aritmia, espressione della sede dell'attività focale ectopica che la genera, nel secondo caso al contrario viene identificato l'istmo critico, ovvero il lembo del circuito ad attivazione più rallentata responsabile appunto del mantenimento del meccanismo di rientro alla base dell'aritmia. Le mappe di propagazione di una data tachicardia mediante un'animazione consentono di osservare l'andamento dell'attivazione nella camera cardiaca esaminata e quindi di distinguere attivazioni con andamento centrifugo e quindi focali da propagazioni centripete lungo un vero e proprio circuito, suggerendo in quest'ultimo caso un meccanismo di rientro.

Una così minuziosa identificazione del focus o dell'istmo critico del rientro consente un'applicazione mirata dell'energia ablativa col conseguente esito efficace della procedura. Attualmente le ultime linee guida della società europea di cardiologia pongono l'ablazione come la prima scelta terapeutica per le aritmie ventricolari idiopatiche, siano esse tachicardie o extrasistoli frequenti. Allo stesso modo considerano l'ablazione una scelta terapeutica obbligata per le aritmie ventricolari che insorgono in cuori con cardiopatia ischemica o di altro genere che risultano non responsive alla terapia con betabloccante e o amiodarone, così come considerano l'ablazione una scelta obbligata nelle aritmie ventricolari che si presentano nei pazienti portatori di defibrillatori impiantabili al fine di ridurre l'erogazione di terapie da parte del dispositivo. La forma di energia maggiormente usata finora è stata certamente la radiofrequenza erogata da appositi cateteri irrigati con soluzione salina al fine di minimizzare il rischio tromboembolico delle applicazioni utilizzando per giunta una maggiore potenza così da poter trattare il substrato aritmico più in profondità. Nelle aritmie ventricolari l'energia a freddo ovvero la Crio ha trovato spazio molto limitato nel trattare le aritmie ventricolari focali o da rientro che nascono in prossimità del sistema di conduzione. Il vantaggio della Crio sta nel fatto che consente erogazioni test non lesive che confermano o sconsigliano la possibilità di scendere a valori più bassi di temperatura, tali da rendere irreversibile l'effetto della erogazione. Attualmente sono in corso studi su una nuova forma di energia detta elettroporazione, che mira a determinare una morte cellulare per apoptosi e non per distruzione cellulare, utilizzando treni di impulsi rapidissimi ad alto voltaggio della durata di pochi secondi che determinano apertura di pori nella membrana cellulare, con conseguente entrata di ioni ed altre particelle, con l'effetto finale della morte cellulare. Questa forma di energia appare molto selettiva per il miocita, non trattandosi di un'energia termica non si propaga alle strutture vicine e consente di effettuare applicazioni molto mirate sul tessuto miocardico risparmiando le strutture vicine

4

SINDROME CORONARICA ACUTA

- NSTEMI: tempo alla riperfusione, ruolo attuale del pretrattamento
- NSTEMI da dissezione coronarica spontanea: come riconoscerlo, cosa fare
- MINOCA: dalla diagnosi alle indicazioni per il trattamento farmacologico
- Rivascolarizzazione miocardica nel paziente affetto da s.c.a. con malattia multivasale

NSTEMI: TEMPO ALLA RIPERFUSIONE, RUOLO ATTUALE DEL PRE-TRATTAMENTO

Angela Venuti

Le nuove linee guida recentemente pubblicate dall'European Society of Cardiology (ESC)¹ per la prima volta comprendono l'intero spettro della sindrome coronarica acuta (ACS): infarto del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), infarto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI), angina instabile. Il sintomo cardine, ovvero il dolore toracico, che dà inizio all'iter diagnostico e terapeutico (Figura 1), non viene più descritto come "tipico" o "atipico", ma viene, piuttosto, definito come "cardiaco", "probabilmente cardiaco", "verosimilmente non cardiaco".

Tra i pazienti con infarto acuto del miocardio, la diagnosi di NSTEMI è due volte più frequente rispetto alla diagnosi di STEMI².

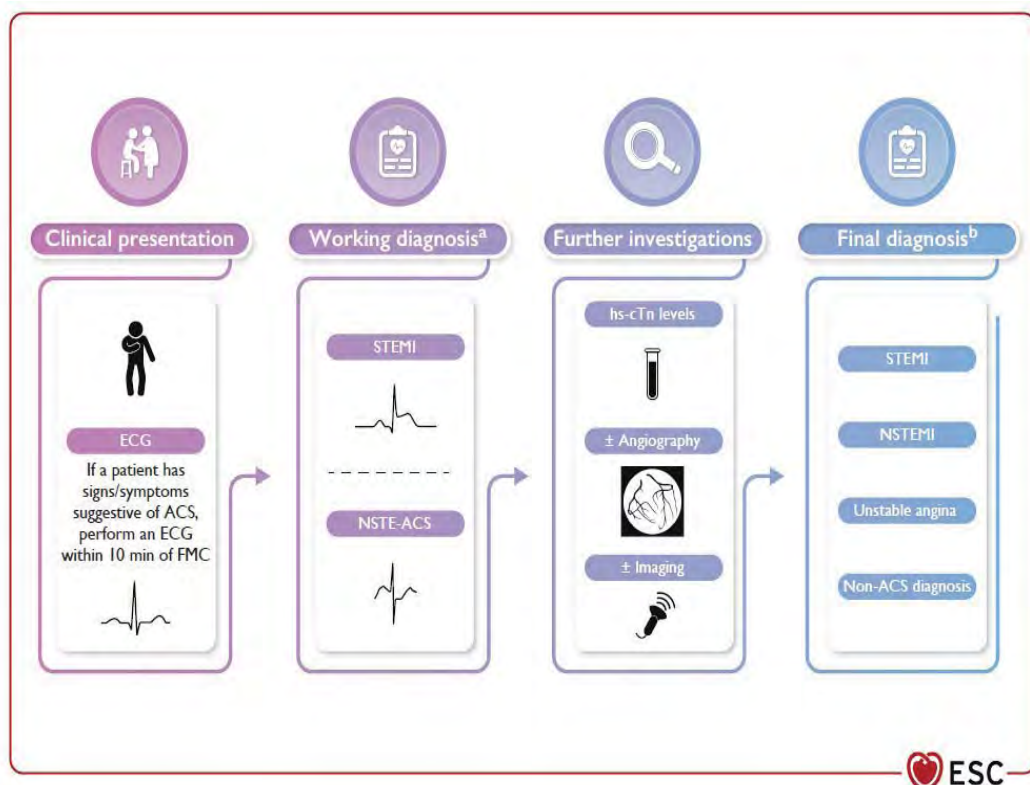


Figura 1. Classificazione dei pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta (2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology).

Nei pazienti con NSTEMI, l'elettrocardiogramma (ECG) può essere normale in un terzo dei casi; nella maggior parte dei pazienti, però, tipicamente mostra anomalie del tratto ST (sopraslivellamento transitorio del tratto ST, sottoslivellamento transitorio o persistente del tratto ST) o dell'onda T (onda T bifasica, onda T appiattita, pseudonormalizzazione dell'onda T, onde T iperacute), come mostrato nella Figura 2.




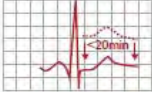
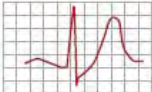

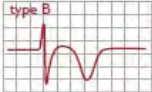
ECG pattern	Criteria	Signifying	Figure
a Isolated T-wave inversion	T-wave inversion > 1 mm in ≥ 5 leads including I, II, aVL, and V2-V6	Only mildly impaired prognosis	 I, II, aVL or V2 to V6
b ST-segment depression	J point depressed by ≥ 0.05 mm in leads V2 and V3 or ≥ 1 mm in all other leads followed by a horizontal or downsloping ST-segment for ≥ 0.08 s in ≥ 1 leads (except aVR)	More severe ischaemia	 ≥ 1 leads  ≥ 1 leads
c Transient ST-segment elevation	ST segment elevation in ≥ 2 contiguous leads of ≥ 2.5 mm in men < 40 years, ≥ 2 mm in men ≥ 40 years, or ≥ 1.5 mm in women regardless of age in leads V2-V3 and/or ≥ 1 mm in the other leads lasting < 20 min	Only mildly impaired prognosis	 ≥ 2 contiguous leads
d De Winter ST-T	1-3 mm upsloping ST-segment depression at the J point in leads V1-V6 that continue into tall, positive, and symmetrical T waves	Proximal LAD occlusion/ severe stenosis	 V1-V6
e Wellens sign	Isoelectric or minimally elevated J point (< 1 mm) + biphasic T wave in leads V2 and V3 (type A) or symmetric and deeply inverted T waves in leads V2 and V3, occasionally in leads V1, V4, V5, and V6 (type B)	Proximal LAD occlusion/ severe stenosis	 type A (V1-)V2-V3(-V4)  type B (V1-)V2-V3(-V4)

Figura 2. Anomalie elettrocardiografiche in pazienti con NSTEMI-ACS (2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology).

Mentre per lo STEMI è chiaramente consolidata l'evidenza dell'efficacia di una strategia di riperfusione immediata, per i pazienti con NSTEMI il timing ottimale di una strategia invasiva (coronarografia ed angioplastica se indicata) è stato maggiormente dibattuto e diversi trials clinici e

successive metanalisi hanno confrontato una “routine invasive strategy” versus una “selective invasive strategy”³⁻⁷. Le evidenze attualmente disponibili mostrano come una “routine invasive strategy” riduca il rischio di eventi ischemici avversi soprattutto nei pazienti ad alto rischio, senza tuttavia ridurre la mortalità per tutte le cause; bisogna però considerare che si tratta di vecchi studi e che tali dati non rispecchiano gli importanti cambiamenti che la rivascolarizzazione coronarica ha conosciuto negli ultimi anni (accesso radiale, stents medicati, rivascolarizzazione completa per la malattia di più vasi coronarici, terapia farmacologica di supporto, ecc..). Contrastanti sono anche i dati sul timing della coronarografia nei pazienti con NSTEMI-ACS; una “early invasive strategy” risulta essere associata a minor rischio di angina ricorrente/refrattaria e a minore durata della degenza ospedaliera rispetto ad una “delayed invasive strategy”, senza tuttavia ridurre la mortalità o il rischio di infarto miocardico non fatale⁸⁻¹¹. Tuttavia, l’interpretazione di tali dati è inficiata dalla eterogeneità nei vari studi dei tempi di esecuzione dell’esame coronarografico rispetto al momento della randomizzazione nel gruppo della “delayed invasive strategy”; infatti, mentre una “early invasive strategy” ha contemplato sempre teoricamente l’esecuzione della coronarografia entro 24 ore dalla randomizzazione, per la “delayed invasive strategy” la definizione del timing è stato differente nei diversi studi, in alcuni dei quali l’esame angiografico è stato comunque eseguito entro le 24 ore dalla randomizzazione. E’ stato dimostrato, tuttavia, che i pazienti ad alto rischio beneficiano di una precoce strategia invasiva¹².

Pertanto, la stratificazione del rischio di un paziente con ACS-NSTEMI condiziona il timing della riperfusione (Figura 3). Le attuali linee guida¹ distinguono tra:

- “immediate invasive strategy”, ovvero coronarografia in emergenza ed angioplastica (PCI) se indicata, per i pazienti con caratteristiche di rischio “molto elevato” (“very high risk patients”);
- “early invasive strategy”, ovvero coronarografia e PCI, se indicata, entro 24 ore dalla presentazione del paziente in ospedale, per i pazienti con caratteristiche di rischio “elevato” (“high risk patients”);
- “selective invasive approach” per i pazienti senza caratteristiche di rischio molto elevato o elevato, oppure pazienti con bassa probabilità di NSTEMI-ACS, i quali vengono sottoposti a coronarografia dopo adeguato test provocativo indicativo di ischemia inducibile, o dopo diagnosi di coronaropatia critica ad esame coro-TAC.

I pazienti a rischio “molto elevato” sono i pazienti con una diagnosi di NSTEMI-ACS ed uno dei seguenti criteri di rischio:

- instabilità emodinamica o shock cardiogeno (CS);
- angina ricorrente o in corso, refrattaria a terapia medica;
- scompenso cardiaco acuto verosimilmente secondario ad ischemia miocardica in atto;
- aritmie minacciose per la vita o arresto cardiaco dopo la presentazione;
- complicanze meccaniche;
- modifiche dinamiche ricorrenti dell’ECG suggestive di ischemia (in particolare, sopraslivellamento intermittente del tratto ST).

I pazienti a rischio “elevato” sono, invece, i pazienti con una diagnosi di NSTEMI-ACS ed uno qualsiasi dei seguenti criteri:

- diagnosi confermata di NSTEMI sulla base degli algoritmi attualmente raccomandati

dall'ESC¹;

-modifiche dinamiche del tratto ST e dell'onda T;

-sopraslivellamento transitorio del tratto ST;

-GRACE risk score >140.

I pazienti che non rispondono ai criteri di rischio molto elevato o elevato, ovvero i pazienti non ad alto rischio, sono generalmente pazienti con sospetto clinico di NSTEMI-ACS in assenza di alterazioni della troponina o pazienti nei quali c'è incremento della troponina ma non vi sono i criteri per porre diagnosi finale di infarto del miocardio; in tali pazienti la strategia va stabilita sulla base del quadro clinico. Per i pazienti nei quali si sospetta fortemente una angina instabile viene raccomandata l'ospedalizzazione e lo studio coronarografico, mentre nei pazienti con basso indice di sospetto si raccomanda un "selective invasive approach". Tale è la strategia che viene consigliata anche per i pazienti con NSTEMI o angina instabile non giudicati buoni candidati per l'esame coronarografico per la presenza di severe comorbidità. Questi ultimi costituiscono un gruppo esiguo di pazienti, per i quali mancano dati solidi a favore di una strategia invasiva; nella maggior parte dei casi, si tratta di pazienti in età avanzata, pazienti affetti da insufficienza renale cronica, pazienti affetti da neoplasie, pazienti fragili, ovvero pazienti che presentano comorbidità che predispongono tanto al rischio emorragico quanto ad eventi ischemici avversi, e questo spiega la scarsa prognosi in tale popolazione. Tuttavia, le attuali linee guida, sottolineano come la scelta di candidare un paziente alla sola terapia medica debba essere frutto di un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio di una strategia invasiva, e deve essere riservata solo a pazienti con effettive comorbidità di severa entità o ai pazienti fragili; bisogna tenere ben presente, infatti, che attualmente la coronarografia eseguita tramite accesso radiale è una procedura a rischio relativamente basso, che la disfunzione ventricolare sinistra aumenta la mortalità e che l'acquisizione dell'anatomia coronarica può condizionare sia la stratificazione del rischio che la scelta della terapia farmacologica¹.

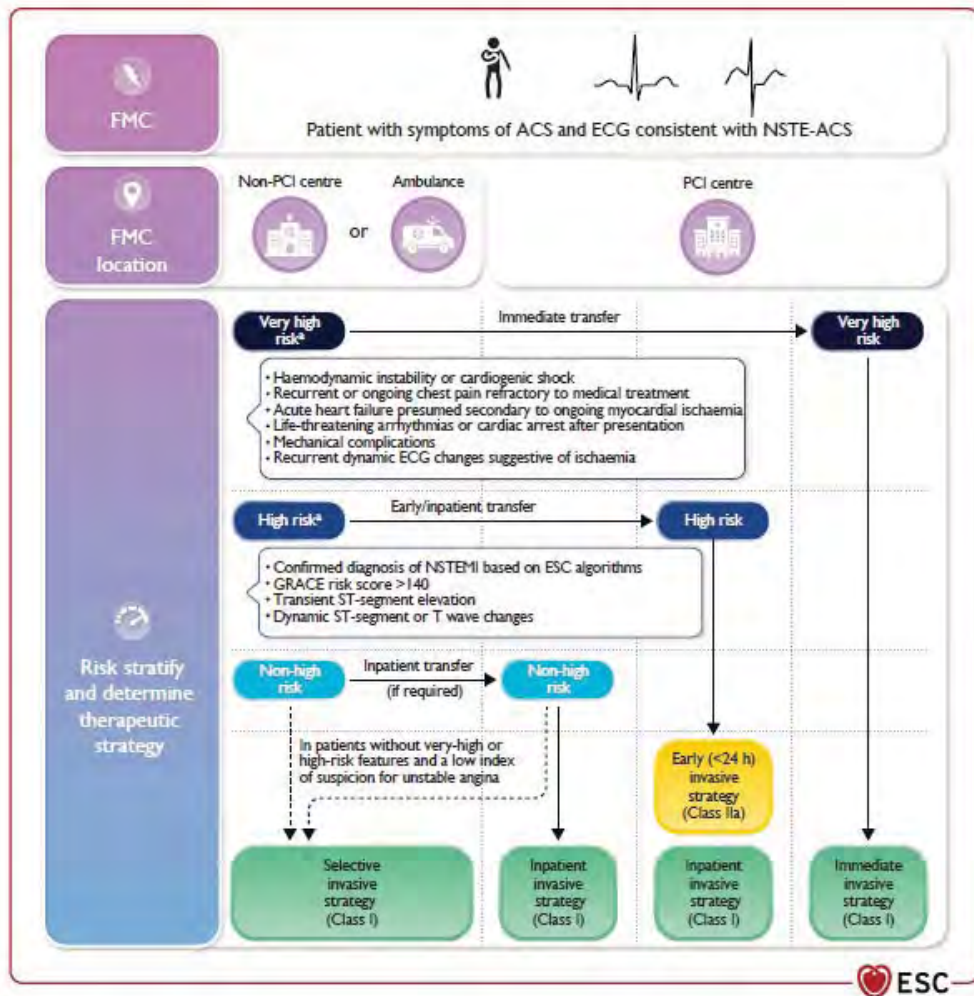
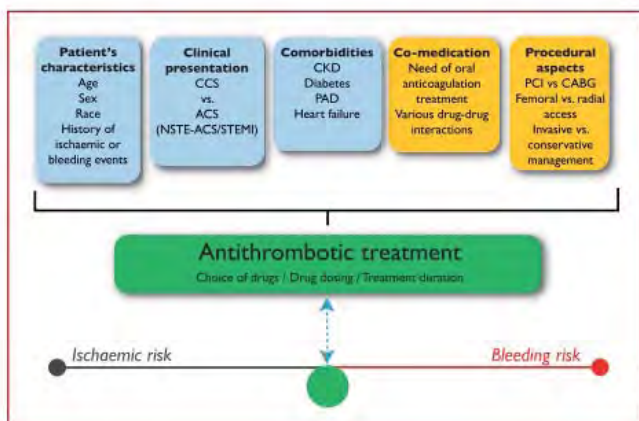


Figura 3. Selezione della strategia invasiva e della terapia di ripercuzione in pazienti con NSTEMI-ACS (2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology).

La terapia antitrombotica rappresenta una componente fondamentale del trattamento di un paziente con ACS; l'aspirina è raccomandata in tutti i pazienti con ACS. La scelta del secondo farmaco antiaggregante, così come il timing della sua somministrazione e la durata del trattamento, dipendono da diversi fattori legati alle caratteristiche del paziente e ad aspetti procedurali. La scelta della terapia antitrombotica deve sempre considerare il bilancio tra rischio ischemico e rischio emorragico (Figura 4), in particolare il rischio di sanguinamenti maggiori e fatali. I fattori associati ad un elevato rischio emorragico sono stati elencati e descritti dall' ARC-HBR (Academic Research Consortium on High Bleeding Risk)¹³(Figura 5-6).



© ESC 2020

Figura 4. Fattori che influenzano la scelta della terapia antitrombotica nella coronaropatia (2020 ESC Guidelines on the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation)

Major	Minor
Anticipated use of long-term oral anticoagulation [§]	Age ≥ 75 y
Severe or end-stage CKD (eGFR < 30 mL/min)	Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min)
Hemoglobin < 11 g/dL	Hemoglobin 11–12.9 g/dL for men and 11–11.9 g/dL for women
Spontaneous bleeding requiring hospitalization or transfusion in the past 6 mo or at any time, if recurrent	Spontaneous bleeding requiring hospitalization or transfusion within the past 12 mo not meeting the major criterion
Moderate or severe baseline thrombocytopenia [†] (platelet count $< 100 \times 10^9/L$)	
Chronic bleeding diathesis	
Liver cirrhosis with portal hypertension	Long-term use of oral NSAIDs or steroids
Active malignancy [‡] (excluding nonmelanoma skin cancer) within the past 12 mo	Any ischemic stroke at any time not meeting the major criterion
Previous spontaneous ICH (at any time) Previous traumatic ICH within the past 12 mo Presence of a bAVM Moderate or severe ischemic stroke [§] within the past 6 mo	
Nondeferrable major surgery on DAPT	
Recent major surgery or major trauma within 30 d before PCI	

bAVM indicates brain arteriovenous malformation; CKD, chronic kidney disease; DAPT, dual antiplatelet therapy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HBR, high bleeding risk; ICH, intracranial hemorrhage; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; and PCI, percutaneous coronary intervention.

[§]This excludes vascular protection doses.⁴²

[†]Baseline thrombocytopenia is defined as thrombocytopenia before PCI.

[‡]Active malignancy is defined as diagnosis within 12 months and/or ongoing requirement for treatment (including surgery, chemotherapy, or radiotherapy).

[§]National Institutes of Health Stroke Scale score ≥ 5 .

Figura 5. Criteri per la definizione di rischio emorragico elevato (Urban et al, *Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J 2019;40:2632–2653*)

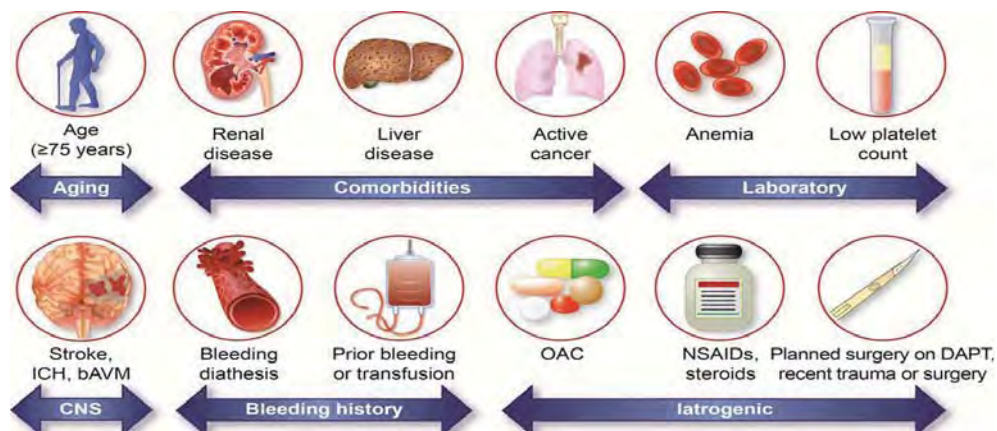


Figura 6. Fattori associati ad incremento del rischio emorragico dopo PCI (Urban et al *Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. Eur Heart J 2019;40:2632–2653*)

La presenza di un fattore di rischio maggiore o di due fattori di rischio minori indicano un livello di rischio emorragico elevato. La presenza di multipli fattori di rischio maggiori è associata ad un progressivo incremento del rischio emorragico. Bisogna considerare che tanto l’aspirina quanto gli inibitori del recettore P2Y12 portano ad una più rapida inibizione piastrinica dopo somministrazione per via orale di una dose di carico (LD).

Sulla base dei risultati dello studio PLATO (PLATelet inhibition and patient Outcomes)¹⁴ e dello studio TRITON-TIMI 38 (TRial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition with Prasugrel Thrombolysis In Myocardial Infarction 38)¹⁵, la duplice terapia antiaggregante (DAPT) che comprende aspirina ed un potente inibitore del recettore piastrinico P2Y12 (prasugrel o ticagrelor) è raccomandata come “default DAPT strategy” per i pazienti con ACS. Il Clopidogrel, che è caratterizzato da un’attività di inibizione piastrinica meno efficace e più variabile, dovrebbe essere utilizzato solo quando prasugrel o ticagrelor sono controindicati, non disponibili o nei pazienti considerati ad elevato rischio emorragico (pazienti che presentano ≥1 criteri di rischio maggiori o ≥2 criteri di rischio minori, secondo i criteri ARC-HBR). Inoltre, il clopidogrel potrebbe essere considerato nei pazienti anziani e rimane ancora l’unico inibitore del recettore P2Y12 indicato nella triplice terapia (DAPT in associazione a farmaco anticoagulante).

Sulla base dei risultati dell’ISAR-REACT 5 (The Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen Rapid Early Action for Coronary Treatment 5 RCT), la somministrazione del prasugrel è preferenziale rispetto a quella del ticagrelor nei pazienti con ACS candidati ad angioplastica¹⁶. In tale trial la somministrazione di prasugrel (LD somministrata il prima possibile dopo la randomizzazione

in pazienti con STEMI candidati a pPCI o LD somministrata dopo acquisizione dell'anatomia coronarica nei pazienti con diagnosi di NSTEMI-ACS) versus la somministrazione di ticagrelor (LD somministrata il prima possibile dopo la randomizzazione in tutti i casi) ha significativamente ridotto l'endpoint composto di morte, infarto del miocardio o ictus (6.9% vs. 9.3%, $P = 0.006$), senza significativo incremento del rischio emorragico (4.8% vs. 5.4%, $P = 0.46$). Nonostante ci siano dei limiti in questo studio (è uno studio "open-label" e ci sono dati limitati su pazienti destinati a terapia medica o a CABG), l'ISAR-REACT 5 è, allo stato, il trial più ampio che vede un confronto diretto tra prasugrel e ticagrelor e ha avuto il merito di aggiungere ulteriori evidenze sull'efficacia di una strategia di pre-trattamento.

Per pre-trattamento si intende la somministrazione di un farmaco antiaggregante, usualmente un farmaco inibitore del recettore P2Y₁₂ prima dell'esecuzione dell'esame coronarografico e quindi prima dell'acquisizione dell'anatomia coronarica. Tale strategia si basa sull'ipotesi di un potenziale beneficio in termini di riduzione di eventi ischemici. Tuttavia, mancano trials clinici randomizzati su larga scala che possano effettivamente validare e supportare una strategia routinaria di pre-trattamento. Bisogna considerare, poi, che la strategia di pre-trattamento va attentamente ponderata soprattutto in pazienti ad elevato rischio emorragico o in pazienti che sono in trattamento con farmaci anticoagulanti.

L'ipotesi dell'efficacia di una strategia di pre-trattamento venne avanzata per la prima volta nello studio PCI-CURE, nel quale 2658 pazienti con NSTEMI-ACS candidati a PCI nello studio CURE vennero destinati a trattamento con clopidogrel (prima e dopo la procedura di angioplastica) o placebo; il pre-trattamento con clopidogrel, seguito da somministrazione long-term dopo l'angioplastica, si associò a riduzione di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al placebo¹⁷.

Il trial ACCOAST (A Comparison of Prasugrel at the Time of Percutaneous Coronary Intervention or as Pretreatment at the Time of Diagnosis in Patients with Non-ST Elevation Myocardial Infarction) non solo dimostrò l'assenza di beneficio rispetto agli outcomes ischemici nei pazienti con NSTEMI sottoposti a pre-trattamento con prasugrel, ma evidenziò anche un incremento del rischio emorragico¹⁸. Nessun beneficio è stato dimostrato neanche per il pre-trattamento con ticagrelor nell'ISAR-REACT 5 trial, nel quale, come detto, una strategia di "routine pre-treatment" con ticagrelor risultò inferiore ad una strategia di "deferred loading dose" di prasugrel nei pazienti con NSTEMI-ACS. Lo studio italiano DUBIUS trial (Downstream Versus Upstream Strategy for the Administration of P2Y₁₂ Receptor Blockers), nel quale si confrontava una strategia di pre-trattamento con ticagrelor (upstream group) versus una strategia di non pre-trattamento (downstream group), è stato interrotto precocemente per "futility", non essendoci nessuna differenza tra le due modalità di somministrazione del ticagrelor in pazienti con NSTEMI o angina instabile candidati a coronarografia entro 72 ore dall'ingresso in ospedale¹⁹.

Pertanto, le attuali linee guida¹ concludono, in modo sovrapponibile alle precedenti linee guida²⁰, che nei pazienti con diagnosi di NSTEMI-ACS, un pre-trattamento di routine con inibitori del recettore P2Y₁₂ prima dell'acquisizione dell'anatomia coronarica, in pazienti candidati a studio coronarografico entro le 24 ore dall'ingresso in ospedale, non è raccomandato; il pre-trattamento può essere al più considerato in pazienti nei quali si programma uno studio coronarografico oltre le 24 ore dall'ingresso in ospedale, tenendo in considerazione il rischio emorragico del paziente.

È, invece, raccomandata la somministrazione di terapia anticoagulante per via parenterale. Nei pazienti con NSTEMI-ACS candidati a coronarografia immediata o entro le 24 ore, viene raccomandata terapia anticoagulante con eparina non frazionata (UFH) o, in alternativa, con enoxaparina (in una

metanalisi di trials che hanno confrontato i due anticoagulanti non vi è stata differenza in termini di mortalità e sanguinamenti maggiori²¹). Nei pazienti che non sono candidati ad uno studio coronarografico precoce (entro 24 ore dalla diagnosi) viene indicata come preferenziale la terapia anticoagulante con fondaparinux rispetto alla terapia con enoxaparina, sulla base dei risultati dello studio OASIS-5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes)²²; al momento dell'angioplastica, si raccomanda bolo di UFH; l'enoxaparina può tuttavia essere presa in considerazione in tali pazienti (Figura 6).

In conclusione, nei pazienti con diagnosi di NSTEMI-ACS:

- il timing dell'esame coronarografico e dell'angioplastica (se indicata) viene definito sulla base del profilo di rischio del paziente;
- i pazienti a rischio "molto elevato" ("very high risk patients") sono candidati ad esame coronarografico in emergenza ("immediate invasive strategy");
- i pazienti a rischio "elevato" ("high risk patients") sono candidati ad esame coronarografico entro le 24 ore dall'ingresso in ospedale ("early invasive strategy");
- i pazienti non ad alto rischio ("non high risk patients") sono candidati ad una strategia diagnostica selettiva, che viene stabilita sulla base del quadro clinico ("selective invasive approach");
- un pre-trattamento di default con inibitori del recettore P2Y₁₂ prima dell'acquisizione dell'anatomia coronarica in pazienti candidati a studio coronarografico immediato o entro le 24 ore dall'ingresso in ospedale non è raccomandato; il pre-trattamento può essere al più considerato in pazienti nei quali si programma uno studio coronarografico oltre le 24 ore dall'ingresso in ospedale, tenendo in considerazione il rischio emorragico del paziente;
- la terapia anticoagulante per via parenterale è raccomandata nei pazienti con NSTEMI-ACS; per i pazienti candidati a coronarografia immediata o entro le 24 ore, si raccomanda la somministrazione di UFH o di enoxaparina; per i pazienti che non vengono candidati a studio coronarografico entro le 24 ore, è da preferire il fondaparinux (con somministrazione di bolo di UFH al momento della PCI) all'enoxaparina, ma quest'ultima può essere considerata se il fondaparinux non è disponibile.

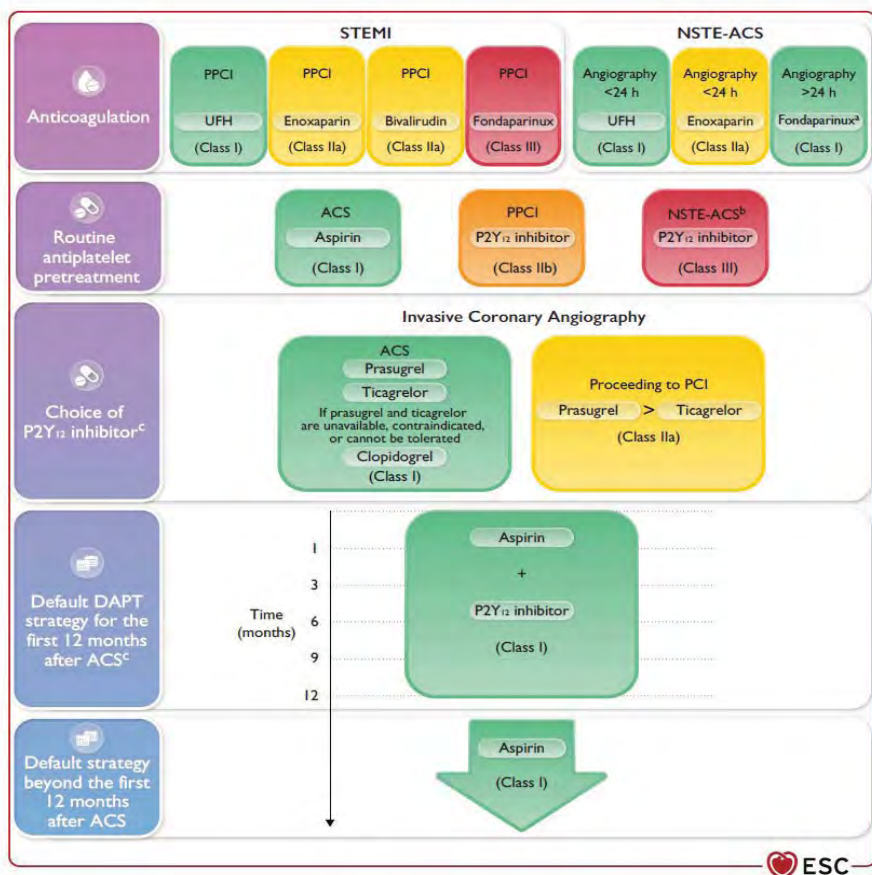


Figura 6. Terapia antitrombotica raccomandata in pazienti con ACS che non presentano indicazione a terapia con anticoagulanti orali (2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology).

BIBLIOGRAFIA

1. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan G-A, Dweck MR, Galbraith M, Gilard M, Hinterbuchner L, Jankowska EA, Jüni P, Kimura T, Kunadian V, Leosdottir M, Lorusso R, Pedretti RFE, Rigopoulos AG, Gimenez MR, Thiele H, Vranckx P, Wassmann S, Wenger NK, Ibanez B, ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2023; ehad191.
2. Case BC, Yerasi C, Wang Y, Forrestal BJ, Hahm J, Dolman S, Weintraub WS, Waksman R. Admissions rate and timing of revascularization in the United States in patients with non-ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2020;134:24–31
3. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, et al. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71–80.
4. Mehta SR, Cannon CP, Fox KAA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908–2917.
5. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JGP, et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2435–2445.
6. Fanning JP, Nyong J, Scott IA, Aroney CN, Walters DL. Routine invasive strategies versus selective invasive strategies for unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction in the stent era. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;2016:CD004815.
7. Elgendy IY, Mahmoud AN, Wen X, Bavry AA. Meta-analysis of randomized trials of long-term all-cause mortality in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome managed with routine invasive versus selective invasive strategies. *Am J Cardiol* 2017;119:560–564.
8. Navarese EP, Gurbel PA, Andreotti F, Tantry U, Jeong Y-H, Kozinski M, et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158:261–270.
9. Jobs A, Mehta SR, Montalescot G, Vicaut E, van't Hof AWJ, Badings EA, et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2017;390:737–746.
10. Kite TA, Kurmani SA, Bountziouka V, Cooper NJ, Lock ST, Gale CP, et al. Timing of invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2022;43:3148–3161.
11. Eggers KM, James SK, Jernberg T, Lindahl B. Timing of coronary angiography in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: long-term clinical outcomes from the nationwide SWEDEHEART registry. *EuroIntervention* 2022;18:582–589.
12. Case BC, Weintraub WS. Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: When Is Rapid Revascularization Critical? *J Am Heart Assoc.* 2021 Oct 5;10(19):e023645.
13. Urban P, Mehran R, Colleran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J* 2019;40:2632–2653.

14. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361: 1045–1057. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0904327>
15. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706482>
16. Schüpke S, Neumann FJ, Menichelli M, Mayer K, Bernlochner I, Wöhrle J, et al. Ticagrelor or prasugrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2019;381:1524–1534.
17. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, Bertrand ME, Lewis BS, Natarajan MK, Malmberg K, Rupprecht H, Zhao F, Chrolavicius S, Copland I, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet*. 2001 Aug 18;358(9281):527-33.
18. Montalescot G, Collet JP, Ecollan P, Bolognese L, Ten Berg J, Dudek D, Hamm C, Widimsky P, Tanguay JF, Goldstein P, Brown E, Miller DL, LeNarz L, Vicaut E; ACCOAST Investigators. Effect of prasugrel pre-treatment strategy in patients undergoing percutaneous coronary intervention for NSTEMI: the ACCOAST-PCI study. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):2563-2571.
19. Tarantini G, Mojoli M, Varbella F, Caporale R, Rigattieri S, Andò G, Cirillo P, Pierini S, Santarelli A, Sganzerla P, Cacciavillani L, Babuin L, De Cesare N, Limbruno U, Massoni A, Rognoni A, Pavan D, Belloni F, Cernetti C, Favero L, Saia F, Fovino LN, Masiero G, Roncon L, Gasparetto V, Ferlini M, Ronco F, Rossini R, Canova P, Trabattoni D, Russo A, Guiducci V, Penzo C, Tarantino F, Mauro C, Corrada E, Esposito G, Marchese A, Berti S, Martinato M, Azzolina D, Gregori D, Angiolillo DJ, Musumeci G; DUBIUS Investigators; Italian Society of Interventional Cardiology. Timing of Oral P2Y12 Inhibitor Administration in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 24;76(21):2450-2459.
20. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, Dendale P, Dorobantu M, Edvardsen T, Folliguet T, Gale CP, Gilard M, Jobs A, Jüni P, Lambrinou E, Lewis BS, Mehilli J, Meliga E, Merkely B, Mueller C, Roffi M, Rutten FH, Sibbing D, Siontis GCM; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.
21. Silvain J, Beygui F, Barthélémy O, Pollack C, Cohen M, Zeymer U, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin during percutaneous coronary intervention: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e553.
22. The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464–1476

STEMI DA DISSEZIONE CORONARICA SPONTANEA: COME RICONOSCERLO, COSA FARE.

