

Il Cuore, oggi e domani 2016

*XIX Corso Nazionale di Aggiornamento
in Medicina Cardiovascolare*

promosso dalla

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

ATTI

*Editor
Giovanni Gregorio*

CENTRO CONGRESSI HOTEL ARISTON

PAESTUM 13 - 14 OTTOBRE 2016

PRESENTAZIONE

“Il Cuore, Oggi e Domani” giunge quest’anno alla sua XIX edizione. Nella presentazione delle prime edizioni del Corso, scrivevamo che il rinnovarsi di un incontro scientifico trova la sua ragione d’essere nella bontà dell’idea originaria, nella perseveranza e l’entusiasmo di chi lo organizza, nell’interesse, nelle capacità critiche e di comunicazione dei partecipanti. Caratteristiche che hanno segnato il cammino de “Il Cuore, Oggi e Domani”, facendone uno dei più grandi Eventi Formativi Nazionali, testimoniato dall’ incontro appassionato di migliaia di partecipanti.

La vita di medici, cardiologi, infermieri e pazienti è dominata sempre più dal rapido evolversi delle conoscenze scientifiche, dal progredire dei mezzi di diagnosi e cura, dalle difficoltà derivanti dalla globalizzazione del mondo moderno. L’essere costantemente aggiornati e riuscire a coniugare gli aspetti umani della professione con quelli più specificatamente tecnici è la sfida entusiasmante che tutti noi siamo chiamati a vivere quotidianamente. La centralità del paziente, del suo bisogno di conoscere gli interventi, le procedure ed i percorsi diagnostico-assistenziali, del come e perché si debbano praticare, obbliga il personale sanitario ad un approccio più disponibile al dialogo e più aperto al confronto.

Il programma di questo anno ricalca il format dello scorso anno. I lavori si articolano infatti in Sessioni di Letture in Successione – sintesi su punti critici della cardiologia moderna -, Sessioni di Cardiodialoghi con relazioni e discussioni su temi di attualità, e Forum su argomenti centrali. E’ mantenuta sostanzialmente immodificata la architettura di aggiornamento, ancorato alle certezze ed ai problemi dell’oggi, ma anche proiettato sulle questioni che caratterizzeranno il domani, è centrato sulle problematiche assistenziali del paziente con Malattia Cardiovascolare.

Il Cuore, Oggi e Domani, infatti, è la messa a punto scientificamente rigorosa ma anche realisticamente pratica, delle conoscenze e dei traguardi raggiunti dalla cardiologia, ponendosi, al tempo stesso, come una esplorazione corretta sulle questioni che domineranno il futuro. E’ per dirla con una metafora, un tuffo nelle certezze ed i dubbi dell’oggi, ma anche uno slancio verso il domani, così ricco di innovazioni, problemi e prospettive.

Il Cuore, Oggi e Domani non si sarebbe potuto realizzare senza il contributo determinante, da un lato, di relatori e moderatori competenti e di alto profilo che, con i loro interventi, hanno garantito un elevato livello scientifico e didattico, e, dall’altro lato, dei partecipanti che, con la loro attiva e critica presenza, hanno in maniera determinante contribuito al successo della iniziativa. Un grazie sentito va al personale della U.O. UTIC - CARDIOLOGIA dell’Ospedale San Luca di Vallo della Lucania che con il suo impegno e sacrificio ha reso possibile il realizzarsi dell’Evento.

Giovanni Gregorio

SOMMARIO

003 ● Presentazione

1. APPROPRIATEZZA

011 ● La appropriatezza in cardiologia **QUINTO TOZZI**

020 ● La slow medicina-choosing wisely alla ricerca dell'appropriatezza per una medicina sobria, rispettosa e giusta **PASQUALE CALDAROLA**

026 ● Quando prescrivere e quando non prescrivere un ecocardiogramma **PIO CASO**

031 ● Quando prescrivere e quando non prescrivere un test ergometrico **MARIO CHIATTO**

2. SCOMPENSO CARDIACO

039 ● Epidemiologia e Clinica dello Scompenso Cardiaco Refrattario **VITTORIO PALMIERI**

041 ● I Device di assistenza ventricolare **DOMENICO GABRIELLI**

050 ● Lo Scompenso Cardiaco tra Ospedale e Territorio **ANDREA DI LENARDA**

054 ● Novità in tema di terapia dello Scompenso Cardiaco :LCZ 696 e Studio Paradigm **ANGELA BEATRICE SCARDOVI**

3. LINEE GUIDA IN CARDIOLOGIA

065 ● L' essenziale dalle LL.GG. dello stemi. **GENNARO BELLIZZI**

067 ● L' essenziale dalle LL.GG. del Non - stemi. **SERGIO CUOMO**

072 ● La R.C.P.: Le novità dalle LL.GG.. **MAURIZIO SANTOMAURO**

4. PROBLEMATICHE ORGANIZZATIVE E PROFESSIONALI

- 081 ● La transizione demografica in sanità: come deve cambiare l'atteggiamento dei cardiologi **ALESSANDRO BOCCANELLI**
- 090 ● Il rapporto Medico-Infermiere **ENRICO GNARRA**
- 094 ● Il Rapporto Infermiere-Infermiere **GERARDO GALLO**
- 096 ● Il Rapporto Infermiere- Paziente **ELISABETTA SIMONETTI**

5. PROBLEMATICHE TERAPEUTICHE

- 105 ● Gestione del paziente in trattamento con NAO **MICHELE SANTORO**
- 123 ● NAO e doppia antiaggregazione, procedure e chirurgia **PAOLO SILVESTRI**
- 135 ● NAO, sicurezza, rischio emorragico e gestione delle complicanze emorragiche **GEROLAMO SIBILIO**
- 150 ● Cuore e FANS **RAFFAELE ROTUNNO**
- 156 ● Nuove prospettive terapeutiche nell' Ipertensione Arteriosa Polmonare e nell'Ipertensione Polmonare tromboembolica cronica: il ruolo del riociguat **IOLANDA ENEA**
- 160 ● Il punto sulla terapia antiaggregante nel post evento **OSVALDO SILVESTRI**
- 167 ● Il trattamento della ipercolesterolemia : oltre la statina, il ruolo dell'ezetimibe **DOMENICO MICELI**
- 170 ● Il trattamento della ipercolesterolemia : il ruolo degli inibitori del PCSK9 **CARMINE RICCIO**
- 176 ● La Ranolazina nella cardiopatia ischemica cronica **FRANCESCO GIORDANO**

6. I CAMBIAMENTI IN SANITA'

- 183 ● La Metamorfosi in Sanità. **MARIA SERAFINO**
- 191 ● Costruire in Sanità. **MARIA SERAFINO**
- 198 ● I cambiamenti in Sanità: l'Infermiere **MARIA SERAFINO**
- 200 ● I cambiamenti in Sanità: il Paziente **GIOVANNI GREGORIO**
- 205 ● I cambiamenti in Sanità: il Medico **GIOVANNI GREGORIO**
- 208 ● I cambiamenti in Sanità: L'Ospedale **GIOVANNI GREGORIO**
- 212 ● I cambiamenti in Sanità: La Cardiologia **GIOVANNI GREGORIO**

7. MESSE A PUNTO

- 223 ● Il punto sulla rivascolarizzazione miocardica **ANTONELLO PANZA**
- 229 ● Il punto sulla Miocardiopatia Ipertrofica. **ANTONELLO D'ANDREA**
- 250 ● Il punto sulla Sindrome di TakoTsubo **RODOLFO CITRO**
- 260 ● Colesterolo e Rischio Cardiovascolare **VINCENZO CAPUANO**
- 266 ● Il Mezzo di contrasto in Cardiologia **LUIGI ELIA**
- 270 ● Un fattore di rischio spesso misconosciuto: l'iperuricemia.
Il ruolo dei nuovi farmaci **BIAGIO LICCARDO**
- 284 ● Il punto sulla responsabilità professionale **GIUSEPPE ROSATO**
- 289 ● RCT e stimolazione multiarea **VALENTINO DUCCESCHI**
- 291 ● La Chirurgia nello Scompenso Cardiaco Refrattario **SEVERINO IESU**

1. APPROPRIATEZZA

- 011 ● La appropriatezza in cardiologia **QUINTO TOZZI**
- 020 ● La slow medicina-choosing wisely alla ricerca dell'appropriatezza per una medicina sobria, rispettosa e giusta **PASQUALE CALDAROLA**
- 026 ● Quando prescrivere e quando non prescrivere un ecocardiogramma
PIO CASO
- 031 ● Quando prescrivere e quando non prescrivere un test ergometrico
MARIO CHIATTO

APPROPRIATEZZA IN CARDIOLOGIA

Quinto Tozzi
Agenas Roma

In questi ultimi anni si parla sempre più spesso di appropriatezza dando per scontato che tutti sappiano bene di cosa si tratta o, meglio ancora, di intendere tutti la stessa cosa con il termine “appropriatezza”; infatti avere concetti non allineati nei contenuti porta sovente sia a parlare di cose differenti e quindi a differenti comportamenti non scevri di conseguenze concrete e negative per tutti.

Molte sono anche in questo caso le definizioni di appropriatezza; ciò è dovuto essenzialmente all'enfatizzare da parte degli autori di alcuni particolari contenuti e significati (economici, metodologici, di contesto, ecc.).

Per R. Brook: “... è appropriata quella prestazione sanitaria per cui i benefici per il paziente superano i rischi in misura tale da giustificarne l'erogazione ...”; è verosimilmente questa la migliore definizione di carattere generale perchè basata sul basilare e discriminante concetto del rapporto rischio beneficio che deve essere oggettivamente vantaggioso per il paziente, per il medico, per la sicurezza, per la qualità, per l'economia e per le istituzioni.

Dal punto di vista razionale, e quindi metodologico, il concetto di appropriatezza si basa sulla comparazione di qualche cosa che viene ritenuto di riferimento (corretto, giusto, funzionale, esatto, ecc.) sulla base non di opinioni personali e soggettive ma di una dimostrazione il più possibile oggettiva (le cosiddette evidenze) cui vengono comparate e confrontate delle attività e dei comportamenti; dall'esito di questa comparazione (che ovviamente deve sempre essere oggettiva ed onesta) scaturirà il giudizio se esse sono appropriate oppure no. Trattasi praticamente dell'applicazione di più o meno sofisticate tecniche di valutazione.

Un altro concetto non sempre chiaro e noto è che l'idea di appropriatezza non è astratta o è una moda recente (in realtà è recente l'interesse per le ricadute sempre più concrete che ha sui comportamenti professionali di tutti) ma viene da molto lontano praticamente dagli albori della medicina. Trattasi infatti del giudizio se le nostre azioni professionali sono state fatte bene o male e dove per appropriato si intende fare le cose bene (dimostratamente) o male (altrettanto dimostratamente).

Per calarci nel mondo reale ciò significa che per definire, ad esempio, una specifica prestazione sanitaria come appropriata essa deve sempre possedere alcuni requisiti specifici: essere effettuata al paziente giusto, al momento giusto, nel modo giusto, dall'operatore giusto, nella struttura giusta, ecc.; l'apalissiano quindi come sia un evidente errore (cioè un'azione inappropriata) non fare la prestazione giusta, non farla al paziente giusto, non farla al momento giusto, non farla nel modo giusto, non essere fatta dall'operatore giusto o nella struttura giusta, ecc..

Concetti intuitivi ma non sempre in concreto inquadrati nell'ambito del concetto di appropriatezza e/o soprattutto seguiti da coerenti comportamenti.

Linearmente conseguente dovrebbe quindi essere il rapporto tra appropriatezza ed esito nel senso che ad una azione corretta dovrebbe seguire un esito positivo e ad una inappropriata un esito neutro (ma comunque non positivo) o negativo. In realtà, facendo sempre riferimento all'esito, il concetto di appropriatezza è necessario ma non è però a volte sufficiente per dar luogo a prestazioni realmente efficaci ma servono altre condizioni a loro volta legate a scelte che possono essere più o meno appropriate (cioè più o meno esatte o errate). Ad esempio un Ecocardiogramma appropriato come indicazione deve però essere eseguito tecnicamente bene (cioè appropriatezza tecnica altrimenti le informazioni sbagliate indurranno ad un errore clinico), anche se fatto bene dovrà però essere bene interpretato dal punto di vista clinico (cioè appropriatezza interpretativa altrimenti origineranno altri tipi di errori decisionali) ma, ai fini dell'esito desiderato, a tutto ciò deve sempre seguire anche una corretta condotta clinica cioè l'appropriatezza clinica. Nonostante tutto questo non vi è ovviamente certezza assoluta che somministrare ad esempio la terapia appropriata dia sempre un esito positivo; purtroppo infatti la medicina non è una scienza esatta ma probabilistica (disgraziatamente questo concetto non è sempre noto ai pazienti o non è sempre tenuto ben presente quando si esprimono giudizi o sentenze). Il comportamento corretto ai fini dell'esito (che da ciò è la massima *probabilità* di risultato favorevole) è quindi una serie coordinata e coerente di azioni posizionate su livelli più elevati possibili di appropriatezza ma in cui l'errore (il comportamento variamente inappropriato) ha, per le numerose variabili più o meno indipendenti tipiche dei sistemi complessi, molte più probabilità di accadere di quanto si possa non analiticamente ritenere.

Quando si parla di appropriatezza ci si riferisce in genere a quella clinico assistenziale. In realtà c'è ed è anche particolarmente importante (perché in grado anch'essa di condizionare pesantemente l'esito delle nostre anche appropriate azioni professionali) l'appropriatezza organizzativa. Le organizzazioni infatti possono essere, a parità di altre condizioni, anche molto diverse tra loro come modello, come efficienza e come efficacia. Evidente quindi che, come per la clinica, l'organizzazione più appropriata è quella che incide nel modo migliore sull'esito rispettando un rapporto rischio/costo beneficio oggettivamente vantaggioso. Valgono quindi per l'appropriatezza organizzativa gli stessi concetti di quella clinica e simili sono gli strumenti per definirla tale. Anche in questo caso l'appropriatezza è basata sulle evidenze scientifiche che però non possono essere così forti come nella ricerca clinica per la difficoltà tecnica a confrontare modelli organizzativi rispetto a farmaci, interventi o tecnologia tipici della ricerca scientifica tradizionale. E' però in genere possibile utilizzando una corretta (ed anche in questo caso appropriata) metodologia ed effettuare una valutazione di esito e di processo sufficientemente oggettiva su cui basare il grading dell'appropriatezza organizzativa (esempio tipico è quello delle Reti regionali per lo STEMI).

La grande e spesso a tutti i livelli sottovalutata importanza dell'appropriatezza organizzativa è da trovare nel concetto stesso di organizzazione: un sistema coordinato di azioni appropriate finalizzate a dare alle attività tecnico professionali sanitarie il massimo supporto affinché sia massima la loro efficienza, sicurezza, efficacia ed economicità. Particolarmente importante è l'aspetto economico sia per i tempi bui che stiamo vivendo sia per la capacità che questo ha di incidere in modo indiretto e poco visibile, ma non teorico, anche sull'esito. La ricaduta economica dei modelli organizzativi è, e deve essere, secondaria, agli obiettivi prioritari di efficienza, sicurezza ed efficacia (che altro non sono che alcune dimensioni della qualità e dell'appropriatezza) in quanto ognuno di essi ha delle evidenti ricadute economiche (basti pensare al costo dell'inefficienza, al costo degli errori ed al costo esoso sotto tutti i punti di vista della bassa efficacia). Ne consegue che il costo di un'organizzazione efficiente, sicura ed efficace cioè di un'organizzazione appropriata è per molti aspetti un costo "dovuto" e non comprimibile (altrimenti andrebbe a scapito delle suddette dimensioni della qualità). Quest'ultimo concetto porta direttamente ad un tema molto attuale: gli sprechi; tecnicamente infatti lo spreco è il costo di una qualsiasi prestazione professionale od organizzativa inappropriata cioè parzialmente efficiente, parzialmente sicura e parzialmente efficace. Lo spreco è nel "parzialmente" cioè, per ribadire il concetto fondamentale, nella componente inappropriata potenzialmente (e molto spesso anche concretamente) presente in ogni comportamento clinico, assistenziale ed organizzativo. E' solo qui che ovviamente deve o dovrebbe incidere una vera lotta agli sprechi (cioè la cosiddetta *spending review*). Le tecniche per farla correttamente oggi ci sono e sono alla portata di tutti; quello un po' meno presente è, forse da parte forse sempre di tutti e per vari motivi, la vera voglia ed il coraggio di farlo; la possibilità reale è invece, per moltissime cose, sempre presente anche a livello di potere del singolo (basti pensare al solo ambito delle mille sfaccettature dell'appropriatezza professionale). E' amaro dirlo ma è la realtà: tutte queste cose se non lo fanno i professionisti da soli le faranno sicuramente prima o poi per proprio conto e con le loro ottiche a volte distorte le nostre amministrazioni.

Un altro aspetto fondamentale quando si parla di appropriatezza è il contesto di riferimento. Teoricamente, ed in particolare nei trial che forniscono le evidenze, il comportamento appropriato è uno solo ma nel mondo reale vi possono essere delle condizioni oggettive (ma non soggettive) in cui non è possibile adottare un comportamento appropriato; in questo caso non si tratta di vera inappropriata e neppure di vero errore. E' il caso ad esempio di un paziente con Infarto tipo STEMI (che come ben sappiamo necessita come trattamento appropriato di una angioplastica primaria in tempi molto rapidi e definiti) che giunge al Pronto Soccorso di un ospedale che non ha l'emodinamica e quindi non può fornire tale trattamento; in questo caso il comportamento appropriato consiste nel dare al paziente la migliore terapia possibile disponibile sul posto ed attivarsi immediatamente (avendo già prima predisposto tutto per i casi, ampiamente prevedibili, di questo genere), con un'organizzazione appropriata, per il trasferimento in un ospedale in grado di eseguire l'angioplastica; un

comportamento diverso, anche temporale, sarebbe inappropriato ed un evidente errore.

Un aspetto praticamente quasi mai preso in considerazione quando si parla di miglioramento della sicurezza in una organizzazione sanitaria è il rapporto tra sicurezza / errori ed appropriatezza. Temi apparentemente lontani ma in realtà strettissimamente interconnessi e con pesanti ripercussioni sulla nostra vita professionale e non solo. Fare una qualsiasi cosa inappropriata, sia dal punto di vista clinico assistenziale che organizzativo gestionale è tecnicamente e formalmente un errore; ne consegue che per restare nell'ambito della sicurezza e per ridurre i rischi di commettere errori dobbiamo sempre mantenerci nell'ambito dell'appropriatezza clinica ed organizzativa. Poter dimostrare di aver effettuato un comportamento appropriato è ovviamente di importanza fondamentale in caso di contenzioso medico legale. Il concetto, di una banalità sconcertante che inappropriata significa errore, non viene però sempre preso in considerazione; fortunatamente solo una piccola parte degli errori (cioè dei comportamenti inappropriati) danno luogo ad eventi avversi con danno ai pazienti (ed alle conseguenti ripercussioni sugli operatori sanitari) e praticamente sempre hanno una indiretta ricaduta economica non facilmente visibile e quantizzabile ma reale (sono inoltre anche uno spreco). Questo però non deve indurre in assolutamente false sicurezze perché nei sistemi complessi (e la medicina / sanità è il più complesso dei sistemi) l'errore è per definizione un evento atteso nel senso cioè, essendo tecnicamente ineliminabile, in futuro accadrà sicuramente; non sappiamo però esattamente quando ma, volendo, potremmo avere una indicazione di massima della sua frequenza e del dove accadrà facendo una semplice analisi del rischio dell'organizzazione (cosa che, per vari e sempre ingiustificati motivi, non viene quasi mai fatta). Affidarsi alla buona stella, far finta che il problema non esista, fare gli scongiuri o sperare che accada a qualcun altro invece che a noi anche se a volte è prassi quasi comune non incide, come ovvio, minimamente sul rischio reale. Anche nel risk management vige una delle regole fondamentali della cardiologia e della medicina: prevenire l'errore è meglio che versare amare lacrime di cocodrillo dopo un evento avverso. Ciò è ancora più valido oggi in primis per motivi etici nei confronti dei pazienti ma anche per quelli medico legali verso noi stessi; gli strumenti ci sono e, tutto sommato, sono piuttosto semplici; manca troppo spesso la voglia di farlo.

Un altro concetto ancora poco conosciuto ed ancor meno introiettato è che l'inappropriata organizzativa è alla base o concausa profonda della maggior parte degli errori clinici; agire solo sui responsabili dell'inappropriata clinica lasciando inalterata l'inappropriata dell'organizzazione è quindi un evidente, frequentissimo e grave errore metodologico, un rischio aggiuntivo ed uno spreco.

Il concetto di appropriatezza è, come detto prima, indissolubilmente legato quindi a quello di valutazione: definire una prestazione appropriata o inappropriata significa infatti averla prima oggettivamente misurata utilizzando strumenti (indicatori) e metodi riconosciuti dalla comunità scientifica come attendibili (stiamo parlando di requisiti di qualità della valutazione) e porla nell'ambito di una

scala di valori predeterminata e condivisa; solo dopo sarà possibile esprimere un giudizio sul misurato e mettere in atto delle azioni consequenziali. In altri termini giudicare senza prima misurare oggettivamente è un grave errore (purtroppo frequentemente commesso). La valutazione quindi se correttamente effettuata è un processo sufficientemente oggettivo; così potrebbe non essere invece (per le possibili valenze soggettive) per il giudizio che viene dato sul prodotto della valutazione. Tutto ciò è solo apparentemente complesso; in realtà è fatto routinariamente in molte parti d'Italia e del mondo.

Anche la valutazione di appropriatezza è un processo sufficientemente oggettivo purché venga utilizzata la corretta metodologia e vi siano dei chiari ed oggettivi valori di riferimento. E' proprio questa la questione centrale: per affermare che un comportamento, una procedura, una terapia, ecc. è appropriato è necessario avere uno standard sufficientemente certo di riferimento (sicuramente appropriato o sicuramente inappropriato). Il riferimento in ambito medico è notoriamente dato dalle evidenze della letteratura scientifica e dalle conseguenti "raccomandazioni" di comportamento per alcune tipologie di situazioni cliniche; i principali strumenti per produrre raccomandazioni sono, come noto, le Linee Guida (che per essere definite veramente tali debbono dimostrare di possedere chiari e precisi requisiti di qualità), le Conferenze di Consenso ed i rapporti di Technology Assessment. A complicare le cose c'è però la questione che la rappresentatività delle Raccomandazioni non è sempre uguale. Esse hanno infatti una diversa "prova" dipendente dal livello di evidenza degli studi clinici da cui traggono origine; il sistema di grading del livello di evidenza utilizzato in cardiologia è quello per noi familiare dell'AHA / ACC (altre tecniche sono il RAND / UCLA, Panel di esperti, ecc.) suddiviso nei noti quattro livelli: I: sicuramente efficace (sicuramente appropriato), IIa: prevalentemente efficace (prevalentemente appropriato), IIb: prevalentemente non efficace (prevalentemente inappropriato), III: sicuramente non efficace (sicuramente inappropriato). Le raccomandazioni sono però anche caratterizzate dalla loro "forza"; il modello di grading utilizzato in cardiologia fa sempre riferimento all'AHA / ACC: A: dati derivanti da molti studi controllati randomizzati di dimensioni grandi o intermedie, B: dati derivanti da pochi studi controllati randomizzati di piccole dimensioni, studi non randomizzati o studi osservazionali, C: raccomandazioni basate sul consenso di esperti.

Il concetto di appropriatezza risente quindi di tutte queste variabili qualitative per cui si può dire che con il termine sicuramente appropriato si fa riferimento solo alla Classe I e livello di evidenza A; il livello di appropriatezza della Classe IIa è minore e dipende anche dalla sua forza (A, B, C); la Classe IIb è considerata prevalentemente inappropriata e soprattutto la Classe III è sicuramente inappropriata.

Il vero grande problema dell'appropriatezza in realtà non è quindi ciò che è sicuramente appropriato o sicuramente inappropriato, cioè le Classi I e III, ma parte dell'ampia zona grigia intermedia della Classe II. Il rilevante problema correlato è che essendo però forte e diretta la relazione tra inappropriata ed errore la stessa zona grigia corrisponde ad altrettante gradazioni di possibilità, di gravità e di responsabilità di errore.

Si parla oggi molto di appropriatezza ma ancora troppo poco di inappropriata. I due concetti sono solo in parte speculari non essendo infatti l'inappropriata tutta uguale. Il comune riferimento all'inappropriata è quello che si potrebbe definire "per eccesso" in cui le prestazioni sono prescritte, per vari motivi, più del necessario; è questo un fenomeno tipico e prevalente della medicina difensiva (ma anche della scarsa competenza professionale) in cui si ha la assolutamente falsa e pericolosa sensazione di sicurezza iperprescrivendo prestazioni (in genere esami diagnostici ma anche terapie come ad esempio antibiotici in alcune condizioni) non strettamente necessarie e quindi inappropriate. Evidente il collegamento con la sicurezza e gli errori: come già detto tutta l'iperprescrizione è un errore ed anche uno spreco; quasi nessuno però considera che se dovesse capitare (cosa statisticamente certa e tempo dipendente) un evento avverso con danno iatrogeno in una prescrizione inappropriata la situazione sarebbe eticamente e legalmente indifendibile e le pseudo giustificazioni ben poco peso. L'inappropriata per eccesso è inoltre una delle principali cause della abnorme lunghezza delle liste di attesa oltre che di lavoro e rischi ulteriori altrettanto pericolosamente inutili.

Molto più insidiosa e non si sa bene quanto diffusa è invece l'inappropriata "per difetto" caratterizzata dalla ipoprescrizione di prestazioni sanitarie (cioè non si prescrive, consapevolmente o no, una prestazione che sarebbe appropriata); anche questo è tecnicamente un errore in grado di provocare anche eventi avversi con danno. Contrariamente all'altro tipo di inappropriata questo avviene in genere per scarsa competenza professionale ma sempre più spesso viene utilizzata a scopo difensivo nel tentativo, in realtà del tutto vano, di eludere e/o scaricare delle responsabilità; un esempio in ambito cardiologico e non, è l'evitare interventi o test provocativi in pazienti clinicamente molto rischiosi o "aggressivi" oppure trasferire e chiedere consulenze quando non realmente necessario. Anche in questo caso l'effetto difensivo è solo apparente mentre in realtà spesso tale comportamento aumenta oggettivamente e purtroppo quasi sempre inconsapevolmente il rischio. Tutta la cosiddetta medicina difensiva è per definizione inappropriata (se fosse appropriata sarebbe corretta e quindi non difensiva), è tecnicamente sempre un rischio aggiuntivo, un errore ed uno spreco, non è razionalmente giustificabile (lo è solo in parte emotivamente) ed ha un totale significato negativo.

Un discorso a parte merita, per i vasti e profondi significati e per le opinioni non raramente errate, il rapporto tra appropriatezza / inappropriata e spesa sanitaria. Il concetto è talmente importante che è normato legalmente dai LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) i quali definiscono come diritto, cioè erogate gratuitamente dal SSN, quelle prestazioni sanitarie riconosciute come appropriate; quindi i LEA sono una spesa dovuta e specularmente tutto ciò che non rientra nell'elenco dei LEA non lo è; a questo gruppo appartengono tutte le prestazioni inappropriate ma anche quelle prestazioni che lo Stato e le Regioni (con qualche rara eccezione) non hanno le risorse per erogare come, ad esempio, molte cure odontoiatriche e la chirurgia estetica. Pochi forse percepiscono che sono proprio i LEA il cuore e l'essenza del sistema universalistico del nostro SSN e che

proprio su di essi si focalizza la sua ancor meno percepita “erosione”; in altri termini in un periodo di gravissima e vera carenza di risorse come l’attuale una delle possibili e temibili tentazioni potrebbe essere di ridurre la copertura dei LEA cioè delle prestazioni appropriate. In realtà l’erosione del sistema universalistico pubblico è forse già da tempo iniziata anche con altri mezzi ancor meno visibili ma non per questo meno efficaci come, ad esempio, la problematicità della loro erogazione. Lo spreco può quindi anche essere definito come il costo inevitabile dell’inappropriatezza; ciò dovrebbe farci molto riflettere sui comportamenti inappropriati e sugli sprechi cui danno luogo. Tale costo in un sistema di risorse gravemente limitate come quello attuale va inevitabilmente ad erodere la disponibilità economica necessaria alle prestazioni appropriate con un praticamente certo impatto sugli esiti, sul nostro modo di lavorare e, non ultimo, anche sulle nostre responsabilità indirette. Ciò logicamente significa che, in un contesto fortissimamente interdipendente, la nostra carenza di risorse deriva sia dai nostri piccoli o grandi sprechi (in genere misconosciuti o sottovalutati) sia dagli sprechi piccoli e grandi di qualcun altro.

La lotta agli sprechi non è quindi una moda dei media, delle amministrazioni o del politico di turno ma, nell’attuale contesto di risorse veramente finite, è l’unica strada percorribile per reperire le risorse necessarie alla sopravvivenza del nostro preziosissimo sistema universalistico ma anche per una buona medicina, per la salute dei nostri pazienti, per la reale possibilità di curarli appropriatamente e, non ultimo, anche la nostra dignità e sicurezza professionale.

Il pericolo reale è nel sempre troppo diffuso bias culturale di credere che i nostri sprechi siano insignificanti rispetto a quelli degli altri e che lo scomodo cambiamento delle nostre abitudini debba avvenire dopo quello degli altri.

Al centro delle dinamiche di questi concetti non si sono però questa volta gli altri ma ci siamo noi. Essendo infatti, come visto, lo spreco sostanzialmente sinonimo di inappropriatezza ed essendo noi i prescrittori del SSN siamo noi i principali induttori di spesa (cioè quelli che prescrivono prestazioni appropriate ed inappropriate). Non può quindi che essere nostro l’onere di ridurre il più possibile le prestazioni ed i comportamenti organizzativi inappropriati oppure dimostrare oggettivamente che quello che facciamo è appropriato. E’ questo un compito scomodo (perché va contro abitudini e forse interessi consolidati), difficile ma, volendolo veramente, tecnicamente possibile. L’alternativa se non lo facciamo noi internamente al sistema con degli interventi selettivi e mirati ed utilizzando una corretta metodologia (è questa e non altro la famosa spending review) è che lo facciano a livello macro le istituzioni e le amministrazioni passando dolorosamente sulle nostre teste con tagli lineari o con una finta spending review.

Fondamentale quindi, come visto, il rapporto tra appropriatezza, sicurezza e qualità e specularmente tra inappropriatezza ed errori. Un approccio al miglioramento della sicurezza dei pazienti e degli operatori sanitari che non tenga conto di questi concetti e di questo approccio è un evidente e gravissimo errore metodologico con delle conseguenze molto concrete e non teoriche sui nostri pazienti e su di noi.

Avere comportamenti clinicamente appropriati ed un'appropriata organizzazione delle nostre strutture è quanto di più efficace e concreto possiamo tutti fare per essere più sicuri noi e, prima ancora, i nostri pazienti.

Un comportamento clinico, assistenziale ed organizzativo appropriato è quindi più sicuro, più efficiente, più efficace e non è uno spreco. L'appropriatezza è una delle nostre più efficaci armi di difesa contro gli errori e contro alcune ingerenze delle amministrazioni.

Cosa fare quindi?

L'inappropriatezza è un problema ad etiologia multifattoriale e quindi l'approccio metodologico al suo reale e definitivo contenimento non può che essere coerente. Essendo noi tra gli attori principali del sistema, essendo la soluzione del problema per evidenti motivi un nostro interesse prioritario è lampante che non possiamo delegare o lasciare alle sole istituzioni ed amministrazioni (che hanno altri strumenti e forse anche altre priorità) la completa gestione del problema. In altri termini passando la lotta all'inappropriatezza inevitabilmente dai nostri comportamenti e dalla riorganizzazione anche profonda delle nostre strutture noi dobbiamo pretendere di essere profondamente coinvolti nelle varie fasi degli interventi; essere impreparati, tirarci fuori o arroccarci su posizioni oggi ormai indifendibili sarebbe un vero atto di autolesionismo e non ci darebbe poi neppure il diritto di lamentarci. In altri termini non possiamo continuare a fare ciò che abbiamo fatto per molto tempo semplicemente perché le condizioni di contesto sono cambiate e quello che una volta era appropriato ora sovente non lo è più o non lo è sufficientemente.

L'appropriatezza clinica ed organizzativa quindi non deve e non può essere un concetto avulso dalla realtà ma lo zoccolo duro ed inviolabile della nostra professionalità, della nostra sicurezza e della qualità del nostro lavoro. La vera sfida è trasformare questo concetto e le attività sporadiche e non sempre coordinate in normali e spontanee azioni coerenti: cioè farlo diventare vera cultura.

Tra le varie soluzioni una nuova e percorribile potrebbe essere approcciare il problema in modo non tradizionale, ma non per questo verosimilmente meno fattibile ed efficace, prendendo lo spunto da una interessante ed originale iniziativa che viene dagli USA e sta diffondendosi anche in Italia (Choosing wisely; <http://www.abimfoundation.org/Initiatives/Choosing-Wisely.aspx>). Partendo, tra l'altro, dal concetto che nella pratica corrente le attività appropriate sono molte più di quelle inappropriate e che da decenni si lotta strenuamente, con lentezza e risultati concreti non eclatanti sull'implementazione delle linee guida (cioè dell'appropriatezza) sarebbe più logico focalizzare l'attenzione anche sul non fare le attività sicuramente inappropriate (evidenze IIb e III); in questo modo i comportamenti da cambiare sarebbero minori, più facilmente percepibili, individuabili, aggredibili e valutabili.

SLOW MEDICINE- CHOOSING WISELY
ALLA RICERCA DELL'APPROPRIATEZZA PER UNA MEDICINA
SOBRIA , RISPETTOSA E GIUSTA

L. De Gennaro, P. Caldarola
Cardiologia Ospedale San Paolo Bari

Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole incremento di prescrizioni di esami diagnostici e prestazioni terapeutiche , soprattutto in ambito cardiologico, non sempre associato ad un reale beneficio per i pazienti. A dimostrarlo sono i dati americani di Medicare raccolti tra il 93 e il 2001, che documentano un notevole incremento di prescrizioni di test diagnostici, in modo particolare stress imaging e trattamenti per la patologia coronarica non associato a riduzione delle ospedalizzazioni per infarto miocardico acuto.(1)

Tale incremento è destinato a crescere ulteriormente: secondo la stima del lavoro di Picano et al., dal 2010 al 2020 raddoppierà il numero di test di perfusione miocardica ed ecocardiogramma da stress e diventerà cinque volte superiore quello di risonanza magnetica e coro TAC.(2)

L'incremento di prescrizioni di esami diagnostici e terapeutici si può in parte attribuire:

alla maggiore disponibilità di metodiche sempre più sensibili e sofisticate;

all'incremento della popolazione anziana che maggiormente necessita di esami e procedure: i dati ISTAT stimano che dal 2037 oltre il 20% della popolazione avrà più di 65 anni e nel 2050 più del 20% della popolazione avrà oltre 80 anni;

agli incentivi economici , in particolare la remunerazione a prestazioni e gli obiettivi aziendali che inducono alla moltiplicazione delle prestazioni diagnostiche e terapeutiche;

all'incertezza che caratterizza la pratica medica e la più o meno stretta adesione a linee guida "evidence-based";

alla medicina difensiva.

La conseguenza dell'elevato volume di prescrizioni diagnostico/terapeutiche comporta un maggior numero di esami e procedure inappropriati dove, secondo la RAND corporation, si definiscono inappropriati quando "i rischi attesi o gli effetti negativi superano i benefici attesi per un paziente medio con uno scenario clinico specifico" oppure quando non sono necessarie (overuse) o quando, pur essendo necessarie, non è possibile accederne (underuse).

In ambito cardiologico vi sono diversi esempi di esami e prestazioni inappropriate ovvero inutili e/o addirittura dannose.

Spesso vengono prescritti esami inappropriati nel senso che "i rischi attesi o gli effetti negativi superano i benefici attesi per un paziente medio con uno scenario clinico specifico": negli Stati Uniti sono state eseguite delle stime che indicano un notevole incremento, dagli anni 80 al 2006, delle radiazioni provenienti da prestazioni cardiologiche rispetto ad altre fonti radioattive, e la mortalità per neoplasie aumenta drasticamente con l'incremento delle dosi di radiazioni.(3)

Nel lavoro di Orsini et al. la percentuale di esami non invasivi normali o inutili (ecocardiogramma, holter, test da sforzo) supera di molto il 50% (overuse); anche per metodiche di imaging cardiaco più sofisticate e costose l'appropriatezza non supera il 70%; l'esecuzione del test da sforzo dopo rivascolarizzazione è decisamente discutibile poiché, indipendentemente dall'evidenza o meno di ischemia inducibile, la prognosi dei pazienti non cambia.(4-6)

I livelli di inappropriata (overuse) in Cardiologia sono elevati non solo per la prescrizione di test diagnostici ma anche per le scelte terapeutiche: su oltre 500.000 PCI in elezione eseguite dal 2009 al 2010 in più 1000 ospedali (dati del National Cardiovascular Data Registry –NCDR-) solo la metà risultavano appropriate e il 71% aveva basso rischio di ischemia ai test di imaging.(7)

Possibili spiegazioni di questo numero eccessivo di PCI inappropriate si evincono sempre dai dati del CathPCI Registry del NCDR (raccolti dal 2010 al 2011): meno della metà dei pazienti che facevano coronarografia per angina stabile venivano sottoposti a PCI e tra quelli che facevano PCI solo la metà erano stati sottoposti a stress imaging (underuse).(8)

Inoltre anche quando è stato eseguito uno stress test non sempre il risultato ha influenzato le decisioni successive come si evince dai dati dello SPARC registry.(9)

La metanalisi del 2012 che ha considerato 8 studi condotti in pazienti con cardiopatia ischemica stabile conclude che “less is more” perché la terapia medica ottimizzata non è inferiore alla rivascolarizzazione nella prevenzione di morte, MI non fatale, rivascolarizzazione non programmata o angina.

L'incremento di prescrizioni comporta un aumento notevole della spesa sanitaria. Dai dati di Medicare si evince che il costo delle metodiche di imaging dal 2000 al 2007 è notevolmente aumentato e in particolare è più che raddoppiato per quelle cardiologiche, in particolare è aumentato il numero di CT. (10)

Per ridimensionare la spesa sanitaria vi sono 2 modalità: quella di disincentivare l'uso di prestazioni sanitarie e quella che cerca di intercettare e correggere l'inappropriatezza d'uso.

Tra le prime vi sono le misure utilizzate dai decisori pubblici: il decreto appropriatezza del 2015 si è posto come obiettivo un risparmio di circa 13 mld di euro mettendo sotto «stretta osservazione» 208 le prestazioni ed esami per garantire l'appropriatezza delle prestazioni sanitarie, al fine di evitare esami e visite inutili. I medici che non rispetteranno tali criteri rischieranno sanzioni.

Nel decreto vengono precisate le condizioni di erogabilità ad es. di prestazioni odontoiatriche, di alcune tecniche radiologiche quali la RM o di esami ematochimici; il colesterolo risulta erogabile a carico del SSN solo per pazienti di età superiore a 40 anni e nei soggetti con fattori di rischio cardiovascolari (CV) o familiarità per dislipidemie o eventi CV precoci; in assenza di valori elevati, modifiche di stile di vita o interventi terapeutici, l'esame si può ripetere dopo 5 anni.