Fortunato Scotto di Uccio,

Cardiologia UTIC – Emodinamica Ospedale del Mare ASL NA1

La definizione di dissezione coronarica spontanea è necessaria per escludere le forme iatrogene, ovvero che si verificano in corso di coronarografia e/o di angioplastica coronarica (provocate dall'effetto traumatico dei materiali sulle coronarie), che in genere vengono prontamente riscontrate e trattate in tale sede. Il sesso femminile è interessato nell'80% dei casi. L'età media per le donne è di 38 anni, per gli uomini di 46 anni. Si stima che l'1-4% delle sindromi coronariche acute sia dovuto a una dissezione coronarica. In genere sono colpiti soggetti senza fattori di rischio cardiologici. Il meccanismo che comporta la dissezione coronarica è la rottura delle pareti di un'arteria coronarica. Queste sono costituite da 3 strati, dette tonache, che si chiamano intima, media ed avventizia, andando dall'interno all'esterno. La dissezione coronarica è caratterizzata da una lacerazione dello strato più interno, ovvero l'intima, che comporta uno slaminamento del vaso. Il sangue potrà quindi andare all'interno di queste lamine e scorrere all'interno della tonaca media creando quello che è definito in termini tecnici falso lume. Fattori associati a un aumentato rischio di dissezione coronarica sono fasi di disregolazione ormonale (ad esempio in menopausa, nel post-partum o nell'ultimo trimestre di gravidanza), picchi ipertensivi e la presenza di familiarità per eventi simili. La formazione del falso lume può determinare un'ostruzione al flusso più o meno severa causando quindi lo sviluppo di un infarto miocardico più o meno grave in relazione, oltre che al grado di ostruzione, al tipo di vaso interessato e alla localizzazione nell'ambito di quest'ultimo. La sintomatologia del dolore toracico da dissezione coronarica non è differente da quella del tipico infarto miocardico acuto, quindi dolore toracico acuto, di significativa intensità, oppressivo, in sede retrosternale, al giugulo e/o alla bocca dello stomaco con irradiazione al braccio sinistro o ad entrambe le braccia. Nel caso di dissezioni dell'arteria coronaria destra può essere presente nausea, pressione arteriosa bassa e vomito. Raramente possono verificarsi quadri di particolare compromissione emodinamica, con quadri di shock o persino esordio con arresto cardiaco in relazione generalmente al coinvolgimento di coronarie di particolare rilevanza (ad esempio il tronco comune o l'origine dell'arteria coronaria destra). Come ogni infarto sono possibili complicanze aritmiche anche fatali. L'iter diagnostico è quello tipico del paziente con sospetto infarto miocardico. La maggior parte dei pazienti con dissezione coronarica presenta all'esordio alterazioni dell'ECG (sopraslivellamento del tratto ST in più derivazioni, sottoslivellamento del tratto ST diffuso etc) tali da determinare l'esecuzione di una coronarografia urgente. Sono anche possibili casi più sfumati, con episodi di dolore di breve durata e a pronta remissione, tuttavia in genere anche in questi casi sono presenti alterazioni abbastanza conclamate dell'ecocardiogramma (alterazioni nella cinetica delle pareti del ventricolo sinistro), degli esami di laboratorio (incremento dei valori ematici dei markers cardiaci quali troponina T o I e CK-MB) e dello stesso elettrocardiogramma. Trattandosi di pazienti giovani, a volte si può essere un po' restii ad eseguire l'esame coronarografico, che è tuttavia necessario per escludere ad esempio una miocardite, una sindrome di Tako-Tsubo o altre patologie coronariche. Generalmente la dissezione coronarica presenta un aspetto abbastanza peculiare all'angiografia (immagine cosiddetta "a doppio binario" per opacizzazione del falso lume, oppure evidenza di improvvisa riduzione del calibro della coronaria per una porzione abbastanza estesa con "riallargamento" del vaso più distalmente). In alcuni casi può essere utile l'imaging intracoronarico, con metodiche quali IVUS e/o OCT, per una Il trattamento della dissezione coronarica è generalmente conservativo: questa, infatti tende nella gran parte dei casi ad una ricanalizzazione spontanea completa nel giro di alcuni giorni-settimane dall'evento. Per questo motivo in genere quando il flusso distale è conservato (in termini tecnici, è presente un flusso TIMI 2-3) si tende a lasciare la coronaria così come la si trova. Soltanto

nei casi in cui una coronaria risulti ostruita dal falso lume (con flusso TIMI 0-1) si cerca di riaprirlo mediante angioplastica ed eventuale impianto di stent. Si tratta tuttavia di procedure abbastanza complesse anche per operatori con buona esperienza per la difficoltà di posizionare il filo guida (su cui viaggiano i palloni e gli stent) nel vero lume e non nel falso lume. Andare a pallonare o a stentare il falso lume (ma anche lo stesso passaggio con il filo guida) può infatti causare l'occlusione irreversibile della coronaria o nei casi peggiori la rottura completa di questa con conseguente perforazione, occorre pertanto estrema prudenza. Le dissezioni del tronco comune, fortunatamente abbastanza rare, si presentano in genere con quadri di shock cardiogeno che richiede necessariamente un intervento, e restano gravate da un elevato tasso di mortalità. Peraltro, quando è coinvolto l'ostio di una coronaria (tronco comune o arteria coronaria destra) è buona norma escludere il coinvolgimento dell'aorta ascendente mediante angio-TAC. Il trattamento farmacologico di tali pazienti è controverso per assenza di studi clinici in merito, è generalmente consigliato migliore valutazione di forme minori o con diagnosi non chiara, va tuttavia considerato anche il rischio insito nel posizionare fili guida e sonde in una coronaria che presenta un falso lume. l'utilizzo della doppia terapia antiaggregante (con Cardioaspirina ed un inibitore del recettore P2Y12 quale il Ticagrelor (Brilique), il Clopidogrel (Plavix) e il Prasugrel (Efient), con le stesse tempistiche dei pazienti con infarto "tradizionale". Vanno aggiunti farmaci per il controllo pressorio quali ACE-inibitori, sartani, beta-bloccanti e calcio-antagonisti. E' controverso l'uso delle statine. La prognosi è generalmente favorevole, per la citata tendenza della dissezione coronarica alla guarigione spontanea. Tuttavia, la durata dell'occlusione del flusso ed il tipo di vaso coinvolto determinano l'eventuale comparsa di un infarto miocardico più o meno esteso; mentre la coronaria guarisce, recuperando il suo aspetto normale, il tessuto muscolare cardiaco non è purtroppo in grado di rigenerarsi e pertanto l'infarto purtroppo resta. La prognosi è peggiore nelle forme complicate da esteso infarto anteriore o da quelle con interessamento del tronco comune e/o dell'aorta ascendente. Vi è una certa quota di recidiva di dissezione coronarica in chi ha già presentato un evento. Pur non esistendo dati certi (si tratta di una patologia relativamente rara e in alcuni aspetti poco conosciuta), è presumibile che l'utilizzo dei beta-bloccanti e più in generale un adeguato controllo dei valori pressori nel tempo possa ridurre l'incidenza di recidive.

MINOCA: DALLA DIAGNOSI ALLE INDICAZIONI PER IL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO

Luca Esposito, Francesco Leuzzi, Cesare Baldi

Unità di Cardiologia Interventistica, Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare,
A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

Introduzione

Il termine “MINOCA” (“myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries”) è stato introdotto per la prima volta nel 2013 dal cardiologo australiano John Beltrame per indicare l'insieme delle cause di infarto miocardico acuto (IMA) non caratterizzate dalla presenza di malattia aterosclerotica coronarica (CAD) ostruttiva a carico dei vasi epicardici. (1) Nonostante fosse noto da tempo che l'IMA potesse verificarsi anche in assenza di CAD ostruttiva, l'attenzione e l'interesse verso tale argomento sono progressivamente aumentati nel corso degli ultimi decenni con l'impiego routinario dell'angiografia coronarica nell'iter diagnostico di questi pazienti. (2) Inoltre, l'introduzione negli ultimi anni di biomarcatori di necrosi miocardica ad alta sensibilità ha permesso di identificare la diagnosi di MINOCA in una percentuale non marginale di pazienti con IMA, variabile dal 5 al 20% a seconda delle diverse casistiche. (3)

Definizione, epidemiologia e prognosi

Secondo la Quarta Definizione Universale, l'IMA è definito da un aumento dei valori delle troponine al di sopra del 99° percentile del valore di riferimento, in presenza di segni clinici, ECG, o strumentali di ischemia miocardica; per poter soddisfare la definizione di MINOCA, è necessario documentare all'angiografia coronarica l'assenza di stenosi $\geq 50\%$ a carico dei vasi epicardici. (4) Tale definizione è stata un'evoluzione della precedente, formulata nel 2017 dal position paper della European Society of Cardiology, con l'obiettivo di distinguere il MINOCA da altre cause di danno miocardico non ischemico, come la miocardite o la sindrome takotsubo (TTS). (5)

Il termine MINOCA raggruppa una grande variabilità di meccanismi fisiopatologici e clinici eterogenei tra di loro, la cui identificazione specifica condiziona l'iter terapeutico. Il MINOCA viene dunque considerato come una “working diagnosis”, che identifica la tappa iniziale di un percorso diagnostico dinamico, finalizzato ad individuare la specifica eziologia sottostante.

Nonostante in passato il MINOCA fosse considerato una condizione relativamente rara e con prognosi “benigna” rispetto all'IMA con CAD ostruttiva (IMA-CAD), negli ultimi anni, tramite la maggiore conoscenza dell'argomento dal punto di vista scientifico e clinico, il reale impatto epidemiologico e prognostico di questa condizione è stato rivalutato.

In un recente studio su 2690 pazienti di giovane età (compresa tra 18 e 55 anni) con quadro clinico di IMA, la diagnosi di MINOCA è stata riportata nell'11% dei casi. (6) Rispetto ai pazienti con IMA-CAD, i pazienti con MINOCA presentano un profilo epidemiologico peculiare: sono abitualmente più giovani, più frequentemente di sesso femminile, con minor numero di fattori di rischio cardiovascolare e di comorbidità, ad eccezione dell'ipertensione arteriosa che sembra essere ugualmente rappresentata nei due gruppi. (3) Numerosi studi clinici hanno dimostrato come la

pronogosi dei pazienti con MINOCA non sia del tutto “benigna”. (7, 8) In un’analisi dal registro svedese SWEDHEART, l’incidenza di re-infarto, di ictus o di ri-ospedalizzazione per scompenso cardiaco era rispettivamente del 7.1%, 4.3% e 6.4% ad un follow-up medio di 4 anni, con un tasso di mortalità del 13.4%. (9) Alla luce della significativa incidenza di eventi avversi al follow-up, un adeguato inquadramento diagnostico risulta fondamentale per identificare il preciso meccanismo fisiopatologico del MINOCA e per orientare un corretto management terapeutico.

Diagnosi differenziale: MINOCA vs danno miocardico non ischemico

Nonostante lo scopo della Quarta Definizione Universale sia stato quello di distinguere il MINOCA dalle altre cause di danno miocardico non ischemico, tale distinzione non è sempre netta nella pratica clinica quotidiana. I “mimickers” che più frequentemente vanno in diagnosi differenziale con i MINOCA sono la miocardite e la TTS.

Nonostante la TTS abbia spesso una presentazione clinica simile all’IMA, viene distinta dalle cause ischemiche di danno miocardico sulla base di peculiarità fisiopatologiche, ECG, ecocardiografiche e cliniche. (10) Uno dei criteri diagnostici fondamentali per la TTS è la presenza di anomalie transitorie della cinetica segmentaria del ventricolo sinistro, che potrebbero farla rientrare inizialmente nella “working diagnosis” di MINOCA. Tuttavia, i casi di TTS possono essere identificati mediante una più approfondita valutazione clinica (trigger fisico/emotivo), ECG ed angiografica, con la ventricolografia, un’indagine fortemente suggerita in questo setting di pazienti. Nei casi meno chiari, come per le forme atipiche di TTS o per le miocarditi, la risonanza magnetica (RM) cardiaca con la valutazione del late gadolinium enhancement (LGE) andrebbe effettuata di routine per chiarire la diagnosi. (11) La valutazione del LGE permette di identificare la localizzazione e le dimensioni dell’area infartuale nei pazienti con MINOCA, consentendo la diagnosi differenziale con patologie caratterizzate da aree di fibrosi miocardica non ischemica (es. miocarditi, cardiomiopatie). (4) Tuttavia, in una quota non marginale di pazienti con diagnosi di MINOCA non è possibile identificare aree di fibrosi. (12) Pertanto, l’assenza di necrosi miocardica alla RM non deve essere considerato un criterio in grado di escludere a priori la diagnosi di MINOCA.

Identificazione del meccanismo fisiopatologico

I meccanismi fisiopatologici alla base dei MINOCA sono eterogenei e solo parzialmente conosciuti. Numerosi possibili meccanismi sono stati proposti e, nonostante non siano mutuamente esclusivi tra di loro, è possibile suddividerli nelle seguenti categorie: patologia a carico dei vasi coronarici epicardici; patologia del microcircolo coronarico; alterazioni dell’equilibrio tra domanda ed apporto di ossigeno miocardico; meccanismi sconosciuti.

➤ Patologia a carico dei vasi coronarici epicardici

Questa categoria racchiude diversi possibili scenari, tra cui la rottura o erosione di placche aterosclerotiche non significative, il vasospasmo coronarico, la trombosi in situ e la dissezione coronarica spontanea (SCAD).

La rottura o l’erosione di placche angiograficamente non significative ed il conseguente sviluppo di formazione trombotiche, sono delle cause frequenti di MINOCA. (3) Tuttavia, l’attivazione dei meccanismi di trombolisi endogena e/o l’effetto delle terapie antitrombotiche somministrate al

momento della presentazione clinica determinano abitualmente una riduzione sostanziale del carico trombotico in pazienti con MINOCA. Per tali motivi, queste diagnosi possono sfuggire alla valutazione angiografica. (13) Nel sospetto di una rottura o erosione di placca, la tomografia a coerenza ottica (OCT), con la sua elevata risoluzione spaziale, rappresenta la metodica diagnostica di scelta. (14)

La SCAD è una causa non infrequente di sindrome coronarica acuta (SCA), soprattutto nel sesso femminile ed in assenza di una significativa CAD concomitante.(15) Solitamente la SCAD si associa ad una riduzione $\geq 50\%$ a livello di un vaso epicardico e per tale motivo non è una causa frequente di MINOCA. (5) Talvolta, tuttavia, nelle fasi precedenti all'angiografia coronarica può essersi verificata spontaneamente una parziale o totale decompressione del vero lume, configurando dunque un quadro di MINOCA. In questi casi, la diagnosi angiografica può non essere sempre immediata. Nei casi dubbi, l'imaging intracoronarico con ecografia intravascolare (IVUS) o OCT può permettere una diagnosi definitiva. Mentre l'OCT ha il vantaggio di una maggiore risoluzione spaziale rispetto all'IVUS, viceversa l'IVUS presenta un maggiore potere di penetrazione e, in caso di SCAD, potrebbe rappresentare una scelta più sicura, non richiedendo l'iniezione di mezzo di contrasto durante l'acquisizione delle immagini, evitando dunque l'eventuale rischio di propagazione dell'ematoma intramurale. Tuttavia, alla luce del rischio non trascurabile di complicanze procedurali legate all'utilizzo di device intravascolari nei pazienti con SCAD, i benefici delle tecniche di imaging intracoronarico devono essere attentamente esaminati.

All'interno di questa categoria rientra anche lo spasmo coronarico, che in alcuni casi può causare un'ischemia persistente tale da giustificare un MINOCA. La conferma diagnostica avviene tramite l'esecuzione del test di vasoreattività con acetilcolina, che tuttavia è ancora scarsamente utilizzato nella pratica clinica.

➤ **Patologia del microcircolo coronarico**

L'inclusione dei disturbi del microcircolo all'interno dei MINOCA è stato argomento di discussione, poichè questi pazienti presentano perlopiù un quadro di malattia stabile con angina da sforzo e/o evidenza di ischemia inducibile. (16) Tuttavia è stato dimostrato che la disfunzione del microcircolo è una possibile causa di MINOCA e che, in particolare il fenotipo caratterizzato da vasospasmo del microcircolo, può rappresentare fino al 20% di tutti i casi di MINOCA. (5) La diagnosi specifica viene effettuata tramite la valutazione funzionale invasiva o non invasiva del microcircolo coronarico.

➤ **Alterazioni del bilancio tra domanda ed apporto di ossigeno miocardico**

In questa categoria rientrano le cause di IMA di tipo 2, il cui riconoscimento può essere complesso. Questi meccanismi possono svilupparsi sia in presenza che in assenza di concomitante CAD, e possono avere un carattere dinamico. All'interno di questa categoria rientrano le cause più frequenti di squilibrio acuto tra domanda ed apporto di ossigeno miocardico, come le bradi- e tachiaritmie. Tuttavia, queste condizioni rientrano nel quadro dei MINOCA solo se soddisfano i criteri diagnostici della Quarta Definizione Universale. (4)

➤ **Meccanismi sconosciuti**

In una percentuale compresa tra il 10 ed il 20% di pazienti con MINOCA, il meccanismo specifico non può essere identificato, nonostante l'utilizzo di metodiche diagnostiche avanzate. (3) Probabilmente ci sono ancora meccanismi fisiopatologici scarsamente conosciuti e l'obiettivo della ricerca clinica nei prossimi anni sarà quello di colmare questo "gap".

Algoritmo diagnostico: approccio "step-by-step"

A causa delle eterogeneità clinica e fisiopatologica dei MINOCA, l'algoritmo diagnostico attualmente raccomandato prevede un approccio "step-by-step". (11)

Lo step 1 ha lo scopo di identificare i criteri diagnostici di IMA, per arrivare alla "working diagnosis" iniziale di MINOCA. L'angiografia coronarica, permettendo di valutare il grado e la severità della concomitante CAD, rappresenta l'esame cardine. Tuttavia, la presenza di una CAD significativa non esclude a priori la diagnosi di MINOCA: l'eventuale discordanza tra il quadro anatomico della CAD e la presentazione clinica, ECG ed ecocardiografica, potrebbe identificare la presenza di una CAD "bystander".

Lo step 2 prevede l'eventuale esecuzione della ventricolografia, se indicata in base al quadro clinico, per la diagnosi differenziale con la TTS.

Lo step 3 è caratterizzato dalla rivalutazione critica dell'angiografia coronarica, finalizzata ad individuare una lesione a carico dei vasi epicardici, potenzialmente responsabile del quadro clinico (es. rottura o erosione di placca, SCAD) e meritevole di approfondimenti diagnostici invasivi mirati con imaging intracoronarico (step 4). Se invece l'angiografia pone il sospetto di un vasospasmo coronarico, si può passare allo step 5, che prevede l'esecuzione del test di vasoreattività con acetilcolina.

Nel caso in cui durante lo step 3 non sia stata identificata nessuna lesione sospetta all'angiografia, vi è indicazione a passare al secondo esame cardine dell'iter diagnostico, ovvero la RM cardiaca. La RM permette in buona parte dei casi di evidenziare quadri diagnostici per danno ischemico, TTS, miocardite, cardiomiopatie o altre diagnosi alternative, sulla base della presenza e distribuzione del LGE.

Tamis-Holland et al, nel documento di consenso dell'American Heart Association, propongono una sintesi dell'iter diagnostico da seguire nei pazienti con MINOCA (**Figura 1**). (11)

Indicazioni terapeutiche

Allo stato attuale, i dati in letteratura sulla terapia dei MINOCA sono limitati. Un chiaro fattore confondente è dettato dal fatto che il termine MINOCA non configura una diagnosi specifica, bensì un insieme eterogeneo di condizioni, in cui non è sempre possibile ottenere una diagnosi eziologica specifica nella pratica clinica. Inoltre, anche nel caso in cui venga dimostrato il meccanismo sottostante, non sempre sussistono evidenze solide a favore di specifiche strategie terapeutiche.

La terapia antiaggregante con aspirina è raccomandata nell'ambito della prevenzione secondaria in pazienti con MINOCA. (11) Le evidenze sulla doppia terapia antiaggregante (DAPT) sono invece controverse e non è stato al momento evidenziato un beneficio prognostico in studi osservazionali. (9, 17, 18) Viceversa, l'uso delle statine è stato associato ad un minore rischio di eventi avversi cardiovascolari e mortalità; risultati positivi sono stati mostrati anche per ACE-inibitori e sartani. (9,

17, 18) Dato che questi pazienti presentano frequentemente episodi anginosi a distanza dall'evento acuto, spesso è necessaria un'adeguata terapia farmacologica anti-ischemica. Se il vasospasmo è stato individuato come il meccanismo responsabile del MINOCA, la terapia con calcio-antagonisti è di prima scelta.

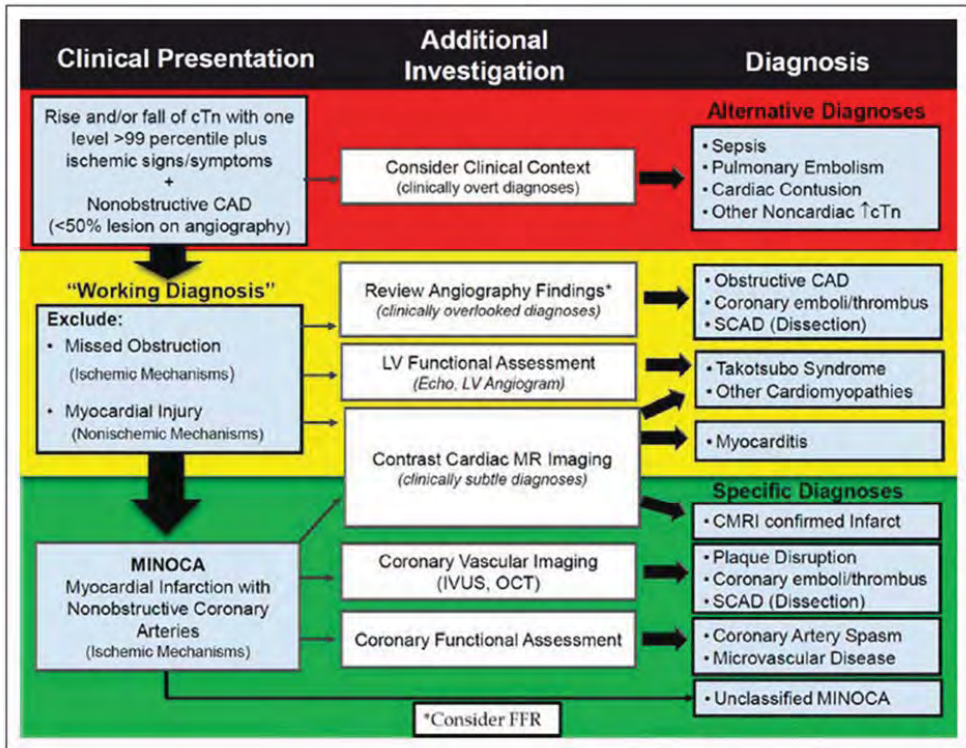
I dati riguardo la strategia invasiva in pazienti con MINOCA sono particolarmente scarsi. Non vi sono al momento evidenze solide per raccomandare o meno il trattamento con angioplastica coronarica (PCI) per lesioni "culprit" da ulcerazione o erosione di placca, in assenza di una stenosi angiograficamente significativa. I risultati dello studio EROSION hanno dimostrato che la sola DAPT, senza PCI, era una strategia terapeutica ragionevole nei pazienti con erosione di placca, riportando un tasso di rivascularizzazione ad un anno del 5.7%. Tuttavia, questi risultati andranno confermati in trial randomizzati di maggiori dimensioni. (19)

Un capitolo a parte è rappresentato dalle indicazioni alla rivascularizzazione in pazienti con SCAD. Alla luce delle attuali evidenze, le linee guida della European Society of Cardiology raccomandano una strategia conservativa nella maggior parte di questi pazienti, e di procedere a PCI solo nel caso in cui dovessero sussistere criteri di alto rischio come segni di ischemia persistente, una vasta area di miocardio a rischio ed una compromissione del flusso coronarico epicardico. (20)

Conclusioni

Il termine MINOCA identifica un gruppo eterogeneo di condizioni cliniche, ed va considerato come una diagnosi "dinamica", in cui la presenza dei criteri di IMA e l'assenza di una CAD significativa all'angiografia coronarica rappresentano gli step iniziali del percorso diagnostico. Sono generalmente necessari ulteriori esami avanzati, come l'imaging intracoronarico, test di vasoreattività ed RM cardiaca, per chiarirne i meccanismi fisiopatologici e definire la strategia terapeutica più adatta al singolo paziente.

Figura 1. Algoritmo diagnostico proposto dall'American Heart Association per i pazienti con MINOCA.



BIBLIOGRAFIA

1. Beltrame JF. Assessing patients with myocardial infarction and nonobstructed coronary arteries (MINOCA). *Journal of internal medicine*. 2013;273(2):182-5.
2. Savran SV, Bryson AL, Welch TG, Zaret BL, McGowan RL, Flamm MD, Jr. Clinical correlates of coronary cineangiography in young males with myocardial infarction. *American heart journal*. 1976;91(5):551-5.
3. Lindahl B, Baron T, Albertucci M, Prati F. Myocardial infarction with non-obstructive coronary artery disease. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2021;17(11):e875-e87.
4. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e51.
5. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, Niessner A, Rosano G, Caforio AL, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *European heart journal*. 2017;38(3):143-53.
6. Safdar B, Spatz ES, Dreyer RP, Beltrame JF, Lichtman JH, Spertus JA, et al. Presentation, Clinical Profile, and Prognosis of Young Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries (MINOCA): Results From the VIRGO Study. *Journal of the American Heart Association*. 2018;7(13).
7. Pasupathy S, Lindahl B, Litwin P, Tavella R, Williams MJA, Air T, et al. Survival in Patients With Suspected Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries: A Comprehensive Systematic Review and Meta-Analysis From the MINOCA Global Collaboration. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2021;14(11):e007880.
8. Pelliccia F, Pasceri V, Niccoli G, Tanzilli G, Speciale G, Gaudio C, et al. Predictors of Mortality in Myocardial Infarction and Nonobstructed Coronary Arteries: A Systematic Review and Meta-Regression. *The American journal of medicine*. 2020;133(1):73-83.e4.
9. Lindahl B, Baron T, Erlinge D, Hadziosmanovic N, Nordenskjöld A, Gard A, et al. Medical Therapy for Secondary Prevention and Long-Term Outcome in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2017;135(16):1481-9.
10. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J, Napp LC, Bataiosu DR, Jaguszewski M, et al. Clinical Features and Outcomes of Takotsubo (Stress) Cardiomyopathy. *The New England journal of medicine*. 2015;373(10):929-38.
11. Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, Agewall S, Brilakis ES, Brown TM, et al. Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(18):e891-e908.
12. Gerbaud E, Arabucki F, Nivet H, Barbey C, Cetran L, Chassaing S, et al. OCT and CMR for the Diagnosis of Patients Presenting With MINOCA and Suspected Epicardial Causes. *JACC Cardiovascular imaging*. 2020;13(12):2619-31.
13. Singh T, Chapman AR, Dweck MR, Mills NL, Newby DE. MINOCA: a heterogenous group of conditions associated with myocardial damage. *Heart (British Cardiac Society)*. 2021;107(18):1458-64.
14. Johnson TW, Räber L, di Mario C, Bourantas C, Jia H, Mattesini A, et al. Clinical use of intracoronary imaging. Part 2: acute coronary syndromes, ambiguous coronary angiography findings, and guiding interventional decision-making: an expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *European heart journal*. 2019;40(31):2566-84.

15. Hayes SN, Tweet MS, Adlam D, Kim ESH, Gulati R, Price JE, et al. Spontaneous Coronary Artery Dissection: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;76(8):961-84.
16. Samuels BA, Shah SM, Widmer RJ, Kobayashi Y, Miner SES, Taqueti VR, et al. Comprehensive Management of ANOCA, Part 1-Definition, Patient Population, and Diagnosis: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2023;82(12):1245-63.
17. Ciliberti G, Verdoia M, Merlo M, Zilio F, Vatrano M, Bianco F, et al. Pharmacological therapy for the prevention of cardiovascular events in patients with myocardial infarction with non-obstructed coronary arteries (MINOCA): Insights from a multicentre national registry. *International journal of cardiology*. 2021;327:9-14.
18. Abdu FA, Liu L, Mohammed AQ, Xu B, Yin G, Xu S, et al. Effect of Secondary Prevention Medication on the Prognosis in Patients With Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Artery Disease. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2020;76(6):678-83.
19. Xing L, Yamamoto E, Sugiyama T, Jia H, Ma L, Hu S, et al. EROSION Study (Effective Anti-Thrombotic Therapy Without Stenting: Intravascular Optical Coherence Tomography-Based Management in Plaque Erosion): A 1-Year Follow-Up Report. *Circulation Cardiovascular interventions*. 2017;10(12).
20. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2023.

RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA NEL PAZIENTE AFFETTO DA S.C.A. CON MALATTIA MULTIVASALE

Dr Francesco Vigorito

UO Cardiologia Interventistica AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

In circa la metà dei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) è presente una malattia coronarica multivasale. La presenza di una o più stenosi non responsabili dell'evento acuto (lesione non Culprit) si associa ad una prognosi peggiore con una maggiore mortalità cardiovascolare (1).

Sebbene sia ormai chiaro che la rivascolarizzazione completa nel paziente con STEMI e malattia multivasale migliora la prognosi in termini di mortalità, alcuni aspetti sono ancora oggetto di dibattito: Quando rivascolarizzare le lesioni non Culprit, Come quantificare la severità di lesioni non Culprit ai limiti della significatività angiografica e come comportarsi nei pazienti con NSTEMI. Va inoltre considerato il quadro clinico/emodinamico del paziente e l'eventuale presenza di Shock Cardiogeno

Rivascolarizzazione completa nel paziente con STEMI

E' noto il ruolo dell'infiammazione vascolare nella genesi delle sindromi coronariche acute. Diversi studi di imaging intracoronarico hanno dimostrato in pazienti con STEMI la presenza di uno stato infiammatorio coinvolgente gran parte dell'albero coronarico con la presenza di più placche con caratteristiche di vulnerabilità (2).

Nel citatissimo studio PROSPECT circa la metà delle recidive ischemiche erano legate a lesioni non culprit con alcune caratteristiche che ne definivano l'instabilità quali il cappuccio fibroso sottile e l'elevato carico di placca (3). Da qui il razionale fisiopatologico di rivascolarizzare in maniera completa un paziente con STEMI, evitando che placche instabili possano innescare nuove recidive.

Diversi Trial hanno affrontato l'argomento, tra questi, quello che merita sicuramente un cenno è lo studio COMPLETE che ha arruolato circa 4000 pazienti con STEMI e malattia multivasale (4). Dopo aver effettuato una PCI efficace della lesione culprit il paziente, con almeno un'altra stenosi angiograficamente maggiore del 70% o con una stenosi tra il 50 e il 70% e un FFR < 0,80, veniva randomizzato alla rivascolarizzazione completa o a terapia medica. Lo studio prevedeva che la rivascolarizzazione completa potesse essere effettuata durante la procedura indice (PTCA Immediata) o successivamente (PTCA stadiata) in un tempo non superiore ai 45 giorni, lasciando la scelta agli operatori. A tre anni l'outcome composito di mortalità cardiovascolare e infarto si verificava nel 7,8% dei pazienti con rivascolarizzazione completa e nel 10,5% dei pazienti con rivascolarizzazione della sola lesione Culprit (HR: 0.74; 95% CI: 0.60–0.91).

In una metanalisi di 10 trial randomizzati, tra cui anche il COMPLETE, con oltre 7000 pazienti coinvolti, la rivascolarizzazione completa nel paziente con STEMI riduceva in maniera significativa la mortalità rispetto alla rivascolarizzazione della sola lesione culprit (5).

Questo dato è stato recepito dalle linee guida europee del 2023 sul trattamento delle SCA che raccomandano la rivascolarizzazione completa nel paziente con STEMI in ***Classe I con Livello di evidenza A.***

Quando effettuare la rivascolarizzazione delle lesioni non culprit

Nella scelta del timing per la rivascolarizzazione delle lesioni non culprit vanno considerati diversi aspetti tra questi l'anatomia coronarica e le condizioni cliniche del paziente.

Le possibili alternative prevedono la rivascolarizzazione completa "immediata" durante l'angioplastica primaria, oppure stadiata durante il ricovero prima della dimissione o in un ricovero successivo.

Tra i possibili vantaggi di una strategia di PTCA completa "immediata" vi sono: la riduzione del numero dei cateterismi, il beneficio psicologico per il paziente che risolve tutto in una sola procedura, tempi di degenza più brevi, il potenziale trattamento di placche instabili.

Tra i possibili svantaggi: lo stato protrombotico e infiammatorio della fase acuta che può complicare il trattamento delle lesioni non culprit, la maggiore durata della procedura con rischio di insufficienza renale da mdc, il rischio di sovrastimare le lesioni non culprit per una vasocostrizione coronarica diffusa tipica della fase acuta.

Il primo trial randomizzato che ha confrontato le due strategie è lo studio BIOVASC recentemente pubblicato su Lancet (6). Nello studio sono stati randomizzati 1525 pazienti con SCA (circa il 40% con STEMI) ad una PCI completa immediata o stadiata, quest'ultima veniva effettuata a discrezione degli operatori o durante il ricovero indice o entro 6 settimane. Il gruppo trattato con PCI stadiata ha avuto un significativo incremento di infarti miocardici o necessità di rivascolarizzazioni non programmate principalmente legati ad eventi che si sono verificati tra la procedura indice e la procedura stadiata. I principali limiti dello studio sono legati alla variabilità del tempo tra procedura indice e procedura stadiata, allo scarso impiego di tecniche di imaging intracoronarico e all'aver coinvolto pazienti con NSTEMI e STEMI. Inoltre, come spesso accade nei trial, pazienti con anatomie coronariche complesse e pazienti con grosse comorbidità sono stati esclusi.

Le linee guida ESC 2023 sul trattamento delle SCA non si esprimono sul tempo e raccomandano una rivascolarizzazione completa da effettuare o immediatamente o entro un periodo di massimo 45 giorni dalla procedura indice (dato derivato dallo studio COMPLETE).

Si potrebbe concludere che in presenza di stenosi non culprit complesse (biforcazioni, lesioni calcifiche, CTO, etc), in pazienti con comorbidità (IRC, elevata fragilità, etc) o in pazienti instabili sarebbe da preferire una PCI stadiata. Negli altri casi si può considerare una PCI completa Immediata.

Come valutare la severità delle lesioni non culprit

L'impiego di test funzionali invasivi, quali la FFR, permette il trattamento delle sole lesioni funzionalmente critiche con vantaggi in termini di riduzione di MACE rispetto al trattamento delle lesioni guidato dalla sola severità angiografica.

Questa strategia non sembra essere efficace nella valutazione delle lesioni non Culprit in corso di STEMI (7). La spiegazione potrebbe essere ricercata nelle modifiche fisiopatologiche del circolo coronarico che si verificano nella fase acuta dello STEMI e perdurano nei giorni successivi. Durante uno STEMI si osserva una ipercinesia compensatoria dei segmenti miocardici non interessati dall'infarto con conseguente incremento del flusso coronarico basale. A questo si associa una ridotta risposta del microcircolo a stimoli iperemici, come quello dell'adenosina, dovuto a diversi fattori tra questi l'aumento degli stimoli vasocostrittori per l'incremento della catecolamine circolanti e l'aumento della pressione endocardica che comprime il microcircolo. L'alterazione del flusso basale e del flusso dopo stimolo iperemico riduce l'affidabilità dei test funzionali quali la FFR e la iFFR.

Nello studio FLOWER-MI sono stati randomizzati 1172 pazienti con STEMI e malattia multivasale ad un rivascolarizzazione completa guidata dall'angiografia o dalla FFR (8). Ad un anno la FFR non riduceva il rischio di morte, IMA e rivascolarizzazioni urgenti. Una metanalisi di 10 trial randomizzati e più di 3000 pazienti ha confrontato la rivascolarizzazione della sola culprit vs la rivascolarizzazione completa guidata dell'angiografia o guidata dalla FFR (9). La rivascolarizzazione completa determinava una riduzione della morte cardiovascolare e dell'incidenza di infarto soltanto quando era guidata dalla severità angiografica e non da quella funzionale. Per tale motivo le linee guida ESC 2023 sul trattamento delle SCA sconsigliano l'utilizzo dei test funzionali nella valutazione delle lesioni non culprit in corso di STEMI, **Classe III Livello di Evidenza C**.

Rivascolarizzazione in pazienti con NSTEMI

A differenza di quanto visto per i pazienti con STEMI nei pazienti con NSTEMI mancano dati scientifici a supporto di una strategia di rivascolarizzazione completa immediata o stadiata rispetto al trattamento della sola lesione Culprit. Allo stato attuale non esistono trial randomizzati di confronto tra le due strategie. Studi osservazionali e meta-analisi di studi non randomizzati mostrano, come per lo STEMI, vantaggi in termini di mortalità e incidenza di MACE per una rivascolarizzazione completa rispetto al trattamento della sola lesione Culprit (1) Per quanto riguarda il timing della rivascolarizzazione completa, immediata vs stadiata, esistono alcuni registri con deboli evidenze a favore della strategia Immediata.

Le linee guida ESC 2023 sul trattamento delle SCA raccomandano in pazienti con NSTEMI e malattia multivasale la rivascolarizzazione completa preferibilmente durante la procedura indice **Classe IIa Livello di Evidenza C**

Pazienti in Shock Cardiogeno

Circa l'80% dei pazienti con SCA complicata da shock cardiogeno presenta alla coronarografia una malattia multivasale. Prima della pubblicazione del trial CULPRIT-SHOCK diversi registri avevano dimostrato un aumento della mortalità nei pazienti con shock cardiogeno trattati con una strategia di rivascolarizzazione completa immediata rispetto al trattamento della singola lesione culprit (1).

Lo CULPRIT-SHOCK ha confermato il dato con una riduzione dell'endpoint combinato di morte/Insufficienza renale severa con necessità di dialisi a 30 giorni, del trattamento della sola lesione Culprit rispetto alla rivascolarizzazione coronarica completa Immediata (10). In un'analisi post hoc la mortalità nel braccio del trattamento della sola lesione Culprit risultava ridotta a 30 giorni, ma ad un anno non vi erano differenze significative. I risultati dello CULPRIT-SHOCK possono essere spiegati da diversi fattori. Nel gruppo della rivascolarizzazione completa e immediata gli operatori hanno approcciato tutte le lesioni coronariche anche le occlusioni coronariche croniche con un significativo incremento del tempo procedurale e della quantità di mdc rispetto al gruppo PCI della sola lesione Culprit. Il sovraccarico volumetrico può peggiorare la funzione renale e del ventricolo sinistro, inoltre lo stato proinfiammatorio e protrombotico tipico del shock cardiogeno possono aumentare l'incidenza di complicanze nel trattamento delle lesioni non Culprit.