Accanto a tali discutibili scelte, dettate prevalentemente da fattori economici, vi sono una serie di iniziative di organizzazioni no profit che, con la collaborazione delle più importanti società scientifiche, stanno cercando di ridurre la consuetudine

di prescrivere esami o terapie inappropriate principalmente per garantire al paziente una maggiore qualità più che quantità delle cure (less is more) (11)

Tra le iniziative più interessanti vi sono quelle che partono dagli Stati Uniti:

-Nel 2010 Brody H proponeva in un editoriale su *etica medica e sostenibilità economica dei sistemi sanitari* che ogni società scientifica specialistica individuasse una lista di 5 test diagnostici o trattamenti prescritti molto comunemente, con un certo grado di rischio e che, secondo prove scientifiche di efficacia, non apportassero benefici significativi alle principali categorie di pazienti ai quali vengono comunemente prescritti ovvero la Top five list doveva comprendere le 5 pratiche a più alto rischio di inappropriatezza. (12)

-nel 2011, il National Physician Alliance (NPA) insieme con ABIM Foundation e molti medici americani di tutte le specialità, aveva lanciato il progetto *Promoting Good Stewardship in Clinical Practice* per individuare una lista delle 5 attività nell'ambito della medicina di famiglia, interna e pediatrica, nelle quali comportamenti sanitari basati sulle prove di efficacia potessero assicurare un uso più appropriato di risorse (13)

-L'ABIM Foundation ha in seguito promosso, con la collaborazione della maggiore organizzazione statunitense no profit e indipendente di consumatori (Consumer Reports) e di vari altri enti, tra cui Wikipedia, l'iniziativa Choosing Wisely allo scopo di favorire il dialogo tra medici e pazienti per aiutarli a scegliere cure supportate dalle prove scientifiche, non ridondanti rispetto ad altri test precedentemente effettuati, senza rischi e realmente necessari. (14-17)

Il primo obiettivo è stato quello di stilare un elenco di test ritenuti inappropriati: un primo elenco di 45 test, ad opera delle prime 9 società scientifiche che vi hanno aderito, è stato reso noto nel 2012

Nell'arco di 2 anni il numero di società che hanno aderito è aumentato notevolmente (oltre 52 società e tra queste anche l'American College of Cardiology) e ad oggi sono stati segnalati oltre 290 test e procedure ritenute inutili tra cui 98 pratiche di imaging

Il secondo obiettivo del movimento Choosing Wisely è quello di educare i medici e i pazienti. La realizzazione di tale obiettivo però trova ostacoli sia che da parte dei medici (offerta) i quali non sempre aderiscono al progetto ed evitano di prescrivere le pratiche definite inappropriate dalla società di appartenenza sia da parte del paziente (domanda) il quale dovrebbe ricevere un'adeguata educazione clinica.

Il sito di Choosing Wisely dedica una parte all'educazione dei medici e una all'educazione dei pazienti mediante video e brochure informative sull'utilità o meno di numerosi esami e trattamenti. Interessanti sono i dati di una survey su test e procedure inutili, condotta per ABIM Foundation da Febbraio a Marzo 2014 dove sono stati intervistati 600 medici e si è visto che coloro i quali hanno aderito alla campagna Choosing Wisely hanno ridotto di 17 punti il numero di tests o procedure inutili prescritte negli ultimi 12 mesi (18).

Nel nostro paese il progetto Choosing Wisely è stato adottato dal movimento Slow medicine che si è proposto di coordinare un'analogo iniziativa tra le società scientifiche italiane allo scopo di utilizzare in modo appropriato e senza sprechi le risorse disponibili. L'idea di slow medicine, che risale 2008, è quella di una medicina *sobria, rispettosa e giusta* La scelta del termine slow non è casuale,

richiama infatti il movimento slow food nato in contrapposizione ai fast food. Nello stesso modo la slow medicine si contrappone alla fast medicine.

Obiettivi di slow medicine :

il primo obiettivo, in Italia come in USA, è quello di invitare le società scientifiche ad **indicare le 5 pratiche ritenute inappropriate**; sono sempre più numerose le società scientifiche che hanno aderito a slow medicine: 34 società scientifiche a settembre 2014 e tra queste vi è ANMCO le cui 5 pratiche inappropriate sono di seguito riportate

1	Non richiedere ecocardiografia di controllo in pazienti con valvulopatia lieve-moderata o con disfunzione ventricolare sinistra, in assenza di nuovi sintomi, segni o eventi clinici. A causa della lenta evolutività delle patologie valvolari lievi-moderate e dell'inutilità clinica di rivalutare la funzione ventricolare sinistra in pazienti clinicamente stabili, l'ecocardiografia dovrebbe essere eseguita solo in presenza di variazioni dello stato clinico.
2	Non richiedere di routine prova elettrocardiografica da sforzo di controllo in pazienti asintomatici dopo rivascolarizzazione chirurgica o percutanea. Non ci sono prove di efficacia che dimostrino la riduzione di eventi con l'esecuzione routinaria di una prova da sforzo dopo rivascolarizzazione. La prova da sforzo dovrebbe essere eseguita solo per valutare rivascolarizzazioni incomplete o in presenza di variazioni dello stato clinico.
3	Non richiedere registrazione Holter in pazienti con dolore toracico da sforzo che siano in grado di eseguire prova da sforzo, a meno che non vi sia anche il sospetto di aritmie. L'Holter ha una bassa sensibilità e specificità nell'evidenziare ischemia in pazienti con dolore toracico, non potendo calibrare l'entità dello sforzo. È preferibile eseguire prima una prova da sforzo.
4	Non richiedere test di imaging associato a test provocativo in fase di valutazione iniziale di sospetta cardiopatia ischemica. Il test dovrebbe essere indicato solo in presenza di importanti fattori di rischio: diabete oltre i 40 anni, arteriopatia periferica, rischio Framingham/CUORE >20%, o in presenza di alterazioni dell'ECG di base, tali da inficiare l'interpretazione della prova da sforzo.
5	Non richiedere prova elettrocardiografica da sforzo per screening di cardiopatia ischemica in pazienti asintomatici a basso rischio cardiovascolare. In pazienti asintomatici e senza fattori di rischio, la probabilità di malattia coronarica è molto bassa, per cui l'esame aumenta il rischio di falsi positivi e di indurre ulteriori test diagnostici per escludere i dubbi sollevati dal test.

Il secondo obiettivo è quello di favorire gli **scambi di informazione** tra le diverse società scientifiche e tra queste e le associazioni di cittadini e di diffondere presso l'opinione pubblica italiana sia l'iniziativa statunitense e le pratiche di Choosing Wisely, sia puntuali informazioni sull'evoluzione del progetto.

Il terzo obiettivo è quello di dimostrare che nel sistema sanitario **la qualità non aumenta i costi ma anzi li riduce.**

Di recente Slow medicine ha anche espresso la sua posizione in merito al decreto del 2015 ritenendo che: "l'agire del medico non può essere oggetto di mediazione politica e l'idea di praticare la medicina secondo regole stabilite da provvedimenti governativi con il principale obiettivo di ridurre i costi e con minacce di sanzioni per i medici che non le rispettano, rappresenta un vero e proprio attentato alla professione". "Più che di appropriatezza prescrittiva si dovrebbe parlare di appropriatezza clinica, effettuare la prestazione giusta, al momento giusto, al paziente giusto. Nel decreto, invece, sono comprese pratiche, i cui criteri di erogazione non attengono all'appropriatezza clinica bensì alla scelta politica di non assicurarle a tutti i cittadini tramite il servizio sanitario" (19-20)

BIBLIOGRAFIA

1. Lucas FL, DeLorenzo MA, Siewers AE, Wennberg DE Temporal trends in the utilization of diagnostic testing and treatments for cardiovascular disease in the United States, 1993-2001. *Circulation* 2006; 113:374-379
2. Picano E The risks of inappropriateness in cardiac imaging *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2009; 6:1649-64
3. Einstein AJ Effects of radiation exposure from cardiac imaging: how good are the data? *J Am Coll Cardiol.* 2012 Feb 7; 59(6):553-65
4. Orsini Lorenzoni R, Becherini F, Giaconi S, Levantesi D, Lucarini A, Paterni G, Reichenhofer B, Topi A, Viani S, Violo C, Zecchi C, Tartarini G Appropriateness of prescription of exercise stress test, echocardiography, Holter monitoring and vascular echography *G Ital Cardiol* 2007; 8:359-366
5. Carpeggiani C, Picano E Sustainability of cardiological imaging *get al G Ital Cardiol* 2010; 11:534-6
6. Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH *et al* Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Int Med* 2012; 172:854-61
7. Chan PS, Patel MR, Klein LW, Krone RJ, Dehmer GJ, Kennedy K, Nallamothu BK, Weaver WD, Masoudi FA, Rumsfeld JS, Brindis RG, Spertus JA. Appropriateness of percutaneous coronary intervention. *JAMA.* 2011 Jul 6; 306(1):53-61
8. Dehmer GJ¹, Weaver D, Roe MT, Milford-Beland S, Fitzgerald S, Hermann A, Messenger J, Moussa I, Garratt K, Rumsfeld J, Brindis RG A contemporary view of diagnostic cardiac catheterization and percutaneous coronary intervention in the United States: a report from the CathPCI Registry of the National Cardiovascular Data Registry, 2010 through June 2011. *J Am Coll Cardiol.* 2012 Nov 13; 60(20):2017-31
9. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, Shaw LJ, Ridner ML, Dorbala S, Beanlands RS, Chow BJ, Branscomb E, Chareonthaitawee P, Weigold WG, Voros S, Abbara S, Yasuda T, Jacobs JE, Lesser J, Berman DS, Thomson LE, Raman S, Heller GV, Schussheim A, Brunken R, Williams KA, Farkas S, Delbeke D, Schoepf UJ, Reichek N, Rabinowitz S, Sigman SR, Patterson R, Corn CR, White R, Kazerooni E, Corbett J, Bokhari S, Machac J, Guarneri E, Borges-Neto S, Millstine JW, Caldwell J, Arrighi J, Hoffmann U, Budoff M, Lima J, Johnson JR, Johnson B, Gaber M, Williams JA, Foster C, Hainer J, Di Carli MF; SPARC Investigators Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (Study of myocardial perfusion and coronary anatomy imaging

- roles in coronary artery disease). *J Am Coll Cardiol.* 2012 Jan 31;59(5):462-74
10. Stergiopoulos K, Brown DL Initial coronary stent implantation with medical therapy versus medical therapy alone for stable coronary artery disease *JACC CV imaging* 2010:789-94
 11. Grady D, Redberg RF. Less is more: how less health care can result in better health. *Arch Intern Med* 2010;170:749-50.
 12. Brody H Medicine's ethical responsibility for health care reform--the Top Five list *NEJM* 2010;362:273-5
 13. ABIM Foundation. American Board of Internal Medicine; ACP-ASIM Foundation. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine; European Federation of Internal Medicine. Medical professionalism in the new millennium: a physician charter. *Ann Intern Med* 2002;136:243-6.
 14. Cassel CK, Guest JA. Choosing wisely: helping physicians and patients make smart decisions about their care. *JAMA* 2012;307:1801-2.
 15. Morden NE, Colla CH, Sequist TD, Rosenthal MB. Choosing Wisely - the politics and economics of labeling low-value services. *N Engl J Med* 2014;370:589-92.
 16. Blumenthal-Barby JS. "Choosing wisely" to reduce low-value care: a conceptual and ethical analysis. *J Med Philos* 2013;38:559-80.
 17. Moriates C, Soni K, Lai M, Ranji S. The value in the evidence. Teaching residents to "Choose Wisely". *JAMA Intern Med* 2013; 173:308-10.
 18. <http://www.choosingwisely.org>
 19. <http://www.slowmedicine.it/dell'ANMCO>
 20. Bobbio M., Abrignani M.G, Caldarola P., Casolo G., Fattirolli F., Gabrielli D., Grimaldi M., Mazzotta G., Roncon L., Tozzi Q., Vallebona A. "Fare di più non significa fare meglio". Le proposte dell'ANMCO. *G Ital Cardiol* 2014;15(4):244-252

QUANDO PRESCRIVERE E QUANDO NON PRESCRIVERE UN ESAME ECOCARDIOGRAFICO

**Pio Caso, Alfonso R Martiniello, Massimo Cavallaro, Alessandro Siciliano,
Valentina Maria Caso ,Sergio Severino**

*UOC Cardiologia-UTIC ,Dipartimento di Cardiologia, Ospedale V Monaldi ,
Azienda Ospedali dei Colli, Napoli*

Poche metodologie hanno subito un applicazione così vasta ed una diffusione così capillare nella pratica clinica come la diagnostica con ultrasuoni in generale, e come l' ecocardiografia in ambito cardiologico in particolare.

Il rischio presente, proprio per la diffusione così rapida della cultura "ecocardiografica", è che la richiesta di esami sia posta secondo criteri poco appropriati e che le informazioni ottenute risultino non indispensabili per la gestione clinica del paziente. In un'epoca, come la nostra, in cui le risorse economiche a disposizione del sistema sanitario nazionale sono limitate è un dovere fondamentale del medico prescrivere ed effettuare prestazioni diagnostiche solo quando "appropriate".

Ma cosa si intende esattamente per esame "appropriato"?

Si definisce appropriata una prestazione sanitaria quando i benefici per il paziente sottoposto a tale procedura superino i rischi ad essa connessi. In altre parole si è appropriati quando si prescrive l' esame giusto, al soggetto giusto, al momento giusto, da parte dell' operatore giusto, nella struttura giusta.

Diverse Società Scientifiche Nazionali quali la SIEC o internazionali quali l' American College of Cardiology ,l'American Heart Association, l' American Society of Echocardiography (ASE) hanno elaborato raccomandazioni circa l' appropriatezza diagnostica degli esami ecocardiografici, nei vari setting clinici della medicina cardiovascolare^{1,2}.

Criteria di appropriatezza

Se si prendono in considerazione le raccomandazioni emanate dall' American College of Cardiology in materia di appropriatezza prescrittiva in ecocardiografia. Il panel di esperti ha classificato le indicazioni al test diagnostico secondo una scala decrescente, definendole appropriate (punteggio 9-7), incerte (punteggio 6-4) o inappropriate (punteggio 3-1).

Andando ad analizzare le indicazioni "appropriate" resta evidente il ruolo determinante dell'eco transtoracico nel "setting" dell'urgenza: per la diagnosi del coinvolgimento cardiaco (es. soffio cardiaco), per la stratificazione della prognosi del paziente, per guidare l'approccio terapeutico (es. trombolisi nell'embolia polmonare massiva).

Molto più controverse rimangono le indicazioni all'ecocardiogramma nel paziente cronico. L'eco è certamente un esame appropriato nell'approccio diagnostico iniziale, ma la sua ripetizione routinaria (< 1 anno) in un paziente con patologia cronica (scompenso, valvulopatia, etc) senza cambiamenti dello stato clinico spesso ha un valore negativo per inappropriatezza

Ciò accade spesso nella valutazioni di protesi valvolari ove l'indicazione è piena se vi è cambio dello stato clinico ,ma inappropriata se fatta ogni anno in assenza di variazioni dello stato clinico come riportato dalle Guidelines ACC, AHA, ASE (2011)².

Prosthetic Valves With TTE		
47.	• Initial postoperative evaluation of prosthetic valve for establishment of baseline	A (9)
48.	• Routine surveillance (<3 y after valve implantation) of prosthetic valve if no known or suspected valve dysfunction	I (3)
49.	• Routine surveillance (≥3 y after valve implantation) of prosthetic valve if no known or suspected valve dysfunction	A (7)
50.	• Evaluation of prosthetic valve with suspected dysfunction or a change in clinical status or cardiac exam	A (9)
51.	• Re-evaluation of known prosthetic valve dysfunction when it would change management or guide therapy	A (9)

Anche per quanto riguarda l'ecostress, l'utilizzo di tale test provocativo è sicuramente appropriato:

- 1) in presenza di una probabilità pre-test intermedia di coronaropatia con stress ECG non conclusivo o non interpretabile,
- 2) in presenza di una stenosi coronarica di dubbio significato funzionale,
- 3) entro 3 mesi dopo una SCA non rivascolarizzata,
- 4) prima di un intervento di chirurgia non cardiaca ad alto rischio.

Sicuramente di poca utilità è invece ripetere tale test in un paziente asintomatico prima di 2 anni dopo una PTCA e prima di 5 anni dopo una by-pass aorto-coronarico secondo le indicazioni. riportate dalle Guidelines ACC,AHA,ASE(2011)².

Table 15 Stress echocardiography for risk assessment: Postrevascularization (PCI or CABG)

Indication	Appropriate use score (1-9)
Symptomatic With Stress Echocardiography	
169. • Ischemic equivalent	A (8)
Asymptomatic With Stress Echocardiography	
170. • Incomplete revascularization • Additional revascularization feasible	A (7)
171. • <5 y after CABG	I (2)
172. • ≥5 y after CABG	U (6)
173. • <2 y after PCI	I (2)
174. • ≥2 y after PCI	U (5)
Cardiac Rehabilitation With Stress Echocardiography	
175. • Prior to initiation of cardiac rehabilitation (as a stand-alone indication)	I (3)

A indicates appropriate; I, inappropriate; U, uncertain.

Interessante apertura culturale introdotta in queste raccomandazioni riguarda i criteri di appropriatezza verso l'ecostress nelle valvulopatie (seppur con indicazione ancora incerta).

Per quanto riguarda l'ecocardiogramma transesofageo, questa metodica esprime il meglio del suo potere diagnostico nella ricerca di fonti emboligene, nella diagnosi di endocardite infettiva e di dissecazione aortica, e nella guida di alcune procedure interventistiche.

Cosa avviene nella pratica clinica in Italia. A tale proposito vale la pena ricordare due studi condotti dall' ANMCO-Toscana nel 2000 e nel 2002, in tali lavori gli autori hanno valutato l'appropriatezza diagnostica degli esami ecocardiografici, prendendo come riferimento le linee guida internazionali. Da tali indagini risultava che in circa la metà dei casi gli esami ecocardiografici erano appropriati e che quando l'indicazione era posta da un cardiologo, l' esame risultava più spesso appropriato e clinicamente utile^{3,4}.

La fonte principale di esami inappropriati è la quantità di esami effettuati come follow-up di patologie cardiovascolari croniche, come sostiene la dottoressa Mandorla, che ha contribuito agli studi precedentemente citati ed è stata a capo della commissione SIEC per l' appropriatezza degli esami ecocardiografici.

A tale proposito è utile ricordare che secondo le linee guida SIEC le valvulopatie aortica e mitralica di lieve entità richiedono un follow-up ecocardiografico a distanza di 3-5 anni, mentre per le valvulopatie di entità moderata l'intervallo di tempo si riduce a 1-2 anni, mentre per le protesi valvolari meccaniche l'esame ecocardiografico routinario di follow-up risulta inappropriato in assenza di modifiche del quadro clinico⁵.

Nel setting dei pazienti acuti, invece, l'esame ecocardiografico in urgenza sta assumendo una sempre maggiore importanza e può risultare determinante per la valutazione dei pazienti che si presentano in shock, permettendo rapidamente al clinico di distinguere fra le principali forme di shock (ipovolemico, cardiogeno, da embolia polmonare, tamponamento cardiaco, settico). Inoltre l'impiego dell'ecocardiogramma in un approccio integrato con l'ecografia polmonare consente una rapida valutazione eziologica dei pazienti che si presentino con dispnea, consentendo di distinguere fra la dispnea di origine cardiaca o di origine pneumologica.

Il problema dell'appropriatezza nella prescrizione sia in ecocardiografia sia in generale è strettamente connesso con l'evoluzione della metodologia diagnostica nella medicina contemporanea, che si affida sempre più alla tecnologia e ad un quantitativo sempre maggiore di esami diagnostici per pervenire alla diagnosi. Il rischio posto da una tale impostazione culturale, che oggi è sempre più diffusa, è di sostituire il ragionamento clinico con tali metodiche di indagine o di utilizzarle non solo per confermare un sospetto clinico ma anche semplicemente per escludere delle patologie.

Nel suo libro l'“Arte Perduta di Guarire” Bernard Lown, analizza il problema e si pronuncia così:.... “Confrontata con le nitide immagini apportate dagli ultrasuoni, dalla risonanza magnetica, dalla tomografia computerizzata, dall'endoscopia e dall' angiografia, l'anamnesi del paziente diventa vaga, confusa, soggettivamente ed apparentemente irrilevante. I medici sono il prodotto di una cultura che consuma tecnologie e la loro tendenza ad affidarsi ad esse è accresciuta dall' assurda caccia a ogni possibile anomalia o stranezza diagnostica. I pazienti sono spesso complici consenzienti dell'ingranaggio che vede il medico irretito nell' immenso complesso medico industriale, inquieti e desiderosi di rassicurazioni, si prestano senza battere ciglio ad analisi e visite specialistiche senza fine.”

Conclusione:

L'attenzione all'appropriatezza prescrittiva delle prestazioni sanitarie è da considerarsi oggi uno dei principali doveri di un medico, data la natura limitata delle risorse economiche a disposizione del sistema sanitario nazionale. Da molti anni sono presenti documenti di consenso emanati da parte delle società scientifiche nazionali ed internazionali che possono guidare il cardiologo clinico nella richiesta di esami ecocardiografici nei diversi contesti clinici della medicina cardiovascolare.

La ricerca di una pratica clinica di qualità nella prescrizione di procedure diagnostiche e terapeutiche coincide con il recupero di una metodologia clinica che riporti al centro l'umanità del paziente e i suoi bisogni fondamentali.

BIBLIOGRAFIA

1. **Mandorla S**, Trambaiolo P, De Cristofaro M, Baldassi M, Penco M; Consiglio Direttivo 2005-2007 della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare. Appropriateness in echocardiography and clinical priority classification criteria: a proposal from the Italian Society of Cardiovascular Echography. *G Ital Cardiol* 2010;11:503-33.
2. **Douglas PS**, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, Picard MH, Polk DM, Ragosta M, Parker Ward R, Weiner RB. ACCF/ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;24:229-67.

3. **Lorenzoni R**, Magnani M, Accardo A, Mazzotta G, Azzarelli A, Boni A, Cortigiani L, Del Giallo P, Frugoli A, Lazzari M, Masini M, Odoguardi L, Piombino L, Pogliani M, Zanetti L, Nannini E. The evaluation of the appropriateness of instrumental exams in cardiology. The case of echocardiography. *Ital Heart J Suppl* 2000;1:74-80.
4. **Lattanzi F**, Magnani M, Cortigiani L, Mandorla S, Zuppiroli A, Lorenzoni R; Gruppo di Valutazione dell'Appropriatezza ANMCO-Toscana. Evaluation of the appropriateness of prescribing echocardiography. *Ital Heart J Suppl* 2002;3:613-8.
5. **Lown B**. *L'Arte Perduta di Guarire*. Garzanti Libri 1997

QUANDO PRESCRIVERE E QUANDO NON PRESCRIVERE IL TEST ERGOMETRICO.

Mario Chiatto

UOC di Cardiologia UTIC Ospedale Civile dell'Annunziata Cosenza

Il tema dell'appropriatezza ha ricevuto negli ultimi anni un'attenzione crescente da parte delle società scientifiche cardiologiche. Una procedura è genericamente appropriata se i benefici attesi superano in misura rilevante i rischi ed i costi. Il rispetto dell'appropriatezza è un requisito indispensabile sia sotto il profilo clinico, sotto il profilo economico e nella gestione delle liste di attesa. L'incremento degli esami strumentali non invasivi sono spesso prescritti in maniera inappropriata sino a sostituire la valutazione clinica. Questo è dovuto: invecchiamento della popolazione, disponibilità delle tecniche innovative, crescita delle aspettative della popolazione; mentre fonti di inappropriatezza sono: Medico Legali, Medicina difensivistica, interpretazione personale delle Linee Guida, accontentare il paziente (paz.), non tener conto del rapporto costi/benefici, non conoscere il valore aggiuntivo.

L'OMS stima che, il 20-40% della spesa sanitaria rappresenti uno spreco, causato da un utilizzo inefficiente delle risorse, negli USA il 30% della spesa sanitaria viene impiegato per prestazioni che non apportano nessun beneficio.

Negli USA è sorto un movimento chiamato Choosing Wisely che ha identificato per ogni specialità medica 5 test che possono essere inutili o addirittura dannosi. Sulla stessa linea, in Italia, Slow Medicine ha promosso la campagna "Fare di più non significa fare meglio". L'ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) ha nominato un gruppo di lavoro per l'identificazione di test inutili/dannosi, oggetto di una recente pubblicazione sul GIC, di cui alcuni esempi sono: ECG Holter, Test Imaging farmacologico in paz. che possono eseguire Test da sforzo, Test da sforzo per screening di cardiopatia ischemica in paz. asintomatici a basso rischio cardiovascolare.

Quando prescrivere o non prescrivere un Test Ergometrico (TE).

Il valore del TE nella valutazione del rischio cardiovascolare (CV), deve essere considerato alla luce del valore aggiunto apportato a ciò che già si conosce del profilo di rischio del paz. Il TE è riconosciuto come il primo ed insostituibile metodo di valutazione diagnostica e prognostica del paz. con nota o sospetta Cardiopatia Ischemica (CI) Presenta un profilo di rischio più che accettabile: tasso di morte o IMA non fatale entro 24h dal TE 0.5% range 0.2-0.9%

IN PREVENZIONE PRIMARIA: se il paz. è asintomatico con basso profilo di rischio coronarico il TE non va rischiato; in questi casi la probabilità di malattia coronarica è molto bassa per cui l'esame aumenta il rischio di falsi positivi ed induce ad ulteriori test diagnostici.

Se paz. asintomatico con profilo di rischio intermedio o elevato o in soggetti con sintomi suggestivi per casusa cardiaca, il TE va eseguito come esame iniziale. Importante considerare che il risultato del TE, al fine di confermare o meno il sospetto diagnostico, deve essere valutato in termini probabilistici secondo un approccio Baeyssiano che dipende sia dalla probabilità pre-test sia della probabilità post-test. In molti casi le alterazioni presenti all'ECG di base il TE non aiuta l'iter diagnostico ed ha un rapporto costo efficacia svantaggioso. Il TE, per essere valutabile ai fini diagnostici, deve essere "massimale", almeno l'85% della FC massima teorica per sesso ed età. Studi di confronto con l'Angiografia, hanno evidenziato che la sensibilità si attesta intorno al 65% e la specificità intorno al 76%. Infatti, pur essendo il TE il modo più semplice per valutare un paz. con sospetta CI, il suo reale valore diagnostico consiste nella sua relativamente alta specificità. Da una metanalisi di 132 studi nei quali 24.074 paz. sono stati sottoposti sia a TE, sia a coronarografia la specificità media era del 77% con una sensibilità del 68%. Sappiamo che la sensibilità è influenzata dalla FC, dall'estensione della malattia coronarica: 50% malattia di un solo vaso, oltre 80% malattia dei 3 vasi o TC. Nonostante questi limiti il TE è raccomandato nei paz. asintomatici con profilo di rischio intermedio alto, o in casi particolari: paz. a rischio intermedio, adulti sedentari che intendono iniziare un programma di attività fisica, maschi o femmine con occupazioni ad elevata responsabilità. Giova ricordare che l'approccio iniziale dello screening della CI, deve sempre procedere attraverso l'esecuzione di esami di primo livello, sintomatologia clinica non solo per quanto riguarda l'Angina ma anche i suoi equivalenti come dispnea da sforzo, cardiopalmo, astenia.

PAZIENTI CON CARDIOPATIA ISCHEMICA NOTA.

Il TE rappresenta la metodica di scelta nel Follow-up, sia in fase di stabilità sia in caso di modificazioni del quadro clinico, non solo ma il TE, trova indicazioni nell'impostare un ciclo riabilitativo in questi paz.. Viceversa il TE non va eseguito in caso di instabilità. La ripetizione del TE di routine non è indicata in paz. con CI cronica stabili senza modificazioni di sintomi o all'obiettività.

In un nostro studio prospettico, condotto su 267 paz infartuati, seguiti per due anni, un TE positivo per criteri ecografici (sotto ST) non è risultato correlato con la mortalità (sensibilità 58%), ma è stato invece predittivo di eventi cardiaci globalmente considerati, con valori di sensibilità comunque ancora bassi (64%).

Il valore prognostico del sotto ST nella predizione di mortalità si è andata progressivamente riducendo in concomitanza delle procedure di rivascularizzazione coronarica.

Bisogna ricordare che circa il 20% dei paz. non è in grado di eseguire un TE e la variabile TE non eseguito, assomma una serie di circostanze che selezionano paz. ad alto rischio: anziani, con grave comorbidità, grave disfunzione ventricolare Sn.; mortalità nelle diverse casistiche tra il 13-26%. Inoltre la capacità di esercizio ha grandissima rilevanza prognostica essendosi rilevata il più potente fattore predittivo di morte da qualsiasi causa.

DOPO PCI

Nei paz. con coronaropatia nota non esiste una cadenza precisa del Test. Nei paz. a basso rischio di ristenosi ,non è utile ripetere il TE non prima di 2 anni; nel caso in cui la rivascolarizzazione sia stata incompleta o alla nuova comparsa di sintomi,un TE negativo per ischemia inducibile individua paz. a basso rischio di eventi avversi rispetto ai paz. con ischemia moderata severa. La presenza di ischemia miocardica ed un carico ischemico globale rilevante al TE hanno un importante potere prognostico e detta una strategia terapeutica invasiva che si è dimostrata utile nel ridurre mortalità e recidive ischemiche. Una strategia conservativa con terapia medica ottimale appare consigliabile in assenza o scarsa rilevanza di ischemia al TE. Una strategia più cost-effective prevede un Test di Imaging in prima battuta perché riducendo il numero dei falsi positivi ridurrebbe il ricorso alla coronarografia.

DOPO RIVASCOLARIZZAZIONE DI BPAC.

Non è utile ripetere il TE a meno di 5 anni dalla rivascolarizzazione, tranne nei casi in cui la rivascolarizzazione sia stata incompleta o alla nuova comparsa di sintomi.

VALUTAZIONE PREOPERATORIA

Il TE non è indicato sia in paz. asintomatici a basso rischio, sia in paz. asintomatici con buona capacità funzionale. Trova indicazione nei paz. con multipli FR da sottoporre a chirurgia vascolare o paz. da sottoporre a trapianto di fegato e rene.

Iperensione arteriosa

Il TE non rientra negli esami di Screening.In casi selezionati può essere utile nel valutare il comportamento della PA durante esercizio, nei soggetti che svolgono sport o attività fisica impegnativa .

PORTATORI DI PM

Utile riguardo la tolleranza allo sforzo nei paz.a stimolazione fissa ,quale limitazione funzionale comporta. Nei paz. “rate responsive” può costituire una verifica alla capacità del PM di adeguare la FC all’attività svolta; infine nei paz. con ritmo da PM ma non dipendente dal PM, può evidenziare l’esistenza di un ritmo spontaneo che sopprime il PM durante l’esercizio.

ARITMIE

Classe I:utile a scopo diagnostico in presenza di sincope, presincope, palpitazioni correlate allo sforzo; a scopo prognostico: stratificazione del rischio in presenza di preeccitazione cardiaca, sindrome del QT lungo .Classe II: ricerca di Ischemia in presenza di battiti ectopici ventricolari frequenti/precoci, effetto dello sforzo in presenza di MNS o BAV, effetto della terapia sulle aritmie correlate allo sforzo ,modalità di innesco delle aritmie. Classe III: aritmie complesse o in presenza di SCC.

Insufficienza cardiaca

Può essere utile nella stratificazione prognostica ed alla gestione clinica soprattutto se associato a Test Cardiopolmonare in modo da rilevare parametri che sono

L'espressione dell'efficienza dell'intero sistema di trasporto di O₂ che tiene conto della funzione ventilatoria, di quella cardiocircolatoria e della capacità di estrazione periferica di O₂ a livello muscolare. Il VO₂ di picco è un parametro importante nella stratificazione prognostica di questi paz. da essere considerato fondamentale per l'arruolamento dei paz. in lista trapianto.

POPOLAZIONI SPECIALI: DONNA

L'accuratezza diagnostica del TE è più bassa nella donna: sensibilità e specificità scendono al 61 e 70%.nel 2000 è stata condotta una metanalisi per verificare il potere diagnostico dei test provocativi (TE Ecostress e Scintigrafia da sforzo) nelle donne. La metanalisi ha confermato una modesta specificità e sensibilità del TE nelle donne (0.70 e 0.61) con un rapporto di probabilità 2.25 in caso di risultato positivo e 0.55 in caso di risultato negativo. Tra i tre test provocativi secondo questa metanalisi, l'Ecocardiografia da stress è la metodica dotata di una maggior sensibilità e specificità che si riflettono in un rapporto 4.29.Lo studio Women ha tuttavia affermato la validità del TE nelle donne purchè sia integrato con più parametri, che siano in grado di compiere un esercizio adeguato e con ECG di base interpretabile.

POPOLAZIONI SPECIALI:ANZIANI

Sottopopolazione con più alta prevalenza di CAD e di eventi CV.

L'ANZIANO non è ben rappresentato negli studi che hanno analizzato il valore diagnostico e prognostico del TE;il sotto ST non è stato predittivo di eventi cardiaci; studi condotti sull'anziano hanno confermato il valore prognostico della capacità d'esercizio. Test di Imaging andrebbero presi in considerazione nell'approccio iniziale al paz. Anziano.

DIABETICI

L'esame più semplice ed economico, disponibile per la ricerca dell'ischemia inducibile è il TE. Tuttavia la percentuale di Paz. non eleggibile al TE risulta essere intorno al 30% e tali soggetti necessitano di passare ad una tecnica di Imaging .Nel Paz. asintomatico il TE non è consigliato: Linee Guida ESC e ACC/HAA; Nelle Linee Guida dell'American Diabetes Association (ADA) del 213 il TE è consigliato in presenza di fondato sospetto di CI o di sintomi sospetti. In questi Paz. il valore diagnostico del TE può essere potenziato quando al Sotto ST si associano altri parametri, quali la compromessa Heart rate recovery (riduzione della FC al primo minuto di recupero < a 12 battiti/min), espressione di disfunzione autonoma; una ridotta CF, ed una ridotta incompetenza cronotropa (mancato raggiungimento dell'85% della FC max)

Casistica personale

Abbiamo valutato 360 richieste di TE (257M,103 D),età media 61.4,range 14-88aa.Le motivazioni più frequenti erano: Dolore Toracico 34% seguite dallo screenin in soggetti asintomatici 20%, 18% controlli dopo rivascolarizzazione,11 soggetti con CI nota e 8.% pregresso IMA. Meno frequenti le richieste erano indirizzate alla valutazione della IA 4%,Aritmie 3%, o alla stratificazione del rischio preoperatorio 2%.Le richieste del TE sono risultate appropriate nel 27% di incerta appropriatezza 47%,inappropriate 26%.Le prescrizioni dei cardiologi sono

risultate più appropriate, più utili e con risultato più frequentemente patologico ,rispetto ai non cardiologi.

In conclusione, in un contesto in cui il numero di test non invasivi cresce in maniera esponenziale diventa fondamentale impostare un percorso clinico strumentale più adeguato per ottimizzare le risorse. Nonostante tutti i documenti di consenso che ricordano di evitare l'uso routinario di Test spesso inutili, essi continuano ad essere prescritti come nel caso del TE che ricordiamo ha una bassa sensibilità ed un basso VPN. Ricordando infine che per meglio definire il Timing è importante la stratificazione del rischio.

1. SCOMPENSO CARDIACO

039 • Epidemiologia e Clinica dello Scompenso Cardiaco Refrattario
VITTORIO PALMIERI

041 • I Device di assistenza ventricolare **DOMENICO GABRIELLI**

050 • Lo Scompenso Cardiaco tra Ospedale e Territorio
ANDREA DI LENARDA

054 • Novità in tema di terapia dello Scompenso Cardiaco :LCZ 696 e
Studio Paradigm **ANGELA BEATRICE SCARDOVI**

EPIDEMIOLOGIA E CLINICA DELLA SCOMPENSO CARDIACO AVANZATO

Vittorio Palmieri

Cardiologia, AORN "SG Moscati"- Avellino

Lo scompenso cardiaco (SC) avanzato è caratterizzato dal punto di vista clinico e diagnostico-strumentale da: presenza di sintomi come la dispnea e/o stancabilità per sforzi ordinari o persistenza anche a riposo (classe funzionale NYHA III-IV); severa disfunzione ventricolare; incremento dei peptidi natriuretici; riduzione severa della capacità funzionale; frequente ricorrenza di ospedalizzazioni

Stadi ACC/AHA		CLASSI NYHA	
A	PAZIENTE AD ALTO RISCHIO CV SENZA PATOLOGIA CARDIACA	NESSUNA	
B	PAZIENTI CON PATOLOGIA CARDIACA SENZA SEGNI DI SC	I ^o	ASSENZA DI SINTOMI
C	PAZIENTI CON PATOLOGIA CARDIACA, ATTUALI O PREGRESSI SEGNI DI SCOMPENSO	II ^o III ^o	COMPARSA DI SINTOMI PER SFORZI ATTUALI O MINIMI
D	PAZIENTI CON SCOMPENSO REFRAATTARI AL TRATTAMENTO	IV ^o	SINTOMI PRESENTI A RIPOSO

(in media 2-3 in 6 mesi) per edema polmonare acuto o fenomeni di ipoperfusione, nonostante la massimizzazione della terapia farmacologica e non farmacologica (ovvero incluso eventuale cardio-resincronizzazione)ⁱ. Lo SC refrattario (Stadio D della classificazione

ACC/AHA/ESC) rappresenta una fetta dello SC avanzato (figura accanto), cioè pazienti in classe funzionale NYHA IV. Dal punto di vista epidemiologico, rispetto alla popolazione generale dei pazienti affetti da SC, i pazienti con SC avanzato sono tendenzialmente più anziani, ed hanno prevalentemente etiologia ischemica, e significative comorbidità, in primis insufficienza renale e broncopatia cronicaⁱⁱ: sono dunque paziente spesso fragili e con prognosi infausta nel breve (mortalità>50% a 2 anni, con un range ampio). Valutazioni certe dell'epidemiologia dello SC avanzato in popolazione non filtrata, dunque anche ad di fuori dei registri, sono ardue, anche perché i flussi informativi basati sulle esenzioni per patologia (022 in Campania, scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV) sono significativamente disallineati rispetto ai dati provenienti da registri; in sottogruppi selezionati come nello studio Campania Scompenso (CA.SCO.), i pazienti riportati in classe funzionale NYHA III/IV sono risultati essere il 40% dei reclutati dai medici di medicina generale, con circa il 12% del totale che nell'anno riportava 2 o più ospedalizzazioniⁱⁱⁱ. I dati dell'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) riportano in Campania un tasso di ospedalizzazione specifico del 5%, di riammissione a 30 giorni e 6 mesi pari al 14% e 35% circa, rispettivamente; le cause di riammissione sono spesso extracardiache, e la causa principale di morte in tali pazienti resta quella dell'avanzamento dello SC. In pazienti con SC avanzato è determinante identificare i cosiddetti "triggers" di decompensazione: la scarsa compliance terapeutica resta uno dei "triggers" cardini

delle decompensazioni e reospedalizzazioni; a ciò, tuttavia, si aggiungono la riacutizzazione della cardiopatia ischemica sottostante, le patologie valvolari, l'insufficienza renale e sindrome cardio-renale o nefro-cardiaca, le aritmie, il sovrappeso, le broncopatie croniche che si sovrappongono al quadro di congestione. Nelle forme avanzate di SC si può registrare una tendenza al sottoutilizzo del betabloccante, potenzialmente legata all'intolleranza ed alla diffidenza persistente a trattare con betabloccante pazienti con frazione d'eiezione molto ridotta; il fabbisogno di diuretici è fluttuante; non è infrequente l'intolleranza ad ACE-inibitori, sartani, ed antialdosteronici per compresenza di insufficienza renale ed ipotensione; è anche noto che l'accesso alla terapia di cardioresincronizzazione è al momento al di sotto dell'atteso rispetto alla proiezione del fabbisogno; anche l'accesso alla correzione delle patologie valvolari, in particolare dell'insufficienza mitralica, ha indicazione controversa nello SC ad etiologia ischemica a di là della rivascolarizzazione^{iv}; terapie dell'insufficienza mitralica alternative alla chirurgia richiedono attenta selezione dei pazienti al fine di assicurare sostenibilità della procedura^v. Quando lo SC avanzato diventa refrattario, ovvero in classe funzionale NYHA IV nonostante la massima terapia possibile, le opzioni terapeutiche specifiche sono legate a 4 fattori di fondo: età del paziente, comorbidità, rischio chirurgico specifico, identificazione e trattamento di "trigger" trattabili e relativa stabilizzazione del quadro clinico e regressione. Rari sono i pazienti con SC refrattario sufficientemente giovani e con minima o nessuna comorbidità: questi pazienti accedono al programma di trapianto cardiaco. Più frequentemente, i pazienti con SC refrattario hanno età relativamente avanzata (>=65 anni) e comorbidità (aterosclerosi polidistrettuali, insufficienza renale o di altri organi, patologia polmonare cronica), per la qual cosa non sono candidabili al trapianto di cuore; una parte di essi può essere candidato ad assistenza meccanica di circolo nel lungo termine. Nelle fasi acute dello SC con congestione, gli studi randomizzati hanno sostanzialmente rigettato alcune ipotesi: ad esempio, che il supporto meccanico con pallone intraortico sia sempre da preferirsi nel paziente ipoteso; che l'ultra(dia)filtrazione sia da preferirsi sistematicamente alla terapia diuretica standard; che i natruretici di sintesi siano prognosticamente più vantaggiosi rispetto alla terapia diuretica standard: dunque la terapia nella fase acuta dello SC avanzato resta complessa e necessariamente disegnata caso per caso^{vi}. La classificazione di pazienti con SC in fase acuta basata sui criteri del registro INTERMACS^{vii} consente di caratterizzare e guidare le opzioni terapeutiche in quella fase specifica: i pazienti con sintomi a riposo, refrattari, che non tollerano lo svezzamento da amine, o coloro in cui tale svezzamento risulta impossibile per ragioni emodinamiche, si posizionano nella parte alta della scala (1-4) e sono candidabili ad assistenza meccanica di circolo o anche ad ossigenatori esterni (ECMO) in attesa di ripresa funzionale, o di trapianto; per le opzioni a lungo termine sono previsti i soli dispositivi di assistenza meccanica di circolo. Vari sono i dispositivi per il supporto meccanico di circolo, ma in generale oggi prevale l'impiego di pompe rotanti in grado di aspirare sangue dall'apice ventricolare sinistro, reimmettendolo in aorta ed assicurando gittata cardiaca e perfusione tissutale per effetto della continenza della valvola: in questo contesto, la normale funzione del ventricolo destro risulta determinante. Esistono

opzioni di cuore artificiale totale per sopperire alla disfunzione biventricolare, mentre il trattamento della disfunzione ventricolare destra sintomatica e refrattaria isolata rappresenta ancora un problema clinico-terapeutico con scarsissime opzioni.