Attualmente le Linee guida ESC 2023 sul trattamento delle SCA raccomandano la rivascolarizzazione della sola lesione Culprit in pazienti con Shock cardiogeno in **Classe I Livello di Evidenza B**. In pazienti selezionati con stenosi coronariche in tratti prossimali o ischemia residua si

può considerare la rivascularizzazione in tempi successivi delle lesioni non Culprit, **Classe IIb Livello di Evidenza C**

Conclusioni

Nel paziente con STEMI e malattia multivasale è ormai chiaro che la rivascularizzare di tutte le lesioni Culprit e non Culprit migliora la prognosi in termini di mortalità e incidenza di MACE. La scelta tra una rivascularizzazione completa durante la procedura indice e una rivascularizzazione stadiata deve essere definita in ogni singolo paziente sulla base delle condizioni cliniche e sulla complessità dell'anatomia coronarica. Meno chiaro, per la mancanza di dati scientifici, è il trattamento dei pazienti con NSTEMI per i quali una strategia di rivascularizzazione completa immediata può essere un'opzione. Nei pazienti con shock cardiogeno e malattia multivasale le indicazioni nascono da un unico trial randomizzato. In attesa di nuove evidenze scientifiche si raccomanda l'angioplastica della sola lesione culprit.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. Published online August 25, 2023.
- 2) Nakajima A, Sugiyama T, Araki M, et al. Plaque rupture, compared with plaque erosion, is associated with a higher level of pancoronary inflammation. *J Am Coll Cardiol Img*. 2022;15: 828
- 3) Xie Y, Mintz GS, Yang J, et al. Clinical outcome of nonculprit plaque ruptures in patients with acute coronary syndrome in the PROSPECT study. *J Am Coll Cardiol Img*. 2014;7:397–405.
- 4) Mehta SR, Wood DA, Storey RF, et al. Complete revascularization with multivessel PCI for myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2019;381: 1411–1421.
- 5) Bainey KR, Engstrøm T, Smits PC, Gershlick AH, James SK, Storey RF, *et al*. Complete vs culprit-lesion-only revascularization for ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2020;5:881–888
- 6) Diletti R, den Dekker WK, Bennett J, et al. Immediate versus staged complete revascularization in patients presenting with acute coronary syndrome and multivessel coronary disease (BIOVASC): a prospective, open-label, non-inferiority, randomised trial. *Lancet*. 2023;401:1172–1182.
- 7) Denise Cristiana Faro, Claudio Laudani, Federica Giuseppa Agnello, Nicola Ammirabile, Davide Capodanno Complete Percutaneous Coronary Revascularization in Acute Coronary Syndromes With Multivessel Coronary Disease: A Systematic Review *J Am Coll Cardiol Intv* 2023; 16 2347

- 8) Puymirat E, Cayla G, Simon T, et al. Multivessel PCI guided by FFR or angiography for myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2021;385: 297–308.
- 9) David S Wald, Steven Hadyanto, Jonathan P Bestwick Should fractional flow reserve follow angiographic visual inspection to guide preventive percutaneous coronary intervention in ST-elevation myocardial infarction? *European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes*, Volume 6, Issue 3, July 2020, Pages 186–192
- 10) Khera R, Secemsky EA, Wang Y, et al. Revascularization practices and outcomes in patients with multivessel coronary artery disease who presented with acute myocardial infarction and cardiogenic shock in the US, 2009-2018. *JAMA Intern Med.* 2020;180:1317–1327.

CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA STRUTTURALE

- La chiusura del pof: a chi, quando e perché
- Trattamenti percutanei per insufficienza mitralica: evidenze e indicazioni
- Linee guida sulle valvulopatie: tutti concordi ?

LA CHIUSURA DEL PFO: A CHI, QUANDO E PERCHE'

Dr Gaetano Quaranta

Il Forame Ovale Pervio (PFO) è una soluzione di continuo del setto interatriale da mancata fusione del septum primum al septum secundum che costituisce una potenziale sede di shunt dx-sx; è presente nel 27% della popolazione normale ed è di dimensioni "significative" (0,6-1 cm) nel 6% dei soggetti

L'elevata prevalenza di PFO nella popolazione comporta una elevata la probabilità che esso sia un testimone innocente in qualsivoglia quadro clinico. I primi tre trial, (CLOSURE I, RESPECT e PC)3-5, pubblicati tra il 2012 e il 2013, sono risultati formalmente negativi non avendo raggiunto l'endpoint primario nell'analisi intention-to-treat.

Tra il 2017 e il 2018, sono stati pubblicati quasi contemporaneamente i tre studi randomizzati (CLOSE, REDUCE e DEFENSE-PFO)2-4 che, insieme ad un follow-up a lungo termine dello studio RESPECT 5 originariamente pubblicato nel 2013, hanno dimostrato che, nelle popolazioni studiate, il trattamento con chiusura percutanea associato a terapia medica era superiore alla sola terapia medica nella prevenzione secondaria dell'ictus criptogenetico.

Queste evidenze hanno consentito la conclusione di un lavoro iniziato nel 2015 in scala europea, sempre su proposta di SICI-GISE, con la quale la European Association of Percutaneous Coronary Interventions (EAPCI) con altre 8 società scientifiche europee hanno preso l'iniziativa di scrivere un documento ufficiale di posizione sulla gestione dei pazienti con tromboembolia del circolo di sinistra associata a PFO.

Diagnosi

Non esiste uno strumento "gold standard" nella diagnosi:

- l'Ecocardiogramma TransToracico con contrasto (c-TTE) è facilmente utilizzabile, economico e permette di identificare il PFO con una alta specificità;
- il Doppler TransCranico con contrasto (c-TCD) è da preferire come esame di primo livello per la sua più alta sensibilità (97%) e specificità (93%) e perché permette di verificare l'effetto della manovra di Valsalva;
- l'Ecocardiogramma TransEsofageo con contrasto (c-TEE) va utilizzato come metodica diagnostica di secondo livello, meno sensibile (89%) perché limitato dalla inaccuratezza del Valsalva, ma permette di identificare e valutare le caratteristiche anatomiche del PFO e del SIA, classificare il rischio di recidiva di stroke e fornire elementi indispensabili per la stratificazione del rischio operatorio.

Problemi da affrontare nella decisione terapeutica

Innanzitutto occorre valutare la probabilità che in un paziente con PFO ed evento «index» il PFO sia patogeneticamente correlato all'evento, quindi utilizzare modelli predittivi del rischio basati su:

a) Caratteristiche cliniche del paziente:

- età <55 aa (una metanalisi di studi osservazionali ha identificato una associazione maggiore tra stroke e PFO in questi pazienti) anche se una età maggiore o la presenza di altre comorbidità non escludono il coinvolgimento del PFO
- TVP o condizioni predisponenti (recente chirurgia maggiore, allettamento, lunga immobilità per viaggio in macchina/aereo)
- EP precedente o simultanea
- Sforzo pre-stroke
- OSAS

b) *“Imaging” della lesione ischemica*

- Infarti “corticali” sono considerati solitamente embolici, ma anche gli infarti “non corticali” possono avere una origine embolica

c) *Caratteristiche anatomico-funzionali del PFO*

- PFO ampio, lungo tunnel e shunt moderato-severo
- Aneurisma del SIA
- Valvola di Eustachio, rete di Chiari
- Shunt dx-sn di base

Indicazioni all'intervento di chiusura percutanea del PFO

- *Indicazione principe l'ictus o embolia sistemica mediata dal PFO*

Pazienti tra i 18 e i 65 aa, con documentato stroke, TIA, embolismo sistemico ed elevata probabilità che dia PFO-mediato (in base alle caratteristiche cliniche, anatomiche e diagnostiche)

Può essere considerato in pz <18 aa e >65 aa valutando attentamente caso per caso

Può essere considerato in pz affetti da stroke, TIA, embolismo sistemico in corso di anticoagulanti o antiaggreganti

Va valutata la volontà del paziente attraverso un adeguato “counseling” per il consenso informato

Indicazioni aggiuntive:

- *Emicrania con aurea (passaggio di amine vasoattive o microtrombi - emboli)*
- *Sindrome da decompressione (embolia gassosa)*
- *Sindrome da platipnea-ortodeossia*

Terapia Medica

In merito alla terapia post-impianto, è stato ritenuto ragionevole prendere posizione in favore di una doppia terapia antiaggregante (DAPT) per 1-6 mesi (5 su 6 studi randomizzati avevano una DAPT in questo range) e una terapia con singolo antiaggregante per 5 anni⁶. Questa scelta è giustificata dal fatto che la neo-endocardializzazione del dispositivo ha un picco dopo 6 mesi ma può durare fino a 5 anni. La prosecuzione della terapia con singolo antiaggregante oltre i 5 anni dovrebbe essere invece decisa sulla base del rischio trombotico ed emorragico del paziente.

Se invece la terapia medica è alternativa alla terapia con chiusura percutanea, la scelta del farmaco (anticoagulante orale o antiaggregante piastrinico) dovrebbe essere fatta in stretta collaborazione con il paziente, tenendo a mente l'insufficienza delle prove di efficacia in merito e valutando il rapporto tra rischio legato al PFO e rischio emorragico.

TRATTAMENTI PERCUTANEI PER INSUFFICIENZA MITRALICA: EVIDENZE E INDICAZIONI

Luca Esposito, Emilio Di Lorenzo

Dipartimento Medico Chirurgico del Cuore e dei Vasi
UOC Cardiologia/UTIC
AORN San G. Moscati Avellino

Introduzione

L'insufficienza mitralica (IM) è una delle valvulopatie più frequenti nei paesi occidentali, con una prevalenza che raggiunge il 10% dei soggetti di età superiore ai 75 anni. (1)

La classificazione dell'IM più comunemente utilizzata distingue tre tipologie fondamentali: 1) IM primaria (IMP), o degenerativa, in cui il rigurgito valvolare è correlato all'alterazione di uno o più componenti dell'apparato mitralico (es. prollasso, flail, forme post-reumatiche o post-endocarditiche); 2) IM secondaria (IMS), o funzionale, in cui la valvulopatia è dovuta ad una disfunzione del ventricolo sinistro; 3) forme miste, in cui i due meccanismi si sovrappongono.

Se non trattata, l'IM severa determina un progressivo sovraccarico di volume, responsabile dello sviluppo o del peggioramento di una disfunzione ventricolare sinistra, con riduzione della gittata cardiaca e sviluppo di un quadro di congestione polmonare. Dal punto di vista clinico, questi fenomeni determinano un elevato rischio di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (SC) e di mortalità. (2) Tuttavia, una percentuale significativa di pazienti con IM presenta un rischio chirurgico elevato. (3) Per tale motivo, negli ultimi decenni le tecniche transcateretere sono state sviluppate per colmare il "gap" nel trattamento di questi pazienti. La riparazione transcateretere della valvola mitrale con tecnica edge-to-edge (M-TEER) è stata eseguita per la prima volta nel 2003 e rappresenta la riproduzione transcateretere della tecnica di riparazione chirurgica descritta da Alfieri. (4) Nel corso degli ultimi decenni, la M-TEER è diventata un'alternativa consolidata alla chirurgia nei pazienti con IMP e IMS. (5)

Valutazione pre-procedurale e indicazioni al trattamento con M-TEER

L'ecocardiografia transtoracica (TTE) rappresenta l'esame di imaging di primo livello per la valutazione dell'IM, consentendo di quantificare il grado di severità della valvulopatia. Le linee guida raccomandano la misurazione routinaria della effective regurgitant orifice area (EROA) e del regurgitant volume (RV) per il grading dell'IM. Un valore di $EROA \geq 20 \text{ mm}^2$ è stato associato ad un'aumentata mortalità, con un rischio che incrementa in maniera progressiva per valori superiori a 40 mm^2 . (6) Le linee guida europee del 2021 sulla gestione delle patologie valvolari raccomandano di considerare i cut-off di $RV \geq 60 \text{ ml}$ e di $EROA \geq 40 \text{ mm}^2$ (o 30 mm^2 in caso di IMS con aree di rigurgito ellittiche) per la definizione di severità dell'IM. (7) L'ecocardiografia transesofagea (TEE) rappresenta l'esame di imaging di secondo livello. Permette di confermare il grading dell'IM valutato tramite il TTE e di fornire dettagli anatomici fondamentali per il planning della procedura transcateretere o dell'intervento chirurgico.

Per quanto riguarda le indicazioni al trattamento, le linee guida europee del 2021 raccomandando la M-TEER per il trattamento dell'IM severa in pazienti selezionati, sintomatici nonostante terapia medica ottimale e giudicati non candidabili all'intervento chirurgico, con classe di raccomandazione IIa per l'IMS e IIb per l'IMP. (7) Inoltre, le linee guida enfatizzano l'importanza della valutazione

preliminare in Heart Team, coinvolgendo un team multidisciplinare in grado di valutare la candidabilità dei pazienti a M-TEER. Questa valutazione complessiva comprende fattori come la presenza di comorbidità, l'aspettativa di vita e le preferenze del paziente.

Insufficienza mitralica primitiva: dallo studio EVEREST II al “real-world”

Allo stato attuale, la chirurgia è la terapia di prima scelta in pazienti con IMP severa, alla luce dell'ottima efficacia a lungo termine delle tecniche di riparazione mitralica. (7, 8) In pazienti con IMP severa ed a rischio chirurgico elevato, la M-TEER è progressivamente emersa come una valida alternativa alla chirurgia, sulla base di dati provenienti sia da studi randomizzati che osservazionali. (9, 10) Nello studio randomizzato EVEREST II, 279 pazienti con IM severa, di cui il 73% con IMP, sono stati randomizzati a M-TEER con MitraClip (MC) (Abbott) o a riparazione chirurgica. A 5 anni, i due gruppi mostravano una simile incidenza di mortalità (20.8% vs 26.8%; $p=0.40$). Tuttavia, la chirurgia restava superiore in termini di efficacia, a causa di una maggiore incidenza di IM residua con indicazione a chirurgia nei primi 6 mesi in pazienti trattati con MC. (11) In uno studio osservazionale che ha confrontato con tecnica di propensity-matching 306 pazienti anziani con IMP trattati mediante M-TEER o chirurgia, un minore rischio di IM residua è stato riportato nei pazienti trattati con chirurgia; d'altra parte, i pazienti trattati con M-TEER presentavano un rischio significativamente minore di complicanze periprocedurali e di mortalità ad un anno. (12) Tuttavia, questi dati non sono automaticamente trasferibili allo scenario attuale, poichè in questi studi sono state impiegate esclusivamente le clip di prima e seconda generazione, strutturalmente differenti dai dispositivi utilizzati attualmente.

Il registro EXPAND ha valutato l'efficacia e la sicurezza delle MC di terza generazione NTR e XTR in pazienti con IMP o IM mista. Nonostante l'elevato profilo di rischio della popolazione arruolata, i pazienti trattati con MC presentavano un basso tasso di eventi avversi a 30 giorni (2.4% mortalità per tutte le cause, 1.2% stroke), confermando la sicurezza della procedura di M-TEER in questi pazienti. Inoltre, il core lab ecocardiografico ha mostrato un soddisfacente profilo di efficacia, con una riduzione dell'IM ad un grado $\leq 1+$ nell'86.9% dei casi e $\leq 2+$ nel 97.3% dei casi. (13)

Complessivamente, questi dati mostrano che la M-TEER è una procedura con un buon profilo di sicurezza ed efficacia, e che rappresenta una valida alternativa alla chirurgia in pazienti con IMP severa ad elevato o proibitivo rischio operatorio.

Insufficienza mitralica secondaria: il messaggio degli studi COAPT e MITRA-FR

Nonostante gli studi registrativi EVEREST I e II abbiamo arruolato prevalentemente pazienti con IMP, i dati dal “real world” hanno mostrato che l'IMS è la più frequente indicazione a M-TEER nella pratica clinica quotidiana. (9, 14, 15) I pazienti con SC e IMS rappresentano un setting ad elevata complessità, in cui la presenza della valvulopatia mitralica è fortemente correlata ad un aumentato rischio di eventi avversi al follow-up. (16) Inoltre, a causa dell'elevato rischio chirurgico e delle peculiari caratteristiche anatomiche dei pazienti con IMS, la chirurgia ha mostrato risultati subottimali in questo setting. (17)

Il MITRA-FR ed il COAPT sono i due studi clinici randomizzati che hanno confrontato la M-TEER con MC e la sola terapia medica ottimale in pazienti con IMS severa. Entrambi gli studi hanno confermato il buon profilo di sicurezza ed efficacia della procedura, con riduzione soddisfacente del

grado di IM a 2 e 3 anni di follow-up. (18, 19) Tuttavia, per quanto riguarda gli endpoint clinici, il MITRA-FR non ha dimostrato alcun beneficio prognostico fornito dalla M-TEER rispetto alla sola terapia medica ottimale. (20) Viceversa, nel COAPT la M-TEER ha dimostrato di ridurre in maniera significativa l'incidenza a 2 anni dell'endpoint primario di riospedalizzazione per SC (hazard ratio, HR: 0.53; $p < 0.0001$), oltre che di tutti gli endpoint secondari, tra cui la mortalità per tutte le cause (HR: 0.62; $p < 0.0001$; Number Needed To Treat: 5.9). Numerose ipotesi sono state avanzate per giustificare i risultati divergenti dei due trial. In primo luogo, i pazienti arruolati nei due studi presentavano significative differenze in termini di caratteristiche basali: i pazienti arruolati nel COAPT avevano un minore grado di dilatazione del ventricolo sinistro rispetto ai pazienti arruolati nel MITRA-FR (volume telediastolico indicizzato medio 101 ml/m² vs 135 ml/m²) e, parallelamente, un maggiore grado di severità dell'IM (EROA medio 41 mm² vs 0.31 mm²). Tali caratteristiche ecocardiografiche dei pazienti arruolati nel COAPT configurano il quadro della cosiddetta "disproportionate secondary mitral regurgitation", in cui la severità dell'IM non è "proporzionale" al grado di disfunzione ventricolare sinistra. (21, 22) In questi pazienti, l'IMS non è una semplice conseguenza della dilatazione ventricolare, bensì diventa un attore fondamentale nel deterioramento clinico ed emodinamico del quadro di SC. Per tali motivi, una correzione adeguata del rigurgito mitralico dovrebbe avere maggiori probabilità di influire significativamente sull'outcome clinico e sulla qualità della vita dei pazienti. Numerose altre ipotesi sono state avanzate per spiegare le differenze tra i due studi, tra cui il diverso grado di aderenza alla terapia medica, l'expertise dei centri arruolatori ed il tasso di complicanze intraprocedurali.

Sulla base dei risultati degli studi randomizzati, Adamo et al. hanno validato i criteri "COAPT-like" in un registro osservazionale di 304 pazienti con IMS trattati con M-TEER. In totale, il 65% dei pazienti arruolati nello studio rispettava tali criteri. Rispetto ai pazienti non "COAPT-like", i pazienti "COAPT-like" presentavano a 2 anni un'incidenza significativamente minore di mortalità e dell'endpoint composito di morte cardiovascolare e riospedalizzazione per SC. (23)

In conclusione, i dati in letteratura sulla M-TEER in pazienti con IMS, seppur apparentemente contraddittori, andrebbero interpretati con una visione olistica, secondo cui la selezione del paziente rappresenta l'elemento chiave per poter influire sull'outcome clinico, riducendo il più possibile il rischio di futilità.

Sostituzione valvolare mitralica transcaterere: evidenze attuali e prospettive future

In una percentuale di pazienti con IM severa non candidabili all'intervento chirurgico, la M-TEER può non essere eseguibile alla luce di specifiche caratteristiche anatomiche (es. severe calcificazioni dell'anulus mitralico con coinvolgimento dei lembi, ridotta lunghezza e mobilità del lembo posteriore). Per questa sottopopolazione specifica di pazienti, negli ultimi anni la sostituzione valvolare mitralica transcaterere (transcatheter mitral valve replacement, TMVR) è emersa come una possibile opzione terapeutica. Numerosi sistemi, sia per via transapicale che transfemorale, sono stati approvati, e numerosi altri sono ancora in fase di investigazione. (24) Come per la M-TEER, la selezione del paziente e l'adeguata pianificazione pre-procedurale rappresentano degli elementi cruciali. La TC è l'esame fondamentale per la pianificazione della procedura, poichè permette di valutare specifiche caratteristiche anatomiche, tra cui il sizing dell'anulus, la valutazione e la quantizzazione del calcio a livello valvolare e ¹⁴⁰stratificazione del rischio di complicanze periprocedurali, tra cui l'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro.

Nonostante i risultati a breve termine sembrerebbero promettenti, al momento ci sono pochi dati sull'impatto a lungo termine della TMVR sull'outcome clinico. (25) Muller et al. hanno riportato i risultati del follow-up a due anni di uno studio su 100 pazienti ad alto rischio chirurgico e con controindicazioni anatomiche alla M-TEER, trattati mediante TMVR con il sistema Tendyne (Abbott). L'impianto della protesi è stato eseguito per via transapicale attraverso un introduttore 36 Fr. L'impianto è avvenuto con successo nel 97% dei casi e non sono state riportate morti intraprocedurali. I dati sulla performance della protesi a lungo termine sono stati favorevoli, con solo 5 pazienti in totale che hanno necessitato di un re-intervento. Tuttavia, il tasso di mortalità a 2 anni era del 39%, di cui l'87% per cause cardiovascolari, e nel 44% dei casi il decesso si era verificato entro i 3 mesi dalla procedura. (26) E' verosimile ipotizzare che l'accesso transapicale possa giustificare l'eccesso di mortalità precoce in questa popolazione di pazienti ad alto rischio. Infatti, numerosi studi su pazienti trattati con impianto transcateretere di protesi aortica hanno evidenziato i rischi connessi all'accesso transapicale, probabilmente dovuti allo sviluppo di un danno miocardico esteso ed alla necessità di un'ospedalizzazione prolungata, soprattutto in pazienti fragili. (27, 28) Lo sviluppo di sistemi transfemorali con minore profilo, in grado di eseguire le manovre connesse all'attraversamento transsettale, è stata la sfida ingegneristica degli ultimi anni e numerosi device di TMVR per via transfemorale sono attualmente in commercio. (24) La progressiva implementazione tecnologica, un miglioramento dei processi di selezione e l'accumulo di dati di outcome su pazienti trattati con device per via transfemorale forniranno informazioni preziose sul ruolo della TMVR nel panorama del trattamento transcateretere dell'IM.

Conclusioni

L'IM severa è associata ad una prognosi sfavorevole in pazienti con SC. Nel corso degli ultimi anni, la M-TEER ha rappresentato una preziosa innovazione tecnologica nel campo della cardiologia interventistica, che ha permesso di colmare il gap terapeutico dei pazienti con IM severa non candidabili ad intervento chirurgico. I dati presenti in letteratura hanno dimostrato che la M-TEER è una procedura sicura ed efficace, con un ridotto tasso di complicanze procedurali. Tuttavia, alla luce dell'elevata complessità di questi pazienti, un'adeguata selezione clinica ed ecocardiografica pre-procedurale è un elemento imprescindibile per ottenere un miglioramento dell'outcome clinico a lungo termine. La TMVR è emersa come possibile alternativa terapeutica in pazienti ad alto rischio, non candidabili a M-TEER per controindicazioni anatomiche. Ulteriori evidenze sono necessarie nei prossimi anni per chiarire il ruolo della TMVR in questo setting di pazienti. Il miglioramento nella collaborazione degli Heart Team locali, la pubblicazione di ulteriori evidenze da studi clinici su larga scala e l'implementazione tecnologica dei device utilizzati apriranno la strada alle prospettive future delle terapie transcateretere dell'IM.

BIBLIOGRAFIA

1. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9540):1005-11.
2. Goel SS, Bajaj N, Aggarwal B, Gupta S, Poddar KL, Ige M, et al. Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014;63(2):185-6.
3. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Détaint D, Vanoverschelde JL, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European heart journal*. 2007;28(11):1358-65.
4. Alfieri O, Maisano F, De Bonis M, Stefano PL, Torracca L, Oppizzi M, et al. The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2001;122(4):674-81.
5. Feldman T, Wasserman HS, Herrmann HC, Gray W, Block PC, Whitlow P, et al. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: six-month results of the EVEREST Phase I Clinical Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005;46(11):2134-40.
6. Antoine C, Benfari G, Michelena HI, Maalouf JF, Nkomo VT, Thapa P, et al. Clinical Outcome of Degenerative Mitral Regurgitation: Critical Importance of Echocardiographic Quantitative Assessment in Routine Practice. *Circulation*. 2018;138(13):1317-26.
7. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European heart journal*. 2022;43(7):561-632.
8. Bolling SF, Li S, O'Brien SM, Brennan JM, Prager RL, Gammie JS. Predictors of mitral valve repair: clinical and surgeon factors. *The Annals of thoracic surgery*. 2010;90(6):1904-11; discussion 12.
9. Feldman T, Foster E, Glower DD, Kar S, Rinaldi MJ, Fail PS, et al. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2011;364(15):1395-406.
10. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, Mack M, Holmes DR, Jr., Stebbins A, et al. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *Journal of the American College of Cardiology*. 2017;70(19):2315-27.
11. Feldman T, Kar S, Elmariah S, Smart SC, Trento A, Siegel RJ, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(25):2844-54.
12. Buzzatti N, Van Hemelrijck M, Denti P, Ruggeri S, Schiavi D, Scarfò IS, et al. Transcatheter or surgical repair for degenerative mitral regurgitation in elderly patients: A propensity-weighted analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2019;158(1):86-94.e1.
13. Kar S, von Bardeleben RS, Rottbauer W, Mahoney P, Price MJ, Grasso C, et al. Contemporary Outcomes Following Transcatheter Edge-to-Edge Repair: 1-Year Results From the EXPAND Study. *JACC Cardiovascular interventions*. 2023;16(5):589-602.
14. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, von Bardeleben RS, Ouarrak T, Butter C, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results

from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *European heart journal*. 2016;37(8):703-12.

15. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(8):686-94.

16. Rossi A, Dini FL, Faggiano P, Agricola E, Cicoira M, Frattini S, et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(20):1675-80.

17. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijns AC, Ailawadi G, Parides MK, Perrault LP, et al. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2016;374(4):344-53.

18. Iung B, Armoiry X, Vahanian A, Boutitie F, Mewton N, Trochu JN, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation: outcomes at 2 years. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(12):1619-27.

19. Mack MJ, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. 3-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients With Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(8):1029-40.

20. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, Iung B, Bonnet G, Piriou N, et al. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *The New England journal of medicine*. 2018;379(24):2297-306.

21. Grayburn PA, Sannino A, Packer M. Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation: A New Conceptual Framework That Reconciles the Results of the MITRA-FR and COAPT Trials. *JACC Cardiovascular imaging*. 2019;12(2):353-62.

22. Senni M, Adamo M, Metra M, Alfieri O, Vahanian A. Treatment of functional mitral regurgitation in chronic heart failure: can we get a 'proof of concept' from the MITRA-FR and COAPT trials? *Eur J Heart Fail*. 2019;21(7):852-61.

23. Adamo M, Fiorelli F, Melica B, D'Ortona R, Lupi L, Giannini C, et al. COAPT-Like Profile Predicts Long-Term Outcomes in Patients With Secondary Mitral Regurgitation Undergoing MitraClip Implantation. *JACC Cardiovascular interventions*. 2021;14(1):15-25.

24. Alperi A, Granada JF, Bernier M, Dagenais F, Rodés-Cabau J. Current Status and Future Prospects of Transcatheter Mitral Valve Replacement: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;77(24):3058-78.

25. Rodés-Cabau J, Regueiro A, Mack MJ. Transcatheter Mitral Valve Replacement: A Need for Better Patient Selection. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(19):1860-2.

26. Muller DWM, Sorajja P, Duncan A, Bethea B, Dahle G, Grayburn P, et al. 2-Year Outcomes of Transcatheter Mitral Valve Replacement in Patients With Severe Symptomatic Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2021;78(19):1847-59.

27. Ribeiro HB, Nombela-Franco L, Muñoz-García AJ, Lemos PA, Amat-Santos I, Serra V, et al. Predictors and impact of myocardial injury after transcatheter aortic valve replacement: a multicenter registry. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;66(19):2075-88.

28. Urena M, Webb JG, Eltchaninoff H, Muñoz-García AJ, Bouleti C, Tamburino C, et al. Late cardiac death in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: incidence and predictors

of advanced heart failure and sudden cardiac death. *Journal of the American College of Cardiology*.
2015;65(5):437-48.

LINEE GUIDA SULLE VALVULOPATIE CARDIACHE: TUTTI CONCORDI?

Mario Cristiano, Giuseppe Caliendo, Alessandra Nocilla, Noemi Erminia Lionetti, Rodolfo Citro.

Introduzione

Le linee guida americane (ACC/AHA) ed europee (ESC/EACTS) sulla gestione delle valvulopatie cardiache sono state aggiornate di recente (1, 2). Sebbene la maggior parte delle raccomandazioni siano coerenti in entrambe le linee guida, esistono notevoli differenze per alcune raccomandazioni, che meritano approfondimento.

Stenosi Aortica

La definizione di stenosi aortica (SA) severa è sostanzialmente sovrapponibile tra le linee guida. Entrambe raccomandano di intervenire in presenza di sintomi documentati dall'anamnesi o dal test da sforzo, di SA molto severa (velocità di picco del getto aortico ≥ 5 m/s), di ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra o di peptidi natriuretici atriali elevati.

Inoltre, le linee guida americane ed europee raccomandano entrambe la sostituzione valvolare aortica (AVR) in pazienti asintomatici se necessitano di essere sottoposti ad altri interventi di chirurgia cardiaca quando la SA è severa (classe I) o moderata (classe IIa), o se la SA è in rapida progressione (velocità di progressione superiore a 0,3 m/s/anno). Infine, le linee guida americane ed europee raccomandano l'intervento chirurgico (classe IIa) se i peptidi natriuretici sono aumentati di 3 volte rispetto al limite superiore di normalità previsto per età e sesso.

Tra le discrepanze vale la pena di ricordare che le linee guida europee raccomandano l'intervento chirurgico (classe IIa) quando la pressione arteriosa sistolica si riduce di oltre 20 mmHg durante l'esercizio fisico, mentre le linee guida americane raccomandano la AVR quando si riduce di più di 10 mmHg. Le linee guida europee raccomandano l'uso del solo BNP e non anche del NT-proBNP come quelle americane. Mentre entrambe le linee guida concordano sulla necessità di intervenire in caso di una riduzione della FE $< 50\%$, c'è discordanza in caso di disfunzione sistolica subclinica. Per le linee guida americane è necessario intervenire in caso di FE $< 60\%$, per quelle europee in caso di FE $< 55\%$.

Le differenze più evidenti sono forse da ricercare tra le indicazioni a TAVI. Le linee guida americane considerano i pazienti di età inferiore a 65 anni con un'aspettativa di vita superiore a 20 anni come chiari candidati alla chirurgia, in contrasto con le linee guida europee, che la raccomandano per i pazienti di età inferiore a 75 anni con un STS-PROM/EuroSCORE < 4 o per i pazienti operabili se la TAVR femorale non è possibile. I candidati alla TAVI dovrebbero essere pazienti di età superiore a 75 anni o ad alto rischio (STS-Prom/EuroSCORE > 8) nelle linee guida europee, o pazienti di età superiore a 80 anni o con aspettativa di vita < 10 anni nelle linee guida americane.

Insufficienza aortica cronica

C'è accordo tra le linee guida nel raccomandare l'intervento chirurgico per i pazienti sintomatici con rigurgito aortico (AR) severo e per i pazienti asintomatici con AR severa e segni di sovraccarico del ventricolo sinistro, o nei pazienti che necessitano di chirurgia cardiaca per un'altra condizione. C'è accordo circa il diametro ventricolare sinistro telesistolico (LVESD) > 50 mm in entrambe le linee guida (indicizzato > 25 mm/m²) americane ed europee. Esistono differenze minori nelle raccomandazioni per la gestione dei pazienti asintomatici con AR severo. Sebbene entrambe le linee guida concordino sul fatto che i pazienti con FE $< 50\%$ dovrebbero essere indirizzati all'intervento

chirurgico (Classe I), le linee guida americane estendono questa indicazione ai pazienti con FE tra il 50% e il 55%. Al contrario, le linee guida europee propongono solo di considerare la chirurgia in questo sottogruppo (Classe IIb).

Per i pazienti con AR moderato sottoposti a intervento cardiocirurgico per un altro motivo, le linee guida americane raccomandano l'intervento chirurgico (Classe IIa), mentre quelle europee raccomandano di discuterne in Heart Team. Le linee guida americane raccomandano l'intervento chirurgico con classe di raccomandazione IIb per i pazienti asintomatici con AR severo che dimostrano un progressivo declino della FE in 3 ecocardiogrammi seriali. Questo aspetto non è considerato nelle linee guida europee. Infine, le linee guida europee discutono dell'opportunità di offrire un intervento chirurgico riparativo della valvola aortica, limitando l'indicazione a pazienti selezionati in centri esperti. Questo aspetto non è trattato nelle linee guida americane.

Stenosi mitralica

Entrambe le linee guida concordano nel raccomandare la commissurotomia mitralica percutanea (PMC) nei pazienti con stenosi mitralica (SM) sintomatica grave e anatomia favorevole con un alto livello di evidenza. Allo stesso modo entrambe suggeriscono di considerare la PMC nei pazienti asintomatici con anatomia favorevole e pressioni polmonari elevate (pressione sistolica dell'arteria polmonare >50 mm Hg a riposo) (Classe IIa).

Esiste un consenso sostenuto da forti evidenze sull'opportunità di eseguire la chirurgia della valvola mitrale nella SM severa se la PMC non è adatta per motivi anatomici. Per quanto riguarda la terapia medica, le linee guida americane ed europee raccomandano un beta-bloccante o l'ivabradina per ottenere una riduzione della frequenza cardiaca nei pazienti con ritmo sinusale.

Solo le linee guida americane raccomandano la valutazione emodinamica invasiva mediante cateterismo cardiaco in caso di discrepanza tra i sintomi e la severità della SM valutata con ecocardiografia transtoracica e solo le linee guida americane raccomandano di eseguire PMC nei pazienti eleggibili in Heart valve center.

Insufficienza mitralica cronica / insufficienza mitralica primitiva:

Le linee guida americane ed europee parlano degli stessi cut-off per definire la disfunzione del ventricolo sinistro nei pazienti con rigurgito mitralico primario (MR) (FE <60% e/o LVESD >40 mm). Esiste un sostanziale accordo tra le linee guida per la chirurgia della valvola mitrale (MV) nei pazienti sintomatici con MR severa, indipendentemente dalla funzione LV (raccomandazione di classe I). Nei pazienti asintomatici con disfunzione del ventricolo sinistro, come precedentemente definito, entrambe le linee guida raccomandano l'intervento chirurgico (raccomandazione di classe I nelle linee guida americane ed europee). Preferire la riparazione della MV rispetto alla sostituzione è qualcosa di chiaramente codificato in entrambe le linee guida. Sebbene con lo stesso livello di evidenza, ma con una diversa classe di raccomandazione, le linee guida europee e americane indicano che la riparazione transcateretere edge-to-edge (TEER) che può essere considerata in alternativa all'intervento chirurgico solo nei pazienti con MR primitiva severa, sintomatica e con disfunzione del ventricolo sinistro, considerati a rischio proibitivo per l'intervento chirurgico dall'Heart Team.

A differenza delle linee guida europee, le linee guida americane forniscono raccomandazioni specifiche per il tipo di intervento: la riparazione valvolare mitralica è da preferire alla sostituzione nelle patologie degenerative se possibile (Classe I-B) e la sostituzione non dovrebbe essere presa in considerazione a meno che non segua in tentativo fallito di riparazione (Classe III-B).

La riparazione può essere presa in considerazione anche in caso di eziologia reumatica, quando la procedura viene eseguita da un'équipe chirurgica esperta in un Heart valve center (Classe IIb-B).

Per i pazienti asintomatici con MR primaria severa senza segni di disfunzione ventricolare sinistra, le due linee guida hanno soglie diverse per l'intervento chirurgico, con classi di raccomandazioni leggermente diverse. Per le linee guida americane, la riparazione della valvola mitrale è ragionevole anche in questo sottogruppo di pazienti quando la probabilità di ottenere una riparazione duratura senza MR residua è >95% con un tasso di mortalità atteso <1% (Classe IIa-B), o ancora in caso di aumento progressivo delle dimensioni del ventricolo sinistro o di riduzione progressiva della FE in >3 studi ecocardiografici di follow-up seriali (Classe IIb-C), mentre per le linee guida europee la vigile attesa è una soluzione sicura a meno che non vi sia concomitante fibrillazione atriale o ipertensione polmonare (PAPS stimata di >50 mmHg a riposo).

Insufficienza Mitralica Secondaria:

Entrambe le linee guida concordano sul fatto che la migliore terapia per il rigurgito mitralico secondario (SMR) non è chiara perché il rigurgito mitralico è solo una componente della malattia, perché il ripristino della competenza della MV non è curativo e perché ci sono evidenze limitate che gli interventi sulla MV migliorano la sopravvivenza nei pazienti con SMR di grado severo.

Tutte le decisioni terapeutiche devono essere prese dall'Heart Team. Intervenire è raccomandato solo nei pazienti con SMR severo che rimangono sintomatici nonostante terapia medica basata sulle linee guida (GDMT) (compresa la terapia di risincronizzazione cardiaca, se indicata, Classe I-C nelle linee guida americane e Classe I-B nelle linee guida europee). Le due linee guida dicono di poter prendere in considerazione l'intervento anche nei pazienti con SMR severo, indipendentemente dal livello di disfunzione del ventricolo sinistro o dal meccanismo della SMR (cioè, dilatazione ventricolare o anulare), se ancora sintomatici dopo la GDMT e a basso rischio di intervento chirurgico (Classe IIb), mentre la TEER dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con SMR severo con un'anatomia appropriata, che soddisfano i criteri COAPT e che sono ancora sintomatici dopo la GDMT (Classe IIa-b nelle linee guida americane ed europee).

Nei pazienti con SMR sintomatica severa, l'intervento è raccomandato, anche se in classi diverse, nelle linee guida americane ed europee (Classe IIa-B nelle linee guida americane e Classe I/B nelle linee guida europee) in caso di intervento di rivascularizzazione miocardica chirurgica. Per i pazienti con coronaropatia e disfunzione LV, le linee guida americane raccomandano la sostituzione della MV con risparmio cordale rispetto alla riparazione della MV (Classe IIb-B). Solo le linee guida europee menzionano che la riparazione della MV, migliora i sintomi e determina un rimodellamento LV inverso, mentre la sostituzione della MV evita la recidiva di MR, senza esprimere alcuna raccomandazione specifica sulla preferenza tra l'una e l'altra.

Per quanto riguarda la TEER, esistono diverse differenze tra le linee guida. Le linee guida europee raccomandano la TEER solo nei pazienti che non sono eleggibili per l'intervento chirurgico (o per SMR isolata [Classe IIa-B] o quando la TEER è pianificata in aggiunta all'intervento coronarico percutaneo o alla TAVR [Classe IIa-C]), mentre le linee guida americane raccomandano la TEER esclusivamente sulla base di un'anatomia appropriata e dei criteri COAPT, senza prendere in considerazione l'eleggibilità all'intervento.

Insufficienza Tricuspidalica

Nei pazienti con rigurgito tricuspide (TR) significativo, un intervento tempestivo è importante per prevenire la dilatazione e la disfunzione del ventricolo destro (3, 4). Sebbene con diversi livelli di evidenza, sia le linee guida americane che quelle europee raccomandano l'intervento chirurgico nei pazienti con TR severo non sottoposti a chirurgia per il cuore sinistro (Classe I-B-NR per TR primario e secondario nelle linee guida americane, I-C per TR primario e I-B per TR secondario in

quelle europee). Le linee guida americane ed europee raccomandano (B-NR per le linee guida ACC/AHA; e Classe IIa, Livello di evidenza B per le linee guida ESC/EACTS) la chirurgia della valvola tricuspide (TV) anche nei pazienti con TR secondario di grado lieve o moderato se sottoposti a chirurgia valvolare del cuore sinistro in presenza di dilatazione dell'annulus della tricuspide e/o di segni e sintomi di insufficienza del cuore destro.