Le caratteristiche cliniche dei pazienti ambulatoriali con SC avanzato richiedono approccio multispecialistico e multiprofessionale integrato, una rete clinico-assistenziale ospedale-territorio ben organizzata, il superamento delle barriere amministrative legate alla mera rendicontazione dei DRG ed alla programmazione di specifici percorsi legati a posti letto flessibilmente utilizzati, ma secondo un chiaro schema rispondente a percorsi diagnostico-terapeutici inclusivi della fase d'urgenza, nonché ambulatori specifici: la dimensione delle provincie assicura un bacino d'utenza adeguato per criteri epidemiologici al fine di prevedere un'assistenza specifica nello SC avanzato che necessariamente necessita di un coordinamento tra il territorio (cure primarie ed aggregati funzionali) e risorse ospedaliere incluso DH terapeutici, e programmi di assistenza programmata ed integrata, con case manager e care giver ben individuati e formati. In questo senso si muove la recente raccomandazione ANMCO^{viii}, nonché la proposta dell'ANMCO Campania, condivisa con gli Ordini dei Medici ed il Tribunale dei Diritti del Malato, formalizzata alla Presidenza della Commissione Sanità regionale.

BIBLIOGRAFIA

ⁱ Metra M et al. *Eur J Heart Fail* 2007;9:684-94

ⁱⁱ Studio IN-HF: Tavazzi L et al. *Circ Heart Fil* 2013; e studio CONFINE: Biagi P. et al, *Int J Cardiol* 2011

ⁱⁱⁱ Dati non pubblicati, comunicazione Palmieri V et al., Congresso regionale ANMCO 2016, Vietri sul Mare (SA)

^{iv} *N Engl J Med* 2016; 374:344-353 e *Eur Heart J* 2012;33:2451-2496

^v Palmieri V et al. *J Med Econ* 2015 Feb;18(2):89-95 e Guerin P et al. *J Med Econ* 2016, e-pub 24 Feb.

^{vi} *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200

^{vii} INTERMACS: Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support, Outcomes: *Am Coll Cardiol* 2014;63:1751–1757

^{viii} *Giornale Italiano di Cardiologia*, volume 17, luglio-agosto 2016

I SISTEMI DI ASSISTENZA VENTRICOLARE

D. Gabrielli *, **M. Benvenuto ***, **A. Marziali ***, **L. Di Gioacchino***, **E. Simonetti****

**UOC Cardiologia Ospedale Murri, AV 4 Fermo ASUR Marche*

*** AOU-Ospedali Riuniti Ancona*

Lo scompenso cardiaco (SC) è la principale causa di mortalità nei Paesi avanzati e rappresenta un condizione in continuo incremento. Le opzioni terapeutiche disponibili sono molteplici e consentono una gestione anche prolungata del paziente. Tuttavia una volta esaurite tutte le terapie conservative, il trapianto cardiaco rimane l'unica opzione disponibile per casi selezionati. Secondo le recenti linee guida europee sullo scompenso cardiaco (1) i pazienti candidabili a trapianto sono quelli affetti da scompenso cardiaco refrattario e avanzato che presentano sintomi severi e prognosi infausta nonostante siano stati attuati tutti i possibili trattamenti farmacologici e non a disposizione. Per questi pazienti, il trapianto rappresenta il gold standard di trattamento che permette un significativo incremento della sopravvivenza, della capacità di esercizio e della qualità di vita; purtroppo nella realtà clinica, il trapianto è attuabile solo in una minoranza di pazienti sia per la scarsità degli organi disponibili, che per la presenza di fattori di rischio e controindicazioni. (2)

Proprio a causa del ridotto numero di pazienti che potevano beneficiare di questo trattamento, già all'inizio degli anni '80, iniziarono ad essere sviluppati i primi sistemi di assistenza ventricolare meccanica al circolo (VAD), riservati sia a pazienti in lista di attesa, come ponte al trapianto, che ai pazienti non candidabili al trapianto stesso, come terapia definitiva. Già nel 1966 De Bakey aveva impiantato con successo, in una paziente affetta da scompenso cardiaco (SC) avanzato, il primo sistema di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) che mediante l'interposizione di una pompa, connetteva l'atrio sinistro all'arteria ascellare e che per dieci giorni aveva permesso alla paziente di vivere in attesa del ripristino della funzione contrattile del cuore nativo. (2-3)

E' poi negli anni '80 che per la prima volta, un paziente portatore di VAD, riesce ad essere trapiantato e quindi dimesso dall'ospedale.

Dagli anni '80 in poi vennero sviluppati e messi in commercio diversi dispositivi di assistenza ventricolare, che generavano movimento pulsatile di sangue grazie all'utilizzo di pompe pneumatiche ma che avevano il limite di essere di grosse dimensioni e di difficile gestione. Nel corso degli anni vennero sviluppati sistemi di seconda generazione, le cosiddette pompe assiali, che avevano dimensioni molto ridotte e maggiore semplicità di impianto e di gestione e che generavano flusso di sangue non pulsatile e che non necessitavano pertanto di valvole artificiali, ma che erano gravati dall'elevato rischio tromboembolico correlato con la stasi ematica.

Una ulteriore spinta allo sviluppo della tecnologia dei VAD viene fornita nel 2001 dai risultati pubblicati del primo studio controllato (REMATCH) che dimostra indiscutibilmente l'efficacia dei dispositivi di assistenza ventricolare di prima

generazione impiegati come “destination therapy” nel migliorare la sopravvivenza e la qualità di vita rispetto alla terapia medica; secondo i risultati pubblicati nello studio, la sopravvivenza nel gruppo dei VAD rispetto al gruppo dei pazienti in terapia medica a 1 anno è stata del 52 VS 25% e a 2 anni del 23 VS 8%, con netto miglioramento della qualità di vita (4).

La vera rivoluzione si osserva nel 2007 con l'introduzione di dispositivi di terza generazione che utilizzano la tecnologia centrifuga a levitazione magnetica, basati sulla capacità di non far toccare tra loro le parti in movimento, al fine di ridurre al minimo l'attrito e diminuire sempre più le complicanze, in particolare la trombosi (5).

Con il progressivo miglioramento della tecnologia, sempre più centri hanno affiancato l'utilizzo dei VAD come ponte al trapianto o, in molti casi, come terapia definitiva nei pazienti non candidabili al trapianto stesso.

Lo scopo dei VAD infatti, è quello di supportare il circolo sistemico e/o polmonare, prelevando sangue da un ventricolo insufficiente (destra, sinistra o da ambedue) e spingerlo, attraverso l'ausilio di una pompa, all'interno del vaso principale.

Chi sono i pazienti potenzialmente eleggibili per impianto di LVAD? Secondo le ultime LG (1)

Pazienti con sintomi severi di Scompenso cardiaco da più di 2 mesi, nonostante terapia medica ottimizzata e terapia di resincronizzazione e che abbiano una delle seguenti caratteristiche:
Dipendenza da terapia con inotropi e.v.
Progressiva disfunzione d'organo (peggioramento della funzione epatica e/o renale) dovuta a ipoperfusione d'organo e inadeguata pressione di riempimento ventricolare (Pressione di incuneamento capillare polmonare >20 mmHg, Pressione sistolica < 80-90 mmHg, Indice cardiaco < 2 L/min/m2)
Assenza di severa disfunzione ventricolare destra insieme a severa insufficienza tricuspidalica
Frazione di Eiezione del Vs <25% e , se misurato, un consumo di ossigeno < 12 mL/Kg/min
Più di 3 ospedalizzazioni per scompenso cardiaco nei 12 mesi precedenti, senza una evidente causa scatenante

L'assistenza meccanica al circolo trova pertanto indicazione quando il trattamento convenzionale, farmacologico e non (terapia medica ottimizzata, CRT, inotropi) non è più in grado di assicurare condizioni cliniche ed emodinamiche accettabili al fine di mantenere una perfusione d'organo sufficiente ad evitarne la disfunzione, rilevata attraverso alterazione degli indici di funzione renale, epatica, alterazioni dello stato emocoagulativo e dei parametri ematologici e attraverso la riduzione dei livelli di albumina nel sangue.

Tale indicazione è stata confermata anche nelle recenti linee guida sullo scompenso cardiaco nelle quali l'impianto dei VAD è raccomandato in classe IIaC nei pazienti

affetti da scompenso cardiaco avanzato refrattario a terapia medica ottimizzata al fine di ridurre i sintomi, il rischio di ospedalizzazioni e di morte e in classe IIaB nei pazienti non candidabili a trapianto cardiaco, al fine di ridurre il rischio di morte (1).

Le strategie di impiego del supporto meccanico possono essere così riassunte:

1) Bridge to Transplant (BTT): in pazienti in lista di attesa di trapianto, nei quali l'assistenza meccanica viene utilizzata al fine di mantenere stabili le condizioni cliniche del paziente per prevenire disfunzione d'organo ed evitare così il peggioramento della malattia.

2) Bridge to Candidacy (BTC): in attesa cioè di un eventuale miglioramento delle condizioni cliniche generali del paziente in seguito all'impianto di VAD, che potrebbe rendere candidabile a trapianto un paziente prima non candidabile.

3) Bridge to Recovery (BTR): in attesa di un possibile recupero funzionale del ventricolo sinistro, generalmente nei casi di scompenso acuto legato a cause potenzialmente reversibili (es. Miocardite acuta, cardiomiopatia peri partum...).

4) Destination Therapy (DT): in questo caso l'assistenza ventricolare è definitiva e viene riservata ai pazienti non cangiabili a trapianto cardiaco (es. per età, ipertensione polmonare, comorbilità..), nel caso in cui le controindicazioni al trapianto rimangano permanenti.

Ovviamente i sistemi di assistenza ventricolare si diversificano a seconda del loro utilizzo e del tempo di utilizzo.

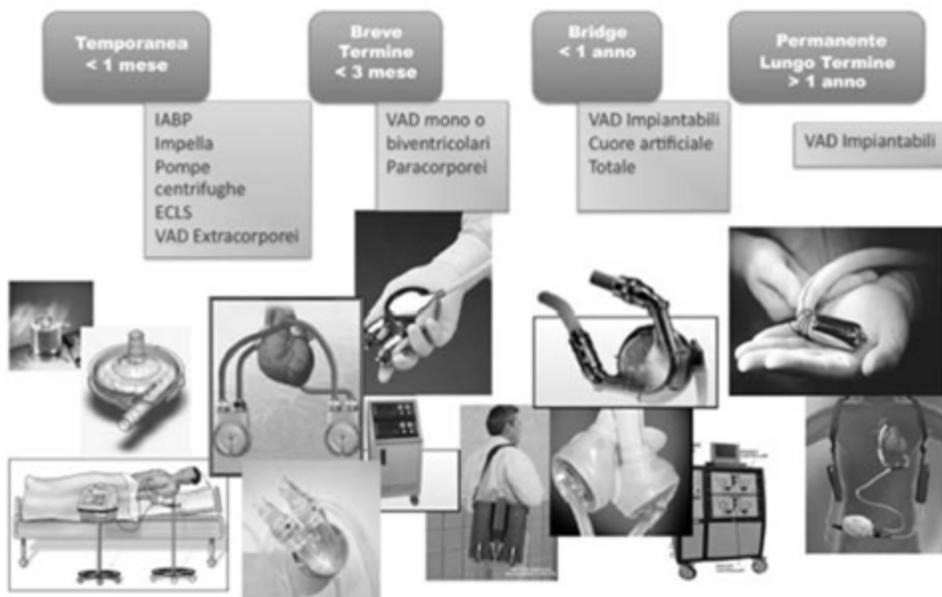
In caso di scompenso cardiaco acuto, i pazienti vengono inizialmente trattati con sistemi extracorporei che garantiscono assistenza a breve termine al fine di poter programmare una definitiva terapia in attesa dell'evoluzione clinica della patologia. In caso di scompenso cardiaco cronico, refrattario a terapia medica e a terapia elettrica, vengono utilizzati sistemi di assistenza mono o biventricolare permanenti, impiantabili (1)

I sistemi di assistenza ventricolare includono:

- × Contropulsatore aortico (IABP)
- × Pompe microassiali (IMPELLA)
- × Sistemi paracorporei a breve termine (es ECMO)
- × VAD impiantabili

Possono essere principalmente classificati a seconda di:

- × TIPO DI FLUSSO GENERATO (pulsatile VS continuo)
- × SEDE D'IMPIANTO (extracorporeo-dotato di cannule di afflusso/efflusso-, paracorporeo, intracorporeo)
- × DURATA DEL SUPPORTO (breve, medio, lungo termine)
- × POSSIBILITA' DI SUPPORTO MONO O BIVENTRICOLARE



(6)

Un ruolo fondamentale è svolto dalla valutazione del rischio peri-operatorio del paziente e del tipo di device da impiantare;

I parametri utilizzati per la valutazione del paziente con insufficienza cardiaca comprendono:

- criteri clinici (segni e sintomi di congestione polmonare/ipoperfusione periferica)
- indicatori di danno d'organo (indici di funzionalità epatica, renale, elettroliti, emoglobina)
- parametri emodinamici (indice cardiaco, pressione polmonare, pressione di incuneamento capillare polmonare, resistenze vascolari periferiche);
- funzione ventricolare destra, che svolge un ruolo cruciale nella valutazione del rischio operatorio del paziente; in particolare, la concomitante insufficienza ventricolare destra pregiudica drasticamente la performance emodinamica del ventricolo sinistro dopo impianto del VAD e per tale motivo è indispensabile una approfondita valutazione della funzione ventricolare destra, con parametro ecocardiografici, morfologici e funzionali, che talvolta richiedono un concomitante supporto ventricolare destro (es. ECMO).

Dalla metà degli anni 2000 è stato attivato un registro internazionale denominato INTERMACS nel quale sono stati inseriti i dati di tutti i pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato. Tale registro, aggiornato negli anni successivi, ha permesso una classificazione ulteriore dell'insufficienza cardiaca avanzata, a seconda dei livelli di instabilità/stabilità clinica che ha permesso anche di meglio definire una stratificazione prognostica dei vari gradi di malattia.

Tale classificazione comprende 7 livelli. Più è alto il livello, migliore sarà l'outcome dei pazienti, sebbene la maggior parte dei pazienti che giunge ad impianto di VAD appartenga alle classi 1-2.

Descrizione dei Profili INTERMACS
Livello 1: Shock cardiogeno critico – “Crush and burn”
Pazienti con ipotensione severa nonostante rapido aumento del supporto inotropo, “critica” ipoperfusione d’organo, spesso associata a peggioramento dell’acidosi e/o dei livelli di lattati
Livello 2: Declino progressivo – “Sliding on inotropes”
Pazienti con declino funzionale nonostante supporto inotropo e.v., può manifestarsi con peggioramento della funzione renale, declino dello stato nutrizionale, impossibilità di ripristinare un adeguato equilibrio volêmico. Descrive, inoltre, lo stato di declino di quei pazienti intolleranti alla terapia con inotropi (e.g. a causa di aritmie)
Livello 3: Stabile ma dipendente da inotropi – “Stabilmente dipendenti”
Pazienti con stabilità della pressione arteriosa, della funzione d’organo, dello stato nutrizionale e dei sintomi con supporto inotropo continuo e.v. (o con dispositivo supporto circolatorio temporaneo o entrambi), ma con ripetuti fallimenti dei tentativi di svezzamento dal supporto inotropo/meccanico, a causa del ripresentarsi di ipotensione severa o disfunzione renale.
Livello 4: Sintomi a Riposo
Il paziente può essere stabilizzato in condizioni prossime all’euvolemia, ma presenta quotidianamente sintomi da congestione a riposo o durante le normali attività quotidiane. Generalmente il dosaggio del diuretico si attesta su valori molto alti. Devono essere adottati sia una gestione più intensiva che strategie di monitoraggio, che, in alcuni casi, possono compromettere la compliance e di conseguenza il risultato, con qualsiasi terapia. Alcuni pazienti possono fluttuare tra il livello 4 e 5.
Livello 5: Intolleranza all’esercizio
Paziente asintomatico a riposo e durante le normali attività quotidiane, ma incapace di intraprendere qualsiasi altra attività, vivendo prevalentemente in casa. È un paziente asintomatico a riposo, ma può avere comunque un sovraccarico di volume refrattario alla terapia diuretica, e spesso associato a insufficienza renale.
Livello 6: Limitazione all’esercizio – “walking wounded”
Il paziente, scevro da sovraccarico di volume, è asintomatico a riposo, durante le normali attività quotidiane e le piccole attività fuori casa, ma diventa rapidamente sintomatico dopo pochi minuti di attività fisica significativa. L’attribuzione ad un sottostante deficit cardiaco richiede una attenta misurazione del picco di consumo di ossigeno, e, in alcuni casi, una valutazione emodinamica, a conferma della severità della disfunzione cardiaca.
Livello 7: NYHA III avanzata
Questo livello si apre a future nuove descrizioni più precise. Include pazienti senza attuali o recenti episodi di instabilità e ritenzione di fluidi, che vivono asintomatici e sono in grado di tollerare attività fisiche significative fino all’attività fisica lieve.

Esistono però degli eventi in grado aggravare il profilo INTERMACS; ad esempi la necessità di supporto al circolo temporaneo, aritmie ventricolare, frequenti ricoveri (7).

TCS – Temporary Circulatory Support (supporto circolatorio temporaneo)
Include contropulsazione aortica (IABP), ECMO, TandemHeart, Levitronix, BVS5000 o AB5000, e Impella. Si applica solo a pazienti ricoverati in ospedale.
A – Aritmia
È applicabile a qualsiasi profilo. Tachi-aritmia ventricolare ricorrente che recentemente ha sostanzialmente contribuito alla compromissione clinica del paziente. Include frequenti interventi appropriati dell'ICD o la necessità di defibrillazione elettrica esterna, solitamente più di 2 volte a settimana.
FF – “Frequent Flyer”
È applicabile solo a pazienti non ospedalizzati, descrivendo quei pazienti che richiedono frequenti rivalutazioni cliniche in emergenza o ospedalizzazioni per terapia diuretica, ultrafiltrazione, o infusione temporanea di terapia vasoattiva.

E' bene precisare che molte delle controindicazioni al trapianto cardiaco rappresentano controindicazioni anche all'impianto di un VAD, come ad esempio: insufficienza epatorenale severa, anomalie anatomiche, elevate resistenze vascolari polmonari, arteriopatia polidistrettuale, difficoltà di compliance del paziente e di follow up. In tal caso la destination therapy non può essere considerata una alternativa praticabile. Nella pratica clinica, come emerge anche dal registro INTERMACS, la principale controindicazione al trapianto, non modificabile è rappresentata dall'età del paziente. Ed è proprio in questa tipologia di paziente che il supporto meccanico trova la sua più importante applicazione. Nel caso in cui il supporto meccanico venga utilizzato come “ponte al trapianto”, è bene procedere all'impianto del VAD prima che le condizioni cliniche del paziente deteriorino gravemente fino allo shock cardiogeno, perché in condizioni cliniche gravi, la stessa procedura di impianto di VAD è gravata da una elevata mortalità.