Tra le discrepanze si annovera che nelle linee guida europee, l'eziologia del TR è specificata come primaria o secondaria. Nelle linee guida americane, tale differenziazione non è enfatizzata; esse propongono invece di classificare la TR come asintomatica, progressiva e sintomatica. La classe di raccomandazione per l'intervento chirurgico nei pazienti con TR primario isolato e gravemente sintomatico è più bassa nelle linee guida americane rispetto a quelle europee (classe IIa contro classe I). Nei pazienti asintomatici con TR primario di grado severo e dilatazione progressiva del ventricolo destro con perdita di funzione sistolica, la chirurgia della TV isolata è raccomandata sia dalle linee guida europee che da quelle americane, ma con una diversa classe di raccomandazione (classe IIa vs classe IIb, rispettivamente). Le linee guida americane raccomandano debolmente (Classe IIb) la chirurgia isolata della TV nei pazienti con TR sintomatica severa che sono già stati sottoposti a chirurgia valvolare sinistra in assenza di ipertensione polmonare grave o disfunzione sistolica grave del ventricolo destro. D'altra parte, secondo le linee guida europee, la chirurgia della TV dovrebbe essere eseguita (Classe IIa, Livello di evidenza B) indipendentemente dall'anamnesi di chirurgia valvolare sinistra nei pazienti con TR secondario severo e che sono sintomatici o presentano dilatazione del ventricolo destro in assenza di disfunzione grave del ventricolo destro, del ventricolo sinistro e di ipertensione polmonare grave.

Le linee guida americane menzionano specificamente la TR funzionale atriale in pazienti con fibrillazione atriale permanente e raccomandano (Classe IIa) l'intervento di TV isolata in pazienti con segni e sintomi di insufficienza cardiaca destra refrattari alla terapia medica. Analogamente, anche una grave TR secondaria isolata causata da dilatazione anulare in assenza di ipertensione polmonare o malattia del cuore sinistro è un'indicazione di Classe IIa per l'intervento di TV. Le linee guida europee non contengono raccomandazioni specifiche di questo sottogruppo. Le linee guida europee raccomandano (Classe IIb) il trattamento transcateretere della TR sintomatico secondario di grado severo o superiore in pazienti anatomicamente idonei non suscettibili di intervento chirurgico, nei quali ci si può aspettare un miglioramento della qualità di vita o della sopravvivenza, soprattutto in un centro con esperienza in questo tipo di trattamento. Da notare che le linee guida americane non includono la terapia transcateretere per la TR.

Protesi Valvolari

I due documenti presentano numerose congruenze. In primo luogo, entrambe le linee guida raccomandano che la scelta della protesi valvolare sia basata su un processo decisionale condiviso che tenga conto delle preferenze del paziente e includa la discussione delle indicazioni e dei rischi della terapia anticoagulante (Classe I-C). In secondo luogo, l'età e l'aspettativa di vita del paziente, la presenza di fattori di rischio associati a un deterioramento accelerato della valvola e il tipo di valvola da sostituire (mitrale o aortica, principalmente) svolgono un ruolo importante nella scelta del tipo di protesi. In terzo luogo, entrambe le linee guida indicano l'importanza che tutti i pazienti con valvole protesiche richiedano un follow-up a vita per rilevare il deterioramento della funzione protesica. Infine, le linee guida europee e americane hanno dedicato ampio spazio alla gestione della degenerazione della valvola protesica, fornendo algoritmi di diagnosi completi per il suo riconoscimento e trattamento.

Tra le piccole discrepanze presenti nei due documenti, ci sono cut-off diversi per le protesi meccaniche rispetto a quelle biologiche: da un lato, le linee guida europee raccomandano di prendere in considerazione una protesi meccanica nei pazienti di età inferiore a 60 anni per le protesi in

posizione aortica e di età inferiore a 65 anni per le protesi in posizione mitralica (Classe IIa-B); dall'altro, il cut-off delle linee guida americane per le protesi meccaniche è di 65 anni sia per le valvole aortiche che per quelle mitraliche (Classe IIa-B). Inoltre, nei pazienti di età inferiore ai 50 anni che preferiscono una protesi valvolare aortica biologica e che presentano un'anatomia adeguata, le linee guida americane considerano la sostituzione della valvola aortica con un autotrapianto di valvola polmonare (intervento di Ross) (Classe IIb-B).

Per quanto riguarda la terapia antitrombotica dopo l'impianto di bioprotesi in pazienti senza indicazioni di base per l'anticoagulazione orale, le linee guida europee raccomandano la terapia con inibitori della vit. K (VKA) per i primi 3 mesi in coloro che hanno avuto una bioprotesi impiantata in posizione mitrale o tricuspide (Classe IIa-B), VKA o terapia antiaggregante singola (SAPT) per i primi 3 mesi in coloro che hanno ricevuto una bioprotesi in posizione aortica (Classe IIa-B) e SAPT per tutta la vita dopo la TAVI (Classe I-A). Le linee guida americane non fanno differenze tra bioprotesi aortiche o mitraliche/tricuspidali e raccomandano la VKA per i primi 3-6 mesi dopo l'impianto chirurgico della bioprotesi (Classe IIa-B) seguita da ASA 75-100 mg al giorno per tutta la vita (Classe I-A). Nei pazienti sottoposti a TAVI, si raccomanda ASA 75-100 mg al giorno per tutta la vita (Classe IIa-B), con la possibilità di prescrivere una doppia terapia antiaggregante con ASA 75-100 mg al giorno e clopidogrel 75 mg al giorno per 3-6 mesi, nei pazienti a basso rischio di sanguinamento (Classe IIb-B).

In caso di trombosi valvolare meccanica sintomatica che richiede un trattamento urgente, nelle linee guida americane, la chirurgia e la fibrinolisi sistemica avevano la stessa classe di raccomandazione (Classe I-B), indicando che la gestione va basata su molteplici fattori clinici e sull'esperienza e la competenza del centro; nelle linee guida europee, la chirurgia urgente è preferita (Classe I-B) alla fibrinolisi (Classe IIa-B), che dovrebbe essere riservata ai pazienti non operabili.

Conclusioni e prospettive future

Le linee guida europee ed americane mostrano numerose analogie e alcune importanti discrepanze. Alcune di queste possono tradursi in differenze nella gestione clinica dei pazienti.

Alla luce della velocità con la quale evolvono le metodiche di imaging multimodale e gli strumenti di correzione dei vizi valvolari (chirurgia tradizionale e transcateretere) il futuro auspicabile è quello di passare da raccomandazioni basate principalmente sulla gravità della lesione valvolare alla stadiazione o fenotipizzazione della malattia nel singolo paziente per fornire un approccio diagnostico, di stratificazione e terapeutico sempre più *tailored* (5 – 10). Pertanto, potrebbe essere importante implementare meccanismi che facilitino l'aggiornamento tempestivo delle linee guida per massimizzare i benefici per i pazienti con cardiopatie valvolari.

FIGURE

Figura 1. Principali orientamenti e discrepanze tra le linee guida americane e quelle europee (11).

Aortic Stenosis		Aortic Regurgitation		Mitral Stenosis	
AVR if symptoms and high gradient (I)	AVR in AG (I) vs AVR in EG (IIa) for preserved EF low-flow, low-gradient severe AS	AVR if symptoms (I)	LV dysfunction = LVESD >50 mm or LVESD >25 mm/m ² or LVEF ≤50% in EG vs LVEF ≤55% in AG	PMC if symptoms and favorable anatomy (I)	PMC at a Comprehensive Valve Center (I) in AG vs no recommendation in EG
AVR if asymptomatic and LV dysfunction or other cardiac surgery (I)	TAVR considered vs SAVR in patient >65 y of age (AG) vs >75 y of age (EG)	AVR if asymptomatic and LV dysfunction or other cardiac surgery (I)	AVR if moderate AR and other cardiac surgery (IIa) in AG vs no recommendation in EG	Surgery if PMC is not suitable (I)	
AVR if asymptomatic and V _{max} >5 m/s or >0.3 m/s/y, exercise intolerance (IIa)					
Primary Mitral Regurgitation		Secondary Mitral Regurgitation		Tricuspid Regurgitation	
MV surgery if symptoms (I)	TEER for high-risk patients IIa for AG vs IIb for EG	MV intervention if symptoms after GDMT (I)	MV surgery if symptoms at time of CABG I for EG vs IIa for AG	TV surgery in TR undergoing left-sided valve surgery if severe (I) or if mild-to-moderate and TA dilatation or prior signs and symptoms of right-sided HF	TV surgery if symptoms and severe primary TR (I in EG vs IIa in AG)
MV repair if asymptomatic and LV dysfunction (I)	MV surgery if asymptomatic and high probability of successful and durable repair in AG (IIa) vs watchful waiting except if AF or SPAP >50 mm Hg in EG (IIa)	MV surgery if symptoms and low-risk after GDMT (IIb)	TEER if symptoms and ineligible for surgery in EG (IIa) vs no surgical consideration (only anatomy and COAPT criteria) in AG (IIb)		TTVI if symptoms, anatomically eligible and not amenable for surgery in EG (IIb) vs no recommendation in AG
Repair > Replacement					
		Consistencies between guidelines	Discrepancies between guidelines		

BIBLIOGRAFIA

- 1) Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:450–500.
- 2) Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022;43:561–632.
- 3) Topilsky Y, Maltais S, Medina Inojosa J, et al. Burden of tricuspid regurgitation in patients diagnosed in the community setting. *J Am Coll Cardiol Img*. 2019;12:433–442.
- 4) Benfari G, Antoine C, Miller WL, et al. Excess mortality associated with functional tricuspid regurgitation complicating heart failure with reduced ejection fraction. *Circulation*. 2019;140:196–206.
- 5) Lachmann M, Rippen E, Schuster T, et al. Sub-phenotyping of patients with aortic stenosis by unsupervised agglomerative clustering of echocardiographic and hemodynamic data. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2021;14:2127–2140.
- 6) Généreux P, Pibarot P, Redfors B, et al. Evolution and prognostic impact of cardiac damage after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(8):783–800. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.05.006>
- 7) Zweck E, Spieker M, Horn P, et al. Machine learning identifies clinical parameters to predict mortality in patients undergoing transcatheter mitral valve repair. *J Am Coll Cardiol Interv*. 2021;14:2027–2036.
- 8) Russo G, Taramasso M, Pedicino D, et al. Challenges and future perspectives of transcatheter tricuspid valve interventions: adopt old strategies or adapt to new opportunities? *Eur J Heart Fail*. 2022;24:442–454.
- 9) Wang TKM, Akyuz K, Mentias A, et al. Contemporary etiologies, outcomes, and novel risk score for isolated tricuspid regurgitation. *J Am Coll Cardiol Img*. 2022;15:731–744.
- 10) Pibarot P, Dumesnil JG. Prosthetic heart valves: selection of the optimal prosthesis and long-term management. *Circulation*. 2009;119:1034–1048.
- 11) Coisne A, Lancellotti P, Habib G, Garbi M, Dahl JS, Barbanti M, Vannan MA, Vassiliou VS, Dudek D, Chioncel O, Waltenberger JL, Johnson VL, De Paulis R, Citro R, Pibarot P; EuroValve Consortium. ACC/AHA and ESC/EACTS Guidelines for the Management of Valvular Heart Diseases: JACC Guideline Comparison. *J Am Coll Cardiol*. 2023 Aug 22;82(8):721-734.



6

EMBOLIA POLMONARE - IPERTENSIONE POLMONARE

- Embolia polmonare: stratificazione del rischio ed ottimizzazione del percorso ospedaliero: come usiamo imaging e biomarkers
- Trattamento percutaneo dell'embolia polmonare
- L'ipertensione polmonare alla luce delle nuove linee guida

EMBOLIA POLMONARE: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO ED OTTIMIZZAZIONE DEL PERCORSO OSPEDALIERO: COME USIAMO IMAGING E BIOMARKERS

Gisberta Chiorazzo

Introduzione

L'embolia polmonare (EP) è una condizione clinica comune , con un'incidenza annuale nel mondo di circa 1 persona su 1.000 e una mortalità intraospedaliera legata ad EP massina pari al 6-7%. Sono stati identificati come fattori predittivi indipendenti per mortalità intraospedaliera un'età superiore a 75 anni, l'immobilizzazione superiore a tre giorni, la presenza in anamnesi di cancro, il trauma e la chirurgia (11 e 15% rispettivamente). Si stima che la mortalità associata all'embolia polmonare non diagnosticata sia inferiore al 5%, e la gestione dell' embolia polmonare è associata a complicazioni quali sanguinamento dovuto al trattamento anticoagulante, tromboembolia venosa ricorrente, ipertensione polmonare tromboembolica cronica , tromboembolia polmonare a lungo termine e disagio psicologico. Circa la metà dei pazienti che ricevono una diagnosi di embolia polmonare presentano limitazioni funzionali e di esercizio fisico dopo un anno (nota come sindrome post-embolia polmonare), e la qualità della vita correlata alla salute per i pazienti con una storia di embolia polmonare è ridotta rispetto a quello dei controlli . Pertanto, la diagnosi tempestiva e la gestione esperta dell'embolia polmonare sono importanti.

Eziologia

L'EP si manifesta quando un trombo , che più comunemente si sviluppa all'interno delle vene profonde degli arti inferiori o pelviche causa un'interruzione del flusso di sangue nell'arteria polmonare o nei suoi rami. Molto raramente, l'EP può verificarsi a causa dell'embolizzazione di altri materiali nella circolazione polmonare come aria, grasso o cellule tumorali [1].

Lo spettro combinato di EP e trombosi venosa profonda (TVP) viene definito tromboembolia polmonare.

La maggior parte delle embolie polmonari originano da TVP degli arti inferiori.

Pertanto i fattori di rischio per l'EP sono gli stessi dei fattori di rischio per la TVP.

La triade di Virchow, ipercoagulabilità, stasi venosa e danno endoteliale, fornisce una comprensione di questi fattori di rischio.

I fattori di rischio al TEV possono essere classificati come genetici e acquisiti. Il TEV è considerato una conseguenza dell'interazione tra fattori di rischio correlati al paziente, generalmente permanenti, e fattori di rischio correlati al setting, generalmente temporanei. La categorizzazione dei fattori di rischio temporanei e permanenti per TEV è importante per la valutazione del rischio di recidiva e, di conseguenza, per il processo decisionale sull'anticoagulazione cronica.

I fattori di rischio genetici includono la trombofilia come la mutazione del fattore V Leiden, la mutazione del gene della protrombina, il deficit di proteina C, il deficit di proteina S, l'iperomocisteinemia. I fattori di rischio acquisiti comprendono l'immobilizzazione per periodi prolungati (riposo a letto per più di tre giorni, chiunque viaggi per più di 4 ore, sia in aereo, in auto, in autobus o in treno), recente intervento di chirurgia ortopedica, tumore maligno, catetere venoso a permanenza, obesità, gravidanza, fumo attivo, uso della pillola contraccettiva orale, ecc. [2] [3] [4] [5]

Fisiopatologia

L'embolia polmonare si verifica quando i coaguli si staccano ed embolizzano nella circolazione polmonare. Gli emboli polmonari sono tipicamente multipli, i lobi inferiori sono più frequentemente coinvolti di quelli superiori e il coinvolgimento polmonare bilaterale è più comune. [6]

Gli emboli di grandi dimensioni tendono a ostruire l'arteria polmonare principale, provocando un'embolia a sella con conseguenze cardiovascolari deleterie. Al contrario, emboli di piccole dimensioni bloccano le arterie periferiche e possono portare ad infarto polmonare, manifestato da emorragia intra-alveolare. L'infarto polmonare si verifica in circa il 10% dei pazienti.

L'EP porta a un alterato scambio di gas a causa dell'ostruzione del letto vascolare polmonare che porta a un disadattamento nel rapporto ventilazione/perfusione perché la ventilazione alveolare rimane la stessa, ma il flusso sanguigno capillare polmonare diminuisce, portando di fatto alla ventilazione dello spazio morto e all'ipossiemia.

Inoltre, vengono rilasciati mediatori, come la serotonina, che causano vasospasmo e un'ulteriore diminuzione del flusso polmonare nelle aree non colpite del polmone. L'accumulo locale di mediatori dell'infiammazione altera il surfattante polmonare e stimola il drive respiratorio con conseguente ipocapnia e alcalosi respiratoria. [7]

Nell'EP, la resistenza vascolare polmonare (PVR) aumenta a causa dell'ostruzione meccanica del letto vascolare con trombi e vasocostrizione ipossica. La pressione dell'arteria polmonare (PAP) aumenta se i tromboemboli occludono più del 30%-50% dell'area totale della sezione trasversale del letto arterioso polmonare.

L'aumento della PVR aumenta il postcarico ventricolare destro, che impedisce il deflusso ventricolare destro, che, a sua volta, provoca la dilatazione del ventricolo destro e l'appiattimento del setto interventricolare. La desincronizzazione dei ventricoli può essere aumentata dallo sviluppo del blocco di branca destra. Il ridotto deflusso del ventricolo destro e la concomitante dilatazione del ventricolo destro riducono il riempimento del ventricolo sinistro, compromettendo così la gittata cardiaca. [8] Di conseguenza, il riempimento del ventricolo sinistro è ridotto nella diastole precoce e ciò porta a una riduzione della gittata cardiaca (CO) e causa ipotensione sistemica e instabilità emodinamica. L'insufficienza del ventricolo destro (RV) dovuta a sovraccarico pressorio acuto è la principale causa di morte nell'EP grave. Date le considerazioni fisiopatologiche di cui sopra, i sintomi clinici e i segni di evidente insufficienza del ventricolo destro e di instabilità emodinamica sono indicativi di un alto rischio di mortalità precoce (in ospedale o a 30 giorni).

Sintomi e segni

Una diagnosi tempestiva di embolia polmonare è fondamentale a causa dell'elevata mortalità e morbilità associata, che può essere prevenuta con un trattamento precoce. È importante notare che il 30% dei pazienti affetti da embolia polmonare non trattati muore, mentre solo l'8% muore dopo una terapia tempestiva. [9] [10] Sfortunatamente, la diagnosi di EP può essere difficile a causa dell'ampia varietà di segni e sintomi clinici non specifici nei pazienti con EP acuta.

I sintomi più comuni dell'EP includono: dispnea, dolore toracico pleurítico, tosse, emottisi, presincope o sincope. La dispnea può essere acuta e grave nell'EP centrale, mentre è spesso lieve e transitoria nell'EP periferica di piccole dimensioni. Il dolore toracico è un sintomo frequente ed è solitamente causato dall'irritazione pleurica dovuta a emboli distali che causano infarto polmonare. [11]

Presentazioni meno comuni comprendono aritmie (fibrillazione atriale), sincope e collasso emodinamico. [12] L'instabilità emodinamica si può manifestare con ipotensione persistente, shock ostruttivo ed arresto cardiaco (8%). [23]

Workup diagnostico

I test non invasivi per escludere la diagnosi di EP basati sulla probabilità clinica sono estremamente efficaci nel ridurre in modo sicuro l'uso della tomografia computerizzata (CT), con il risultato che solo il 30-40% dei pazienti con sospetta embolia polmonare vengono successivamente sottoposti a diagnostica per immagini. Nei casi in cui i medici hanno il sospetto clinico anamnestico che è molto improbabile che il loro paziente abbia un'embolia polmonare (probabilità stimata, <15%), ampi studi di coorte hanno dimostrato che la regola dei criteri di esclusione dell'embolia polmonare (PERC) può escludere con sicurezza l'embolia polmonare. I medici dovrebbero avere familiarità con una regola decisionale convalidata per guidare l'uso del test del d-dimero. Tra i pazienti con un punteggio di probabilità clinica strutturato basso – un punteggio Wells pari o inferiore a 4,0 (riscontrato nell'80% dei pazienti testati), un punteggio di Ginevra rivisitato pari o inferiore a 10 (su una scala che va da 0 a 22, con punteggi più alti indicano una maggiore probabilità di embolia polmonare) e un punteggio di Ginevra semplificato pari o inferiore a 4 (su una scala che va da 0 a 9, con punteggi più alti che indicano una maggiore probabilità di embolia polmonare) — l'embolia polmonare può essere esclusa con sicurezza all'esame base dei livelli di d-dimero quando sono stati utilizzati i valori limite raccomandati dal produttore (sensibilità, dal 98 al 99%; specificità, dal 37 al 40%).

Emogasanalisi

L'ipossiemia inspiegabile con una radiografia del torace normale dovrebbe far sorgere il sospetto clinico di embolia polmonare (PE). L'ampliamento del gradiente alveolo-arterioso per l'ossigeno, l'alcalosi respiratoria e l'ipocapnia sono repert¹²⁶ comunemente osservati all'emogasanalisi, come risposta fisiopatologica all'embolia polmonare. È importante notare che l'ipercapnia, l'acidosi

respiratoria o lattica non sono comuni ma possono essere presenti in pazienti con EP massiva associata a shock ostruttivo e arresto respiratorio.

Peptide natriuretico cerebrale (BNP)

Un BNP elevato ha un'importanza diagnostica limitata nei pazienti con sospetta EP. [14] Il sovraccarico pressorio del ventricolo destro dovuto all'EP acuta è associato a un maggiore stiramento del miocardio, che quindi rilascia peptide natriuretico di tipo B (BNP) e proBNP N-terminale (NT). Pertanto, i livelli di peptidi natriuretici nel sangue riflettono la gravità della disfunzione del ventricolo destro nell'EP acuta. [15]

Troponina

I livelli sierici di troponina I e T sono utili dal punto di vista prognostico ma non diagnostico. [16] [17] Come marcatori di disfunzione ventricolare destra, i livelli di troponina sono elevati nel 30-50% dei pazienti con EP da moderata a grave e sono collegati al deterioramento clinico e alla morte dopo EP. [18]

D-dimero

I livelli di D-dimero sono elevati nel plasma ogni volta che si verifica un processo trombotico acuto nel corpo a causa dell'attivazione simultanea delle vie della coagulazione e della fibrinolisi. Il test del D-dimero ha un elevato valore predittivo negativo; quindi, un livello normale di D-dimero rende improbabile l'EP acuta o la TVP. Ma poiché il valore predittivo positivo di livelli elevati di D-dimero è basso, il test del D-dimero non è utile per la conferma dell'EP. Poiché sono disponibili numerosi test per il D-dimero, gli operatori dovrebbero essere consapevoli delle prestazioni diagnostiche del test utilizzato nel loro contesto clinico. Il test quantitativo di immunoassorbimento enzimatico (ELISA) ha una sensibilità diagnostica di almeno il 95%. Può essere utilizzato per escludere la diagnosi di EP in pazienti con probabilità pretest bassa o intermedia. Un D-dimero ELISA negativo, insieme a una bassa probabilità clinica, può escludere l'EP senza ulteriori test in circa il 30% dei pazienti sospetti.

La specificità del D-dimero diminuisce costantemente con l'età fino a circa il 10% nei pazienti di età superiore a 80 anni. L'uso di cut-off adeguati all'età per i pazienti di età superiore a 50 anni può migliorare le prestazioni del test del D-dimero negli anziani. In uno studio, l'uso del cut-off aggiustato per l'età invece del cut-off standard del D-dimero di 500 ng/mL o più ha aumentato il numero di pazienti in cui la possibilità di EP poteva essere esclusa dal 6,4% al 30%, senza ulteriori risultati falsi negativi. [19]

La formula è età (anni) x 10 mcg/L per i pazienti di età superiore a 50 anni. Esempio: età del paziente 75 anni = d-dimero aggiustato per l'età di 750 mcg/L.

Ecocardiografia

L'ecocardiografia transtoracica può diagnosticare l'EP in modo definitivo quando il trombo viene visualizzato nelle arterie polmonari prossimale. La diagnosi di EP all'ecocardiografia è supportata dalla presenza di coagulo nel cuore destro o da disfunzione del cuore destro, soprattutto nei pazienti emodinamicamente instabili con sospetta EP in cui l'ecocardiogramma può essere utile per stabilire una possibile diagnosi e giustificare il ricorso in emergenza alla terapia trombolitica.

Ci sono considerazioni significative sull'uso dell'ecocardiografia per stabilire una diagnosi di EP. Data la particolare forma del ventricolo destro, non esiste un singolo parametro ecocardiografico che fornisca informazioni rapide e precise sulla dimensione o sulla funzione del ventricolo destro. Questo è il motivo per cui i criteri ecocardiografici per la diagnosi di EP variano tra i diversi studi. A causa del valore predittivo negativo compreso tra il 40% e il 50%, un risultato negativo non può escludere l'EP. [20] [21] D'altra parte, segni di sovraccarico o disfunzione del ventricolo destro possono essere presenti anche senza EP acuta e possono essere dovuti a una malattia cardiaca o respiratoria coesistente. [22]

La dilatazione del ventricolo destro è osservata nel 25% o più dei pazienti con EP all'eco ed è utile per la stratificazione del rischio della malattia. [23] Risultati ecocardiografici più specifici conferiscono un elevato valore predittivo positivo per l'EP, anche in presenza di malattie cardiorespiratorie preesistenti. Ciò include la combinazione di un tempo di accelerazione dell'eiezione polmonare (misurato nel tratto di efflusso del ventricolo destro) inferiore a 60 ms con un gradiente di picco sistolico della valvola tricuspide inferiore a 60 mmHg (segno "60/60") o segno di McConnell (con contrattilità ridotta della parete libera del ventricolo destro rispetto all'apice del ventricolo destro), è indicativo di EP. [24] . Un rapporto diametro RV/LV pari o superiore a 1,0 e un'escursione sistolica del piano anulare tricuspide (TAPSE) inferiore a 16 mm sono i risultati per i quali è stata più frequentemente segnalata un'associazione con prognosi sfavorevole. [25]

Angiografia polmonare tomografica computerizzata (CTPA)

La CTPA multidetettore è la modalità diagnostica di scelta per i pazienti con sospetta EP. Permette un'appropriata visualizzazione delle arterie polmonari fino al livello subsegmentale. [26] Lo studio PIOPED (Prospective Investigation On Pulmonary Embolism Diagnosis) II ha mostrato una sensibilità dell'83% e una specificità del 96% per il CTPA nella diagnosi di EP. [27] PIOPED II ha inoltre evidenziato l'influenza della probabilità clinica pre-test sul valore predittivo del CTPA. Un CTPA normale aveva un valore predittivo negativo elevato per EP pari al 96% e 89% rispettivamente nei pazienti con una probabilità clinica bassa o intermedia, ma il suo valore predittivo negativo era solo del 60% se la probabilità pretest era elevata. Al contrario, il valore predittivo positivo di un CTPA positivo era elevato (dal 92% al 96%) nei pazienti con una probabilità clinica intermedia o alta, ma molto inferiore (58%) nei pazienti con una bassa probabilità pre-test di EP. [28] Pertanto, i fornitori dovrebbero prendere in considerazione ulteriori test in caso di discordanza tra il giudizio clinico e il risultato del CTPA.

I dati attuali suggeriscono che un risultato negativo del CTPA è adeguato per escludere l'EP nei pazienti che hanno una probabilità clinica bassa o intermedia. Inoltre, rimane controverso se i pazienti con CTPA negativo e alta probabilità clinica debbano essere ulteriormente studiati.

Il CTPA può essere relativamente controindicato nell'allergia ai mezzi di contrasto iodati da moderata a grave o nell'insufficienza renale (eGFR inferiore a 30 ml/min per 1,73 metri quadrati). Il rischio di queste controindicazioni deve essere misurato rispetto al significato clinico dell'esecuzione dell'esame CTPA e alla disponibilità di altre modalità di imaging (ad esempio, scansione V/Q). Se clinicamente fattibile, il CTPA dovrebbe essere posticipato per la premedicazione per una storia di allergia o per l'idratazione endovenosa per insufficienza renale.

La CTPA può rilevare dilatazione del ventricolo destro e altri indicatori di disfunzione del ventricolo destro. La dilatazione del ventricolo destro ha un valore prognostico ed è supportato dai risultati di uno studio prospettico di coorte multicentrico condotto su 457 pazienti. [28] In questo studio, la dilatazione del ventricolo destro (rapporto RV/LV $\geq 0,9$) è un predittore forte e indipendente di un esito intraospedaliero grave, sia nella popolazione complessiva che nei pazienti emodinamicamente stabili.

Approccio diagnostico ai pazienti emodinamicamente stabili con sospetta embolia polmonare

Per la maggior parte dei pazienti con sospetta EP che sono emodinamicamente stabili, viene solitamente applicato un approccio che combina la valutazione della probabilità clinica e pre-test, il test del D-dimero e l'imaging.

Per un paziente con una bassa probabilità di EP (punteggio Wells <2)

Se i criteri PERC sono soddisfatti, non sono necessari ulteriori test e l'EP può essere esclusa. Se i criteri PERC non vengono soddisfatti, è necessario testare il D-dimero. Se il D-dimero è negativo (<500 ng/ml), l'EP può essere esclusa, se il D-dimero è positivo (>500 ng/ml) in pazienti di età <50 o superiore dopo valore del D-dimero aggiustato per età, dovrebbe essere eseguita un'angio TC polmonare. Se la CTPA è inconcludente o controindicata, è necessario eseguire la scansione V/Q.

Per un paziente con probabilità intermedia di EP (punteggio Wells da 2 a 6)

Misurare i livelli di D-dimero, se negativo, l'EP può essere esclusa. Se positivo, viene eseguito la CTPA. Se la CTPA è inconcludente o controindicata, è necessario eseguire la scansione V/Q.

Per un paziente con un'alta probabilità di EP (punteggio Wells >6)

La CTPA dovrebbe essere eseguito in urgenza. La fattibilità richiede un'adeguata tecnologia dello scanner e il paziente deve essere in grado di sdraiarsi, di collaborare con le istruzioni sull'apnea dell'esame, avere un aspetto corporeo che possa adattarsi allo scanner e nessuna controindicazione per il contrasto iodato. Se non conclusivo o non fattibile, eseguire una scansione V/Q.

Approccio diagnostico ai pazienti non emodinamicamente stabili con sospetta embolia polmonare

Per i pazienti che sono emodinamicamente instabili e nei quali l'imaging definitivo non è sicuro, l'ecocardiografia al letto del paziente o l'ecografia con compressione venosa possono essere utilizzate per ottenere una diagnosi presuntiva di EP e giustificare la somministrazione di terapie potenzialmente salvavita.

Trattamento

Per i pazienti con sospetta EP, il trattamento viene stratificato in base al tipo di EP (se emodinamicamente stabile o instabile) e in base al sospetto di EP nel singolo paziente. I pazienti sono classificati in sospetto basso, intermedio o alto di EP sulla base del punteggio di Ginevra o di Wells.

Pazienti emodinamicamente stabili:

Nei pazienti con un elevato sospetto clinico di EP, la terapia anticoagulante viene iniziata anche prima dell'ottenimento dell'imaging diagnostico.

Per i pazienti con un basso sospetto clinico di EP, se l'imaging diagnostico può essere eseguito entro 24 ore, attendere che l'imaging stabilisca una diagnosi definitiva prima di iniziare il trattamento con anticoagulanti.

Per i pazienti con un sospetto clinico intermedio di EP, se l'imaging diagnostico può essere eseguito entro 4 ore, attendere che l'imaging stabilisca una diagnosi definitiva prima di iniziare il trattamento con anticoagulanti.

Per i pazienti nei quali la terapia anticoagulante è controindicata, una volta confermata la diagnosi di EP deve essere preso in considerazione il posizionamento del filtro IVC.

Pazienti emodinamicamente instabili:

I pazienti con un elevato sospetto clinico di EP che sono emodinamicamente instabili, devono essere sottoposti, quando possibile, a una CTPA urgente, o a un'ecocardiografia transtoracica al letto del paziente. Il trattamento di riperfusione primaria, solitamente la trombolisi, è il trattamento di scelta per i pazienti con EP acuta emodinamicamente instabile. L'embolectomia polmonare chirurgica o la terapia percutanea diretta con catetere rappresentano opzioni di riperfusione alternative nei pazienti con controindicazioni alla trombolisi. Dopo il trattamento di riperfusione e la stabilizzazione emodinamica, i pazienti in recupero da EP ad alto rischio possono passare dalla terapia anticoagulante parenterale a quella orale.

Conclusioni

Una diagnosi tempestiva di embolia polmonare (PE) è fondamentale a causa dell'elevata mortalità e morbilità associata, che può essere prevenuta con un trattamento precoce.

Alcuni ospedali stanno istituendo team multidisciplinari di risposta all'embolia polmonare (PERT) per facilitare una diagnosi tempestiva e un trattamento tempestivo dei pazienti affetti da embolia polmonare. Un PERT è un modello di trattamento composto da operatori provenienti da diverse specialità coinvolte nel trattamento dell'EP, tra cui pneumologia, terapia intensiva, cardiologia e chirurgia cardiotoracica. L'istituzione del PERT si è dimostrata efficace in numerosi studi migliorando la comunicazione e coordinando gli sforzi terapeutici. [29]

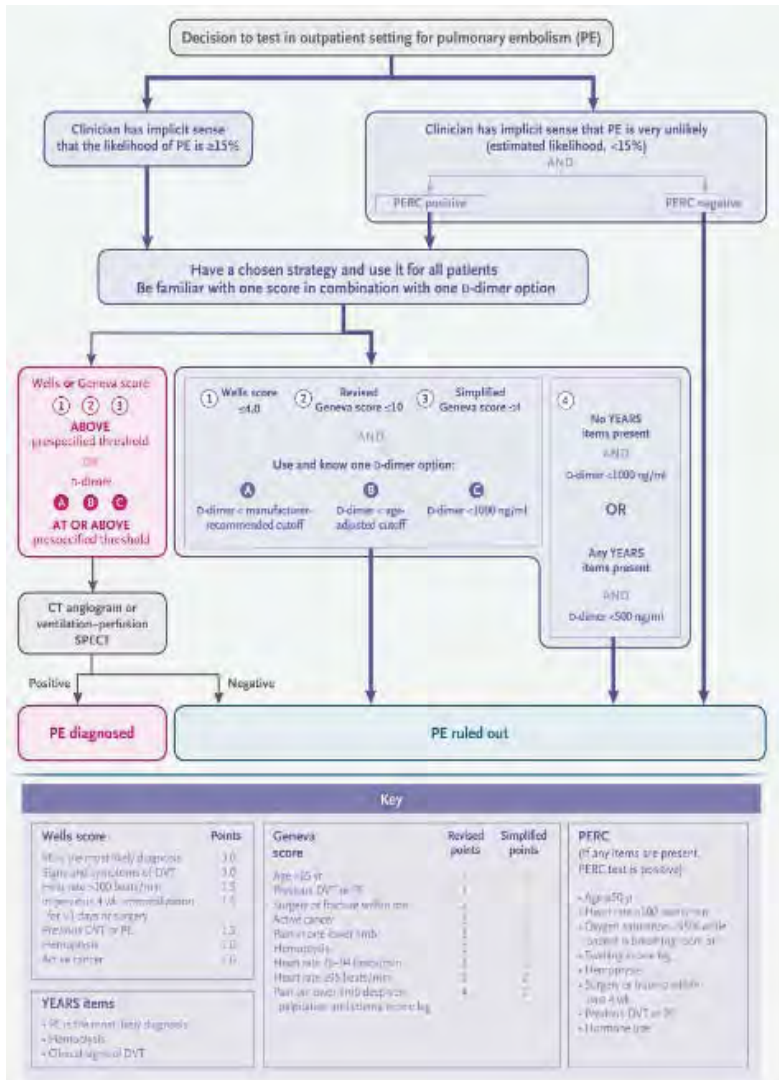


Figure 1. Overview of Testing for Pulmonary Embolism in Outpatients or Patients in the Emergency Department.

Physicians may use Pulmonary Embolism Rule-out Criteria (PERC) to rule out pulmonary embolism if their implicit sense suggests there is less than 15% probability that the patient has pulmonary embolism. Otherwise, physicians should use a d-dimer assay to rule out pulmonary embolism in patients who have a low structured clinical probability score (a Wells score of ≤ 4.0 on a scale of 0 to 12.5, a revised Geneva score of ≤ 10 on a scale ranging from 0 to 22, or a simplified Geneva score of ≤ 4 on a scale of 0 to 9; on all three scales, higher scores indicate a greater probability of pulmonary embolism) or should use the YEARS algorithm. Each circled number refers to a different clinical decision rule, and each circled letter to a distinct d-dimer strategy. Imaging can be avoided in patients with clinical probability scores at or below the given cutoff and d-dimer level below the given cutoff. Computed tomography (CT) and ventilation–perfusion single-photon-emission computed tomography (SPECT) are reserved for patients with a clinical probability score above the preset cutoff for the chosen score or a d-dimer at or above the preset cutoff for the chosen d-dimer option. The adjusted d-dimer thresholds have been validated for assays with a manufacturer-recommended cutoff of 500 ng per milliliter. DVT denotes deep-vein thrombosis.

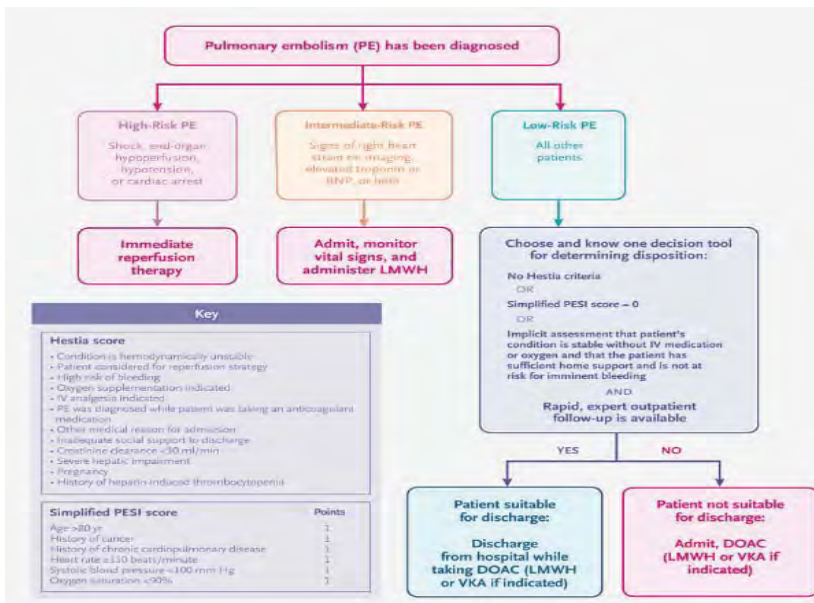


Figure 2. Overview of Pulmonary Embolism Management in the Context of Risk Stratification.

At the time of diagnosis, pulmonary embolism should be stratified as low risk, intermediate risk, or high risk. Patients with high-risk pulmonary embolism should be assessed for immediate reperfusion interventions such as systemic thrombolysis. Patients with intermediate-risk pulmonary embolism should be carefully monitored and assessed for initiation of treatment with low-molecular-weight heparin (LMWH). Most patients have low-risk pulmonary embolism and can be assessed for outpatient anticoagulant therapy according to their Hestia score, score on the simplified Pulmonary

Embolism Severity Index (PEST), or the physician's implicit judgment. All patients discharged home would benefit from rapid, reliable outpatient follow-up. BNP denotes brain natriuretic peptide, DOAC direct oral anticoagulant, IV intravenous, and VKA vitamin K antagonist.

BIBLIOGRAFIA

- 1.COON WW, WILLIS PW. Trombosi venosa profonda ed embolia polmonare: previsione, prevenzione e trattamento. Sono J Cardiol. novembre 1959; 4 :611-21. [PubMed]
- 2.Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hennekens CH. Uno studio prospettico sui fattori di rischio per l'embolia polmonare nelle donne. JAMA. 26 febbraio 1997; 277 (8): 642-5. [PubMed]
- 3.Gohil R, Peck G, Sharma P. La genetica del tromboembolismo venoso. Una meta-analisi che ha coinvolto circa 120.000 casi e 180.000 controlli. Trombo Emosto. 2009 agosto; 102 (2):360-70. [PubMed]
- 4.Rogers MA, Levine DA, Blumberg N, Flanders SA, Chopra V, Langa KM. Trigger di ospedalizzazione per tromboembolia venosa. Circolazione. 2012 maggio 01; 125 (17):2092-9. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
- 5.Anderson FA, Spencer FA. Fattori di rischio per tromboembolismo venoso. Circolazione. 2003 17 giugno; 107 (23 Supplemento 1):I9-16. [PubMed]
- 6.Moser KM. Tromboembolia venosa. Am Rev Respir Dis. gennaio 1990; 141 (1):235-49. [PubMed]
- 7.Nakos G, Kitsioulis EI, Lekka ME. Alterazioni del lavaggio broncoalveolare nell'embolia polmonare. Am J Respir Crit Care Med. novembre 1998; 158 (5 Pt 1):1504-10. [PubMed]
- 8.Morrone D, Morrone V. Embolia polmonare acuta: focus sul quadro clinico. Circ coreano J. 2018 maggio; 48 (5):365-381. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]
- 9.Carson JL, Kelley MA, Duff A, Weg JG, Fulkerson WJ, Palevsky HI, Schwartz JS, Thompson BT, Popovich J, Hobbins TE. Il decorso clinico dell'embolia polmonare. N inglese J Med. 1992 maggio 07; 326 (19):1240-5. [PubMed]
- 10.Nijkeuter M, Söhne M, Tick LW, Kamphuisen PW, Kramer MH, Laterveer L, van Houten AA, Kruip MJ, Leebeek FW, Büller HR, Huisman MV., Christopher Study Investigators. Il decorso naturale dell'embolia polmonare emodinamicamente stabile: esito clinico e fattori di rischio in un ampio studio prospettico di coorte. Petto. Febbraio 2007; 131 (2):517-23. [PubMed]
- 11.Stein, polizza di Henry JW. Caratteristiche cliniche dei pazienti con embolia polmonare acuta stratificate in base alle sindromi di presentazione. Petto. ottobre 1997; 112 (4): 974-9. [PubMed]
- 12.Stein PD, Beemath A, Matta F, Weg JG, Yusuf RD, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Sostman HD, Tapson VF, Buckley JD, Gottschalk A, Goodman LR, Wakefield TW, Woodard PK.

Caratteristiche cliniche dei pazienti con embolia polmonare acuta: dati da PIOPED II. *Sono J Med.* ottobre 2007; 120 (10): 871-9. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]

13.Courtney DM, Sasser HC, Pincus CL, Kline JA. Attività elettrica senza polso con arresto assistito come predittore di morte improvvisa per embolia polmonare massiva in pazienti ambulatoriali. *Rianimazione.* giugno 2001; 49 (3): 265-72. [PubMed]

14.Kiely DG, Kennedy NS, Pirzada O, Batchelor SA, Struthers AD, Lipworth BJ. Livelli elevati di peptidi natriuretici in pazienti con tromboembolia polmonare. *Respira Med.* ottobre 2005; 99 (10):1286-91. [PubMed]

15.Henzler T, Roeger S, Meyer M, Schoepf UJ, Nance JW, Haghi D, Kaminski WE, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Embolia polmonare: segni CT e biomarcatori cardiaci per prevedere la disfunzione ventricolare destra. *Eur Respir J.* aprile 2012; 39 (4):919-26. [PubMed]

16.Meyer T, Binder L, Hruska N, Luthe H, Buchwald AB. L'aumento della troponina cardiaca I nell'embolia polmonare acuta è associato a disfunzione ventricolare destra. *J Am Coll Cardiol.* 1 novembre 2000; 36 (5):1632-6. [PubMed]

17.Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L. Importanza delle troponine cardiache I e T nella stratificazione del rischio di pazienti con embolia polmonare acuta. *Circolazione.* 3 settembre 2002; 106 (10): 1263-8. [PubMed]

18.Horlander KT, Leeper KV. Livelli di troponina come guida per il trattamento dell'embolia polmonare. *Curr Opin Pulm Med.* settembre 2003; 9 (5):374-7. [PubMed]

19.Righini M, Van Es J, Den Exter PL, Roy PM, Verschuren F, Ghuyssen A, Rutschmann OT, Sanchez O, Jaffrelot M, Trinh-Duc A, Le Gall C, Moustafa F, Principe A, Van Houten AA, Ten Wolde M, Douma RA, Hazelaar G, Erkens PM, Van Kralingen KW, Grootenboers MJ, Durian MF, Cheung YW, Meyer G, Bounameaux H, Huisman MV, Kamphuisen PW, Le Gal G. Livelli limite del D-dimero adattati all'età per governare embolia polmonare: lo studio ADJUST-PE. *JAMA.* 2014 marzo 19; 311 (11):1117-24. [PubMed]

20.Grifoni S, Olivotto I, Cecchini P, Pieralli F, Camaiti A, Santoro G, Conti A, Agnelli G, Berni G. Esito clinico a breve termine di pazienti con embolia polmonare acuta, pressione sanguigna normale e disfunzione ventricolare destra ecocardiografica. *Circolazione.* 20 giugno 2000; 101 (24):2817-22. [PubMed]

21.Torbicki A, Kurzyna M, Ciurzynski M, Pruszczyk P, Pacho R, Kuch-Wocial A, Szulc M. Gli emboli polmonari prossimali modificano il modello di eiezione del ventricolo destro. *Eur Respir J.* 1999 marzo; 13 (3):616-21. [PubMed]

22.Bova C, Greco F, Misuraca G, Serafini O, Crocco F, Greco A, Noto A. Utilità diagnostica dell'ecocardiografia in pazienti con sospetta embolia polmonare. *Sono J Emerg Med.* maggio 2003; 21 (3):180-3. [PubMed]

23.Wolfe MW, Lee RT, Feldstein ML, Parker JA, Come PC, Goldhaber SZ. Significato prognostico dell'ipocinesi ventricolare destra e dei difetti di perfusione polmonare nell'embolia polmonare. *Am Heart J.* 1994 maggio; 127 (5): 1371-5. [PubMed]

24. Kurzyna M, Torbicki A, Pruszczyk P, Burakowska B, Fijałkowska A, Kober J, Oniszh K, Kuca P, Tomkowski W, Burakowski J, Wawrzyńska L. Pattern di eiezione ventricolare destra disturbato come nuovo segno ecocardiografico Doppler di embolia polmonare acuta. Sono J Cardiol. 2002 settembre 01; 90 (5):507-11. [PubMed]
25. Pruszczyk P, Goliszek S, Lichodziejewska B, Kostrubiec M, Cieurzyński M, Kurnicka K, Dzikowska-Diduch O, Palczewski P, Wyzgal A. Valore prognostico dell'ecocardiografia in pazienti normotesi con embolia polmonare acuta. JACC Imaging cardiovascolare. giugno 2014; 7 (6):553-60. [PubMed]
26. Ghaye B, Szapiro D, Mastora I, Delannoy V, Duhamel A, Remy J, Remy-Jardin M. Arterie polmonari periferiche: quanto lontano nel polmone la TC spirale a fila multi-detector consente l'analisi? Radiologia. giugno 2001; 219 (3): 629-36. [PubMed]
27. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, Leeper KV, Popovich J, Quinn DA, Sos TA, Sostman HD, Tapson VF, Wakefield TW, Weg JG, Woodard PK., PIOPED II Investigatori. Tomografia computerizzata multidetector per embolia polmonare acuta. N inglese J Med. 2006 giugno 01; 354 (22):2317-27. [PubMed]
28. Becattini C, Agnelli G, Vedovati MC, Pruszczyk P, Casazza F, Grifoni S, Salvi A, Bianchi M, Douma R, Konstantinides S, Lankeit M, Duranti M. Tomografia computerizzata multidetector per embolia polmonare acuta: diagnosi e stratificazione del rischio in a prova unica. Eur Heart J. 2011 luglio; 32 (13):1657-63. [PubMed]
29. Rosovsky R, Zhao K, Sista A, Rivera-Lebron B, Kabrhel C. Team di risposta all'embolia polmonare: scopo, prove di efficacia e direzioni di ricerca future. Res Pract Thromb Haemost. 2019 luglio; 3 (3):315-330. [Articolo gratuito PMC] [PubMed]

TRATTAMENTO PERCUTANEO DELL'EMBOLIA POLMONARE

Loris Roncon
(Rovigo)

Introduzione

La gestione diagnostico-terapeutica del paziente con embolia polmonare (EP) acuta, patologia che rimane la terza causa di mortalità cardiovascolare dopo l'infarto acuto del miocardio e l'ictus, ha subito notevoli modifiche durante gli ultimi 20 anni, . Il tasso di mortalità più elevato, come noto, si osserva nei pazienti con EP emodinamicamente instabili, anche indicati come gruppo di soggetti ad "alto rischio" secondo le linee guida europee (1) . Questi pazienti dovrebbero ricevere un trattamento trombolitico (classe I, livello di evidenza A), qualora non siano presenti controindicazioni assolute, al fine di ridurre le resistenze polmonari vascolari ed alleviare il sovraccarico ventricolare destro, migliorando quindi la portata cardiaca destra e la pressione arteriosa sistemica, in modo da prevenire quel circolo vizioso in grado di portare rapidamente il paziente ad exitus

Tuttavia, come dimostrato da una recente revisione della letteratura basata su ampi registri osservazionali prospettici, la trombolisi continua ad essere sottoutilizzata nella pratica clinica quotidiana (2). I motivi di tale condotta terapeutica sono probabilmente ascrivibili a cause diverse, tra cui la paura di eventi emorragici maggiori, in primis l'emorragia cerebrale, la somministrazione in pazienti fragili o con plurime comorbilità così come anche una "dissuetudine" del cardiologo nella gestione della trombolisi sistemica, dopo l'avvento dell'angioplastica percutanea come terapia di prima linea dell'infarto miocardico acuto.

Altri possibili motivi in grado di portare ad un ritardo nella ripercussione sistemica sono rappresentati dal ritardo diagnostico della patologia, in quanto l'EP si può manifestare modo estremamente eterogeneo comportando spesso difficoltà diagnostiche. Ulteriormente, vi è il rischio che pazienti emodinamicamente stabili all'ingresso, specialmente in presenza di disfunzione ventricolare destra e contestuale danno miocardico (classificati quindi come rischio intermedio-alto) possano deteriorare emodinamicamente nelle prime ore dopo il ricovero, modificando quindi la loro classe di rischio. Al contempo, la presenza di multiple comorbilità, specialmente nei pazienti anziani o in coloro i quali presentino una storia anamnestica di diatesi emorragica o patologie predisponenti a potenziali complicanze emorragiche, rendono più difficili e quindi più lunghe le decisioni terapeutiche. Infine, anche il momento in cui il paziente viene ricoverato può avere un ruolo nelle decisioni terapeutiche e nella sopravvivenza a breve termine. In tal senso, una recente metanalisi ha evidenziato come esista un cosiddetto "weekend effect" per il quale i pazienti ricoverati nel fine settimana siano gravati da una maggiore mortalità intraospedaliera ed a 30 giorni dall'evento acuto (3).

Negli ultimi anni le tecniche di trattamento endovascolare dell'EP acuta (CDT) hanno dimostrato di essere efficaci e allo stesso tempo sicure. L'embolectomia con catetere o la frammentazione del trombo non rappresentano più al giorno d'oggi un'opzione terapeutica futuristica, ma una valida alternativa

per il trattamento dell'EP, in particolare in quei casi dove la trombolisi è fallita, controindicata o lo shock cardiogeno rappresenta una minaccia per il decesso del paziente prima che il trombolitico possa agire

Trattamento percutaneo transcateretere della tromboembolia polmonare nella pratica clinica

Nelle linee guida ESC (e in modo simile anche quelle dell'AHA) la riperfusione percutanea dell'EP è raccomandata nei pazienti ad alto rischio e con controindicazioni alla trombolisi sistemica o in caso di insuccesso della stessa (classe IIa, livello di evidenza C) e nei pazienti a rischio intermedio alto con deterioramento emodinamico in terapia anticoagulante (classe IIb, livello di evidenza C)

Le metodiche impiegate per il trattamento percutaneo si possono riassumere in 1) frammentazione diretta del coagulo con catetere, 2) Aspirazione con o senza frammentazione meccanica 3) trombolisi locale o con ultrasuoni o farmaco-meccanica combinata.

Tutti i sistemi hanno lo scopo di ridurre il burden ostruttivo tromboembolico in particolare nelle arterie polmonari prossimali, riducendo le resistenze e la pressione polmonare e quindi il sovraccarico del ventricolo destro

Senza entrare nei dettagli tecnici delle singole metodiche vi è da segnalare che pochi sono gli studi controllati sui vari dispositivi di trombectomia percutanea tali da permetterne quindi una valutazione o una scelta ponderata. Recentemente sono stati pubblicati studi randomizzati, registri prospettici e dati retrospettivi sulla trombolisi loco regionale assistita da ultrasuoni (4).

Risulta pertanto indispensabile organizzare studi multicentrici, prospettici e randomizzati, che mettano a confronto "**terapia anticoagulante versus Trombectomia con catetere**" ed abbiano degli obiettivi clinici, a breve ed a lungo termine, rilevanti quali: **la mortalità, la qualità della vita, la capacità funzionale, le recidive emboliche, lo sviluppo di ipertensione polmonare cronica (CTEPH)**. Questo al fine di standardizzare l'utilizzo della trombectomia e identificare i pazienti che possano trarne beneficio

In attesa dei risultati di studi prospettici e randomizzati è indispensabile l'approvazione, a livello locale, di PDT che prevedano l'istituzione di team multidisciplinari e che tengano conto delle "risorse e delle competenze disponibili" per la gestione dei pazienti con Embolia Polmonare, compresa quella dei casi più complessi

Considerato il peso epidemiologico dell'EP, risulta evidente la necessità di promuovere la realizzazione di protocolli diagnostico-terapeutici che devono però tenere presente la realtà in cui si opera e delle

risorse infrastrutturali e specialistiche operanti. Su questo aspetto abbiamo proposto diversi modelli diagnostici e terapeutici, basati sulle considerazioni preliminari delle risorse fruibili.(5)

Un ulteriore contributo può risultare dall'approccio multidisciplinare a tale patologia con l'istituzione di **Team di Risposta per l'Embolia Polmonare (PERT)** e la creazione di una rete, se possibile a carattere Regionale, con lo scopo di standardizzare e migliorare la diagnosi e cura dei pazienti con tromboembolia polmonare (6)

BIBLIOGRAFIA

- 1) Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): the Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Respir J* 2019;54:1901647.
- 2) Keller K, Hobohm L, Ebner M, et al. Trends in thrombolytic treatment and outcomes of acute pulmonary embolism in Germany. *Eur Heart J* 2020;41:522-9.
- 3) Zuin M, Valerio L, Quadretti L, Zuliani G, Manfredini R, Rigatelli G, Barco S, Roncon L. Weekend effect and short-term mortality in patients with acute pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2022 Nov 1;23(11):744-747.
- 4) Tu T, Toma C, Tapson VF, et al. A prospective, single-arm, multicenter trial of catheter-directed mechanical thrombectomy for intermediate-risk acute pulmonary embolism: the FLARE study. *JACC Cardiovasc Interv* 2019;12:859-69.
- 5) Loris Roncon¹, Claudio Picariello¹, Marco Vatrano², Iolanda Enea et al. Modelli diagnostici e terapeutici nel trattamento dell'embolia polmonare acuta: una questione di risorse locali. *G Ital Cardiol* 2020;21(3):179-186
- 6) Pruszczyk P, Klok FA, Kucher N, Roik M, Meneveau N, Sharp ASP, Nielsen-Kudsk JE, Obradović S, Barco S, Giannini F, Stefanini G, Tarantini G, Konstantinides S, Dudek D. Percutaneous treatment options for acute pulmonary embolism: a clinical consensus statement by the **ESC Working Group** on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *EuroIntervention*. 2022 Oct 7;18(8): e623-e638.

L'IPERTENSIONE POLMONARE ALLA LUCE DELLE NUOVE LINEE GUIDA

Michele D'Alto

Le novità sulla diagnosi e sul trattamento dell'ipertensione polmonare (IP) contenute nelle linee guida 2022 della European Society of Cardiology/European Respiratory Society (ESC/ERS) sono molteplici e riguardano pressoché tutti i settori di questa importante area clinica.

Definizione e classificazione dell'ipertensione polmonare

Le precedenti Linee guida (2015) indicavano in una pressione polmonare media PAPm ≥ 25 mmHg e nelle resistenze vascolari polmonari (RVP) >3 unità Wood (UW) i valori soglia per definire la presenza di ipertensione polmonare.

Studi emodinamici in soggetti sani hanno dimostrato che una PAPm normale a riposo è di 14 ± 3.3 mmHg: la somma di due deviazioni standard al valore medio normale suggerisce che valori di PAPm >20 mmHg possano essere considerati anormali. Il valore discriminante della PAPm >20 mmHg è stato confermata dalle curve di mortalità di popolazioni di pazienti affetti prevalentemente da IP associata a malattie del cuore sinistro o a malattie dell'apparato respiratorio. Stesso valore discriminante è stato attribuito alle RVP >2 UW. In considerazione di questi dati, le linee guida ESC/ERS 2022 raccomandano di definire la IP con un limite di PAPm >20 mmHg e di identificare la componente pre-capillare in presenza di RVP >2 UW.

La classificazione clinica dei vari tipi di IP non è stata sostanzialmente modificata: è stato dato maggior risalto al gruppo dei "responders" al test acuto di vasoreattività, introdotto il concetto di sindromi da ipoventilazione, ridefiniti i sottotipi di IP con meccanismi multifattoriali o non chiari.

Algoritmo diagnostico

L'algoritmo diagnostico è strutturato per identificare all'inizio le forme più frequenti di IP (malattie del cuore sinistro o malattie dell'apparato respiratorio) arrivando per esclusione alla diagnosi delle forme più rare di IP. Il compito di coordinare la prima parte dell'algoritmo viene affidato al medico di famiglia che dovrà fare le prime valutazioni diagnostiche e decidere quando affidare i pazienti ai centri esperti. La valutazione della probabilità ecocardiografica di IP rappresenta un momento chiave. È stato mantenuto il concetto di probabilità ecocardiografica di IP basata sulla velocità di picco del rigurgito tricuspide (VRT) e sulla presenza di altri segni ecocardiografici suggestivi di IP (dilatazione del ventricolo destro, schiacciamento del setto interventricolare, dilatazione dell'atrio destro e della polmonare ecc.). La soglia di VRT >2.8 m/s come limite probabilistico della presenza di IP non è stata modificata.

I pazienti con probabilità ecocardiografica di IP intermedia o alta andranno affidati ai centri esperti di IP.

Stratificazione del rischio di mortalità

La stratificazione del rischio di mortalità a 1 anno viene effettuata al momento della diagnosi attraverso una valutazione multiparametrica finalizzata a identificare 3 livelli di rischio (basso, intermedio, alto). Viene raccomandato l'utilizzo di una tabella nella quale sono stati aggiornati i parametri da utilizzare. Per quanto riguarda la stratificazione del rischio durante il follow-up viene suggerito l'uso di una tabella a 4 livelli (basso rischio, rischio intermedio-basso, rischio intermedio-alto e alto rischio)¹. I parametri da utilizzare sono solo tre: la classe funzionale, il test dei 6 min di marcia e i livelli plasmatici di BNP/proBNP. Se ritenuto opportuno possono essere utilizzati anche parametri emodinamici o di imaging. Il timing delle valutazioni e dei parametri da raccogliere nel follow-up è precisato in una tabella dedicata.

L'obiettivo terapeutico nei pazienti con IAP è rappresentato dal raggiungimento e/o mantenimento del livello di basso rischio (strategia di trattamento "risk oriented"). In alcuni tipi di IAP e, in particolare nei pazienti anziani e con comorbidità, il raggiungimento del livello di basso rischio potrebbe essere non perseguibile. In tal caso l'ottimizzazione terapeutica deve essere individualizzata.

Terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare

Misure generali

È stato confermato l'impatto favorevole dell'attività fisica sulla tolleranza allo sforzo e sulla qualità di vita dei pazienti affetti da IAP. Sono confermate le raccomandazioni relative alla correzione della carenza marziale in presenza di anemia e alla vaccinazione per la prevenzione delle infezioni respiratorie (in particolare SARS-CoV-2, influenza e *Streptococcus pneumoniae*).

L'anticoagulazione non è raccomandata in assenza di indicazioni specifiche. L'ossigenoterapia cronica è indicata per valori di pressione arteriosa di ossigeno a riposo <8 kPa (60 mmHg).

Non è raccomandato l'uso di ACE-inibitori, antagonisti recettoriali dell'angiotensina, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina, inibitori del cotrasportatore sodio-glucosio di tipo 2, beta-bloccanti o ivabradina. Tali trattamenti possono determinare una riduzione potenzialmente pericolosa della frequenza cardiaca e dei valori di pressione sistemica. Il loro utilizzo può essere considerato, però, su base individuale in presenza di concomitanti indicazioni specifiche (cardiopatía ischemica, aritmie, scompenso cardiaco sinistro, ipertensione).

È indispensabile spiegare alle pazienti donne in età fertile i rischi e le incertezze di una gravidanza includendo la raccomandazione di evitarla

Algoritmo terapeutico specifico

Va ricordato che nei pazienti con una diagnosi di IAP con PAPm di 21-24 mmHg e RVP tra 2 e 3 UW non vi è una chiara indicazione all'utilizzo dei farmaci specifici in quanto la maggior parte degli studi registrativi ha arruolato pazienti con una diagnosi di IAP e PAPm ≥ 25 mmHg.

I farmaci per l'IAP interagiscono con le vie metaboliche dell'endotelina (ERA), dell'ossido nitrico (inibitori della fosfodiesterasi 5 [PDE5i], stimolatori della guanilato-ciclastasi) e della prostaciclina (analoghi della prostaciclina, agonisti dei recettori della prostaciclina). Tali farmaci possono essere variamente combinati. Viene suggerita una strategia più aggressiva nei pazienti giovani e senza comorbidità cardiovascolare o respiratoria (duplice o triplice terapia up-front) ed un approccio più prudente nei pazienti più anziani e con comorbidità (monoterapia di partenza).

I soggetti con test acuto di vasoreattività positivo (la definizione non è stata cambiata) devono essere trattati cronicamente con dosi elevate di farmaci calcio-antagonisti.

La terapia per l'IP è basata sul raggiungimento del livello di rischio basso e risulta tanto più aggressiva quanto più il paziente mostra una patologia avanzata.

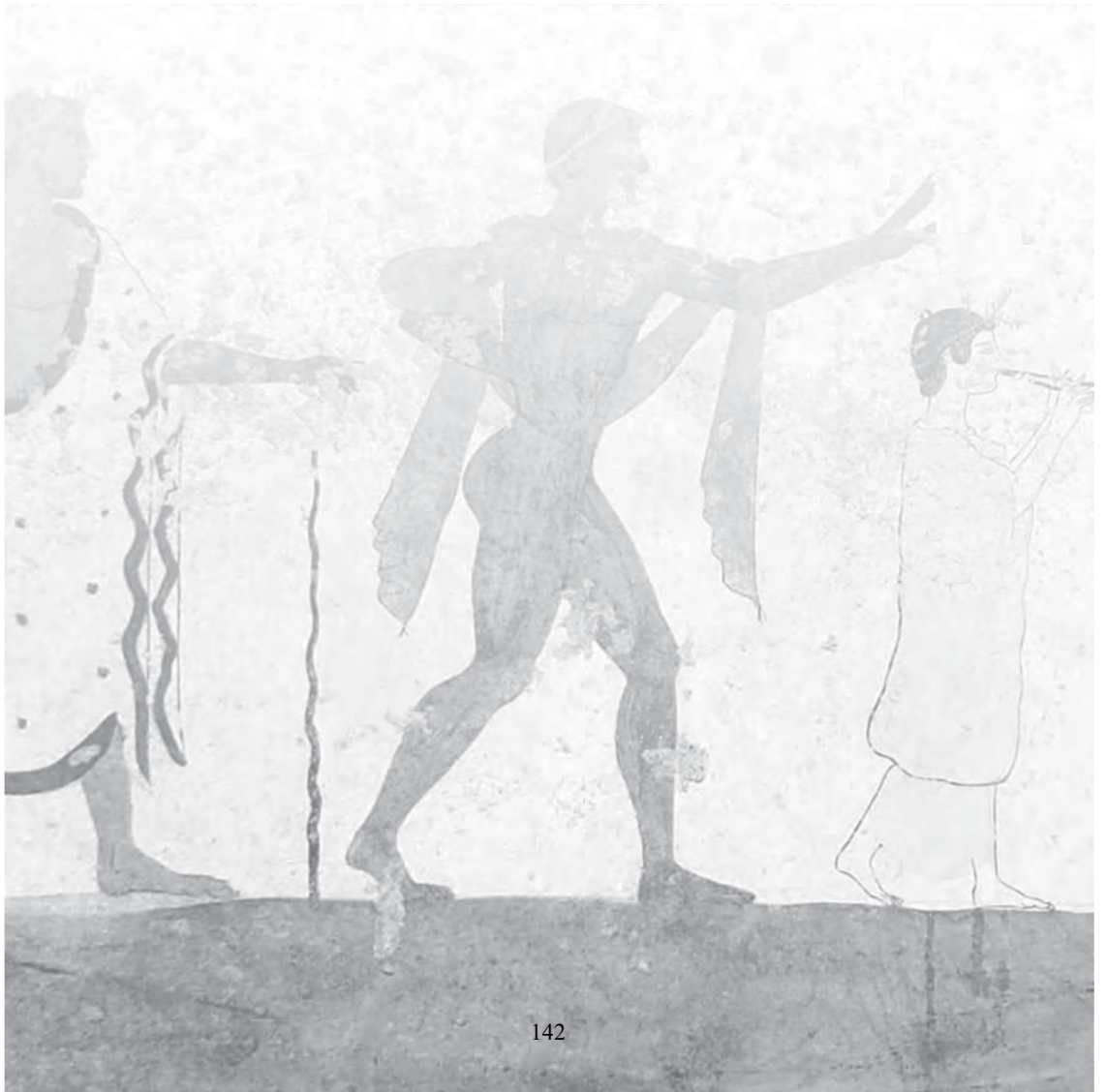
Forme associate di ipertensione polmonare

Nelle forme associate di IAP, oltre alla terapia specifica per la IAP è necessario ottimizzare la strategia terapeutica per la condizione clinica di base: le malattie del tessuto connettivo devono essere trattate in accordo con le raccomandazioni delle linee guida reumatologiche vigenti; nei pazienti con infezione da HIV è raccomandata la monoterapia specifica iniziale (nell'ottica di una eventuale combinazione sequenziale) associata alla terapia antiretrovirale tenendo presente le interazioni farmacologiche tra i farmaci per l'HIV e quelli per l'IAP; nei pazienti con IAP associata a ipertensione portale deve essere presa in considerazione la monoterapia iniziale; la successiva combinazione sequenziale deve tener conto della sottostante malattia epatica e dell'eventuale indicazione al trapianto di fegato.

Nei pazienti con difetto del setto interatriale (ASD) interventricolare (VSD) o dotto arterioso pervio (PDA) la decisione sulla chiusura dello shunt viene presa valutando il valore di QP/QS e le RVP

Nelle forme di IP da malattie del cuore sinistro (le forme più frequenti di IP) e in quelle da pneumopatia severa la strategia terapeutica è rappresentata dall'ottimizzazione della terapia per la patologia di base, mentre i farmaci approvati per la IAP non sono raccomandati. Il riferimento a un centro esperto di IP è raccomandato in presenza di significativa componente pre-capillare (ad es. RVP >5 UW) e/o di disfunzione del ventricolo destro: in tali circostanze è necessario un approccio individualizzato al trattamento.

In caso di ostruzioni vascolari croniche tromboemboliche nelle arterie polmonari (CTEPH) l'algoritmo terapeutico prevede l'utilizzo della terapia anticoagulante al fine di evitare recidive di eventi tromboembolici o progressione della malattia in situ. L'endoarterectomia polmonare (PEA) è il trattamento di scelta nei pazienti con lesioni ostruttive aggredibili chirurgicamente. L'angioplastica polmonare con palloncino (BPA) e la terapia farmacologica (riociguat) rappresentano delle valide alternative nei pazienti inoperabili.



CARDIO-ONCOLOGIA

- Cardioncologia: stratificazione del rischio cardiovascolare e tossicità cardiovascolare
- Terapia anticoagulante del tromboembolismo venoso e della fibrillazione atriale nel paziente oncologico, approccio attuale e prospettive future: gli inibitori del fattore xi

CARDIONCOLOGIA: STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE E TOSSICITA' CARDIOVASCOLARE

Dott. D'Arco Gianpaolo

Le malattie cardiovascolari ed il cancro rappresentano le due principali problematiche di salute pubblica nei paesi occidentali, con significativo impatto sociale ed economico. Dall'intersezione tra le due nasce la Cardio-Oncologia, una disciplina emergente che sta costruendo le sue certezze ma che presenta ancora delle zone d'ombra dal punto di vista scientifico. La popolazione oncologica sta aumentando la propria aspettativa di vita grazie ad un numero crescente di terapie mirate ed efficaci, le quali, però, non risparmiano i diversi componenti del sistema cardiovascolare, determinando forme diverse di cardiotossicità a breve e lungo termine. Pertanto, nasce la necessità di conoscere questi effetti collaterali, comprendere i meccanismi che li determinano, tentare di individuare quali pazienti ne saranno interessati e come trattarli in fase acuta, nonché a distanza di anni dall'esposizione.¹

Il tema relativo alla stratificazione del rischio cardiovascolare nei pazienti oncologici è stato a lungo oggetto di discussione. Come anticipato, nel 2020 era stato già rilasciato un position paper congiunto Heart Failure Association (HFA)/IC-OS su questo tema, fornendo, sempre tramite consenso di esperti, parametri per la definizione di diverse classi di rischio (basso, intermedio, alto e molto alto). I principali domini coinvolti sono la storia di malattia cardiovascolare, la frazione di eiezione basale e/o la presenza di alterazioni strutturali del ventricolo sinistro, i biomarcatori (troponina e peptidi natriuretici) al basale, età e fattori di rischio cardiovascolare, nonché la precedente esposizione a terapie cardiotossiche o radioterapia. Questi schemi non hanno ricevuto ancora una validazione prospettica e presentano una raccomandazione IIa, livello di evidenza C. Mangone L et al in uno studio del 2021 (FIGURA 1) sottolineano come l'allungamento della prognosi nei malati di cancro (che è certamente una cosa positiva) richiede una maggiore attenzione all'insorgenza di altre patologie. L'aumento della mortalità cardiovascolare nei pazienti oncologici (dovuto sia all'esposizione a fattori di rischio sia agli effetti collaterali dei farmaci citotossici) richiede una maggiore collaborazione tra oncologi e cardiologi, e l'integrazione di percorsi di follow-up condivisi. Ed infatti in questo studio si evince dai dati epidemiologici come la mortalità nei pazienti oncologici per quanto riguarda il cancro è progressivamente in riduzione, specchio che i tumori stanno diventando patologie a cui si sopravvive, ma in questi stessi paziente sta aumentando la mortalità per patologie cardiovascolari. In uno studio retrospettivo tratto da un registro di circa 40 mila pazienti (SH. Armenian et al JCO 2016) sottolinea come la sopravvivenza globale nei sopravvissuti al cancro che sviluppano malattia CVD è scarsa, confermando la necessità di strategie di prevenzione mirate per i soggetti a più alto rischio di sviluppare CVD. (FIGURA 1)

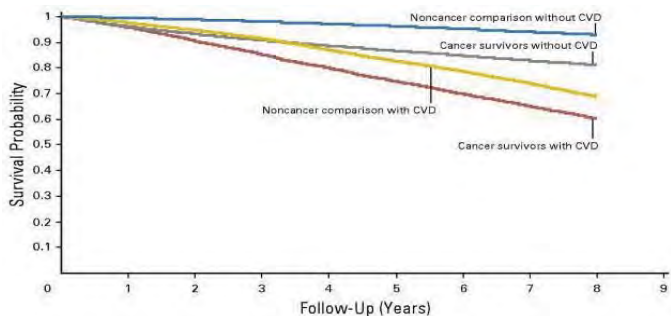


FIGURA 1. Prognosi di pazienti con cancro e malattia cv

Dall'analisi statistica derivante dallo studio dei trend di ospedalizzazione per malattie cardiovascolari in circa 15 anni negli STATI UNITI si è visto che in contrasto con l'andamento in calo dei ricoveri per patologia cardiovascolare senza cancro, i ricoveri cardiovascolari primari nei pazienti con cancro sono in aumento. (O. Kobo et al. European Heart Journal 2022) (FIGURA 2)

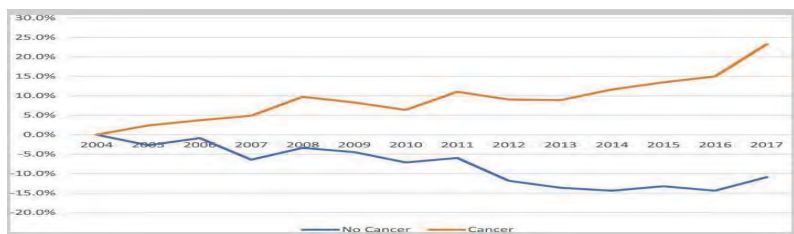


FIGURA 2. O. Kobo et al. European Heart Journal 2022

Dunque cancro e malattie cardiovascolari non sono entità separate ma sono due facce della stessa medaglia. In uno studio di tipo osservazionale derivante da registro AIRC dei pazienti sopravvissuti a cancro si sottolinea come sia aumentata rispetto alla popolazione generale l'incidenza delle patologie cardiovascolari (Florido R. et al J AM Coll Cardiol. 2022) e viene dimostrato anche l'inverso nello studio MESA (Multi Ethnic study of atherosclerosis) dove si vede come la quantità del calcio coronarico (calcium score) sia direttamente proporzionale al rischio di diagnosi di cancro (O. Dzaye et al Europea Heart Journal 2022) stabilendo così anche una relazione inversa tra patologie cv e cancro. Dunque il concetto di cardiotossicità diventa un argomento molto più ampio della mera valutazione ecocardiografica perché le patologie cardiovascolari e i tumori hanno fattori di rischio comuni e sono due entità nosografiche diverse che condividono alla base la stessa eziopatologia (teoria del "common soil") e il concetto di cardiotossicità si allarga allo studio del paziente in tutte le sue sfaccettature. Agendo in prevenzione sui fattori di rischio cardiovascolari nei pazienti oncologici se ne migliora sostanzialmente la prognosi.

I pazienti oncologici hanno un'elevata percentuale di rischio cardiovascolare come emerge infatti dal registro PASSI dell'istituto superiore della sanità che studia proprio la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolare nei pazienti con cancro (2012-2016). I pazienti oncologici quindi sono spesso obesi, diabetici, ipertesi, ipercolesterolemici ed hanno uno stile di vita insalubre ovvero spesso sono fumatori e

svolgono una vita sedentaria. Ogni singolo fattore di rischio è espresso maggiormente nei pazienti con malattia cardiovascolare e tumore che non in pazienti con solo malattia CV. (FIGURA 3)



FIGURA 3. The Passy Registry prevalence of cardiovascular risk factors in patient with cancer in Italy

Uno studio statunitense rilevante mette in correlazione i casi di cancro e le morti attribuibili ai fattori ambientali potenzialmente modificabili (E. Islami et al CANCER J. CLINIC 2018) circa 4 tumori su 10 sono provocati da fattori potenzialmente modificabili. (FIGURA 4)

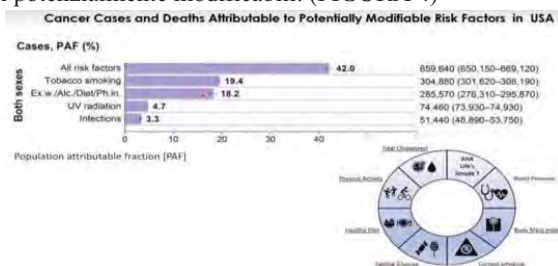


FIGURA 4. Casi di cancro e morte attribuibili a fattori di rischio potenzialmente modificabili

In cardiologia preventiva siamo abituati ad utilizzare i famigerati “score di rischio” che ci classificano appunto il rischio del paziente a presentare una malattia cardiovascolare in base ad alcuni fattori; nello studio Framingham e nel PREVENT vediamo come questo SCORE è traslato anche sul calcolo del rischio di sviluppare cancro e dove quindi all’aumentare del punteggio SCORE si ha un aumento della diagnosi di cancro. (FIGURA 5)

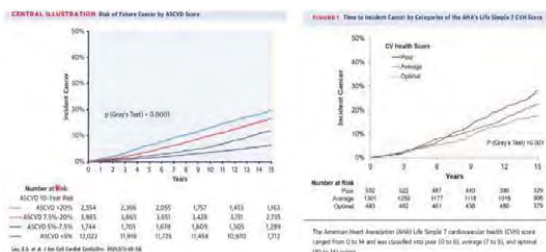


Figura 5. Incidenza di cancro correlato allo SCORE di rischio cv

Da un registro prospettico di circa 1324 pazienti (Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Caro-Cadon J. Et al 2022) si è preso in considerazione varie classi di pazienti determinate dalla SCORE

di rischio dell'ESC è si è visto che circa il 67% dei pazienti avevano almeno un fattore di rischio e spesso per tutta la durata dello studio non a target terapeutico e all'aumento del rischio SCORE non solo si aveva un aumento della probabilità del rischio cardiottossico durante una terapia antitumorale ma anche della mortalità globale e quindi anche legata al tumore stesso. (FIGURA 6)

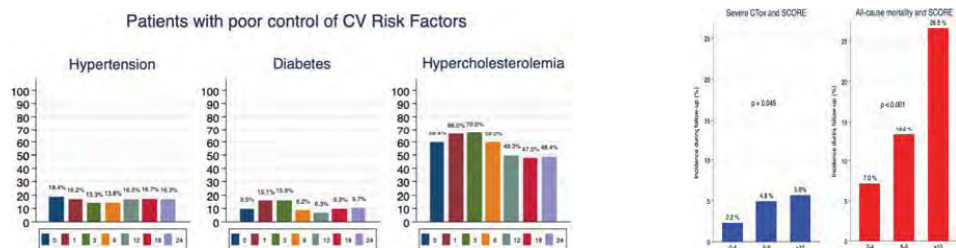


FIGURA 6. Eur. J. Prev. Cardiol., Volume 29, Issue 6, April 2022, Pages 859–868

A concorrere al divenire del concetto della tossicità cardiovascolare non solo quindi prendiamo in considerazione I fattori di rischio legati al paziente ma prendiamo poi in considerazione la platea dei farmaci utilizzati in oncologia che hanno un effetto intrinseco di tossicità cardiovascolare. Sappiamo che I classici farmaci chemioterapici possono dare cardiomiopatie tipo le antracicline ma con il comparire dei nuovi farmaci, come ad esempio quelli utilizzati nella terapia “bersaglio” gli effetti cardiottossici sono aumentati; ad esempio gli inibitori della tirosin chinasi o gli inibitori del VEGF posso determinare forme molto gravi di ipertensione arteriosa o di trombosi arteriosa. Lo stesso discorso vale per l’immunoterapia, fermo restando che lo scompenso cardiaco rimane la manifestazione più grave di cardiottossicità, non possiamo non tener conto di queste altre manifestazioni a carico del Sistema cardiovascolare determinate principalmente dall’introduzione di queste nuove terapie. (J. Herman Nature rew. Cardiology 2020)

Secondo le attuali linee guida 2022 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla cardio-oncologia, CTR-CVT include un ampio spettro di effetti collaterali CV (Tabella 1) che portano alla malattia CV (CVD): (i). Disfunzione cardiaca correlata alla terapia del cancro (CTRCD); Miocardite. L’ampio spettro di tossicità vascolari, sia sintomatiche che asintomatiche; Ipertensione arteriosa; Aritmia cardiaca. Inoltre, dovrebbero essere prese in considerazione anche la cardiopatia pericardica e valvolare (VHD) e l’ipertensione polmonare (PH).