Se attenta e scrupolosa deve essere la gestione preoperatoria del paziente, altrettanto importante è la gestione post impianto del VAD. Subito dopo lo svezzamento dalla circolazione extracorporea, il principale problema, oltre alla gestione del profilo emocoagulativo, è rappresentato dal controllo dell'ipertensione polmonare e del supporto della funzione ventricolare destra (qualora non fosse supportato meccanicamente) che deve essere attentamente regolata attraverso modificazioni del precarico e la contemporanea riduzione del post carico (generalmente con l'utilizzo di vasodilatatori), soprattutto per i sistemi a flusso continuo.

Ulteriori problemi di non facile gestione, sono rappresentati dal controllo dello stato coagulativo del paziente e dell'aggregazione piastrina e dal controllo delle infezioni, gestite con attenti protocolli di profilassi.

Per quanto riguarda la durata dei VAD, la vita media dei dispositivi ad oggi in uso è di circa 2-4 anni, ma si è arrivati ad ipotizzare una durata di circa 10 anni per i dispositivi di III generazione.

I più recenti dati di letteratura hanno mostrato che i pazienti portatori di LVAD hanno un miglioramento della sopravvivenza nell'attesa del trapianto. Tali benefici si osservano prevalentemente con i device a flusso continuo con supporto al ventricolo sinistro, che si sono rivelati una valida alternativa al trapianto. Inizialmente i VAD erano stati sviluppati come supporto a breve termine con BTT, ma attualmente vengono sempre più utilizzati a lungo termine (per mesi/anni) nei pazienti in lista d'attesa per trapianto o come terapia definitiva.

In pazienti attentamente selezionati, che ricevono il device a flusso continuo di ultima generazione, la sopravvivenza a 2-3 anni è eccellente e comparabile con quella precoce dopo trapianto (1).

Tuttavia pochi dati sono disponibili per l'outcome a lungo termine.

Il successo dei dispositivi a flusso continuo rispetto a quelli a flusso pulsatile, è confermato dai dati riportati nel registro INTERMACS (8) che mostra come l'introduzione dei dispositivi di II generazione abbia aumentato notevolmente la sopravvivenza a 12 (82% Vs 61%) e 24 mesi (74% Vs 43%), tanto che attualmente la pressochè totalità degli impianti è rappresentata da pompe a flusso continuo.

I pazienti che ricevono VAD come BTT hanno una percentuale di sopravvivenza post trapianto simile, se non migliore di quella dei pazienti che non richiedono o non ricevono assistenza.

Nei recenti trial è stato tentato l'utilizzo di VAD in paziente in condizioni cliniche meno compromesse (ad esempio prima dell'utilizzo del supporto con inotropi) e dai dati di questi trial è emerso come la prognosi sia migliore rispetto a quelli nei quali veniva continuata la terapia medica (1).

Le attuali limitazioni all'impiego dei VAD sono ovviamente rappresentate dai costi eccessivi della macchina e dalla gestione perioperatoria e in follow up. I problemi ancora aperti sono sicuramente rappresentati dalla gestione delle complicanze a lungo termine del dispositivo: sanguinamenti, tromboembolie, trombosi del sistema di pompa, infezioni del dispositivo, malfunzionamento dello stesso, problemi di natura emodinamica.

Sia l'attenta valutazione pre impianto del paziente, che la gestione post impianto, vanno affidate a centri di riferimento altamente specializzati con personale adeguatamente preparato; fondamentale rimane l'approccio multidisciplinare che consente una gestione integrata del paziente e che permette contemporaneamente un supporto clinico/emodinamico e soprattutto psicologico (disagio legato alla presenza del dispositivo, al rumore generato alle possibili complicanze ed alla totale dipendenza dalla macchina).



Ovviamente una riduzione dei costi ed una ulteriore semplificazione della gestione clinica in follow up, sicuramente permetteranno in futuro un più esteso utilizzo di questi dispositivi, che sempre più spesso rappresentano una terapia definitiva per i pazienti, non solo per quelli non candidabili a trapianto ma anche per quelli in lista di attesa, per i quali la carenza di organi disponibili fa sì che l'ipotesi trapiantologica venga solo raramente concretizzata.

Rimane aperto un problema, non trascurabile da un punto di vista etico, di quale paziente inviare a trapianto in caso di disponibilità di organo, se preferire cioè il paziente in lista di attesa o quello portatore di VAD.

BIBLIOGRAFIA

1. ESC Guidelines 2016 for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure
2. Ammirati E. et al. "Evoluzione delle indicazioni al trapianto cardiaco e all'impianto di dispositivi di assistenza ventricolari sx" GIC 2013; 14: 110-9
3. Verde A et al, Supporto meccanico al circolo: assistenza ventricolare e cuore artificiale totale. Dip.Cardiovascolare A De Gasperis, Ospedale Cà Granda-Milano
4. Rose E.A. et al.; randomized evaluation of Mechanical Assistance of the treatment of Congestive herat Failure (REMATCH) study group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. NEJM 2001; 345:1435-43.
5. Frazier et al, Mechanical circulatory support, ISHLT Monograph Series
6. Bonacchi M. et al.; Ruolo attuale dell'assistenza cardiocircolatoria nel trattamento della insufficienza cardiaca, GIC 2010 11(3): 182-191

7. Feldman D. et al The 2013 International Society for heart and lung transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J heart Lung Transplant* 2013; 32:157-187
8. Kirklin et al, The 4th INTERMACS Annual Reports. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 117-126

LO SCOMPENSO CARDIACO TRA OSPEDALE E TERRITORIO

Andrea Di Lenarda
Centro Cardiovascolare, Trieste

Il concetto di gradualità delle cure ben si adatta anche al paziente cronico, che necessita di una risposta differenziata e complementare di fronte alla molteplicità delle esigenze cliniche, della tipologia delle strutture e dei differenti livelli di competenze all'interno dell'offerta assistenziale ospedaliera e territoriale.

Il modello organizzativo che garantisce la gradualità delle cure è quello basato sul principio della rete cardiologica integrata tra ospedale e strutture sanitarie territoriali (ambulatori cardiologici, distretti, assistenza primaria e domiciliare) con al centro il paziente cardiopatico cronico con scompenso cardiaco. Questo modello organizzativo prevede la gestione e la presa in carico della maggioranza dei pazienti a livello della rete periferica territoriale e degli ospedali di rete pubblici o privati accreditati ed il riferimento della casistica più complessa ai centri di riferimento di alta specializzazione dotati di emodinamica, elettrofisiologia e cardiocirurgia, e programma trapianto cardiaco/assistenza ventricolare.

L'organizzazione dell'assistenza al paziente con scompenso cardiaco, e più in generale al paziente cronico, dovrebbe essere ispirata dai bisogni globali del soggetto ammalato e quindi dalla necessità di organizzare nel migliore modo possibile e con il più alto profilo di costo/beneficio un PDTA personalizzato, appropriato e oggettivabile da parte di un team medico-infermieristico, anche in rapporto al mutamento demografico ed epidemiologico in atto e alle prevedibili conseguenti necessità assistenziali (fragilità, disabilità, comorbidità).

L'approccio multidisciplinare è strumento insostituibile per la cura delle patologie croniche. A tale scopo occorre favorire una adeguata formazione culturale, ricercare sistematicamente la collaborazione con le altre figure specialistiche all'interno degli ambulatori dedicati, all'interno e all'esterno dell'ospedale condividendo PDTA e protocolli comportamentali.

Il principio della continuità assistenziale ha un ruolo centrale in tutti i disegni organizzativi e assistenziali del paziente cronico e deve favorire il più possibile l'integrazione organica fra le diverse strutture ospedaliere e fra ospedale e territorio. La continuità va idealmente garantita a livello di Dipartimento Cardiovascolare, dove si può realizzare il massimo livello di integrazione specialistica d'organo capace di razionalizzare le risorse esistenti, confrontarsi con osservatori epidemiologici territoriali e sistemi di verifica della qualità, permettere l'elaborazione di protocolli operativi e diffondere programmi di formazione in relazione ai bisogni.

All'interno di questi principi generali, l'obiettivo specifico per i pazienti con scompenso cardiaco è garantire **equità di accesso alle cure migliori e più appropriate** su tutto il territorio nazionale, condizioni indispensabili ad assicurare la migliore assistenza possibile alla maggioranza dei pazienti, la riduzione delle ospedalizzazioni ed il miglioramento della qualità di vita, attraverso una gestione

territoriale della patologia cronica ed una gestione ospedaliera della fase acuta, idealmente con la sola ottimizzazione di utilizzo delle risorse disponibili.

Nel panorama nazionale sono evidenti diverse carenze nel PDTA del paziente con scompenso cardiaco:

- **Manca frequentemente, in particolare nei reparti medici, una adeguata caratterizzazione eziologica, classificazione e stadiazione del paziente con scompenso cardiaco**, presupposto essenziale per una efficace ed appropriata gestione, trattamento e follow-up e per il migliore utilizzo delle risorse disponibili.
- **Una corretta e sistematica applicazione delle linee guida** non è sempre garantita ai pazienti più compromessi, sia in termini di erogazione di terapie farmacologiche che di terapie interventistiche rivolte al miglioramento della qualità di vita e della sopravvivenza, inclusa la prevenzione della morte improvvisa.
- **Non sono sempre garantiti i PDTA intraospedalieri e la continuità assistenziale tra ospedale e territorio**. Pazienti ad elevata complessità spesso non vengono avviati alle strutture cardiologiche in grado di fornire PDTA avanzati (es. procedure interventistiche e chirurgiche, assistenza ventricolare, prevenzione della morte improvvisa) essenziali per il miglioramento della qualità di vita e della prognosi. Inoltre i pazienti alla dimissione, in particolare dai reparti medici, non hanno una sistematica, appropriata e precoce (<30 gg) presa in carico territoriale.
- Non è garantito un programma sistematico alla dimissione e nel follow-up di intervento informativo ed educativo su stili di vita, fattori precipitanti, algoritmi terapeutici (es. gestione del diuretico) da parte del personale infermieristico a pazienti e familiari per stimolare aderenza ai programmi, empowerment ed autocura.
- Persiste una generale frammentazione dei percorsi e globalmente una implementazione solo parziale di modelli di monitoraggio della stabilità clinica nel territorio (carente integrazione socio-sanitaria, ruolo della medicina generale, follow-up telefonici, ambulatoriali e domiciliari, modelli di accesso alle cure senza lista d'attesa, programmi di telemedicina).

Organizzazione in ambito ospedaliero

Pur nella flessibilità legata alle specifiche caratteristiche del paziente e della fase della malattia, il **cardiologo** ha un ruolo centrale nella gestione del paziente con scompenso cardiaco all'interno del Dipartimento Cardiovascolare.

Il Dipartimento Cardiovascolare rappresenta la sede ideale per:

- La valutazione clinica e diagnostica, caratterizzazione eziologica e stratificazione prognostica accurata del paziente con scompenso cardiaco (in particolare per il paziente “de novo”);
- la pianificazione di interventi terapeutici farmacologici o non, ad elevata complessità;
- la valutazione del rapporto rischio/beneficio legato ai diversi elementi clinici in gioco, incluse le comorbidità associate;

- l'impostazione di un corretto programma di follow-up, dando precisa rilevanza all'atto medico rappresentato dalla dimissione, con l'impostazione di programmi di presa in carico ambulatoriale ove appropriato in ottica di continuità assistenziale, in stretta collaborazione con il medico di medicina generale.

All'interno del Dipartimento Cardiovascolare va identificato un team, composto in primo luogo da cardiologi e infermieri dedicati per garantire la continuità del percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco all'interno ed all'esterno della struttura ospedaliera, generalmente afferente **all'Ambulatorio dedicato allo Scompenso Cardiaco**, o in alternativa ad un Ambulatorio Cardiologico (o del Cardiopatico cronico, di Prevenzione Secondaria) che garantisca la presa in carico del cardiopatico cronico incluso lo scompenso cardiaco. In alternativa le strutture **di Riabilitazione Cardiologica** forniscono presa in carico entro 30 gg dall'evento ischemico nel paziente con cardiopatia ischemica e scompenso cardiaco da parte del team medico-infermieristico dedicato.

Il team dell'Ambulatorio dedicato allo Scompenso Cardiaco (o delle altre strutture cardiologiche di riferimento):

- Prende in carico pazienti cardiologici complessi con prognosi severa, a maggiore rischio di instabilizzazione e/o candidati a procedure interventistiche dopo dal dimissione (<30 gg) o segnalati dal territorio;
- Condivide PDTA con le strutture e professionalità mediche e non mediche ospedaliere, fino alla compartecipazione attiva dell'attività clinica ambulatoriale.
- fornisce supporto e consulenza senza lista d'attesa per le urgenze provenienti dal territorio e da altre strutture.
- Collabora con il personale infermieristico per l'attivazione di programmi di educazione all'autocura, informazione e monitoraggio intensiva per la prevenzione delle instabilizzazioni e della progressione della malattia, anche attraverso l'utilizzo di piattaforme tecnologiche di monitoraggio remoto.

La **lettera di dimissione** dall'ospedale o il referto dell'Ambulatorio Scompenso (o dell'Ambulatorio Cardiologico dedicato alla presa in carico del cardiopatico cronico incluso lo scompenso cardiaco) è uno strumento fondamentale di continuità assistenziale e dovrebbe contenere:

- Dati anagrafici: nome, cognome, data di nascita, sesso
- Paziente inviato da: *struttura che ha chiesto la valutazione*
- Ultima ospedalizzazione
- Ospedalizzazioni nell'ultimo anno per scompenso
- Diagnosi
- Classe NYHA
- Classe ACC / AHA
- Terapia farmacologica (incluso l'utilizzo sistematico di algoritmi di autogestione della terapia – es. diuretici)

- Piano di follow-up e tipologia di struttura presso il quale può essere effettuato

Organizzazione in ambito territoriale

Una presa in carico cardiologica della globalità dei pazienti appare oggi non sostenibile, sia per l'enorme carico di lavoro sia per la dubbia opportunità di un utilizzo generalizzato, e non mirato ai casi più complessi, delle competenze specialistiche degli ambulatori dedicati.

Vi è quindi la necessità di ricercare soluzioni assistenziali condivise fra cure primarie e specialistiche, con presa in carico a livello territoriale del malato cronico con multiple comorbidità, limitazioni funzionali e disabilità, e oggettive difficoltà d'accesso alle strutture ospedaliere.

I primi attori dell'assistenza sanitaria a livello territoriale sono gli specialisti cardiologi extraospedalieri, le Aziende Sanitarie ed i Distretti ed i medici di medicina generale.

Una corretta gestione del malato cronico con scompenso cardiaco richiede una sinergia d'azione di tutte le figure coinvolte con una relazione stretta fra la Rete territoriale e le strutture ospedaliere.

Per la riorganizzazione dell'assistenza sanitaria territoriale per le malattie croniche è auspicabile:

- L'implementazione a livello territoriale dei PDTA per lo scompenso cardiaco con il supporto degli specialisti territoriali e/o ospedalieri
- Il coinvolgimento dei medici di medicina generale nella discussione dei progetti, dei protocolli e dei PDTA, favorendone il processo di formazione;
- La rivalutazione della professione infermieristica come figura centrale nella cura e gestione del percorso di continuità assistenziale del malato con scompenso;
- La riorganizzazione del follow-up territoriale (telefonico, ambulatoriale, domiciliare) per la presa in carico dei pazienti più complessi e fragilità, anche con la possibilità di consulenze ed interventi terapeutici urgenti senza lista d'attesa.
- Supporto socio-assistenziale in stretta collaborazione con il personale dei distretti e dell'assistenza domiciliare.
- creazione di un'efficiente rete informatica per il collegamento delle strutture territoriali e ospedaliere

In generale il Distretto deve diventare la sede strategica per l'integrazione delle cure tra medicina generale, specialisti e personale infermieristico per la prevenzione del ricovero ospedaliero del paziente cronico. Il modello proposto prevede strutture poliambulatoriali o forme di associazione delle cure primarie, con contemporanea presenza di medici di medicina generale, specialisti e personale infermieristico, per un intervento di tipo assistenziale, clinico-strumentale e riabilitativo.

NOVITA' IN TEMA DI SCOMPENSO CARDIACO : LCZ 696 E STUDIO PARADIGM.

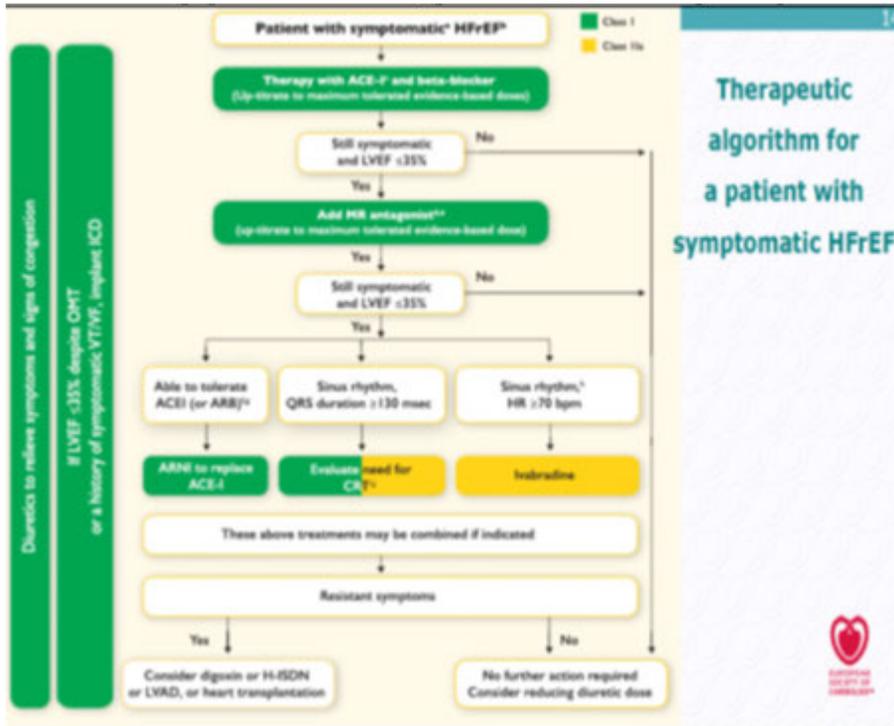
Angela Beatrice Scardovi

UOC Cardiologia , Ospedale S. Spirito, Roma

La novita' piu' significativa in ambito di scompenso dell'anno 2016 e' stata la recente pubblicazione delle ultime Linee Guida della Societa' Europea di Cardiologia con l'inserimento del nuovo farmaco LCZ 696 in sostituzione dell'enalapril in quei pazienti con scompenso cardiaco cronico secondario a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, con frazione di eiezione (EF) < 40 % , che nonostante la terapia ottimizzata permangono sintomatici (classe NYHA II-IV). Il farmaco, che ha dato risultati sorprendenti in termine di riduzione di mortalita' e morbilita' nello studio PARADIGM HF, assurge quindi ad una posizione di grande rilievo nell'algoritmo terapeutico dei pazienti cronici con scompenso cardiaco sistolico , dopo molti anni in cui, se si eccettua l'avvento dell'ivabradina , si era giunti ad una situazione di stallo per mancanza di nuovi strumenti efficaci per migliorare la prognosi.