Chemotherapy	Vascular Toxicities										
	CT/CD	Myocarditis	Stroke, TIA	MI, ACS, CCS, ATS	PAD	Vasospastic/ Microvascular Angina, Abnormal Vasoreactivity, Raynaud's Phenomenon	VTE, Arterial Thrombosis	Arterial Hypertension	Cardiac Arrhythmias	Pericardial Diseases	PPI
Antiraycinici	++										
HER2-targeted therapies	++										
Fluoropyrimidines	++*	+	+	++		+		++	+		
VEGFi	+			+		+	+	++	+		
1st generation BCR-ABL TKI (imatinib)	+							+			
2nd generation BCR-ABL TKI (Nilotinib, Dasatinib, Bosutinib)	+		+	+	+			+	++*	+	+
3rd generation BCR-ABL TKI (ponatinib)	+			+	+			++	+		+
Alkylating agents (Cyclophosphamide, Melphalan)	+								++*		
Immunomodulatory drugs (Lenalidomide, Pomalidomide, Thalidomide)	+			+				++	+	+	
Proteasome inhibitors (Bortezomib, Carfilzomib)	+							+	++*		+
Monoclonal antibodies (Daratumumab, Elotuzumab, Isatuxumab)	+							+	++*		
RAF inhibitors	+							++	++*		
MEK inhibitors	++							++	++*		
Androgen deprivation therapy	+			+				++	++*		
ALK inhibitors								++	++*		
BRF1 inhibitors								++	++*		
CDK7 therapy								++	++*		
Tb. therapy								++	++*		

TABELLA 1 Cardiotossicità legata alla farmacoterapia

Per tutti questi motivi dunque il modello di cardiotossicità che si propone comprende: l'analisi della terapia oncologica, genetica/epigenetica, la cardiopatia pre esistente, I fattori di rischio cardiovascolari e gli effetti diretti del tumore. Le ultime linee guida ESC sulla cardio oncologia dettano lo screening cardiovascolare a cui sottoporre ciascun paziente prima di essere inserito nei protocolli di chemioterapia; questo schema si basa innanzitutto sulla storia clinica integrandola con esami ematochimici e strumentali al fine di arrivare alla gradazione del rischio di incorrere in una complicanza cardiotossica della terapia oncologica.

La diagnosi di cardiotossicità si basa su un tempestivo ed importante sospetto clinico (anamnesi, esame fisico ed elettrocardiogramma) e con il dosaggio di specifici biomarcatori sierici (vale a dire peptidi natriuretici (NP) e cTn) e tecniche di imaging appropriate (ecocardiografia transtoracica (TTE) insieme a CMR, tomografia computerizzata cardiaca (CCT)) e test nucleari (se clinicamente indicato).

Un'attenta valutazione clinica di base (anamnesi, esame fisico ed elettrocardiogramma) è raccomandata in tutti i pazienti che iniziano il trattamento antitumorale per stimare il rischio di sviluppare CTR-CVT. Secondo le attuali linee guida ESC 2022 sulla cardio-oncologia, la valutazione del rischio di base dovrebbe essere facilmente perseguita attraverso dati proforma relativi ai farmaci forniti dalla Heart Failure Association – International Cardio-Oncology Society (HFA-ICOS) per tutti i pazienti che sono in attesa di ricevere una terapia antitumorale potenzialmente cardiotossica. A questo proposito, i pazienti affetti da cancro sono suddivisi in quattro categorie di rischio basale CTR-CVT (basso, moderato, alto e molto alto) e, a loro volta, indirizzati allo specifico programma di sorveglianza correlato. La CVR-CVT può avere un forte impatto sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita dei pazienti, indipendentemente dalla prognosi oncologica.

A questo proposito, la combinazione di marcatori sierici e di imaging insieme alla valutazione clinica può migliorare la diagnosi precoce e il trattamento della cardiotossicità. È quindi fondamentale

sviluppare team multidisciplinari integrati al fine di fornire la gestione più appropriata per il paziente oncologico. Nel prossimo futuro sarà sempre più determinante per un miglioramento prognostico, un approccio più personalizzato alla cura dei pazienti insieme all'implementazione di strumenti sanitari digitali.

BIBLIOGRAFIA

- Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S., Asteggiano R., Aznar M.C., Bergler-Klein J., Boriani G., Cardinale D., Cordoba R., Cosyns B., et al. 2022 ESC Guidelines on Cardio-Oncology Developed in Collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) *Eur. Heart J.* 2022;43:4229–4361. doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.
- Ciro Mauro et al Exploring the Cardiotoxicity Spectrum of Anti-Cancer Treatments: Definition, Classification, and Diagnostic Pathways. *J Clin Med.* 2023 Feb; 12(4): 1612

IL RUOLO DELL'ECOCARDIOGRAMMA NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Antonello D'Andrea, Alberto Forni, Francesco Sabatella, Gerardo del Vecchio, Alfredo Mauriello, Dionigia Alfano, Ercole Tagliamonte.

Cardiologia-Utic-Emodinamica P.O.Umberto I° Nocera Inferiore

Introduzione

La cardi tossicità costituisce una complicanza della chemioterapia che può manifestarsi con alterazioni di vario tipo, fra le quali assume particolare importanza la disfunzione del ventricolo sinistro (*chemotherapy-related cardiac dysfunction*, CTRCD) in quanto può evolvere verso lo scompenso cardiaco.

L'incidenza della CTRCD è variabile poiché dipende non solo dal tipo di farmaco utilizzato ma anche dal fatto che i farmaci oncologici sono spesso usati in associazione. In alcuni casi l'incidenza della CTRCD può essere molto alta e superare il 20%. Vari fattori condizionano la comparsa della CTRCD, alcuni comuni a tutti i trattamenti potenzialmente cardi tossici, altri specifici di alcuni farmaci, come la dose cumulativa somministrata nel caso delle antracicline.

L'instaurarsi della CTRCD può rendere vana l'efficacia della terapia oncologica interferendo sia con le condizioni cliniche sia con la prognosi del paziente. È evidente, pertanto, la necessità di prevenire la CTRCD o di riconoscere precocemente la sua comparsa in modo da instaurare un trattamento che possa farla recedere o quanto meno bloccarne l'evoluzione.

L'ecocardiografia costituisce certamente la metodica oggi più utilizzata per lo studio della funzione ventricolare sinistra per la sua ampia diffusione, sicurezza e relativa facilità di accesso.

Nel corso degli anni si sono accumulate in letteratura varie evidenze sull'opportunità di utilizzare, per il riconoscimento della CTRCD, oltre all'ecocardiografia bidimensionale (2D) standard anche altre tecniche ecocardiografiche, come l'ecocardiografia triplanare e tridimensionale (3D), con contrasto e speckle tracking.

Obiettivi dell'ecocardiografia nel paziente oncologico

Gli obiettivi principali dell'ecocardiografia in relazione alla prevenzione, al riconoscimento e al monitoraggio della CTRCD sono:

- valutare l'idoneità al trattamento oncologico;
- riconoscere precocemente la comparsa di **cardi tossicità** durante e dopo il trattamento oncologico
- valutare l'effetto della terapia medica istituita nel caso di **cardi tossicità**;

Criteri per la definizione di disfunzione cardiaca da chemioterapici

I criteri per la definizione della CTRCD sono generalmente basati sulla valutazione della frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro. Tali criteri sono progressivamente cambiati nel tempo.

Nel 2012 un documento della European Society for Medical Oncology (ESMO) ha indicato criteri diversi per definire la cardi tossicità da antracicline nei pazienti asintomatici e cioè una riduzione di FE >15 punti percentuali o una riduzione di almeno 10 punti percentuali con FE <50%.

La definizione di cardi tossicità del gruppo CREC che si basa su una riduzione della FE $\geq 5\%$ è da ritenersi inadeguata, in quanto non considera l'errore e la variabilità interosservatore della metodica ecocardiografica 2D.

Nel 2014 è stato pubblicato un documento di consenso dell'American Society of Echocardiography (ASE) e della European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) che ha definito la CTRCD come una riduzione di 10 punti percentuali della FE con un valore di FE <53%. Purtroppo nel 2015

le stesse società scientifiche hanno fornito nuovi limiti inferiori di normalità della FE, basati su studi di popolazione pubblicati in anni recenti. È emerso che tali limiti variano in base al sesso: 52% per i maschi e 54% per le femmine. La pubblicazione dei nuovi limiti inferiori di normalità ha generato confusione e incertezza nella scelta del valore di FE al di sotto del quale diagnosticare la CTRCD. Nel 2016 è stato pubblicato un position paper della Società Europea di Cardiologia (ESC) sulla cardiotoxicità da trattamenti oncologici in cui si è stabilito che il limite inferiore di normalità della FE è 50%. Questo valore è stato scelto perché è quello generalmente utilizzato nei registri e nei trial clinici in ambito cardioncologico. Poiché le indicazioni fornite dall'ESC possono essere considerate quelle di riferimento, allo stato attuale la CTRCD basata sulla FE può essere definita come una riduzione di 10 punti percentuali con un valore di FE <50% indipendentemente dal sesso e dall'età del paziente, dalla presenza di sintomi e/o segni di scompenso cardiaco e dal tipo di trattamento oncologico utilizzato.

Criteri aggiuntivi di disfunzione cardiaca da chemioterapici

Il riscontro, in base ai criteri sopra citati, di una riduzione di FE nel primo esame ecocardiografico eseguito dopo l'inizio della terapia oncologica non è sufficiente per la diagnosi di CTRCD. Tutti i documenti prodotti dalle società scientifiche, infatti, riconoscono la necessità di una rivalutazione ecocardiografica a distanza di tempo per confermare la riduzione di FE. In base al position paper dell'ASE/EACVI la seconda ecocardiografia va eseguita dopo 2-3 settimane. Va detto che questo comportamento non è molto seguito nella pratica clinica, soprattutto perché aumenta il numero di ecocardiografie da eseguire, ma appare certamente di buon senso considerando le importanti ripercussioni che la diagnosi di CTRCD ha sul processo decisionale cardioncologico.

Le valutazioni ecocardiografiche seriali dovrebbero essere condotte, idealmente, in condizioni di normotensione, normovolemia e normofrequenza. In particolare, l'ecocardiografia andrebbe eseguita ad una certa distanza di tempo dalla somministrazione dei farmaci oncologici per evitare l'effetto confondente sia di un'espansione del volume ematico dovuta alla somministrazione di liquidi sia di una riduzione di tale volume come conseguenza di vomito o diarrea. La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca dovrebbero essere sempre misurate al momento dell'esame ecocardiografico. Infatti, vi sono farmaci oncologici che aumentano marcatamente la pressione arteriosa e ciò può alterare la FE. In altri casi i pazienti assumono farmaci bradicardizzanti (betabloccanti, calcioantagonisti non diidropiridinici) che possono determinare variazioni di frequenza cardiaca anche molto accentuate fra i diversi esami ecocardiografici.

Ecocardiografia triplanare, tridimensionale e con contrasto

L'ecocardiografia 3D in tempo reale si differenzia da quella triplanare in quanto non solo è basata su un'acquisizione volumetrica ma la traccia dei bordi endocardici del ventricolo sinistro può essere effettuata in una molteplicità di sezioni sia asse-lungo sia asse-corto¹⁵. L'ecocontrastografia consente di ottenere una migliore visualizzazione dei bordi endocardici. Tutte queste tecniche hanno migliorato l'accuratezza della stima ecocardiografica della FE ed anche ridotto la variabilità interosservatore, ma va considerato che in ambito cardioncologico ciò non è sufficiente, poiché le valutazioni ecocardiografiche sono ripetute più volte nel tempo. È fondamentale, pertanto, che una metodica abbia anche un'ottima variabilità temporale.

Nel 2013 è stato pubblicato uno studio che ha affrontato specificatamente il problema della variabilità temporale della stima della FE confrontando l'ecocardiografia 2D convenzionale, quella triplanare e quella 3D con e senza somministrazione di contrasto. Questo studio, in particolare, ha esaminato 56 pazienti con carcinoma della mammella sottoposte a chemioterapia con stabilità della funzione cardiaca nel tempo. Le valutazioni sono state effettuate prima del trattamento chemioterapico e dopo 3, 6, 9 e 12 mesi. È emerso che l'ecocardiografia 3D ha la minore variabilità temporale nella stima della FE. Inoltre, l'aggiunta del contrasto non ¹⁵migliora la variabilità temporale di tutte e tre le tecniche, anzi tende a peggiorarla, in particolare quando si utilizza l'ecocardiografia 3D. Secondo gli

autori dello studio, l'uso del contrasto introduce infatti la possibilità di nuovi artefatti (da "blooming" e attenuazione) che impediscono la corretta delineazione di alcune strutture (ad esempio la valvola mitrale) determinando così una maggiore variabilità nella traccia dei bordi.

In linea con le osservazioni sopra riportate, i due position paper dell'ASE/EACVI e dell'ESC suggeriscono l'ecocardiografia 3D come tecnica di prima scelta per la valutazione della FE, a condizione che la qualità delle immagini sia adeguata. In seconda battuta, se l'ecocardiografia 3D non è disponibile, è raccomandato l'uso dell'ecocardiografia 2D biplanare accoppiata alla regola di Simpson.

Nella Tabella 1 sono riassunti i principali suggerimenti sull'uso dell'ecocardiografia 2D e 3D per l'identificazione della CTRCD.

<ul style="list-style-type: none">• Ecocardiografia tridimensionale• Usare in prima battuta (se la tecnica è disponibile e la qualità delle immagini è adeguata).• Non usare con il contrasto.
<ul style="list-style-type: none">• Ecocardiografia bidimensionale• Usare in seconda battuta (se l'ecocardiografia tridimensionale non è disponibile).• Usare il metodo biplanare (evitare il metodo monoplanare e i metodi semplificati basati su misure lineari).• Usare la regola di Simpson (evitare la valutazione visiva).• Se la qualità delle immagini è inadeguata usare il contrasto o inviare il paziente a un'altra tecnica di imaging cardiaco (risonanza magnetica o scintigrafia cardiaca).• Se l'aggreccio toracostoracico è ostacolato (protesi o espansori mammari, esiti cicatriziali postoperatori, alterazioni cutanee post-attiniche) inviare il paziente a un'altra tecnica di imaging cardiaco (come sopra).

Ecocardiografia speckle tracking

L'ecocardiografia speckle tracking è una metodica che analizza con appositi software le immagini ecocardiografiche in scala di grigio e che può essere applicata all'ecocardiografia 2D e 3D. Tale metodica consente lo studio della deformazione del miocardio ventricolare in varie direzioni dello spazio e in particolare nella direzione longitudinale, permettendo di quantizzare lo strain longitudinale. Il parametro che ha ricevuto in ambito oncologico la maggiore attenzione è il cosiddetto strain longitudinale globale (*global longitudinal strain*, GLS), calcolato come la media degli strain di picco sistolico dei segmenti miocardici delle sezioni apicali standard. Il valore inferiore di normalità del GLS è circa -20%³.

La variabilità nella stima del GLS è stata confrontata con quella della FE. È emerso che il GLS è più riproducibile della FE e ciò consente di applicare questo parametro all'identificazione della CTRCD in ambito oncologico con una certa affidabilità. Gli studi finora condotti hanno evidenziato abbastanza chiaramente che la riduzione del GLS consente di prevedere la comparsa della cardiotoxicità in modo indipendente e additivo alla FE e con una maggiore sensibilità.

Sia il position paper dell'ASE/EACVI sia quello dell'ESC considerano come significativa una riduzione relativa di GLS di almeno 15%. Questo significa, ad esempio, che se il valore iniziale del GLS è -20%, una riduzione significativa deve essere di almeno 3 punti percentuali e portare ad un GLS di almeno -17%. Come per la FE, anche nel caso del GLS il position paper dell'ASE/EACVI suggerisce, nel caso di riduzione significativa, la ripetizione dell'esame

ecocardiografico dopo 2-3 settimane per confermare il valore anormale. Inoltre, anche il GLS, come la FE, è esposto alle variazioni del carico ventricolare, per cui valgono le stesse raccomandazioni riportate per la FE in relazione alle condizioni di espansione o riduzione del volume ematico e alla somministrazione di farmaci con effetto emodinamico.

Uno dei limiti principali del GLS è nel fatto che i valori ottenuti con apparecchiature diverse non sono confrontabili, poiché i vari costruttori di ecocardiografi non hanno ancora condiviso uno standard di calibrazione della misura dello strain miocardico. Pertanto, a differenza di quanto accade con la FE, negli studi ripetuti nel tempo il GLS va calcolato utilizzando sempre lo stesso tipo di ecocardiografo.

Nella Tabella sottostante sono riassunti i principali suggerimenti sull'uso dell'ecocardiografia speckle tracking per l'identificazione della CTRCD.

- Usare lo strain longitudinale globale (GLS) basato sull'ecocardiografia bidimensionale.
- Evitare altri parametri di strain globale e l'analisi isolata di singoli segmenti.
- Se la qualità delle immagini non è adeguata, inviare il paziente a un'altra tecnica di imaging cardiaco (risonanza magnetica o scintigrafia cardiaca).
- Usare sempre lo stesso tipo di ecocardiografo per gli esami ripetuti nel tempo.

Funzione ventricolare destra

La disfunzione sistolica del ventricolo destro è stata associata a vari trattamenti oncologici e in particolare all'uso delle antracicline e del trastuzumab. Alcuni autori hanno addirittura suggerito che il ventricolo destro è più suscettibile del sinistro alla tossicità dei chemioterapici, forse per il minor numero di miociti che compongono la parete del ventricolo destro. Anche i farmaci chemioterapici che causano ipertensione polmonare, come ad esempio il dasatinib, possono potenzialmente essere causa di disfunzione sistolica del ventricolo destro.

L'ecocardiografia è la metodica più utilizzata per lo studio del ventricolo destro attraverso una serie di parametri che si basano sulla tecnica 2D e Doppler convenzionale, sul Doppler tissutale, sull'ecocardiografia 3D e speckle tracking. Ad oggi, tuttavia, non vi sono indicazioni su quale sia il parametro migliore da utilizzare in ambito cardioncologico per predire la comparsa della cardiotoxicità. Ciononostante, considerando le segnalazioni di disfunzione ventricolare destra riportate in letteratura, la valutazione della funzione sistolica del ventricolo destro dovrebbe far parte dell'esame ecocardiografico di routine dei pazienti sottoposti a trattamenti potenzialmente cardiotoxici. In presenza di segni dubbi di disfunzione ventricolare destra, anche isolata, è ragionevole un approfondimento mediante risonanza magnetica, visto che questa metodica si è rivelata in grado di riconoscere le alterazioni funzionali del ventricolo destro nei pazienti trattati con antracicline anche quando la FE del ventricolo sinistro non è significativamente alterata.

Valutazione ecocardiografica pre-trattamento

In base al documento dell'ESMO del 2012 la valutazione della FE del ventricolo sinistro è obbligatoria per tutti i pazienti prima di iniziare un trattamento oncologico potenzialmente cardi tossico.

Il position paper dell'ASE/EACVI del 2014 riconosce che, in alcuni centri, può non essere fattibile effettuare la valutazione ecocardiografica a tutti i pazienti candidati a trattamenti oncologici. Pertanto, se ciò non è possibile, viene suggerito di effettuare l'ecocardiografia pre-trattamento almeno ai pazienti che hanno un rischio più alto di sviluppare CTRCD e cioè quelli con fattori di rischio o patologie cardiovascolari, nota disfunzione ventricolare sinistra, età >65 anni, indicazione a ricevere alte dosi di antracicline o terapia combinata con antracicline e trastuzumab. Il position paper dell'ASE/EACVI suggerisce inoltre di valutare sia la FE sia il GLS. Se la FE è <53% e il GLS è minore del limite inferiore di normalità è consigliata una valutazione cardiologica clinica.

Il position paper dell'ESC del 2016 non dà suggerimenti specifici in relazione all'ecocardiografia pre-trattamento ma si limita a riportare, fra i fattori di rischio da considerare per la CTRCD, la presenza di una FE <50% in pazienti asintomatici.

Valutazione ecocardiografica nel follow-up

Tutti i documenti delle società scientifiche citate in questa rassegna (ESMO, ASE/EACVI, ESC) suggeriscono di valutare la funzione ventricolare sinistra dei pazienti che hanno in corso o hanno ricevuto trattamenti oncologici. La periodicità delle valutazioni, tuttavia, non è univoca e varia anche in relazione alla terapia oncologica.

Il documento dell'ESMO del 2012 fornisce un algoritmo in base al quale i pazienti che ricevono trattamenti con **antracicline** e per i quali non viene effettuato il dosaggio della troponina plasmatica devono essere sottoposti a valutazione della funzione ventricolare sinistra al termine del trattamento, dopo 3, 6, 9 e 12 mesi e quindi ogni anno. Il position paper dell'ASE/EACVI suggerisce, nel caso di terapia con antracicline, una valutazione della funzione ventricolare sinistra al completamento della terapia e 6 mesi dopo. Un documento di consenso italiano ANMCO/AICO/AIOM suggerisce, dopo il termine del trattamento, diverse tempistiche di follow-up nel primo anno, nei 2-5 anni successivi e dopo 5 anni tenendo conto della dose di antracicline somministrata e del rischio cardiovascolare del paziente. Quest'ultimo approccio ha il vantaggio di essere adeguato al singolo paziente ma il limite di essere complesso e di non facile implementazione nella pratica clinica, poiché la periodicità delle valutazioni da programmare non è automatica.

Dose cumulativa di antracicline (mg/m ²) ^a	Prima del trattamento	Durante il trattamento	Alla fine del trattamento	1 anno dopo il trattamento	2-5 anni dopo il trattamento	>5 anni dopo il trattamento
<200	Si	Come clinicamente indicato	Si	Follow-up ad 1 anno	Follow-up a 2 e 5 anni	Come clinicamente indicato
200-300	Si	Dopo 200 mg/m ²	Si	Follow-up a 5 mesi ed 1 anno	Follow-up a 2, 3 e 5 anni	Come clinicamente indicato
300-400	Si	Dopo 200, 300 e 350 mg/m ²	Si	Follow-up a 6 mesi ed 1 anno	Follow-up annuale	Follow-up ogni 2 anni
>400	Si	Dopo 200, 300, 350 e 400 mg/m ²	Si	Follow-up a 3 e 6 mesi ed 1 anno	Follow-up annuale	Follow-up annuale

^adosi cumulative date per la doxorubicina; per mitoxantrone moltiplicare le dosi per 2, per epirubicina e preparazioni liposomiali moltiplicare le dosi per 1,5.
Riprodotta con permesso da Tarantini et al.⁴¹

La periodicità delle valutazioni ecocardiografiche dei pazienti sottoposti a trattamenti che comprendono il **trastuzumab** è diversa. Il documento dell'ESMO del 2012 suggerisce, per i pazienti trattati con antracicline e/o trastuzumab in adiuvante, valutazioni della funzione ventricolare sinistra dopo 3, 6 e 9 mesi durante il trattamento e quindi dopo 12 e 18 mesi dall'inizio del trattamento. Il position paper dell'ASE/EACVI raccomanda, nel caso di pazienti trattati con trastuzumab dopo un trattamento contenente antracicline, di effettuare la valutazione della funzione ventricolare ogni 3 mesi durante la terapia con trastuzumab e 6 mesi dopo il termine di tale terapia.

Il position paper dell'ESC non fornisce indicazioni utili alla pianificazione del follow-up per la valutazione della funzione ventricolare sinistra dei pazienti che hanno ricevuto trattamenti con antracicline e/o trastuzumab.

Nel caso degli altri farmaci antitumorali non vi sono dati sufficienti per stabilire una strategia generale di follow-up, che dunque andrebbe personalizzata in base al tipo di farmaco utilizzato e alle caratteristiche del singolo paziente. Per alcuni farmaci, come sunitinib e sorafenib, il position paper dell'ASE/EACVI suggerisce, dopo la valutazione della funzione ventricolare sinistra pre-trattamento, una valutazione dopo 1 mese e poi ogni 3 mesi durante la terapia.

Ecocardiografia e sospensione dei trattamenti oncologici

Secondo il documento dell'ESMO del 2012 una riduzione di FE $\geq 15\%$ con FE $\geq 50\%$ consente di continuare la terapia con antracicline e/o trastuzumab.

Per quanto riguarda le antracicline, se la FE diviene $< 50\%$ durante la terapia e tale riduzione è confermata dopo 3 settimane, occorre sospendere la chemioterapia, iniziare il trattamento della disfunzione ventricolare sinistra e programmare rivalutazioni cliniche ed ecocardiografiche. Se la FE diviene $< 40\%$ è necessario interrompere la chemioterapia considerando alternative terapeutiche.

Nel caso del trastuzumab, se la FE è $< 50\%$ durante la terapia (dopo il trattamento con antracicline) e tale riduzione è confermata alla rivalutazione dopo 3 settimane, il trastuzumab può essere continuato ma occorre trattare la disfunzione ventricolare sinistra e programmare frequenti controlli clinici ed ecocardiografici. Se la FE diviene $< 40\%$, il trattamento con trastuzumab va interrotto.

In base alle raccomandazioni del National Cancer Research Institute, se la FE si riduce e il valore è compreso fra 45% e 49% , il trastuzumab può essere continuato ma è necessario iniziare il trattamento con un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina. Tuttavia, se la FE scende al di sotto del 45% o la riduzione è > 10 punti percentuali con valori compresi fra 45% e 49% , viene raccomandato di sospendere il trastuzumab. Il trastuzumab può essere ricominciato se la FE ritorna a valori $> 49\%$.

Né il position paper dell'ASE/EACVI né quello dell'ESC forniscono indicazioni sulla sospensione o l'interruzione del trattamento oncologico in base ai valori di FE. Il position paper dell'ESC, invece, indica chiaramente che non vi sono evidenze per sospendere o interrompere la terapia antitumorale basandosi sulla disfunzione diastolica. Analogamente il trattamento oncologico non dovrebbe essere sospeso, interrotto o modificato (nel senso di una diminuzione delle dosi somministrate) in base alla sola riduzione del GLS.

Reversibilità della disfunzione ventricolare sinistra

La cardi tossicità da antracicline è ritenuta in genere irreversibile. Vari studi, tuttavia, mostrano che, se la CTRCD è diagnosticata precocemente e trattata in modo adeguato, la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è reversibile. Utilizzando la FE come marcatore di CTRCD, è stato osservato che la percentuale di reversibilità della CTRCD da antracicline può giungere all' 80% . Nell' 11% dei pazienti si è assistito anche ad un recupero completo della FE, cioè ad un ritorno ai valori pre-trattamento. La reversibilità della CTRCD da antracicline è stata osservata anche utilizzando l'ecocardiografia speckle tracking e il GLS.

Le osservazioni sopra riportate hanno cambiato il paradigma della cardiotoxicità da antracicline, che oggi non è più considerata come un fenomeno acuto, precoce o tardivo ma come un unico fenomeno continuativo, che comincia con il danno e/o la disfunzione del miocita e prosegue con una progressiva riduzione della FE, la quale, se non trattata, porta allo scompenso cardiaco conclamato.

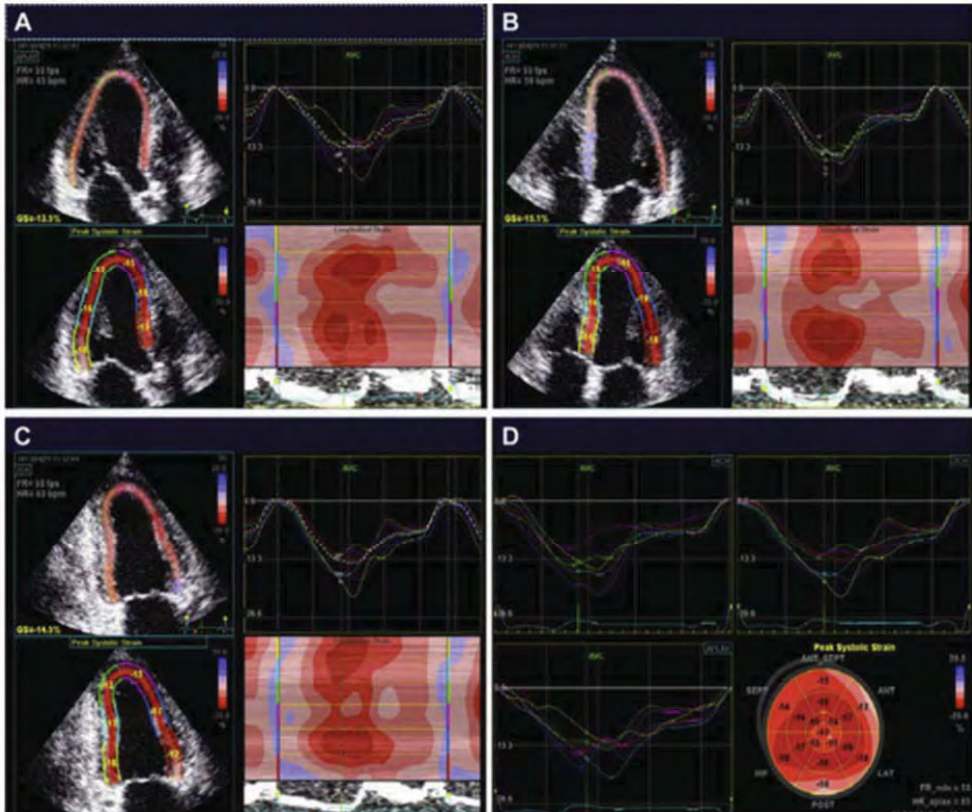
Il position paper dell'ASE/EACVI ha fornito una definizione della reversibilità della CTRCD in base ai valori di FE. La CTRCD è completamente reversibile se la FE ritorna ad un valore compreso entro 5 punti percentuali dal valore di partenza; è parzialmente reversibile se il miglioramento consiste in almeno 10 punti percentuali ma il valore di FE è distante più di 5 punti dal valore di partenza; è irreversibile se la FE è inferiore al valore iniziale di più di 10 punti percentuali.

Conclusioni

L'uso dell'ecocardiografia per la valutazione dell'idoneità ai trattamenti oncologici potenzialmente cardi tossici e per il follow-up dei pazienti trattati è sempre più frequente e costituisce un problema sanitario rilevante per la necessità di esami ripetuti più volte nel tempo.

È indispensabile che l'ambulatorio di ecocardiografia definisca in modo dettagliato, al suo interno, gli aspetti operativi dell'attività cardioncologica in modo da ridurre, il più possibile, le fonti di variabilità nella stima dei parametri ecocardiografici. A questo scopo i cardiologi coinvolti nell'attività devono condividere la scelta dell'ecocardiografo (o degli ecocardiografi) da utilizzare, i criteri di esecuzione dell'esame, i parametri da valutare, le modalità di misura delle immagini. Inoltre, è opportuna una condivisione dei comportamenti da tenere quando la qualità delle immagini ecocardiografiche è inadeguata, cioè il ricorso all'uso del contrasto o ad altre metodiche di imaging cardiaco, in base alla disponibilità tecnologica locale. A questo proposito va ricordato che, poiché le varie metodiche di imaging non sono intercambiabili nella stima dei volumi e della FE del ventricolo sinistro, il follow-up del paziente oncologico va sempre proseguito con la stessa metodica.

- Effettuare l'esame ecocardiografico in condizioni di normotensione e normofrequenza.
- Non eseguire, se possibile, l'esame in vicinanza delle sedute di chemioterapia (evitare le condizioni di espansione o riduzione del volume ematico).
- Se possibile, selezionare un numero ristretto di medici per gli esami di cardioncologia.
- Condividere preventivamente, fra gli operatori dell'ambulatorio ecocardiografico, i criteri per l'acquisizione delle immagini, per la traccia dei bordi endocardici (se si valuta la frazione di eiezione) e per l'identificazione della regione di interesse (se si valuta lo strain longitudinale globale).
- Se possibile, utilizzare software per il confronto simultaneo del cine-loop di immagini di esami ecocardiografici diversi.
- Utilizzare la media di 3 misurazioni se vi è ritmo sinusale o di 5 misurazioni se vi è fibrillazione atriale.



Esempio di chemiotossicità da antraciline in paziente oncologico, con moderata riduzione dello strain globale.

BIBLIOGRAFIA

1. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768-801.
2. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
3. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911-39.
4. Zito C, Longobardo L, Cadeddu C, et al. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity: role of echocardiography. *J Cardiovasc Med* 2016;17(Suppl 1):S35-44.

8

PILLOLE DI CARDIOLOGIA

- Gestione della terapia anticoagulante e antiaggregante nella chirurgia non cardiaca
- Amiloidosi cardiaca

GESTIONE DELLA TERAPIA ANTICOAGULANTE E ANTIAGGREGANTE NELLA CHIRURGIA NON CARDIACA

G. Sibilio*, A. Ranieri*, A. Sforza*, T. Crisci*, M. Aversa*, A. Leccia §, Cavuto*, P. Tommasini*, M. Dorato ^^, V. Vecchioli ^, C. Capobianco*

*U.O. Utic-Cardiologia con Emodinamica

^^ AFO Medica

P.O. S. Maria delle Grazie - Pozzuoli

§ U.O. Utic-Cardiologia

P.O. S. Giovanni di Dio – Frattamaggiore

ASL Na2 Nord

^ SUN

Introduzione

La gestione peri-operatoria della terapia antiaggregante ed anticoagulante è sovente, nella pratica clinica, non univoca e non condivisa tra cardiologo, anestesista e chirurgo.

Il numero di pazienti con impianto di stent coronarici (PCI), che hanno necessità di un intervento chirurgico è in costante aumento¹.

La maggiore preoccupazione, nella *routine* clinica, è costituita dall'aumento degli eventi trombotici peri-operatori (infarto del miocardio e stroke) e dei sanguinamenti (emorragie “maggiori”) in corso di procedure chirurgiche o endoscopiche.

Le problematiche sono aumentate con l'introduzione in commercio degli “anticoagulanti orali non vitamina K” (NOACs), utilizzati nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) e con malattia venosa tromboembolica.

Un elemento rilevante nel *decision-making* è rappresentato dalla valutazione attenta delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci antitrombotici assunti.

Il rischio di sanguinamento associato alla chirurgia non cardiaca è classificato come:

- rischio emorragico “minore” (es. cataratta, estrazione dentaria);
- rischio emorragico “basso” (es. endoscopia con semplice biopsia, colecistectomia);
- rischio emorragico “alto” (es. intervento ortopedico maggiore, prostatectomia);

Al fine di indirizzare al meglio le scelte terapeutiche, è necessario definire quindi in maniera multidisciplinare il rischio trombotico del paziente e stratificare il rischio emorragico dei differenti interventi chirurgici, concordando protocolli condivisi tra le diverse professionalità, evitando scelte operative arbitrarie e comunicando al paziente ed al medico curante l'iter terapeutico programmato.

Farmaci antiaggreganti piastrinici

Proprietà farmacocinetiche

Acido acetilsalicilico (ASA)

E' opportuno rimarcare alcuni elementi fisiopatologici che dovrebbero tranquillizzare il clinico sulla *safety* dell'utilizzo dell' ASA prima di un intervento chirurgico non cardiaco.

Un elemento importante è il blocco da parte dell'ASA dell'aggregazione COX-dipendente per tutta la durata della vita delle piastrine (media 7-10 gg.), in quanto tali cellule sono prive di nucleo. Questa peculiarità giustifica la durata dell'effetto terapeutico, nonostante l'emivita dell'ASA sia breve (soli 20').

Tuttavia, nonostante l'inibizione irreversibile della COX-1 alteri la funzione delle piastrine per tutta la loro rimanente vita nel sangue circolante, il tempo di sanguinamento ritorna in genere nella normalità, entro 24-48 ore dalla sospensione.

Tale apparente discrepanza è dovuta all'immissione in circolo, da parte del midollo osseo, di un numero sufficientemente grande di nuove piastrine non inibite, dopo l'eliminazione dell'ASA nel sangue, numero adeguato a ripristinare la fisiologica emostasi (*il tempo di emorragia*), prima della completa normalizzazione della funzione piastrinica in vivo.

Pertanto non è giustificato, nei pazienti in terapia con ASA, sospendere sovente il farmaco 7 giorni prima di un intervento chirurgico nell'ottica della completa normalizzazione della funzione piastrinica (prassi routinariamente utilizzata negli anni '80 e '90).

Ci sono inoltre evidenze cliniche, derivate da studi non randomizzati e da registri, che l'ASA svolge un importante ruolo protettivo rispetto ad eventi ischemici cardiovascolari, nella fase peri-operatoria, a fronte di un incremento di sanguinamenti di entità non severa.

Inibitori dei P2Y12

Clopidogrel

Il principio attivo rientra nella famiglia delle tienopiridine il cui meccanismo d'azione è volto all'inibizione di uno dei due recettori piastrinici dell'ADP (molecola in grado di attivare le piastrine), denominato P2Y12.

L'enzima CYP2C19 è coinvolto nella conversione del clopidogrel nel metabolita attivo, responsabile dell'attività farmacologica dell'antiaggregante. L'enzima CYP2C19 è caratterizzato da polimorfismo, presenta cioè forme differenti a cui corrispondono velocità di metabolizzazione diverse. Nei metabolizzatori lenti o intermedi l'attività enzimatica del CYP2C19 è ridotta e questa condizione ha comportato, negli studi clinici, una diminuzione del 30-50% del picco plasmatico e della "area sotto la curva concentrazione/tempo" (AUC) del metabolita attivo del clopidogrel, con conseguente minore efficacia antiaggregante piastrinica (nei metabolizzatori lenti o intermedi l'attività piastrinica residua dopo somministrazione di una dose terapeutica di clopidogrel risulta più elevata). Attualmente è indicato nel trattamento delle SCA in associazione all'ASA. Inoltre deve essere associato all'ASA per la prevenzione della trombosi nei pazienti sottoposti a stenting coronarici nel contesto della sindrome coronarica cronica.