Dopo due decenni di risultati straordinari sulla mortalita' cardiovascolare e sul rischio di ospedalizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, tutti condotti tramite sostanze farmacologiche in grado antagonizzare il sistema neurormonale (con un' unica recente eccezione per l'ivabradina che agisce attraverso la bradicardizzazione) seguiti da un lungo periodo, tra il 2005 e il 2011, di inquietante silenzio perchè nessun trial su ulteriori farmaci era riuscito a ottenere qualcosa di valido, nel 2014 vengono pubblicati i risultati un grande trial il PARADIGM HF. Si tratta di uno studio di grande rilievo poiche', al di la' dell'applicabilita' clinica, è un trial eccellente ed e' in grado di fornire una serie di risposte sia cliniche che fisiopatologiche . Il PARADIGM HF ha studiato il ruolo dell'ARNI, un inibitore del recettore dell'angiotensina e contemporaneamente della neprilisina, l'enzima coinvolto nella degradazione dei peptidi natriuretici . Per la prima volta dopo tanti anni un nuovo farmaco riesce a ridurre la mortalita' dello scompenso, per la prima volta risulta clinicamente efficace non un farmaco neurormonale ma un farmaco ormonale sostitutivo , che potenzia e sostituisce questo sistema. Il meccanismo d'azione non aggiunge un nuovo farmaco ma sostituisce uno gia' utilizzato da molti anni . Quindi il numero totale delle pillole che il paziente, alla luce del PARADIGM HF, dovrebbe assumere è invariato rispetto al precedente rappresentando un ulteriore vantaggio in un clima di polifarmacoterapia caratteristico dello scompenso cardiaco . L'idea che sta alla base dell'immissione dell'ARNI potremmo dire che e' "apparentemente paradossale " . Qualunque sistema biologico umano in corso di scompenso cardiaco

è inondato di peptidi natriuretici , più è severo lo scompenso più ne è alta la



Linee Guida ESC 2016 Scompenso Cardiaco

concentrazione plasmatica, in particolare di BNP. Il concetto di base è che l'organismo potrebbe aver bisogno di una ulteriore quota di BNP circolante. Occorre ricordare infatti che i grandi sistemi neuroormonali hanno un ruolo di primo piano nello scompenso cardiaco e che il sistema dei peptidi natriuretici è l'unico che ha ripercussioni cliniche potenzialmente positive sia in acuto sia in cronico: mediano vasodilatazione, diuresi e via discorrendo. D'altra parte gli altri sistemi, come quello renina-angiotensina-aldosterone, inizialmente compensatori, finiscono con comportare effetti cronici negativi. Una quindicina di anni fa si è pensato di produrre farmacologicamente il BNP, la nesiritide, che qualche speranza ha evocato in acuto ma che è stata seppellita definitivamente otto anni dopo la produzione farmaceutica da un trial di riferimento che ne ha dimostrato la sostanziale non efficacia. Però l'idea di manipolare l'unico sistema neuroormonale utile è risultata troppo attraente, almeno dal punto di vista teorico, per abbandonarla. Quindi una serie di ricercatori, a partire dal 1991, decidono di esplorare l'ipotesi di inibire l'enzima neprilisina. Questo enzima, come tutti gli enzimi coinvolti in questa complessa fase biologica, ha molti compiti. Il principale è degradare i peptidi natriuretici ANP, BNP e CNP. Ciascuno di questi ormoni, soprattutto l'ANP e il BNP attraverso la mediazione con i recettori dedicati, e tramite un ulteriore mediatore che è l'adenilato ciclasi, aumentano la quantità di

GMP ciclico : il risultato finale è la natriuresi ,la vasodilatazione ma anche effetti di tipo antiproliferativo e antiipertrofico. La neprilisina è responsabile inoltre della degradazione biologica di altre sostanze vasodilatatrici, come la bradichinina, ma d'altro canto catalizza la degradazione di sostanze vasocostrittrici come l'endotelina, l'angiotensina II. Possiamo quindi definire la neprilisina come una specie di “ Giano bifronte “, responsabile del catabolismo sia di sostanze vasodilatatrici ma anche di sostanze vasocostrittrici , quindi vi e' la possibilita' che l'azione di inibizione possa essere tale da sbilanciare in senso vasocostrittore il sistema e non in senso di vasodilatazione come desiderabile. C'è il fondato rischio che inibire la neprilisina possa in qualche caso spostare il sistema a favore di un assetto finale di tipo vasocostrittore e quindi dannoso. Questa preoccupazione, che deriva da parecchie ricerche di laboratorio e dai primi tentativi di utilizzo del farmaco nell'animale, portò 10 anni fa al primo tentativo di applicazione clinica della neprilisina ma con la precauzione di associarla ad un ace-inibitore, proprio per antagonizzare l'effetto vasocostrittore frenando l'inibizione dell'angiotensina. L'Omapatrilat è la prima sostanza utilizzata dalla ricerca farmacologica per perseguire il tentativo ambizioso di interferire con la degradazione dei peptidi natriuretici . Nonostante associare nella stessa molecola un inibitore della neprilisina e un ace-inibitore sia un'idea razionalmente valida, si e' pero' scontrata nella pratica clinica con un primo trial, l'OVERTURE, che è risultato sostanzialmente negativo. Infatti sia l'OVERTURE, come trial dello scompenso, sia l' OCTAVE, come trial nel mondo dell'ipertensione arteriosa, si sono associati , una volta calati nell'arena clinica , ad una percentuale impressionantemente elevata di angio-edemi potenzialmente fatali (con un valore addirittura triplo nei neri americani fumatori). Possiamo quindi tranquillamente affermare che la prima esperienza in questo ambito è stata fallimentare. Il motivo e' che se si tenti di manipolare due sistemi posti l'uno contro l'altro il risultato finale puo' essere imprevedibile, nonostante l' associazione di un ace-inibitore, e il rischio e' di pagare il beneficio complessivo con un effetto vasodilatante eccessivo distrettuale, quale l'angioedema. Sepolto definitivamente l'Omapatrilat la ricerca non ha desistito su questa strada , troppo invitante dal punto di vista del profilo fisiopatologico, e il frutto e' stato un farmaco veramente interessante : LCZ 696.

Cos'è LCZ 696? È una struttura molecolare particolare composta da due farmaci : il Sacubitril (inibitore della neprilisina) e l'altro già noto Valsartan (inibitore dei recettori dell'angiotensina II) . I due farmaci sono collocati chimicamente all'interno di una molecola complessa stechiometrica ,potremmo definirla un ” un cocktail”, che contiene sei parti di Valsartan e sei parti di Sacubitril . In particolare il Valsartan è presente in forma anionica , non nella forma di acido libero in cui è presente nelle capsule di Valsartan, e ogni compressa di questo farmaco da 200 mg contiene come equivalente 160 mg di Valsartan e 40 mg di Sacubitril . Quindi stiamo parlando di una struttura molecolare molto raffinata, che ha dentro due potenzialità di tipo farmacologico.

Bisogna poi tener conto che somministrare uno farmaco che blocca la degradazione biologica del BNP potrebbe alla fine interferire con il dosaggio dell'ormone stesso, aumentandone la concentrazione ematica senza che questo rifletta un

peggiore dello scompenso. Questo aspetto può creare qualche problema a noi cardiologi che siamo abituati ad utilizzare abitualmente in clinica il BNP per prendere decisioni importanti in ambito di gestione dello scompenso e soprattutto per monitorare la risposta del paziente al trattamento impostato. Il risvolto pratico è che per il follow-up di un paziente che sta assumendo LCZ 696 non potremo servirci del BNP perché è altamente probabile che in quel paziente aumenterà per ragioni farmacologiche e non per ragioni emodinamiche; saremo così costretti a usare unicamente il dosaggio di NT-pro BNP che verrà prodotto in quantità proporzionale al grado di scompenso e che non è oggetto di intervento specifico del farmaco. Quindi dalla fisiopatologia possiamo detrarre una prima importante conseguenza.

Addentrando nello specifico dello studio PARADIGM HF, possiamo affermare che ha arruolato pazienti con vasta gamma di scompenso cardiaco secondario a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, scompenso documentato da un dosaggio iniziale del BNP (pretrattamento) e dalla necessità, in caso di valori non particolarmente alti di BNP, di ricovero clinico per scompenso documentato. È un trial che ha una fase di *run-in*, ovvero un periodo di "single blind" finalizzato a testare la sicurezza confrontando i pazienti che assumono Enalapril con coloro a cui vengono somministrati dosi crescenti di LCZ 696. Questo aspetto potrebbe essere oggetto di critica in quanto i risultati ottimi che il trial darà vanno interpretati e filtrati alla luce del periodo di *run-in*, che ha preselezionato in qualche modo i soggetti. D'altra parte il ragionamento clinico deve essere condotto in questo modo, evitando di somministrare a un paziente grave, senza test precedenti, un farmaco nuovo che è potenzialmente ipotensivante. Questo processo di *run-in* di selezione, legato alla sicurezza, porta il numero finale dei soggetti da 10.000 a circa 8.000 con un 20% circa di esclusi. Alla fine, comunque, si preseleziona un gruppo di pazienti molto vasto (8.000) che è prevalentemente in classe II (70%) o III (24%). La teorica possibilità di arruolare pazienti in classe IV si riduce alla fine con il dato che solo l'1% di coloro che erano in grado di essere inseriti nello studio è in classe IV. In ogni caso bisogna sottolineare che i pazienti effettivamente arruolati erano piuttosto gravi; se osserviamo nel gruppo placebo (in questo caso trattati con Enalapril) la mortalità ad un anno è dell'8% mentre la probabilità di morire o di essere riospedalizzato è del 15%. Pertanto si tratta di una casistica di soggetti con scompenso cardiaco piuttosto importante. Il PARADIGM HF si conclude positivamente: 20% di riduzione del rischio relativo. L'effetto benefico comincia precocemente e in modo significativo già a 2 mesi, come dimostrato dal grado di divergenza delle due curve di sopravvivenza, aumentando progressivamente nel tempo. In pratica passare 1000 pazienti dall'ace-inibitore ad LCZ 696 vuol dire evitare (o meglio rimandare) la morte. La riduzione è di 47 end point primari (morte cardiovascolare o prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco), 31 morti cardiovascolari, 28 ospedalizzazioni per scompenso, 37 ospedalizzazioni per qualunque ragione, 53 ricoveri per scompenso, 111 ricoveri per qualunque ragione. Se poi leggiamo le due curve di sopravvivenza in senso orizzontale e non verticale, cioè non quanto cala il rischio statistico ma quanto aumenta mediamente la durata di vita di un paziente trattato, questo numero è gratificante: mediamente

di 1.3 anni. E' il "regalo" individuale in termini di vita guadagnata che facciamo ai nostri pazienti, risultato tutt'altro che modesto.

Due ulteriori aspetti fisiopatologici del trial da considerare sono i seguenti: chi assume LCZ 696 rispetto a chi è trattato con Enalapril ha un aumento costante di GMP ciclico nelle urine e nel sangue, il che vuol dire che in effetti il farmaco sta funzionando proprio nel modo previsto, attraverso i recettori dei peptidi natriuretici. Un'altra considerazione è che NT pro-BNP cala molto, a testimonianza dell'efficacia clinica del trattamento, mentre si riduce di meno in chi è in cura con Enalapril. Viceversa il BNP aumenta molto di più in chi è trattato con LCZ 696, anche se, a dire il vero l'aumento è solo del 20%, mentre ci si potrebbe aspettare un grado di aumento molto più importante, a fronte dei suoi effetti benefici. Questo aspetto può significare che non tutto l'effetto positivo del farmaco verosimilmente passa attraverso l'aumento di BNP. Bisognerebbe forse dosare l' ANP e il CNP per capire fino in fondo il meccanismo d'azione del farmaco. La strada è comunque ormai aperta per trial o esperimenti di tipo meccanicistico che cerchino di dare una spiegazione più approfondita di un prodotto che si rivela veramente interessante.

Passiamo ora dalla fisiopatologia ad esplorare i dettagli clinici dello studio PARADIGM HF e all'uso virtuale del farmaco nella nostra pratica clinica quotidiana. Gli aspetti clinici sono straordinariamente interessanti anche se dobbiamo obiettivamente dire che il passaggio da uno studio importante il come il PARADIGM HF all'applicazione nella pratica clinica richiederà, come già è capitato per altri farmaci di rilievo come i β -bloccanti, un'attenzione particolare ottenere il massimo dei benefici minimizzando gli effetti collaterali.

Perché dovremmo trattare i pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica ridotta stabili oligosintomatici e già in terapia ottimizzata (ricordiamo peraltro che la dose di ace inibitori e β -bloccanti pre-trial era particolarmente elevata, più di quanto sia nella vita reale)? La risposta è che, nonostante tutto, di questi soggetti, che sono prevalentemente in II classe funzionale, con FE < 40%, ne muoiono circa 8% l'anno, percentuale non irrilevante, anche se sicuramente molto inferiore a quella di anni fa, e che le ospedalizzazioni totali sono circa 20% l'anno. Quindi ci sono margini di miglioramento del nostro trattamento e questa molecola può essere, se usata correttamente, il veicolo per raggiungerli. Abbiamo visto l'end point primario, abbiamo parlato di morte e ospedalizzazioni totali e vediamo che questo farmaco le riduce in maniera significativa con un beneficio assoluto che è paragonabile rispetto a trial fondamentali del passato come MERIT, EMPHASIS e via dicendo, con una riduzione relativa del rischio rispetto ad essi leggermente inferiore, ma difficile da abbattere visto l'armamentario terapeutico che ormai abbiamo a disposizione. Sostanzialmente possiamo definire i risultati di PARADIGM HF eccellenti, anche nell'analisi dei tipi di morte. Infatti la morte improvvisa, così come la morte per scompenso cardiaco, sono ambedue ridotte in maniera significativa. Il dato è molto importante ed ha diverse spiegazioni; sicuramente LCZ 696 è in grado di ridurre lo stress di parete, di migliorare il rimodellamento, ridurre la fibrosi, agisce a livello neuroormonale, agisce sul danno acuto del muscolo cardiaco, come dimostrato dalla riduzione troponina. In sostanza il beneficio sembra essere veramente globale nell'evoluzione della malattia,

frenandone la progressione , i sintomi, migliorando la qualità della vita e la classe funzionale, riducendo i ricoveri ospedalieri , gli accessi al Pronto Soccorso, quelli in Unità Coronarica , abbreviandone la degenza, ottenendo tutto nei confronti di una casistica trattata con terapia tradizionale condotta a pieno regime.

Un altro punto importante da chiarire e' se questi risultati interessanti siano generalizzabili alla maggioranza dei pazienti con scompenso cardiaco cronico e disfunzione sistolica .

La fase di *run-in* serviva soprattutto per verificare la sicurezza del farmaco dopo l'esperienza dell'OMAPATRILAT ed era necessaria per incrementare la validazione interna del trial, per aumentare la possibilità che il farmaco fosse efficace, che più pazienti fossero in grado di tollerarlo e che la significatività emergesse. Questo approccio ha però indebolito la validazione esterna, ovvero comporta il rischio che esportando il trial alla popolazione generale non si possa avere una rappresentatività a livello generale della popolazione che nello studio ha avuto un beneficio così evidente . Ci si riferisce per esempio ai soggetti con funzione renale compromessa, a quelli più avanzati con NT-proBNP più elevato, a coloro che tendenzialmente sono ipotesi, agli ischemici ovvero a quei pazienti che tendevano a non completare *run-in* . Quindi un primo punto di cui dobbiamo tener conto noi clinici è che una certa tipologia di pazienti più fragili ,pur non avendo controindicazioni all'uso del farmaco, avranno necessità' di una attenzione particolare nel momento dell'inizio della nuova terapia.

Per avere una misura tangibile delle differenze tra la popolazione arruolata nel PARADIGM HF e quella dei registri del mondo reale conviene confrontarla i con i dati del Registro ESC (coordinatore prof . L. Tavazzi) e con quelli del registro di Trieste coinvolgenti pazienti con frazione di eiezione del ventricolo sinistro < 40 %. In buona sostanza, a parte la fibrillazione atriale, le caratteristiche dei pazienti non sono particolarmente diverse nelle tre casistiche per quanto riguarda sesso, frequenza cardiaca, pressione arteriosa , classe NYHA, funzione ventricolare sinistra, cardiopatia ischemica, trattamento con *device*, se non che i pazienti del mondo reale sono 10 anni più vecchi rispetto ai pazienti del PARADIGM HF. Questo aspetto potrebbe, teoricamente , influenzare la tollerabilità di un farmaco molto potente dal punto di vista ipotensivo. Sempre confrontando le tre casistiche si nota che anche le comorbidità sono tendenzialmente superiori nel mondo reale : il diabete mellito e' più frequente, il filtrato glomerulare leggermente ma significativamente inferiore, i β -bloccanti non sono utilizzati nel 90% dei pazienti come nel PARADIGM HF. Comunque a favore del trial gioca il fatto che in questa popolazione ampia di soggetti prevalentemente in II classe funzionale, ma anche in terza, stabili , ambulatoriali con frazione di eiezione < 35 %, LCZ 696 non ha mostrato grandi variazioni di efficacia nei vari sottogruppi. Tutte le classi di età beneficiavano del farmaco (leggermente meno ma, non significativamente, sopra i 65 anni), tutti gli strati di disfunzione ventricolare sinistra, tutte le classi NYHA (II, III , IV è poco rappresentata), tutti i livelli di BNP indipendentemente dal trattamento cardiovascolare in atto, indipendentemente dalla dose del β -bloccante (non potremmo dire indipendentemente dal β -bloccante perche' il 93 % lo assumevano) , indipendentemente dagli antialdosteronici, dalla digitale o dai *device*. Di contro dobbiamo dire che il farmaco non è stato valutato nei pazienti

instabili , nei ricoverati , nei primi 3 mesi dopo il ricovero(ed e' noto quanto sia importante e delicata questa fase di transizione), nei pazienti che non facevano ace-inibitori o sartani in precedenza, nei pazienti che non tolleravano 20 mg di Enalapril (e non sono pochi...), in quelli senza β -bloccanti, in quelli in trattamento con ivabradina , nei soggetti con BPCO , negli ipotesi e nei pazienti con storia di angioedema. Quindi ci sono dei sottogruppi, non proprio irrilevanti dal punto di vista epidemiologico, in cui non sappiamo allo stato attuale l'effetto di LCZ 696 ; in alcuni è probabile che sia simile ma non ne abbiamo ancora la prova.

Visto che la maggior parte degli eventi si verificano nel primo mese o nei primi 3 mesi, sarebbe interessante esplorare l'effetto di questo farmaco in una simile categoria di pazienti che, per il momento, non e' stata testata nei trial. Abbiamo un dato comunque promettente in prospettiva poiche' la riduzione dei ricoveri per scompenso cardiaco iniziava molto presto, già nei primi giorni di trattamento; questo c'induce a pensare che pazienti che già "covavano" un'instabilità trattati precocemente sembravano manifestare la possibilità di prevenire il ricovero. In conclusione poiche' la tollerabilità di questo farmaco puo' essere il suo " tallone d'Achille " e una limitazione in futuro alla sua ampia diffusione, dobbiamo imparare a gestirlo con attenzione. L'iperkaliemia e l'aumento della creatininemia non dovrebbero rappresentare problemi reali : malgrado l'ipotensione la funzione renale tende a migliorare. Sull'angioedema ci sono pochi dati. Per quanto riguarda l'ipotensione dobbiamo classificare questo farmaco come un ipotensivo più potente di altri ipotensivi: 6 mmHg di riduzione di pressione arteriosa sistolica e 3 mmHg di diastolica, che di per se' non è molto ma in media è abbastanza. Sui livelli di pressione arteriosa in realtà non c'è una significativa' del farmaco, non ha un effetto diverso in base agli strati di pressione arteriosa, tende ad essere forse meno efficace negli strati più bassi ma questa differenza e' trascurabile, quindi possiamo affermare che è efficace anche nei pazienti che tendono a una pressione arteriosa sistolica più bassa, sempre sopra i 100 mmHg. Quindi l' attenzione deve essere particolare ai pazienti più avanzati, più anziani, con insufficienza renale che possono dover ridurre la dose del farmaco perché non tollerano la dose piena. Comunque, anche riducendone la dose, LCZ 696 rimane sempre più efficace di Enalapril.

Una delle possibilità proposta da Senni e altri autori (European Journal of Heart Failure 2016) e' quella della somministrazione della molecola con più cautela tramite una titolazione piu' lenta (6 settimane), con un passaggio in più (50 mg 2 volte al giorno, 100 mg 2 volte al giorno, 200 mg 2 volte al giorno rispetto a 2 unici passaggi) che ha dimostrato una tendenza, se non significativa ma importante, a una riduzione dell'ipotensione, dell'iperkaliemia e del peggioramento dell'insufficienza renale in particolare nei pazienti che partono da un dosaggio di Enalapril inferiore a 50 % del target. In pratica una titolazione effettuata senza fretta ed un follow- up molto attento e ravvicinato possono rendere il prodotto tollerabile anche nei soggetti piu' fragili e permettere loro di trarne i benefici sperati.

Per quanto riguarda i pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica conservata o solo lievemente ridotta ci stiamo spostando verso una caratterizzazione migliore dei fenotipi che potrebbero beneficiarsi anche di questo

nuovo farmaco . In questo ambito e' in corso lo studio PARAGON che , se dara' risultati positivi , ci permettera' veramente di affermare che LCZ 696 rappresenta la rivoluzione dello scompenso cardiaco di questo decenni.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 2016 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)

Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC European Heart Journal published May 20, 2016

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993–1004.