Prasugrel e ticagrelor

Il prasugrel è un profarmaco del gruppo delle tienopiridine, approvato dall'FDA nel 2009. La conversione al suo metabolita attivo (chimicamente simile al clopidogrel) richiede due tappe metaboliche: idrolisi da parte di un'esterasi plasmatica e sintesi epatica da parte del citocromo P450. Il metabolita attivo si lega in maniera irreversibile al recettore P2Y12 delle piastrine. L'inibizione delle piastrine, in virtù del metabolismo più semplice, risulta più rapida e stabile rispetto al clopidogrel.

Il ticagrelor è un antagonista diretto e reversibile del recettore p2Y12 dell'ADP, approvato dall'FDA per l'utilizzo clinico nelle Sindromi Coronariche Acute (SCA) nel 2011. Non è un profarmaco e pertanto non necessita di una metabolizzazione epatica per essere trasformato in un farmaco attivo.

Singola terapia antiplastrinica (SAP)

I pazienti che assumono ASA in “prevenzione primaria” hanno un basso rischio di eventi ischemici; pertanto l'ASA può essere sospeso prima di un intervento di chirurgia non cardiaca.² In tale setting di pazienti, indipendentemente dal rischio emorragico della procedura la terapia antiaggregante può essere sospesa, in accordo con quanto indicato da molti autori - pur in assenza di studi randomizzati - secondo le seguenti tempistiche:

- ASA: 7 giorni prima della procedura
- Indobufene: 2 giorni prima della procedura
- Ticlopidina: 10 giorni prima della procedura
- Clopidogrel: 10 giorni prima della procedura

Nella fase post-operatoria una interruzione permanente dell'assunzione dell'ASA dovrebbe essere considerata nei pazienti a rischio basso-moderato di malattia cardiovascolare aterosclerotica e nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento.³

L'ASA ha invece un ruolo ben riconosciuto per la prevenzione di nuovi eventi cardiovascolari in pazienti con documentata cardio-vasculopatia aterosclerotica (“prevenzione secondaria”).

Dati basati su analisi post-hoc su pazienti con pregressa PCI, sottoposti a chirurgia non cardiaca, suggeriscono che il beneficio, in termini di protezione degli eventi ischemici, dell'utilizzo perioperatorio dell'ASA supera il rischio emorragico.^{4,5}

Pertanto, in tutti i pazienti con precedente PCI, in assenza di rischio molto alto di sanguinamento, una bassa dose di ASA (75-100 mg) dovrebbe essere continuata durante la fase peri-operatoria.

Fanno eccezione a quanto suddetto solo i pazienti con rischio emorragico perioperatorio molto alto, quali i pazienti sottoposti ad interventi di chirurgia spinale, di neurochirurgia intracranica, di prostatectomia transuretrale e di chirurgia complessa oftalmologica (es. *vitreo retinica*)

In tale setting di pazienti l'ASA andrebbe sospeso almeno 7 giorni prima dell'intervento chirurgico, in quanto sono stati riportati sanguinamenti maggiori. L'utilizzo del laser nella prostatectomia transuretrale ha per altro ridotto in maniera significativa, in molte casistiche osservative, l'entità dei sanguinamenti peri-operatori, dimostrando la sicurezza dell'assunzione del farmaco nella fase perioperatoria di tale intervento chirurgico.

In conclusione vi è consenso unanime che basse dosi di ASA aumentano – salvo rare eccezioni – solo quantitativamente l'entità dei sanguinamenti.

In rare occasioni (es intolleranza all'ASA) viene utilizzato il clopidogrel o il ticagrelor in monoterapia. Viene riconosciuto che gli effetti sull'emostasi del clopidogrel o del ticagrelor in monoterapia sono considerevolmente minori di quando sono in combinazione con l'ASA.

Doppia terapia antiplastrinica (DAPT)

Gli inibitori P2Y12 in associazione all'ASA sono raccomandati dopo una PCI.

La frequenza di interventi chirurgici non cardiaci nel primo anno dopo una PCI è stimata circa il 4% mentre altri dati osservazionali riportano una frequenza di circa il 9% ad 1 anno.^{6,7}

Viene riportato un rischio raddoppiato di MACE (morte cardiaca, infarto acuto del miocardio e trombosi dello stent) nel setting di pazienti in DAPT rispetto ai pazienti non sottoposti a stenting coronarico.^{6-8,9,10}

Il rischio per MACE è massimo nel primo mese da un impianto di stent in caso di intervento chirurgico.

Dati rilevanti sono rappresentati dal quadro clinico (PCI per uno STEMI), dalle caratteristiche e dalle sedi delle lesioni sottoposte a stenting coronarico.

Una meta-analisi di dati osservazionali ha evidenziato che una sospensione di almeno 5 gg del clopidogrel ha ridotto il rischio di reintervento del 50%. senza un incremento dei MACE o della mortalità.¹¹

Raccomandazioni delle Linee-guida

Viene raccomandato in Classe di Raccomandazione I il mantenimento della DAPT di *default* per 12 mesi dopo Sindrome Coronarica Acuta (SCA) e 6 mesi dopo Sindrome Coronarica Cronica (SCC)^{12,13}.

Tuttavia recenti trials dopo impianto di *moderni* stent medicati hanno indicato che potrebbe essere ragionevole una DAPT di 3 mesi, in quanto è associata con un accettabile *rate* di MACE e trombosi dello stent in pazienti a basso-moderato rischio.

Pertanto, qualora sia possibile, è necessario ritardare l'intervento chirurgico almeno dopo 1 mese da un impianto di stent e DAPT.

Nei pazienti ad alto rischio ischemico (quali quelli con SCA) la durata della DAPT dovrebbe essere considerata per almeno 3 mesi prima della chirurgia.

Se il paziente è ad alto rischio trombotico valutare se:

- ✓ PCI <1 mese
- ✓ SCA <3 mesi
- ✓ Alto rischio di trombosi perioperatoria dello stent (almeno 1 dei seguenti caratteristiche: storia di trombosi di stent in terapia antiplastrinica, FE Vsn <40%, diabete non ben controllato, severa disfunzione renale/dialisi, recente PCI complessa- *lesioni severamente calcifiche, tronco comune, occlusione cronica totale, lesioni in biforcazione, PCI su graft di bypass* – malapposizione dello stent/dissezione residua)

Qualora non è ad alto rischio trombotico, è necessario, prima dell'intervento di chirurgia non cardiaca, non interrompere l'assunzione di ASA (Classe di Raccomandazione I) e sospendere gli inibitori dei P2Y12 (Classe di Raccomandazione I) con la seguente tempistica:

- Ticagrelor: 3-5 giorni
- Clopidogrel: 5 giorni
- Prasugrel: 7 giorni

La riassunzione degli inibitori di P2Y12 dopo valutazione multidisciplinare del rischio trombotico/emorragico va fatta quanto prima possibile (in genere nelle 48 ore) dopo l'intervento chirurgico.

Qualora è ad alto rischio trombotico è necessario, se possibile, procrastinare l'intervento chirurgico dopo 1-3 mesi (PCI o SCA).

In caso di intervento non differibile, viene consigliata una terapia ponte (*bridging therapy*) con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa (tirofiban o eptifibatide) o con cangrelor (un nuovo potente antiplastrinico, che inibisce in maniera competitiva il recettore piastrinico P2Y12)

L'infusione e.v. di tirofiban o eptifibatide dovrebbe essere iniziata a partire dalla terza giornata prima dell'intervento chirurgico e l'infusione dovrebbe essere interrotta almeno 4 ore prima dell'intervento (8 ore nei pazienti con clearance <30 mL/min). Il farmaco più utilizzato è il tirofiban (0.1 microgrammi/Kg/min; se la clearance della creatinina è < 50 mL/min 0.05 microgrammi/Kg/min), mentre la somministrazione alternativa è con eptifibatide (2.0 microgrammi/kg/min; 1.0 microgrammi/Kg/min se la clearance della creatinina è < 50 mL/min).

Dopo 4-6 ore dall'intervento chirurgico (o comunque, quanto prima possibile, in rapporto all'intervento chirurgico effettuato) viene consigliata *una dose di carico* di clopidogrel di 300 mg

seguita da 75 mg/die. Nel caso in cui non sia possibile la riassunzione orale dell'inibitore di P2Y12 è necessario riprendere l'infusione di tirofiban o eptifibatide.

Il cangrelor ha peculiari caratteristiche emodinamiche (effetto molto rapido – massima attività dopo 15' - e una rapida reversibilità dell'inibizione piastrinica) e va iniziato entro 72 ore dalla sospensione dell'inibitore P2Y12 ad una dose di 0.75 microgrammi/Kg/min per un minimo di 48 ore ed un massimo di 7 giorni.

Dopo l'intervento chirurgico, in caso di impossibilità ad assumere una terapia orale con inibitori di P2Y12, va ripresa eventualmente la riassunzione di cangrelor.

L'ASA potrebbe essere sospeso- come precedentemente sottolineato - in casi molto selezionati, come ultima misura, soltanto nei pazienti ad alto rischio emorragico e a basso rischio ischemico.

Tuttavia tali procedure chirurgiche dovrebbero essere effettuate in ospedali con emodinamica in situ $h24$ e $7/7$, al fine di intervenire immediatamente, nel caso della comparsa di eventi ischemici peri-operatori.

In caso di emorragie eccessive o pericolose per la vita durante il periodo peri-operatorio, potrebbe essere utile l'infusione di piastrine, ancorchè il ticagrelor ed il suo metabolita attivo possono inibire l'azione aggregante delle piastrine "trasfuse".

Dati sperimentali indicano che la somministrazione di albumina può legare il ticagrelor, riducendo l'azione antiplastrinica.

E' in via di sviluppo un anticorpo monoclonale (PB 2452) in grado di neutralizzare il ticagrelor.^{14,15}

Valutazione dell'attività piastrinica in vitro perioperatoria

Nonostante i vantaggi teorici dell'utilizzo di tali test, in tale setting di pazienti, tuttavia non è stato individuato un *assay* ottimale, né un valore *cut-off* associato con la comparsa di sanguinamenti, entrambi validati in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico non cardiaco.

Anticoagulanti orali antagonisti della vitamina k

Dai *trials* clinici è stimato che 1 paziente su 4 in terapia con anticoagulanti orali viene sottoposto a terapia chirurgica o a procedura invasiva entro i 2 anni dall'inizio della terapia.¹⁶

La terapia anticoagulante orale è associata con incremento del rischio emorragico durante la chirurgia non cardiaca.

In alcuni pazienti tale rischio è compensato dal beneficio della terapia anticoagulante ed il trattamento farmacologico dovrebbe essere mantenuto; in altri pazienti, a basso rischio di trombosi, la terapia anticoagulante, invece, dovrebbe essere interrotta per minimizzare il rischio trombotico.

Bisogna considerare fattori correlati al tipo di chirurgia e fattori correlati alle caratteristiche del paziente (età, rischio trombotico individuale, storia di complicanze emorragiche, funzione renale, concomitanti farmaci assunti, comorbidità ecc).

E' necessario distinguere due setting di pazienti: pazienti in terapia con anticoagulanti orali che devono essere candidati ad interventi chirurgici programmati e quelli che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici urgenti.

Per quanto concerne gli antagonisti della vitamina K (in specie il warfarin), in caso di $INR \leq 1.5$ la chirurgia può essere effettuata con sicurezza.

Nei pazienti ad alto rischio tromboembolico la sospensione degli antagonisti della vitamina K è "pericolosa".

E' utilizzato nella pratica clinica un *bridging* con eparina a basso peso molecolare (LMWH) nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) e con elevato rischio tromboembolico, in caso di interventi chirurgici pianificati.

Tale trattamento, quantunque *off-label* ha soppiantato la eparina non frazionata (UFH) come *bridging therapy*, in quanto determina una minore trombocitopenia, una maggiore convenienza, un rapporto dose-risposta più prevedibile e la possibilità di utilizzo nei pazienti non ricoverati in ospedale.

In particolare la terapia con antagonisti della vitamina K viene interrotta 3-5 giorni prima della chirurgia (in rapporto al tipo di antagonista della vitamina K), con controllo giornaliero dell'INR, fino a quando è raggiunto un valore di INR < 1,5, embricando la somministrazione di LMWH, non appena l'INR è ≤ 2.0, in un dosaggio normalizzato per il peso corporeo del paziente (e ridotto in caso di insufficienza renale).

Successivamente all'intervento chirurgico la terapia anticoagulante deve essere associata alla terapia eparinica, che è sospesa quando viene raggiunto il target terapeutico (INR > 2).

In pazienti con protesi valvolare meccanica l'evidenza attuale è ancora a favore di un trattamento con eparina non frazionata (UFH):

la terapia con UFH (il solo trattamento eparinico approvato per la *bridging therapy*) dovrebbe essere effettuata fino a 4 ore prima dell'intervento chirurgico e ripresa dopo la procedura, fino a quando l'INR non è in *range* terapeutico.

La terapia con LMWH o UFH va ripresa 12-24 ore dopo la chirurgia, sempre in rapporto allo stato di emostasi del paziente, ma comunque almeno 12 ore dopo la procedura: la dose della terapia con anticoagulante dovrebbe essere quella di mantenimento più una dose incrementale del 50% per 2 giorni, fino a quando l'INR non ha raggiunto il *range* terapeutico (Figura 1).

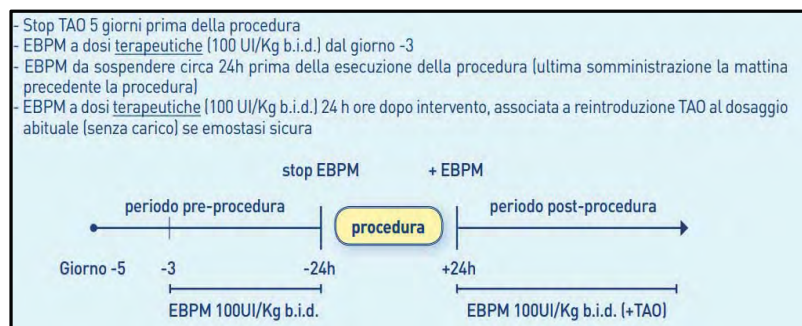


Fig 1 Antagonisti della vitamina K (TAO): *bridging* con eparina

Nei pazienti sottoposti a chirurgia con alto rischio emorragico, la dose di LMWH dovrebbe essere ritardata dopo che l'emostasi è ristabilita.

Tuttavia è importante rimarcare che la evidenza a supporto della *bridging therapy* è limitata e deriva da coorti di pazienti senza un (adeguato) gruppo di confronto.

Inoltre nei pazienti con protesi meccanica a basso rischio tromboembolico (es. con valvola bilembo meccanica in sede aortica ed in ritmo sinusale) la *bridging therapy* può non essere necessaria. E' importante sottolineare che il tipo di procedura determina il rischio emorragico ed altera il controllo emostatico.

In caso di chirurgia a rischio minore, quale cataratta o minori interventi cutanei, non è necessaria alcuna modifica alla terapia anticoagulante; tuttavia è prudente mantenere l'INR ai valori più bassi del *range* terapeutico.

In conclusione, una *bridging therapy* può essere considerata per i pazienti ad alto rischio trombotico (CHA2DS2-VASc > 6, stroke cardioembolico avvenuto entro 3 mesi, o ad alto rischio di ricorrenza di tromboembolismo venoso), bilanciando il rischio di sanguinamento con il rischio tromboembolico. Come antidoti degli antagonisti della vitamina K sono stati utilizzati vitamina K, concentrati di complessi protrombinici (PPCs) e plasma.

In caso di utilizzo di antidoti, è necessario un attento monitoraggio dell'emostasi e della valutazione dei rischi trombotico ed emorragico nella fase peri-operatoria, in quanto l'antidoto potrebbe essere insufficiente nella sua azione terapeutica o potrebbe dare *rebound* protrombotico.

In tale caso è necessaria una valutazione multidisciplinare ai fini di una ripresa precoce della terapia anticoagulante.

Anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOACs)

Sono attualmente in commercio 4 farmaci: dabigatran (inibitore del fattore IIa), apixaban, rivaroxaban ed edoxaban (inibitori del fattore Xa).¹⁷⁻²⁰

Nelle attuali Linee-guida²¹ non viene generalmente raccomandato un *bridging* con LMWH, in caso di temporanea sospensione della terapia con i NOACs, per 2 motivazioni: incrementato rischio di sanguinamento associato, ed in virtù della loro breve emivita (in media 10-12 ore), al contrario di quanto effettuato con la sospensione della terapia con antagonisti della vitamina K.²¹

In pratica la sospensione del farmaco, rappresenta il primo "antidoto naturale".

Sono veramente poche le circostanze nelle quali il *bridging* con eparina può essere considerato nei pazienti che assumono i NOACs:

- pazienti con recente (entro 3 mesi) evento tromboembolico (stroke, embolia sistemica o tromboembolico venoso)
- pazienti con anamnesi di un evento tromboembolico durante una precedente interruzione di una terapia con NOACs

La trombo-profilassi post-operatoria con LMWH dovrebbe essere considerata altresì nei pazienti in cui la terapia con NOACs non può essere rapidamente ripresa.

In definitiva se il rischio di sanguinamento con la riassunzione dei NOACs risulta superiore al rischio di eventi tromboembolici, la ripresa della terapia anticoagulante può essere posticipata a >48-72 ore dopo la procedura, utilizzando la suddetta tromboprofilassi con eparina, fino a quando la riassunzione dei NOACs a dosaggio pieno sia ritenuto *safe*.²²

Non è raccomandato un uso *off-label* di dosi ridotte dei NOACs per ridurre il rischio di sanguinamenti post-chirurgici.

Nei pazienti in trattamento con NOACs, in caso di sospensione e successiva riassunzione della terapia anticoagulante, vanno presi in considerazione fattori legati al paziente (funzione renale, età, storia di sanguinamenti, concomitante assunzione di farmaci) e fattori connessi alla tipologia della chirurgia da effettuare (Figura 2).

<i>Non richiesta sospensione</i>	<i>Basso rischio emorragico</i>	<i>Alto rischio emorragico</i>
Endoscopia senza biopsia Artrocentesi e iniezioni intessuti molli e articolari Punture e cateterismi di vene ed art. superficia Puntura sternale e biopsia osteo-midollare Procedure cardiologiche: Eco trans-esofageo	Endoscopia con biopsia	Ablazioni complesse in atrio SE
Oculistica; cataratta o glaucoma con anestesia topica	Biopsia prostatica o vescicale	Anestesia spinale o epidurale Puntura diagnostica lombare
Chirurgia superficiale: incisione ascessi, piccole escissioni cutanee (indicata una emostasi meccanica tramite sutura sulla sede della manovra)	Studio elettrofisiologico o ablazione con radiofrequenza	Biopsia epatica o renale Prostatectomia transuretrale
Odontoiatria; estrazione da 1 a 2 denti, chirurgia parodontale, incisione ascessi, implantologia, detartrasi, interventi canalari o su cariosi (indicata una emostasi meccanica tramite sutura sulla sede della manovra)	Impianto di PM o ICD (escluso condizioni anatomiche complesse) Studio angiografico	Chirurgia toracica Chirurgia addominale Chirurgia ortopedica maggiore
<i>Per ogni paziente valutare e discutere con il chirurgo il rischio tromboembolico ed emorragico individuale</i>		

Fig. 2 Intervento chirurgico e rischio emorragico

In caso di interventi con “*nessun importante rischio di sanguinamento*” (procedure dentali, interventi per cataratta o glaucoma, chirurgia superficiale, quale incisione di ascessi o piccole exeresi dermatologiche, procedure endoscopiche senza biopsia), viene consigliato di effettuare gli interventi (in cui è possibile un’adeguata emostasi locale e non al picco della concentrazione dei NOACs) ≥ 12 ore (dabigatran ed apixaban) e ≥ 24 ore (rivaroxaban ed edoxaban) dopo l’ultima assunzione dei NOACs, riprendendo il farmaco 6-8 ore dopo la procedura (ommettendo a titolo esemplificativo una somministrazione per i NOACs utilizzati bis in die).

Molte procedure odontoiatriche - per le quali viene richiesto routinariamente il parere del cardiologo - possono essere effettuate (secondo molti *Statement* sulla chirurgia dentale) senza interrompere il NOAC, utilizzando l’applicazione di spugne di gelatina assorbibili, cellulosa ossidata, garze compressive con acido tranexamico o minime suture.

In caso di procedura “*con basso rischio emorragico*” (endoscopia con biopsia, biopsia prostatica, SEF o ablazione con radiofrequenza, angiografia, impianto di PM o AICD), viene raccomandato dalle Linee-Guida di interrompere i NOACs ≥ 24 ore prima della chirurgia.

In pratica nei pazienti in trattamento con dabigatran ed apixaban, può essere sospesa la dose serale che precede l’intervento di chirurgia non cardiaca; nei pazienti che assumono rivaroxaban ed edoxaban la sera, la dose serale può essere omessa.

In caso di insufficienza renale con CrCl 50-80 mL/min e CrCl 30-50mL/min. e chirurgia elettiva a “*basso rischio*” viene consigliata un’interruzione della terapia con dabigatran, rispettivamente di ≥ 36 e > 48 ore.

In tale setting di pazienti l’ultima somministrazione di apixaban, rivaroxaban ed edoxaban è effettuata sempre >24 ore prima dell’intervento chirurgico.

In caso invece di procedure “*ad alto rischio di sanguinamento maggiore*” (ablazioni complesse, quali isolamento delle vene polmonari, ablazioni di TV, anestesia spinale o epidurale, chirurgia toracica,

chirurgia addominale, interventi ortopedici maggiori, biopsia epatica, prostatectomia transuretrale, biopsia renale) il periodo di sospensione dei NOACs deve essere ≥ 48 ore.

In caso di “*alto rischio emorragico*” ed insufficienza renale con CrCl 50-80 mL/min e CrCl 30-50 mL/min sono proposti, in maniera prudenziale, in rapporto alle proprietà farmacocinetiche, più lunghi periodi di sospensione in caso di terapia con dabigatran (rispettivamente ≥ 72 ore e ≥ 96 ore), rispetto a rivaroxaban, edoxaban ed apixaban (≥ 48 ore) (figura 3).

	DABIGATRAN		APIXABAN, EDOXABAN, RIVAROXABAN	
a)	assenza di importante rischioemorragico e/o possibilità di adeguata emostasi locale: intervento alla concentrazione di vale del farmaco (≥ 12 o 24 h dall'ultima assunzione)			
b) CrCl	basso rischio	alto rischio	basso rischio	alto rischio
≥ 80 mL/min	≥ 24 h	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 48 h
50 - 80 mL/min	≥ 36 h	≥ 72 h	≥ 24 h	≥ 48 h
30 - 50 mL/min	≥ 48 h	≥ 96 h	≥ 24 h	≥ 48 h
15 - 30 mL/min	non indicato	non indicato	≥ 36 h	≥ 48 h
< 30 mL/min	non indicazione ufficiale all'uso di DOAC			
Non necessario il bridging pre-operatorio con LMWH se non viene superato l'intervallo indicato				
In grassetto le variazioni rispetto alla sospensione abituale (basso rischio ≥ 24 h, alto rischio ≥ 48 h)				

Fig. 3 Ultima assunzione di NOACs prima di un intervento chirurgico in elezione

Reversals dei NOACs

Sono al momento in commercio 2 *reversals*: idarucizumab ed andexanet alfa.

L'idarucizumab, *reversal* dell'attività farmacologica del dabigatran, è stato approvato dopo lo studio REVERSE-AD, da FDA e EMA nel 2015.^{23,24} Bisogna sottolineare che è stato testato in un trial *open-label* in pazienti sia con emorragie acute maggiori che in quelli richiedenti interventi chirurgici urgenti.²⁴

La dose raccomandata di idarucizumab è di 5 g (2 x 2,5 g/50 mL) da effettuare in 2 infusioni successive di 5'-10' (o in bolo) a distanza di 15'.

La somministrazione di una seconda dose di 5 g di idarucizumab può essere presa in considerazione nelle seguenti situazioni:

- in presenza di recidiva di sanguinamento clinicamente rilevante con tempi di coagulazione prolungati, o
- se la potenziale ricomparsa del sanguinamento dovesse essere pericolosa per la vita e se si dovessero osservare tempi di coagulazione prolungati, o
- se i pazienti dovessero avere necessità di un secondo intervento chirurgico di emergenza/una seconda procedura d'urgenza e presentare tempi di coagulazione prolungati.

I parametri di coagulazione considerati sono il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT), il tempo di trombina su plasma diluito (dTT) o il tempo di ecarina (ECT).

L'andexanet alfa (un ricombinante umano modificato del fattore Xa) è stato testato nei pazienti in trattamento con rivaroxaban ed apixaban, soltanto nei pazienti con emorragie maggiori, ma non in quelli richiedenti chirurgia urgente.²³

Tuttavia può essere considerato l'utilizzo *off-label* di andexanet alfa in condizioni di pericolo di vita, che richiedono un intervento chirurgico immediato, tenendo in mente che tale *reversal* non si lega specificamente a tutti gli inibitori del fattore Xa, il che può avere importanti implicazioni per ulteriori trattamenti farmacologici, che includono la somministrazione di UFH o LMWH.

Andexanet alfa viene somministrato sotto forma di bolo endovenoso a una velocità target di circa 30 mg/min in 15 minuti (dose bassa) o 30 minuti (dose elevata), seguito da un'infusione continua di 4 mg/min (dose bassa) o 8 mg/min (dose elevata) per 120 minuti. Il regime posologico raccomandato di andexanet alfa si basa sulla dose di apixaban e rivaroxaban somministrate al paziente al momento dell'inversione della terapia anticoagulante e sul tempo trascorso dall'ultima dose assunta. Qualora il tempo di assunzione dell'ultima dose dei suddetti NOAC è ≥ 8 ore si dovrà utilizzare la bassa dose; se invece è < 8 ore si dovrà utilizzare la dose elevata in caso di assunzione di apixaban ad un dosaggio > 5 mg e rivaroxaban ad un dosaggio > 10 mg (dose bassa, al contrario, se apixaban ≤ 5 mg e rivaroxaban ≤ 10 mg).

Pur non essendo stato valutato l'utilizzo di andexanet alfa nei pazienti in trattamento con edoxaban, può essere ragionevole la somministrazione di tale *reversal* in tale setting di pazienti, analogamente a quanto viene raccomandato nei pazienti in trattamento con rivaroxaban ed apixaban.

E' in studio il ciraparantag (PER977), un multiuso (definito "*antidoto univesale*"), designato a bloccare gli inibitori della trombina e del fattore Xa risultando utile non solo a neutralizzare i NOACs ma anche UFH, LMWH e fondaparinux.²⁵

Allorchè non siano disponibili i *reversals* in commercio, possono essere utilizzati i complessi di concentrato protrombinico (PCC) o i complessi di concentrato protrombinico attivato (PCC attivati). Considerato *l'alto rischio emorragico*, è consigliato effettuare un'anestesia generale invece di quella spinale, in caso di intervento chirurgico urgente, al fine di evitare il rischio di ematoma epidurale.

Qualora l'intervento chirurgico *ad alto rischio emorragico* è programmato e sia stata scelta un'anestesia spinale o epidurale, dovrebbe essere considerata la sospensione dei NOACs per almeno 5 emivite (3 giorni per gli inibitori del fattore Xa e 4-5 giorni per il dabigatran). I NOACs possono riassunti generalmente dopo 24 ore dall'intervento chirurgico in tale setting di pazienti.

E' bene sottolineare che l'utilizzo di un *reversal* e/o di altri farmaci emostatici non specifici è determinato primariamente dalla presentazione clinica del paziente, ma test specifici, quali dTT e ECT per il dabigatran e test cromogenici anti fattore Xa per gli inibitori del Fattore Xa, nonché la valutazione della concentrazione plasmatica dei NOACs possono essere di aiuto nei casi di urgenza in Centri Cardiologici con elevata esperienza.

Tuttavia al momento non esistono dati che dimostrino che le concentrazioni plasmatiche dei NOACs possano modificare l'intervallo preoperatorio nella chirurgia elettiva: non ci sono infatti livelli plasmatici "*safe*" per le differenti procedure chirurgiche.

L'interruzione dell'assunzione dei NOACs è, come precedentemente sottolineato, *time-based*: con un'interruzione di > 72 ore è poco probabile che ci siano livelli plasmatici *residui* dei NOACs.²⁶

Terapia di associazione ("duplice terapia antitrombotica"): NAO + inibitori P2Y12

La duplice terapia antitrombotica dovrebbe essere somministrata nei pazienti con FA e recente PCI. Un chirurgia elettiva dovrebbe essere posposta, quando può essere interrotta con sicurezza la duplice terapia (6 mesi dopo un'elettiva PCI oppure 12 mesi dopo una SCA).

L'utilizzo perioperatorio dei NOACs dovrebbe seguire le raccomandazioni rappresentate in precedenza.

In caso di interventi chirurgici con "alto rischio emorragico" in urgenza/emergenza dovrebbero essere adottate tutte le misure operative per ridurre i sanguinamenti, nonché utilizzati i *reversals* disponibili. Nei pazienti con TAVI + FA che ricevono la duplice terapia antitrombotica, può essere sospesa con sicurezza la terapia antiplastrinica prima di un intervento di chirurgia non cardiaca.

Nei pazienti che assumono basse dosi di rivaroxaban (2.5 mg bis in die), come strategia di protezione vascolare, il NOAC dovrebbe essere sospeso 24 ore prima dell'intervento chirurgico e riassunto valutando il rischio emorragico post-operatorio. 169

Conclusioni

La gestione peri-operatoria dei pazienti in terapia con farmaci antitrombotici (antiaggreganti e/o anticoagulanti) rappresenta un problema rilevante, non solo in termini epidemiologici, ma anche prognostici e rimane un argomento di dibattito, anche acceso, tra le varie professionalità nella pratica clinica giornaliera.

Tale *management*, nei pazienti che necessitano di una chirurgia non cardiaca, deve tenere conto del bilancio tra rischio trombotico ed emorragico, connessi rispettivamente alle caratteristiche del paziente, del farmaco assunto (ASA, inibitori P2Y12 e NOAC) e della procedura (basso ed alto rischio emorragico, urgente o elettiva).

Elementi rilevanti sono rappresentati dalla conoscenza delle caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche dei farmaci antitrombotici utilizzati.

E' quasi sempre sufficiente la sospensione della somministrazione dei NOACs per vedere migliorare la *capacità coagulativa* nelle ore successive ad un intervento chirurgico. La disponibilità dei *reversals* consente una migliore gestione delle complicanze perioperatorie.

E' importante una valutazione multidisciplinare (cardiologo, neurologo, medico del laboratorio, esperto in emostasi, anestesista, chirurgo), che tenga conto del rischio chirurgico e della terapia antitrombotica singola e/o in associazione, assunta dal paziente.

E' auspicabile che venga implementata nel singolo ospedale una condivisione dei protocolli operativi- in caso di interventi chirurgici in urgenza ed elezione – tra tutte le figure professionali, al fine di avere comportamenti terapeutici univoci, non autoreferenziali, ma aderenti ai Documenti di Consenso ed alle recenti Linee guida internazionali.

BIBLIOGRAFIA:

1. Lee OH, Hong SJ, Ahn CM, et al. The Incidence of Non-Cardiac Surgery in Patients Treated With Drug-Eluting Stents According to Age. *J Invasive Cardiol.* 2019;31(2):E9-E14.
2. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019;321(3):277. doi:10.1001/jama.2018.20578
3. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
4. Devereaux PJ, Mrkobrada M, Sessler DI, et al. Aspirin in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *N Engl J Med.* 2014;370(16):1494-1503. doi:10.1056/NEJMoa1401105
5. Graham MM, Sessler DI, Parlow JL, et al. Aspirin in Patients With Previous Percutaneous Coronary Intervention Undergoing Noncardiac Surgery. *Ann Intern Med.* 2018;168(4):237. doi:10.7326/M17-2341
6. Saia F, Belotti LMB, Guastaroba P, et al. Risk of Adverse Cardiac and Bleeding Events Following Cardiac and Noncardiac Surgery in Patients With Coronary Stent: How Important Is the Interplay Between Stent Type and Time From Stenting to Surgery? *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2016;9(1):39-47. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002155
7. Huber KC, Evans MA, Bresnahan JF, Gibbons RJ, Holmes DR. Outcome of noncardiac operations in patients with severe coronary artery disease successfully treated preoperatively with coronary angioplasty. *Mayo Clin Proc.* 1992;67(1):15-21. doi:10.1016/s0025-6196(12)60271-7
8. Egholm G, Kristensen SD, Thim T, et al. Risk Associated With Surgery Within 12 Months After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(24):2622-2632. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.967
9. Holcomb CN, Graham LA, Richman JS, Itani KMF, Maddox TM, Hawn MT. The Incremental Risk of Coronary Stents on Postoperative Adverse Events: A Matched Cohort Study. *Ann Surg.* 2016;263(5):924-930. doi:10.1097/SLA.0000000000001246
10. Mahmoud KD, Sanon S, Habermann EB, et al. Perioperative Cardiovascular Risk of Prior Coronary Stent Implantation Among Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67(9):1038-1049. doi:10.1016/j.jacc.2015.11.063
11. Siller-Matula JM, Petre A, Delle-Karth G, et al. Impact of preoperative use of P2Y12 receptor inhibitors on clinical outcomes in cardiac and non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2017;6(8):753-770. doi:10.1177/2048872615585516
12. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2023;44(38):3720-3826. doi:10.1093/eurheartj/ehad191
13. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
14. Bhatt DL, Pollack CV, Weitz JI, et al. Antibody-Based Ticagrelor Reversal Agent in Healthy Volunteers. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1825-1833. doi:10.1056/NEJMoa1901778
15. Kathman SJ, Wheeler JJ, Bhatt DL, Arnold SE, Lee JS. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of PB2452, a monoclonal antibody fragment being developed as a ticagrelor reversal agent, in healthy volunteers. *CPT Pharmacomet Syst Pharmacol.* 2022;11(1):68-81. doi:10.1002/psp4.12734
16. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J.* 2014;35(28):1888-1896. doi:10.1093/eurheartj/ehz557
17. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-897. doi:10.1056/NEJMoa1009638
18. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJV, et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with

- Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992. doi:10.1056/NEJMoa1107039
19. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104. doi:10.1056/NEJMoa1310907
 20. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151. doi:10.1056/NEJMoa0905561
 21. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826-3924. doi:10.1093/eurheartj/ehac270
 22. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. *Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol.* 2021;23(10):1612-1676. doi:10.1093/europace/euab065
 23. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018;39(16):1330-1393. doi:10.1093/eurheartj/ehy136
 24. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015;373(6):511-520. doi:10.1056/NEJMoa1502000
 25. Nicola Ferri, Alberto Corsini. Nuovi anticoagulanti orali: considerazioni di farmacologia clinica. *G Ital Cardiol.* 2015;(2015Novembre). doi:10.1714/2076.22504
 26. Shaw JR, Li N, Vanassche T, et al. Predictors of preprocedural direct oral anticoagulant levels in patients having an elective surgery or procedure. *Blood Adv.* 2020;4(15):3520-3527. doi:10.1182/bloodadvances.2020002335

AMILOIDOSI CARDIACA: DIAGNOSI E TRATTAMENTO

Palmiero G¹, Dongiglio F¹, Verrillo F¹, Monda E¹, Caiazza M¹, Limongelli G,^{1,2}

¹Unità di Malattie Genetiche e Rare Cardiovascolari, AORN Ospedali dei Colli –
Ospedale Monaldi, Napoli, Italia

²Institute of Cardiovascular Sciences, University College of London and
St. Bartholomew's Hospital, London, UK

Parole chiave: malattie rare; amiloidosi cardiaca; imaging multimodale.

Introduzione

I progressi della comunità scientifica degli ultimi anni hanno stimolato l'attenzione nei confronti dell'amiloidosi cardiaca ridefinendone l'epidemiologia, i processi diagnostici e la proposta terapeutica [1]. Ad oggi si stima che circa il 10% di tutti gli scompensi cardiaci (indipendentemente dal fenotipo), l'8% delle stenosi aortiche e il 7% delle cardiomiopatie ipertrofiche prima etichettate come sarcomeriche, siano riconducibili all'amiloidosi cardiaca [2]. Inoltre, allo stato, la diagnosi definitiva è possibile in molto casi in modo non invasivo. Infine, sono già disponibili trattamenti farmacologici in grado di migliorare la qualità di vita, ridurre le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause nei soggetti trattati [3].

Classificazione

Le amiloidosi sono un gruppo di malattie sistemiche, genetiche e non genetiche, accumulate dalla deposizione extracellulare di sostanza amiloide, composte principalmente, ma non esclusivamente, da fibrille insolubili. Le fibrille derivano dall'aggregazione di precursori proteici che sono andati incontro a processi di malripiegamento (*misfolding*). La classificazione nosografica delle amiloidosi si basa proprio sull'identificazione del precursore proteico. Nell'attuale classificazione dell'International Society of Amyloidosis (ISA) la lettera A (Amyloidosis) precede sempre l'etichetta che designa il precursore proteico: ad esempio la L (dall'inglese Light Chains) per la forma da catene libere leggere delle immunoglobuline, tipicamente riscontrata nel corso di discrasia plasmacellulare (mieloma multiplo, MGUS, macroglobulinemia di Waldenstrom) o malattie linfoproliferative, e la TTR (dall'inglese TransThyRetin) per le forme sostenute dalla transtiretina mutata o wild type [4].

Fisiopatologia

Le fibrille, per la loro insolubilità, tendono a precipitare a livello degli spazi extracellulari degli organi e dei tessuti per i quali mostrano un caratteristico tropismo. Il danno che ne consegue è di natura multifattoriale: deriva dalla distorsione della cito-architettura indotta dai depositi di amiloide, da fenomeni ischemici cronici indotti dalla deposizione perivasale della sostanza amiloide (eccellente isolante elettrico e biochimico, in grado di limitare gli scambi di nutrienti coi tessuti) ed infine da fenomeni di citotossicità diretta esercitata dalle fibrille o dai suoi precursori proteici, come avviene per le catene libere leggere nella forma AL e gli oligomeri della transtiretina nella forma ATTR [4].

Il coinvolgimento cardiaco nel corso delle amiloidosi sistemiche è riconducibile per circa il 98% dei casi a solo due forme: la forma AL e quella ATTR, quest'ultima a sua volta distinta in forma genetica

ereditaria (*variant*), causata da mutazioni a carico del gene della transtiretina, e forma non genetica (*wild type*), che colpisce più frequentemente il sesso maschile in età avanzata. Il coinvolgimento cardiaco è presente in oltre il 75% delle forme AL, è invariabile in quella ATTR wild-type e variabile a seconda del tipo di mutazione genica che la sottende nella forma ATTR variant. Esso costituisce il principale fattore prognostico ed influenza significativamente la progressione e la severità del decorso clinico. Le amiloidosi sono malattie di natura sistemica e, per quanto possano esistere forme isolate, è più frequente riscontrare al momento della diagnosi un coinvolgimento multiorgano. Nell'amiloidosi AL altri possibili organi e tessuti coinvolti sono il rene (es. insufficienza renale, proteinuria), il fegato (es. epatomegalia, colestasi), il sistema nervoso periferico (es. neuropatia sensitivo-motoria assonale ai 4 arti), quello gastro-intestinale (es. diarrea, vomito, costipazione, malassorbimento, cachessia) e i tessuti molli (es. porpora, macroglossia). Nell'amiloidosi ATTR wild-type è comune l'interessamento nervoso periferico (es. neuropatia sensitivo-motoria assonale ai 4 arti), autonomico (es. ipotensione ortostatica, disfunzione erettile, incontinenza urinaria), quello teno-sinovale (es. tunnel carpale, stenosi del canale vertebrale, rottura del capo lungo del bicipite) e quello oculare (es. cataratta, opacità del vitreo). Nell'amiloidosi ATTR variant l'organotropismo è dettato dal tipo di mutazione, potendo variare da forme a fenotipo esclusivamente neuropatico (es. Val30Met early onset), puramente cardiaco (es. Val142Ile), o a fenotipo misto (es. Val30Met late onset) [5].

Diagnosi

Potenzialmente tutte le strutture cardiache possono essere interessate dall'infiltrazione extracellulare della sostanza amiloide, seppur in tempi diversi e con diverso grado di estensione. Inoltre, l'infiltrazione amiloide ha un andamento progressivo, in grado di modificare significativamente il fenotipo della cardiomiopatia e conseguentemente le manifestazioni cliniche nel tempo. L'amiloidosi cardiaca si caratterizza quindi per una spiccata eterogeneità fenotipica la quale, insieme alla scarsa specificità delle manifestazioni cardiovascolari, rende conto della difficoltà nel diagnosticare la malattia. Tuttavia la diagnosi, specie se precoce, è fondamentale per poter influire sulla storia naturale della malattia dal punto di vista sintomatologico e della sopravvivenza grazie alla disponibilità ad oggi di trattamenti farmacologici specifici [6, 7].

Nonostante tali premesse l'amiloidosi cardiaca è ancora ampiamente sottodiagnosticata. Il principale prerequisito affinché si possa giungere alla diagnosi definitiva è che nasca il sospetto diagnostico nella mente del clinico e perché ciò accada che vi sia consapevolezza della malattia e conoscenza delle sue caratteristiche [6].

In ambito diagnostico le red flags sono quelle caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali che ci consentono di riconoscere una specifica malattia o di limitare la totalità delle manifestazioni presenti al momento dell'investigazione clinica ad un gruppo ristretto di malattie. Il riconoscimento di specifiche red flags è particolarmente utile nell'amiloidosi cardiaca in quanto consente, in uno scenario caratterizzato dall'assenza di sintomi e segni patognomonici, di far sorgere il sospetto diagnostico e cominciare l'iter diagnostico appropriato [8].

Red flags cliniche

L'amiloidosi cardiaca è caratterizzata da una lunga fase di sostanziale asintomaticità per il paziente. Solo quando il burden d'infiltrazione cardiaca diventa significativo cominciano a comparire i sintomi cardiovascolari. Questi sono per lo più legati allo scompenso cardiaco determinato principalmente, ma non esclusivamente, dalla riduzione delle proprietà inotrope (disfunzione sistolica) e lusitrope (disfunzione diastolica) conseguenti al danno del miocardio ventricolare. I sintomi più comuni sono la *dispnea*, la *ridotta tolleranza allo sforzo*, gli *edemi periferici* e, nelle forme più avanzate, il *turgore delle giugulari* associato, *ascite*, *epatomegalia* e *segni di ipoperfusione periferica*. La *fibrillazione atriale* è spesso presente nei soggetti con amiloidosi cardiaca (fino al 40% nelle forme ATTR wild-type) e quando presente può manifestarsi con cardiopalmo e peggiorare lo stato emodinamico del paziente. Tuttavia i sintomi cardiovascolari sono aspecifici, comuni ad altre malattie cardiovascolari a maggiori prevalenza, e non aiutano a far sorgere il sospetto di amiloidosi nella pratica clinica. I segni e sintomi extracardiaci sono invece più specifici, data la natura sistemica della malattia [9].

Le manifestazioni extra-cardiache d'amiloidosi AL più comuni sono rappresentate dall'*insufficienza renale con proteinuria* (talora in range nefrosico), dalle presenza di *epatomegalia*, *neuropatia autonoma* (ipotensione arteriosa, diarrea post-prandiale, disfunzione erettile, etc.), *neuropatia periferica sensitivo-motoria* e *sintomi gastro-intestinali* (nausea, diarrea, perdita di peso inspiegata) [10]. Due segni patognomonici ma poco sensibili sono rappresentati dalla *porpora (specie periorbitale)* e dalla *macroglossia*, secondari al coinvolgimento dei tessuti molli da parte della sostanza amiloide, tipica delle fasi più avanzate della malattia [11].

Le manifestazioni extra-cardiache sono meno frequenti nell'amiloidosi ATTR wild-type rispetto all'AL ma sufficientemente specifiche da favorire il sorgere del sospetto diagnostico quando presenti. Fra queste ricordiamo la *sindrome del tunnel carpale*, soprattutto se bilaterale, da coinvolgimento del legamento mediano del carpo; la *rottura del capo lungo del bicipite* da interessamento secondaria all'infiltrazione tendinea; la *stenosi del canale lombare*, da infiltrazione dei legamenti gialli; la *neuropatia periferica sensitivo-motoria ai quattro arti*; l'*opacità del vitro* e la *cataratta* da interessamento oculare [9].

Red flags laboratoristiche

I marcatori biologici cardiaci comunemente impiegati per valutare l'interessamento miocardico nel corso d'amiloidosi cardiaca sono la troponina cardiaca I o T ad alta sensibilità ed i peptidi natriuretici.

L'*elevazione dei valori sierici di troponina cardiaca* è un indice di danno miocardico presente nella quasi totalità dei pazienti con forme AL (anche prima della comparsa dell'ipertrofia ventricolare) e nella maggior parte dei pazienti con forme ATTR (assente nelle fasi precoci e poi direttamente proporzionale al burden d'infiltrazione successivamente). Il grado d'elevazione dei valori di troponina è significativamente superiore nei soggetti con AL rispetto agli ATTR.

L'elevazione dei valori sierici dei peptidi natriuretici (BNP & NT-proBNP) è presente invariabilmente tanto nella forma AL quanto in quelle ATTR. Il loro incremento, a differenza di quanto avviene per altre malattie cardiovascolari, non è solo espressione del sovraccarico di volume ma dipende anche dall'effetto esercitato dalle fibrille e dai loro precursori. L'*aumento inspiegato o*

sproporzionato dei valori dei peptidi natriuretici rispetto allo stato emodinamico del paziente rappresenta quindi un'importante red flag di amiloidosi cardiaca.

I biomarcatori hanno un ruolo non solo diagnostico ma anche prognostico e sono utili nella valutazione della risposta alla terapia specifica, specie nelle forme AL [12].

Red flags elettrocardiografiche

L'elettrocardiografia ha rappresentato il primo strumento diagnostico utile per la diagnosi d'amiloidosi cardiaca, specie in epoca antecedente alla disponibilità d'imaging cardiovascolare avanzato.

La red flag associata all'amiloidosi cardiaca più nota è rappresentata dall'evidenza di *bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche*, attribuibili all'infiltrazione ed all'edema miocardico infiammatorio. I bassi voltaggi ECGrafici sono tuttavia poco sensibili, essendo presenti solo nel 60% delle forme AL e nel 35% di quelle ATTR. La *discrepanza fra i voltaggi ECGrafici e la massa miocardica calcolata all'imaging cardiovascolare* è un segno più sensibile. Tuttavia, la mancanza di una definizione universale per il calcolo dei voltaggi e della massa miocardica e la laboriosità del calcolo stesso fa sì che questo resti un segno più qualitativo che quantitativo. L'elemento elettrocardiografico più comune è tuttavia rappresentato dal *pattern pseudoinfartuale*, ovvero dalla presenza di complessi QS a livello precordiale quale manifestazione di una caduta delle forze elettriche nelle regioni di massima infiltrazione miocardica dovuta all'effetto isolante esercitato dalla sostanza amiloide (cicatrice non ischemica).

L'infiltrazione amiloide interessa comunemente anche il miocardio specifico e le regioni atriali. Per tale motivo i *disturbi della conduzione* (blocchi atrioventricolari in particolare) e la *fibrillazione atriale* sono frequentemente riscontrati negli ECG dei pazienti affetti da amiloidosi cardiaca. I blocchi di branca sono meno prevalenti rispetto a quanto ipotizzabile dalla distribuzione e severità dell'infiltrazione miocardica [13].

Red flags all'imaging cardiovascolare

L'ecocardiografia è la metodica di imaging di scelta per lo studio delle malattie cardiovascolari grazie alla sua ampia disponibilità, non invasività ed accessibilità in diversi contesti [14]. La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) cardiaca ha il vantaggio di consentire una valutazione morfo-funzionale ad una maggiore risoluzione spaziale e temporale e di poter caratterizzare il tessuto miocardico, in particolare con le metodiche di T1 e T2-mapping. [15]. La Medicina Nucleare ha assunto un ruolo sempre più centrale nella diagnosi e nel management dei pazienti con amiloidosi cardiaca. La scintigrafia total body con difosfonati ha rivoluzionato l'iter diagnostico consentendo in particolari condizioni la diagnosi non invasiva delle forme ATTR grazie all'invariabile iperaccumulo del radiofarmaco a livello miocardico nelle forme ATTR non precoci (fatta eccezione per alcune forme variant), probabilmente per la presenza di microcalcificazioni nel contesto della sostanza amiloide che rende conto del rapporto diretto esistente fra grado d'infiltrazione miocardica e l'intensità della captazione. Le metodiche SPECT consentono inoltre un riconoscimento più precoce dell'interessamento miocardico, rendono possibile la quantificazione dell'infiltrazione regionale e

globale a livello miocardico, forniscono informazioni sulla progressione di malattia e, probabilmente nel prossimo futuro, sull'eventuale risposta alla terapia specifica [16].

La caratteristica morfologica tipica dell'amiloidosi cardiaca all'imaging cardiovascolare è rappresentata dal *significativo aumento degli spessori parietali ventricolari a discapito delle dimensioni cavitari e direttamente proporzionale al burden d'infiltrazione miocardica* (invariabile nel ventricolo sinistro e comune in quello destro). Tale incremento degli spessori parietali è la conseguenza dell'espansione degli spazi extracellulari da parte della sostanza amiloide con conseguente pseudo-ipertrofia miocardica. Il pattern di pseudo-ipertrofia è prevalentemente concentrico nelle forme AL ed asimmetrico settale nelle forme ATTR, tuttavia l'eterogeneità del coinvolgimento miocardico non esclude altri potenziali pattern. La sua entità è direttamente proporzionale al grado di infiltrazione miocardica ed inversamente proporzionale alle proprietà di deformazione sistolica e diastolica ventricolare. Nelle forme precoci, caratterizzate da *pseudo-ipertrofia di grado lieve, la disfunzione diastolica è di grado non avanzato* (pattern da alterato rilasciamento o pseudonormale con lieve aumento delle pressioni di riempimento telediastoliche del ventricolo sinistro valutate col rapporto E/E'), *la funzione di pompa preservata per riscontro di normali valori di frazione d'iezione (FE) calcolata con metodo di Simpson biplano*. Una normale funzione di pompa non si traduce invariabilmente in normale funzione sistolica. Quest'ultima infatti, se valutata con metodiche di deformazione miocardica circonferenziale e longitudinale, risulta alterata già dalle fasi precoci di malattia. Le metodiche di strain imaging sono infatti più sensibili nel riconoscere forme di disfunzione sistolica precoce, sono meno dipendenti dal carico rispetto alla FE e consentono di valutare la funzione sistolica longitudinale e circonferenziale anche in senso segmentale, cosa particolarmente utile nella cardiomiopatia amiloide in cui il pattern di infiltrazione miocardica ha un suo classico pattern di presentazione. L'infiltrazione, infatti, comincia dallo strato subendocardico (coinvolgendo le fibrocellule muscolari longitudinali) delle regioni basali del ventricolo sinistro per poi proseguire nel tempo in senso trasmurale e base-apice ma risparmiando fino alle fasi avanzate le regioni apicali stesse [17]. Ciò si traduce dal punto di vista ecocardiografico in una *riduzione dei valori di Global Longitudinal Strain (GLS) caratterizzati da una tipica mappa polare nota come "apical sparing" pattern* da cui si evince un gradiente di riduzione dei valori di strain longitudinale di tipo base-apice con relativa preservazione dello strain apicale. Tale pattern è presente già precocemente in tutte le forme d'amiloidosi ed è sufficientemente sensibile da facilitare la diagnosi differenziale d'amiloidosi cardiaca da altre cardiopatia a fenotipo ipertrofico, senza tuttavia possedere sufficiente specificità per consentire la diagnosi di per sé [18]. Nelle fasi non avanzate di malattia è tipica la discrepanza fra i valori preservati di FE ed i valori precocemente ridotti di GLS. Partendo da tale razionale è stato proposto il *rapporto EFSR (Ejection Fraction on Strain Ratio)* il quale per valori di cut-off > 4.1 consente di distinguere i soggetti con amiloidosi cardiaca da soggetti normali o con cardiomiopatia ipertrofica con sufficiente sensibilità e specificità [19]. Le metodiche strain-derivate, per quanto meno influenzate dal carico rispetto ai parametri classici (quale la FE), risentono di un certo grado di dipendenza dal carico, cosa che ne limita idealmente l'applicazione in misure seriate. Al fine di superare tale limitazione recentemente è stata introdotta una nuova metodica di valutazione non invasiva della funzione sistolica nota come Myocardial Work (MW). Il MW è una stima non invasiva del lavoro cardiaco svolto dal ventricolo sinistro durante il ciclo cardiaco. Esso è un surrogato del più noto lavoro cardiaco calcolato in modo invasivo a partire dall'analisi della curva pressione-volume del ventricolo sinistro [20]. *Nell'amiloidosi cardiaca tutti*

parametri di MW sono risultati significativamente ridotti rispetto ai controlli. Inoltre parametri quali lavoro costruttivo (Global Constructive Work, GWC) e l'efficienza miocardica (Global Work Efficiency, GWE ovvero il rapporto fra la somma del lavoro costruttivo e perduto ed il lavoro costruttivo stesso) si sono dimostrati parametri con potere prognostico maggiore rispetto agli altri parametri classici e di deformazione comunemente impiegati [21]. Infine, il nostro gruppo ha evidenziato come in pazienti con amiloidosi cardiaca avanzata una significativa riduzione dei valori di GWE consentissero per valori di cut-off <86.5% di distinguere fra forma AL ed ATTR con sufficiente sensibilità e specificità facilitando l'avvio e l'indirizzo dell'iter diagnostico in questo contesto [22]. Nelle forme tardive l'ipertrofia ventricolare sinistra è marcata e ad essa si associa una riduzione significativa delle dimensioni della cavità ventricolare con concomitante riduzione della funzione di pompa (FE), associata ad una significativa riduzione degli indici di deformazione ventricolare. La disfunzione diastolica è più avanzata (pattern restrittivo) e caratterizzata da un severo aumento delle pressioni di riempimento telediastoliche del ventricolo sinistro con conseguente ipertensione arteriosa post-capillare. Il coinvolgimento ventricolare non si limita al sinistro ma interessa spesso anche il ventricolo destro. Questo, negli stadi precoci di malattia può essere assente o di lieve entità e manifestarsi con solo con un lieve aumento degli spessori parietali ventricolari destri e un'iniziale riduzione dei valori di funzione sistolica longitudinale, valutati con parametri quali il TAPSE (Tricuspid Anular Plane Systolic Excursion), le velocità di picco dell'onda St al Tissue Doppler Imaging (TDI) e i valori assoluti di GLS della parete libera del ventricolo destro [Right Ventricular Free Wall (RV FW) longitudinal strain]. Nelle fasi più avanzate di malattia, per effetto della trasmissione retrograda delle elevate pressioni telediastoliche del ventricolo sinistro (ipertensione arteriosa post-capillare), dell'aumento delle pressioni polmonari secondaria a vasculopatia amiloide (ipertensione pre-capillare), del sovraccarico volumetrico determinato dall'insufficienza tricuspida o dalla combinazione di questi fattori, il ventricolo destro può essere dilatato e presentare una significativa riduzione di tutti i parametri di funzione sistolica prima citati [23]. Le fasi più avanzate di malattia, come dimostrato da un recente lavoro del nostro gruppo, possono caratterizzarsi per l'incapacità del ventricolo destro di adattarsi all'aumento del post-carico. Questo disaccoppiamento ventricolo-arterioso destro può essere valutato ecocardiograficamente col rapporto TAPSE/PAPS, un surrogato del rapporto fra l'elastanza ventricolare (Ees) e quella arteriosa (Ea) ottenute invasivamente dall'analisi delle curve pressione-volume del ventricolo destro, come dimostrato recentemente da un lavoro del nostro gruppo [24].

Tuttavia, come descritto precedentemente, tutti le strutture cardiache possono essere interessate dal processo infiltrativo in corso di amiloidosi e l'ispessimento del setto interatriale, degli apparati valvolari e dei foglietti pericardici (con o senza associato versamento pericardico) sono manifestazioni di tale condizione. L'interessamento atriale ha ricadute in termini prognostici [16]. Nelle fasi non avanzate l'atrio sinistro può o meno essere dilatato, tuttavia nelle fasi più avanzate esso è invariabilmente dilatato, tanto per il coinvolgimento diretto da parte dell'infiltrazione atriale quanto per la trasmissione delle elevate pressioni di riempimento del ventricolo sinistro che caratterizzano la natura restrittiva della fisiologia dell'amiloidosi cardiaca conclamata. L'atrio sinistro, quando coinvolto, presenta una significativa riduzione di tutti gli indici di funzionalità (reservoir, conduit, booster, svuotamento totale), valutabili tanto con metodo volumetrico quanto con metodica strain imaging [25]. Tale disfunzione si associa ad un significativo incremento del rischio di fibrillazione atriale e del rischio trombo-embolico che essa comporta. Come emerso recentemente, la disfunzione

meccanica atriale, anche in presenza di ritmo sinusale all'ECG di superficie, incrementa il rischio embolico e la mortalità nei pazienti con amiloidosi cardiaca ponendo un interessante quesito in termini di prevenzione tromboembolica anche in pazienti senza storia di fibrillazione atriale [26].

La RMN cardiaca conferma le caratteristiche morfo-funzionali già rilevate all'ecocardiografia transtoracica nei vari stadi di malattia. Nelle fasi precoci, pur in presenza di valori di FE ancora preservati, essa consente già di rilevare valori di gittata sistolica (GS o stroke volume, SV) ridotti. Alla caratterizzazione tissutale il classico pattern è rappresentato dalla *distribuzione endocardica diffusa del LGE associata al rapido wash-out del contrasto dal pool ematico verso gli spazi interstiziali* per la secondaria espansione di quest'ultimi. Tuttavia, soprattutto nelle fasi più avanzate di malattia, possono essere riscontrati altri pattern (patchy, transmurale, diffuso). L'entità del LGE è maggiore nelle forma ATTR rispetto a quella AL per il maggior grado di pseudo-ipertrofia ed espansione dell'interstizio che si verifica in questa forma. Già da queste fasi, *valori significativamente aumentati di tempi T1 e di ECV* possono essere misurati con RMN cardiaca [10]. Nelle fasi più avanzate di malattia la RMN cardiaca si caratterizza per il *severo aumento dei valori di T1 ed ECV associati alla severa riduzione dei valori di FE e SV indicizzato*. Qualora il paziente riesca a sopravvivere, progredendo così alle fasi estreme di malattia, il fenotipo ipertrofico può evolvere verso forme da fisiologia restrittiva e fenotipo dilatativo, tuttavia ciò rappresenta una piccola porzione dei pazienti, specie con forme ATTR [27].

La Medicina Nucleare ha ad oggi un ruolo chiave per la diagnosi non invasiva di amiloidosi cardiaca ATTR. L'intensità dell'iperaccumulo in sede miocardica del radiofarmaco alla scintigrafia ossea total body con difosfonati è direttamente proporzionale al grado d'infiltrazione miocardica ed è praticamente patognomonica nelle forme da ATTR. Ad oggi è possibile una valutazione semi-quantitativa dalle immagini planari basata su uno score visuale (Score di Perugini) attualmente incorporato nell'algoritmo diagnostico per la diagnosi non-invasiva di amiloidosi ATTR. Poiché in circa il 20% dei casi la scintigrafia può essere positiva anche nelle forme AL la diagnosi non invasiva in queste forme allo stato non è possibile, mentre quella ATTR richiede l'esclusione di componente monoclonale con screening ematologico [28].

Diagnosi definitiva d'amiloidosi cardiaca

La sostanza amiloide da transtiretina, come anticipato, ha un'elevata affinità per i traccianti impiegati nella scintigrafia ossea (difosfonati). In caso di scintigrafia positiva (Score di Perugini 2-3) senza evidenza di componente monoclonale nel sangue e nelle urine (immunofissazione sierica ed urinaria delle immunoglobuline e dosaggio delle catene libere leggere nel sierio negative) è possibile porre diagnosi non biotipica di amiloidosi da transtiretina, in quanto la specificità del test strumentale in questa forma di amiloidosi è superiore al 98% [29]. A diagnosi di amiloidosi ATTR certa il test genetico alla ricerca di mutazioni del gene TTR consentirà di differenziare la forma wild type da quella variant. In caso di presenza esclusiva di componente monoclonale o di coesistenza di quest'ultima con una scintigrafia positiva, la diagnosi istologica è sempre necessaria. Se entrambi i test sono negativi, le evidenze attuali suggeriscono improbabile la diagnosi di amiloidosi cardiaca, per cui è necessario indagare altre forme di cardiomiopatia. Sono tuttavia descritte in letteratura alcune mutazioni della transtiretina negative alla captazione scintigrafica, quale la Val30Met ad esordio precoce.

Per l'amiloidosi da catene libere leggere la diagnosi definitiva sarà sempre bioptica. Tuttavia un quadro proteico elettroforetico con immunofissazione su siero ed urine è fondamentale per l'identificazione e la quantificazione delle componenti monoclonali. La determinazione su siero delle catene libere circolanti (sFLC) è necessaria per l'identificazione della loro concentrazione sierica, la valutazione del rapporto κ/λ e il calcolo della differenza fra la componente amiloidogenica e quella non amiloidogenica (dFLC) necessaria per la valutazione della risposta ematologica alla terapia specifica [30].

Potenzialmente, qualsiasi organo che si sospetti coinvolto dalla malattia amiloide è un potenziale bersaglio per l'indagine bioptica. Il sito bioptico di scelta varia a seconda dell'accessibilità e dell'expertise locale. La biopsia del grasso periombelicale è stata per anni il sito di scelta sia nella diagnosi delle forme AL che ATTR. Seppur caratterizzata da elevata specificità e favorita dalla facile accessibilità e sicurezza, la biopsia del grasso si caratterizza per una bassa sensibilità (<70% per la forma AL e <50% per la forma ATTR). Nella forma ATTR, più recentemente, gli organi bersaglio per l'indagine bioptica sono risultati quelli più frequentemente coinvolti, il cuore e il nervo periferico. La biopsia endomiocardica è una procedura agevole e sicura se eseguita in centri con sufficiente expertise e presenta la più elevata sensibilità e specificità (prossimi al 100%) per quelle forme a coinvolgimento miocardico (ATTR wild-type e ATTR variant a fenotipo cardiologico o misto) [31].

La diagnosi istologica di amiloidosi si basa sull'identificazione dei depositi tissutali di sostanza amiloide con microscopia ottica e alla successiva caratterizzazione del precursore proteico con microscopia elettronica ed esame ultrastrutturale. Tuttavia, la diagnosi non può considerarsi completa senza la tipizzazione per l'esatta identificazione del precursore proteico, che è alla base del successivo trattamento terapeutico [31].

Terapia dell'amiloidosi cardiaca da transtiretina

Il trattamento della cardiomiopatia da ATTR variant era rappresentato, fino al 2011, solo dal trapianto ortotopico di fegato o dal trapianto combinato fegato-cuore. Tale approccio era sostenuto dal presupposto fisiopatologico per il quale oltre il 95% della produzione di transtiretina mutata avviene a livello epatico ed il trapianto di fegato consentiva di ridurre significativamente i livelli circolanti consentendo l'arresto o comunque il significativo rallentamento della progressione di malattia [32]. Tuttavia, nel tempo si è dimostrato che la deposizione tissutale di transtiretina può continuare anche dopo il trapianto di fegato, probabilmente poiché i depositi di transtiretina a livello tissutale possono indurre il misfolding della forma circolante di tipo wild-type. Inoltre si è dimostrato che i peggiori risultati in termini di sopravvivenza si verificano proprio nei pazienti con prevalente coinvolgimento cardiaco [33,34]. Per tale motivo, negli ultimi anni sono state testate diverse molecole in grado di agire su diversi bersagli della fase del ciclo amiloidogenico. Ad oggi, sono disponibili in commercio due classi principali di farmaci in grado di modificare la storia naturale della malattia: gli stabilizzatori del tetramero della transtiretina e gli inibitori dell'espressione genica della transtiretina.

Lo stabilizzatore del tetramero attualmente approvato nella forma ATTR variant o wild-type è rappresentato dal tafamidis. Il tafamidis, assunto per via orale, ha dimostrato di prevenire il misfolding e il deposito di monomeri di transtiretina (tappa limitante della fibrillogenesi) e così di rallentare la progressione della malattia. Lo studio ATTR-ACT e la sua estensione a lungo termine hanno dimostrato che il tafamidis, sia alla dose di 20 mg che di 80 mg al giorno (con una predilezione

statisticamente significativa per il dosaggio da 80 mg, commercializzato alla dose bioequivalente di 61 mg), è in grado di ridurre significativamente la mortalità per tutte le cause e il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco nei pazienti con cardiomiopatia da ATTR rispetto al placebo. Il trial registrativo ha inoltre evidenziato una riduzione nel declino dell'attività funzionale, valutata con 6-minute walking test (6-MWT), ed un miglioramento in termini di qualità della vita, misurata col Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ). Studi successivi hanno confermato l'efficacia del trattamento e posto in evidenza una riduzione del declino (o talora un miglioramento) dei parametri ecocardiografici e di risonanza magnetica cardiaca nei soggetti trattati rispetto al gruppo placebo, confermando l'effetto stabilizzante della malattia del tafamidis [35,36].

Il patisiran è il capostipite di una nuova categoria di farmaci in grado di interferire con l'espressione genica della proteina bersaglio (small interfering RNA, siRNA), in questo caso della transtiretina. Somministrato per infusione endovenosa ogni 3 settimane è in grado di inibire la produzione della transtiretina a livello epatico. L'efficacia e sicurezza del patisiran sono state testate in pazienti con amiloidosi ATTR variant con polineuropatia nello studio APOLLO. In questo trial il patisiran ha dimostrato significativi miglioramenti clinici in termini di sintomatologia secondaria a polineuropatia e disautonomia [37]. Successivamente, in una sub-analisi pre-specificata, è stata stabilita anche la sua efficacia in un sottogruppo di pazienti con fenotipo cardiaco. Il patisiran si è dimostrato in grado di migliorare la sopravvivenza ed influire positivamente riducendo nel tempo il livello di NT-proBNP e di migliorare parametri ecocardiografici quali il GLS e lo spessore parietale del ventricolo sinistro [38]. Il vutrisiran rappresenta una nuova molecola della stessa famiglia caratterizzata da una somministrazione sottocutanea ogni 3 mesi ed è risultato efficace nei pazienti con amiloidosi ATTR variant con polineuropatia [39]. Lo studio HELIOS-B, attualmente in corso ed in fase III, sta esplorando l'efficacia e la sicurezza della molecola nei pazienti con cardiomiopatia amiloide ATTR.

L'inotersen è un oligonucleotide antisenso (Antisens Oligonucleotide, ASO) in grado di interferire con l'espressione genica della transtiretina attraverso l'inibizione mirata dell'espressione del mRNA. È un farmaco somministrato per via sottocutanea una volta alla settimana che nello studio NEURO-TTR ha dimostrato di poter modificare la storia naturale della neuropatia, indipendentemente dallo stadio della malattia o dalla presenza di coinvolgimento cardiaco, senza tuttavia registrare alcun effetto sui parametri di funzionalità cardiaca [40].

N.B. Nell'amiloidosi ATTR variant a prevalente manifestazione neuropatica il tafamidis può essere prescritto alla dose di 20 mg negli stadi iniziali di malattia (ATTRv-PN I), laddove patisiran ed inotersen possono essere prescritti in stadio ATTRv-PN I-II. Nell'amiloidosi ATTR variant a fenotipo misto o a prevalente manifestazione cardiaca il tafamidis può essere prescritto negli stadi di polineuropatia iniziale (ATTRv-PN I) alla dose di 80 mg, mentre il patisiran tanto in stadio iniziale che intermedio (ATTRv-PN I e II).

BIBLIOGRAFIA

1. Porcari A, Allegro V, Saro R, et al. Evolving trends in epidemiology and natural history of cardiac amyloidosis: 30-year experience from a tertiary referral center for cardiomyopathies. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Nov 7;9:1026440. doi: 10.3389/fcvm.2022.1026440. PMID: 36419501; PMCID: PMC9677956.
2. Aimo A, Merlo M, Porcari A, et al. Redefining the epidemiology of cardiac amyloidosis. A systematic review and meta-analysis of screening studies. *Eur J Heart Fail.* 2022 Dec;24(12):2342-2351. doi: 10.1002/ejhf.2532. Epub 2022 May 16. PMID: 35509173; PMCID: PMC10084346.
3. Chandrashekar P, Desai AK, Trachtenberg BH. Targeted treatments of AL and ATTR amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2022 Sep;27(5):1587-1603. doi: 10.1007/s10741-021-10180-z. Epub 2021 Nov 16. PMID: 34783948.
4. Mughtar E, Dispenzieri A, Magen H, et al. Systemic amyloidosis from A (AA) to T (ATTR): a review. *J Intern Med.* 2021 Mar;289(3):268-292. doi: 10.1111/joim.13169. Epub 2020 Sep 14. PMID: 32929754.
5. Griffin JM, Rosenblum H, Maurer MS. Pathophysiology and Therapeutic Approaches to Cardiac Amyloidosis. *Circ Res.* 2021 May 14;128(10):1554-1575. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318187. Epub 2021 May 13. PMID: 33983835; PMCID: PMC8561842.
6. Rapezzi C, Lorenzini M, Longhi S, et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20(2):117-24. doi: 10.1007/s10741-015-9480-0. PMID: 25758359.
7. Ioannou A, Patel RK, Razvi Y, et al. Impact of Earlier Diagnosis in Cardiac ATTR Amyloidosis Over the Course of 20 Years. *Circulation.* 2022 Nov 29;146(22):1657-1670. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.060852. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36325894; PMCID: PMC9698091.
8. Vergaro G, Aimo A, Barison A, et al. Keys to early diagnosis of cardiac amyloidosis: red flags from clinical, laboratory and imaging findings. *Eur J Prev Cardiol.* 2020 Nov;27(17):1806-1815. doi: 10.1177/2047487319877708. Epub 2019 Oct 4. PMID: 31581822.
9. Lioncino M, Monda E, Palmiero G, et al. Cardiovascular Involvement in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Clin.* 2022 Jan;18(1):73-87. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.006. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34776085.
10. Dongiglio F, Monda E, Palmiero G, et al. Pathophysiology, Functional Assessment and Prognostic Implications of Nutritional Disorders in Systemic Amyloidosis. *J Clin Med.* 2023 Jan 9;12(2):528. doi: 10.3390/jcm12020528. PMID: 36675458; PMCID: PMC9864940.
11. Palladini G, Milani P. Diagnosis and Treatment of AL Amyloidosis. *Drugs.* 2023 Feb;83(3):203-216. doi: 10.1007/s40265-022-01830-z. Epub 2023 Jan 18. PMID: 36652193.

12. Pregenzer-Wenzler A, Abraham J, Barrell K, Kovacovics T, Nativi-Nicolau J. Utility of Biomarkers in Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail.* 2020 Sep;8(9):701-711. doi: 10.1016/j.jchf.2020.03.007. Epub 2020 Jul 8. Erratum in: *JACC Heart Fail.* 2020 Dec;8(12):1058-1059. PMID: 32653441.
13. Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 1;214:477-81. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.030. Epub 2016 Apr 8. PMID: 27093686.
14. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021 Jul;14(7):e000029. doi: 10.1161/HCI.0000000000000029. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34196223.
15. Martinez-Naharro A, Kotecha T, Norrington K, et al. Native T1 and Extracellular Volume in Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019 May;12(5):810-819. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.02.006. Epub 2018 Mar 14. PMID: 29550324.
16. Dorbala S, Ando Y, Bokhari S, et al. ASNC/AHA/ASE/EANM/HFSA/ISA/SCMR/SNMMI Expert Consensus Recommendations for Multimodality Imaging in Cardiac Amyloidosis: Part 1 of 2-Evidence Base and Standardized Methods of Imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2021 Jul;14(7):e000029. doi: 10.1161/HCI.0000000000000029. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34196223.
17. Palmiero G, Vetrano E, Rubino M, et al. The Role of New Imaging Technologies in the Diagnosis of Cardiac Amyloidosis. *Heart Fail Clin.* 2022 Jan;18(1):61-72. doi: 10.1016/j.hfc.2021.07.014. Epub 2021 Oct 25. PMID: 34776084.
18. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012 Oct;98(19):1442-8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22865865.
19. Pagourelas ED, Mirea O, Duchenne J, et al. Echo Parameters for Differential Diagnosis in Cardiac Amyloidosis: A Head-to-Head Comparison of Deformation and Nondeformation Parameters. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017 Mar;10(3):e005588. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.005588. PMID: 28298286.
20. Russell K, Eriksen M, Aaberge L, et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work. *Eur Heart J.* 2012 Mar;33(6):724-33. doi: 10.1093/eurheartj/ehs016. Epub 2012 Feb 6. PMID: 22315346; PMCID: PMC3303715.
21. Clemmensen TS, Eiskjær H, Ladefoged B, et al. Prognostic implications of left ventricular myocardial work indices in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021 May 10;22(6):695-704. doi: 10.1093/ehjci/jeaa097. PMID: 32529207.

22. Palmiero G, Rubino M, Monda E, et al. Global Left Ventricular Myocardial Work Efficiency in Heart Failure Patients with Cardiac Amyloidosis: Pathophysiological Implications and Role in Differential Diagnosis. *J Cardiovasc Echogr.* 2021 Jul-Sep;31(3):157-164. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_16_21. Epub 2021 Oct 26. PMID: 34900551; PMCID: PMC8603776.
23. Tana M, Tana C, Palmiero G, et al. Imaging findings of right cardiac amyloidosis: impact on prognosis and clinical course. *J Ultrasound.* 2023 May 10:1–10. doi: 10.1007/s40477-023-00789-1. Epub ahead of print. PMID: 37162729; PMCID: PMC10171176.
24. Palmiero G, Monda E, Verrillo F, et al. Prevalence and clinical significance of right ventricular pulmonary arterial uncoupling in cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol.* 2023 Jul 7:131147. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131147. Epub ahead of print. PMID: 37423570.
25. Rapezzi C, Pavasini R, Serenelli M. The left atrium in cardiac amyloidosis: a valuable but still underused observation window on the overall disease process. *Eur J Heart Fail.* 2021 Aug;23(8):1296-1299. doi: 10.1002/ejhf.2257. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34050585; PMCID: PMC8453979.
26. Bandera F, Martone R, Chacko L, et al. Clinical Importance of Left Atrial Infiltration in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2022 Jan;15(1):17-29. doi: 10.1016/j.jcmg.2021.06.022. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34419399; PMCID: PMC8724534.
27. Fontana M, Chung R, Hawkins PN, Moon JC. Cardiovascular magnetic resonance for amyloidosis. *Heart Fail Rev.* 2015 Mar;20(2):133-44. doi: 10.1007/s10741-014-9470-7. PMID: 25549885.
28. Saad JM, Ahmed AI, Han Y, Saeed S, Pournazari P, Al-Mallah MH. 99mTechnetium-labeled cardiac scintigraphy for suspected amyloidosis: a review of current and future directions. *Heart Fail Rev.* 2022 Sep;27(5):1493-1503. doi: 10.1007/s10741-021-10174-x. Epub 2021 Oct 28. PMID: 34709500.
29. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016 Jun 14;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612. Epub 2016 Apr 22. PMID: 27143678.
30. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2022 update on diagnosis, prognosis, and treatment. *Am J Hematol.* 2022 Jun 1;97(6):818-829. doi: 10.1002/ajh.26569. Epub 2022 Apr 25. PMID: 35429180.
31. Benson MD, Berk JL, Dispenzieri A, et al. Tissue biopsy for the diagnosis of amyloidosis: experience from some centres. *Amyloid.* 2022 Mar;29(1):8-13. doi: 10.1080/13506129.2021.1994386. Epub 2021 Nov 12. PMID: 34766859.
32. Carvalho A, Rocha A, Lobato L. Liver transplantation in transthyretin amyloidosis: issues and challenges. *Liver Transpl.* 2015 Mar;21(3):282-93. doi: 10.1002/lt.24058. Epub 2015 Feb 2. PMID: 25482846.

33. Banerjee D, Roeker LE, Grogan M, et al. Outcomes of Patients With Familial Transthyretin Amyloidosis After Liver Transplantation. *Prog Transplant*. 2017 Sep;27(3):246-250. doi: 10.1177/1526924817715463. Epub 2017 Jul 4. PMID: 29187090.
34. Morfino P, Aimo A, Panichella G, Rapezzi C, Emdin M. Amyloid seeding as a disease mechanism and treatment target in transthyretin cardiac amyloidosis. *Heart Fail Rev*. 2022 Nov;27(6):2187-2200. doi: 10.1007/s10741-022-10237-7. Epub 2022 Apr 6. PMID: 35386059; PMCID: PMC9546974.
35. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145929.
36. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail*. 2021 Feb;23(2):277-285. doi: 10.1002/ehf.2027. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33070419; PMCID: PMC8048553.
37. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1716153. PMID: 29972753.
38. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation*. 2019 Jan 22;139(4):431-443. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831. PMID: 30586695.
39. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al; HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*. 2023 Mar;30(1):1-9. doi: 10.1080/13506129.2022.2091985. Epub 2022 Jul 23. PMID: 35875890.
40. Brannagan TH, Coelho T, Wang AK, et al; NEURO-T. T. R. Open-Label Extension Investigators. Long-term efficacy and safety of inotersen for hereditary transthyretin amyloidosis: NEURO-TTR open-label extension 3-year update. *J Neurol*. 2022 Dec;269(12):6416-6427. doi: 10.1007/s00415-022-11276-8. Epub 2022 Jul 31. PMID: 35908242; PMCID: PMC9618524.