Senni M, McMurray J. J.V, Wachter R. et al Initiating sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure: results of TITRATION, a double-blind, randomized comparison of two uptitration regimens .European Journal of Heart Failure (2016)

McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al PARADIGM-HF Investigators and Committees. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2013;15:1062–1073.

3. LINEE GUIDA IN CARDIOLOGIA

- 065 • L' essenziale dalle LL.GG. dello stemi. **GENNARO BELLIZZI**
- 067 • L' essenziale dalle LL.GG. del Non - stemi. **SERGIO CUOMO**
- 072 • La R.C.P.: Le novità dalle LL.GG.. **MAURIZIO SANTOMAURO**

L'ESSENZIALE DALLE LL.GG. DELLO STEMI

**G. Bellizzi, G. Bianchino, F. Botticella, C. Dragonetti, P. Gualdiero,
P. Guarino, C. Lo Conte, G. Manganelli, V. Pellecchia, G. Provenza**
UOC Cardiologia – UTIC, Ospedale “San Ottone” Ariano Irpino (Av) – ASL AV

La Sindrome Coronarica Acuta (SCA) è la manifestazione clinica più grave della malattia aterosclerotica delle arterie coronarie rivelata dal caratteristico dolore toracico. Questo insorge a causa di un insufficiente apporto di sangue al muscolo cardiaco, dovuto ad un ostacolo completo o parziale di una coronaria da parte di un trombo-embolo. Il riconoscimento dei sintomi e la prevenzione di nuovi episodi sono di fondamentale importanza. Dopo un evento coronarico acuto, infatti, si ha un rischio molto più elevato di svilupparne un secondo. In Italia ogni anno circa 150.000 pazienti vengono ricoverati per Sindromi Coronariche Acute. In poco meno del 40% di questi casi viene posta diagnosi di infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI). Lo STEMI è quindi una patologia di grande rilevanza epidemiologica, sociale ed economica. L'approccio terapeutico alla SCA, ed in particolare quello relativo allo STEMI, prevede un tempo iniziale di repentina rivascolarizzazione della zona ischemica (procedure invasive nei laboratori di emodinamica e/o fibrinolisi farmacologica), ed un tempo di riabilitazione farmacologica col quale si cerca di ridurre al minimo il rischio di recidiva. L'attivazione/agggregazione piastrinica e l'attivazione emocoagulativa giocano un ruolo importantissimo nella genesi della trombosi arteriosa, rappresentando pertanto un obiettivo chiave della terapia di questa sindrome. L'intensità del trattamento e la combinazione dei diversi farmaci dipendono da una precisa valutazione del rischio ischemico e dalla strategia invasiva selezionata. Quanto più alto sarà il rischio ischemico e precoce il ricorso alla rivascolarizzazione, tanto maggiore dovrà essere l'aggressività del trattamento antitrombotico.

Dunque il tempo di intervento nello STEMI è fondamentale: come accennato in precedenza il ruolo fondamentale della terapia spetta all'angioplastica primaria (pPTCA), da eseguire con la massima celerità. Tuttavia prima ancora risulta fondamentale il tempo di intervento.

Le Linee Guida prevedono come la terapia di ripercussione sia indicata in tutti i pazienti con < 12 h dall'inizio del dolore ed evidenza elettrocardiografica di sopraslivellamento persistente del tratto ST > 1 mm in due o più derivazioni periferiche e > 2 mm nelle derivazioni precordiali o di blocco di branca sinistra di nuova insorgenza. Il trasporto verso un centro dotato di Emodinamica (H 24) è giustificato quando si preveda la possibilità di eseguire una **angioplastica entro 120 minuti**, tempo massimo accettabile fra primo contatto medico (ECG diagnostico) e angioplastica coronarica (primo gonfiaggio del palloncino in coronaria). Pertanto il tempo massimo di trasporto dovrebbe essere inferiore a 90', tenuto conto degli almeno 30' dell'angioplastica.

Qui subentra il possibile ricorso al trattamento trombolitico farmacologico (attualmente TNK). Nei pazienti con infarto esteso e basso rischio emorragico insorto da meno di 2 ore, infatti, se si prevede che l'angioplastica primaria non possa

essere eseguita entro 90 minuti, è certamente indicato l'utilizzo della trombolisi, a cui far seguire "la PTCA rescue", nei casi di fallimento del trattamento fibrinolitico (assenza di beneficio clinico e insufficiente risoluzione del segmento ST - <50% del segmento con la più alta elevazione 60-90 minuti dopo l'inizio della fibrinolisi). In caso di successo della terapia trombolitica il paziente verrà trasportato al Centro Hub per l'esecuzione di una coronarografia e di una eventuale angioplastica entro 24 ore dall'insorgenza dei sintomi.

La cosiddetta terapia farmaco-invasiva, è stata valutata attraverso alcuni studi (TRANSFER-AMI e STREAM), in cui è stata ampiamente dimostrata la compatibilità dei due sistemi di riperfusione, nelle condizioni di impossibilità ad eseguire nei tempi canonici la pPTCA, con l'utilizzo, nell'anziano, di una dose dimezzata di fibrinolitico, al fine di ridurre il rischio emorragico. Anche nella nostra esperienza, iniziata nel 2005, abbiamo avuto modo di sperimentare la validità di questo atteggiamento. Confrontando, infatti, pazienti, trasferiti direttamente presso l'HUB più vicino (55 Km di distanza) per una pPTCA, rispetto a pazienti pre-trattati con fibrinolisi, i risultati, in termini di frazione di eiezione erano migliori nel secondo caso.

Questa linea di comportamento viene, tra l'altro, raccomandata all'interno del Decreto Regionale Campano 29/2013, che sta alla base della rete regionale per il trattamento dell'IMA.

Essenziale nel trattamento dello STEMI, anche l'affiancamento delle terapie antitrombotiche, fondamentali per conservare la pervietà del vaso trattato: oltre ai farmaci in upstream (eparine, bivalirudina) da alcuni anni la doppia antiaggregazione prolungata ha dato risultati eccellenti nel prevenire il rischio di trombotosi post procedurali. Al capostipite clopidogrel, si sono recentemente affiancati il ticagrelor e il prasugrel che, con modalità diverse, agiscono nel conservare l'efficacia del lavoro in sala di emodinamica.

BIBLIOGRAFIA

1) Trattamento dell'infarto miocardico acuto nei pazienti con sopraslivellamento persistente del tratto ST alla presentazione - Task Force per il Trattamento dell'Infarto Miocardico Acuto con Sopraslivellamento del Tratto ST della Società Europea di Cardiologia. (G Ital Cardiol 2009; 10 (7): 450-489)

2) 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization
The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal Advance Access published August 29, 2014

3) G. Bellizzi et al. Pre-hospital thrombolysis in Alta Irpinia: work in progress. Minerva Cardioangiol. 2007 Dec;55(6):845-6.

L' ESSENZIALE DALLE LL.GG. DEL NON – STEMI

Annalisa Granata, Vittoria Cuomo¹, Sergio Cuomo¹

*Dip. di Direzione Sanitaria, Istituto Nazionale Tumori "Fondazione Pascale",
¹UOC di Cardiologia-UTIC, Ospedale V. Monaldi, Azienda Ospedali dei Colli,
Napoli*

Le sindromi coronariche acute senza sopraslivellamento persistente del tratto ST costituiscono nel mondo la causa principale di morbilità e mortalità per malattie cardiovascolari (1). Nel settembre 2015, la Società Europea di Cardiologia ha aggiornato le sue linee guida sul trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (2). Illustreremo le novità “essenziali” delle nuove linee guida rispetto alle precedenti, pubblicate nel 2011 (3). Viene proposto un nuovo algoritmo che consente una diagnosi più rapida dell’infarto senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e che si affianca all’algoritmo descritto nella precedenti linee guida, che prevedeva il dosaggio della troponina ad alta sensibilità all’ingresso in PS e 3 ore dopo. Il nuovo algoritmo si basa sulla valutazione dei livelli di troponina all’ingresso in PS ed appena 1 ora dopo. L’impiego dell’algoritmo ad 1 ora consente uno snellimento del percorso diagnostico, con riduzione dei tempi di attesa e di ricovero, ed una più tempestiva somministrazione della terapia. L’algoritmo ad 1 ora può essere impiegato solo se il dosaggio della troponina ad alta sensibilità viene effettuato con sistemi di dosaggio validati in studi ad hoc (Elecsys, Architect e Dimension Vista). Nella pratica clinica occorre comunque cautela nell’impiego dell’algoritmo: un test negativo per infarto non esclude infatti la possibilità che il paziente sia affetto da angina instabile o da altra seria patologia. E’ auspicabile anche prudenza nei pazienti che giungono in Pronto Soccorso molto precocemente dopo l’esordio dei sintomi e che abbiano un alta probabilità clinica pre-test di infarto miocardico: in tali circostanze il nuovo algoritmo ad 1 ora attende ancora una validazione definitiva. Un ulteriore limite della diagnostica di laboratorio dell’infarto miocardico è legato all’esistenza nei diversi laboratori di differenti valori soglia dei livelli di troponina, che non consente di valutare l’eventuale andamento crescente/decescente delle concentrazioni plasmatiche di troponina, ritenuto maggiormente indicativo di infarto miocardico acuto rispetto a valori stabilmente elevati. Questo limite diagnostico si verifica nei pazienti che dopo essere stati sottoposti ad un primo prelievo per Troponina, vengono trasferiti presso altro ospedale, dove non sarà calcolabile la variazione della troponina rispetto al valore basale (delta), se i valori di riferimento sono differenti nei due ospedali.

Vengono fornite nuove indicazioni sul monitoraggio del ritmo cardiaco. Un monitoraggio cardiaco routinario non viene ritenuto necessario nei pazienti con angina instabile, ad eccezione dei pazienti con sintomi ricorrenti o nel sospetto di angina vasospastica. Nei pazienti con NSTEMI giudicati a basso rischio aritmico (emodinamicamente stabili, con frazione d’iezione $\geq 40\%$, senza aritmie maggiori, sottoposti a rivascolarizzazione completa senza complicanze) viene raccomandato un monitoraggio della durata di 24 ore o di più breve durata, se la rivascolarizzazione viene effettuata prima che siano trascorse 24 ore.

Novità anche in tema di antiaggreganti. Dopo impianto di un stent medicato, in caso di elevato rischio emorragico, viene consentita la riduzione della durata della duplice terapia antiaggregante da 12 a 6 o 3 mesi (Classe IIb, livello di evidenza A). La raccomandazione delle linee guida del 2011 di somministrare quanto prima possibile la doppia antiaggregazione in tutti i pazienti viene confermata solo per i pazienti con indicazione a trattamento non invasivo. In accordo ai risultati dello studio ACCOAST (4) viene sconsigliata la somministrazione di Prasugrel prima della coronarografia. In mancanza di studi, non viene invece fornita nessuna raccomandazione sulla opportunità del pretrattamento con Clopidogrel e Ticagrelor nei pazienti con NSTEMI ed indicazione alla coronarografia. In accordo ai risultati di studi e meta-analisi pubblicati dopo il 2011 (5,6), le nuove linee guida prendono in considerazione la possibilità di prolungare oltre l'anno la duplice terapia antiaggregante, solo dopo attenta valutazione nel singolo paziente del profilo di rischio trombotico ed emorragico (Classe IIb, livello di evidenza A). Poiché l'impiego degli stent medicati di nuova generazione ha notevolmente ridotto l'incidenza della trombosi intra-stent molto tardiva, i benefici attesi nel prolungare la duplice anti-aggregazione oltre l'anno sono da attribuire alla prevenzione di nuove lesioni coronariche, piuttosto che alla prevenzione della trombosi di stent. Nei pazienti con NSTEMI e fibrillazione atriale non valvolare trattati conservativamente o con by pass aorto-coronarico viene raccomandata una duplice terapia antitrombotica (Warfarin o anticoagulante non antagonista della vitamina K in associazione a Clopidogrel o Aspirina) per la durata di 12 mesi, proseguendo successivamente con il solo anticoagulante. Nei pazienti con NSTEMI e fibrillazione atriale non valvolare trattati con angioplastica ed impianto di stent la strategia antitrombotica viene decisa in base al rischio emorragico, mediante il calcolo dell'HAS-BLED. In caso di rischio emorragico basso o intermedio (HAS-BLED 0-2) viene consigliata per i primi 6 mesi una triplice terapia antitrombotica (Warfarin o anticoagulante non antagonista della vitamina K in associazione a Clopidogrel e Aspirina), proseguendo dal 7° fino al 12° mese con la duplice terapia antitrombotica. Nei pazienti ad elevato rischio emorragico (HAS-BLED \geq 3) viene consigliato di somministrare la triplice terapia antitrombotica solo per il primo mese, proseguendo per ulteriori 11 mesi con la duplice terapia antitrombotica. Dopo il 12° mese viene consigliato di proseguire la terapia antitrombotica con il solo anticoagulante. In pazienti selezionati, a rischio trombotico molto elevato (ad es. pregressa trombosi intrastent, stent su tronco comune, stent multipli al tratto prossimale di più vasi coronarici), può essere valutata l'opportunità di proseguire oltre il 12° mese la duplice terapia antitrombotica.

La scelta del tipo di strategia terapeutica (invasiva o conservativa) e del timing della coronarografia si basa sulla stratificazione prognostica da effettuarsi al momento del ricovero. I criteri di rischio non sono cambiati rispetto alla precedente versione delle linee guida, ma vengono raggruppati in 4 gruppi che consentono di definire 4 classi di rischio: molto elevato, elevato, intermedio e basso (tabella 1). La figura 1 mostra il nuovo algoritmo da utilizzare per la scelta del tipo di trattamento e del timing della coronarografia in accordo alla stratificazione prognostica del paziente. Viene raccomandata la scelta dell'approccio radiale piuttosto che femorale (Classe I, livello di evidenza A).

Le linee guida 2015 sono innovative anche per quanto riguarda la terapia ipolipemizzante. Nei pazienti con livelli di colesterolemia LDL ≥ 70 mg/dl, nonostante una terapia con statina al massimo dosaggio tollerato, può essere presa in considerazione l'associazione statina ezetimibe (Classe IIa, livello di evidenza B). E' facile prevedere che in un prossimo aggiornamento le linee guida forniranno raccomandazioni anche in merito all'utilizzo degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9.

In conclusione, la gestione dei pazienti con NSTEMI rappresenta una sfida complessa, che obbliga a migliore appropriatezza ed ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici. Le recenti linee guida auspicano, pertanto, l'adozione di indicatori di qualità e di misure di controllo della aderenza alle raccomandazioni.

Tabella 1. Criteri per la stratificazione prognostica dei pazienti affetti da SCA NSTEMI (1)

Very-high-risk criteria
• Haemodynamic instability or cardiogenic shock
• Recurrent or ongoing chest pain refractory to medical treatment
• Life-threatening arrhythmias or cardiac arrest
• Mechanical complications of MI
• Acute heart failure
• Recurrent dynamic ST-T wave changes, particularly with intermittent ST-elevation
High-risk criteria
• Rise or fall in cardiac troponin compatible with MI
• Dynamic ST- or T-wave changes (symptomatic or silent)
• GRACE score >140
Intermediate-risk criteria
• Diabetes mellitus
• Renal insufficiency (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)
• LVEF <40% or congestive heart failure
• Early post-infarction angina
• Prior PCI
• Prior CABG
• GRACE risk score >109 and <140
Low-risk criteria
• Any characteristics not mentioned above

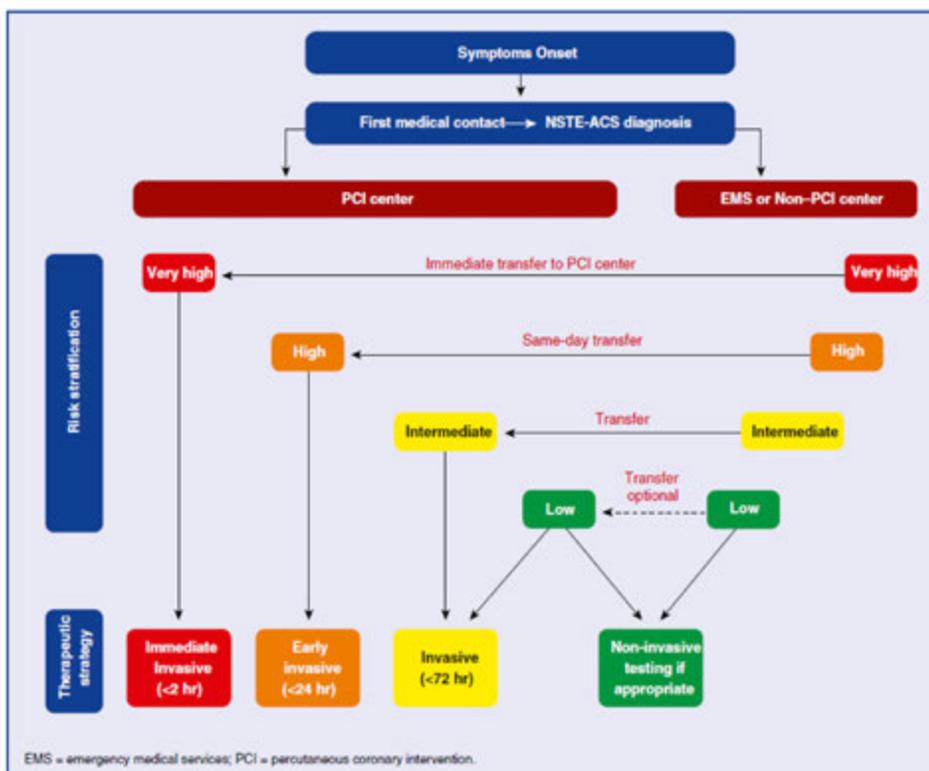


Figura 1. Algoritmo per la scelta del trattamento invasivo o conservativo e per il timing della coronarografia in base alla stratificazione prognostica (1)

BIBLIOGRAFIA

- 1) Rodriguez F, Mahaffey KW Management of Patients With NSTEMI-ACS J Am Coll Cardiol. 2016;68(3):313
- 2) Roffi M et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2016; 37: 267–315.
- 3) Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2011;32:2999–3054
- 4) Montalescot G et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2013;369:999–1010
- 5) Navarese EP et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomized controlled trials. BMJ. 2015;350:h1618

- 6) Udell JA, Bonaca MP, Collet JP et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J.* 2016; 37: 390-399

LA RIANIMAZIONE CARDIOPOLMONARE : LE NOVITÀ DALLE LINEE GUIDA AHA E ILCOR 2015

M. Santomauro, L. Matarazzo, C. Riganti, G. Castellano, L. Grande, A. Saccanti, C. Liguori, M. A. Santomauro, S. Palumbo, G. Palma, C. Vosa
*UOC di Cardiocirurgia adulti e pediatrica, Azienda Ospedaliera Universitaria
Federico II, Napoli
santomau@unina.it*

L'arresto cardiaco è un'emergenza medica che al pari di un'incessante emorragia esterna o un'ostruzione delle vie aeree deve essere affrontata immediatamente. A meno che non sia risolto prontamente, l'arresto cardiaco è rapidamente fatale. Nonostante si parli comunemente di arresto cardiaco, sarebbe più corretto parlare di Arresto-Cardio-Respiratorio (ACR), poiché la funzione respiratoria e cardio-circolatoria sono strettamente interconnesse fra di loro: alla cessazione di una delle due fa rapidamente seguito l'arresto dell'altra. L'arresto cardiaco è la causa più frequente della morte improvvisa. La Morte cardiaca improvvisa colpisce ogni anno in Italia più di 1000 giovani con età inferiore ai 35 anni e oltre 50.000 di età superiore a 35 anni. La definizione stessa indica che la MCI è inaspettata: dopo circa un'ora dalla comparsa dei sintomi prodromici (cardiopalmi, tachicardia, dispnea, astenia, altro), non sempre evidenziabili e/o presenti, si manifesta generalmente l'ACR. La presenza o meno di patologie cardiache preesistenti non è un fattore necessario per l'insorgenza della MCI, anche se molte malattie del cuore ne aumentano il rischio. La definizione e l'intervallo di tempo fra l'insorgenza dei sintomi e l'evento fatale, ovvero l'arresto cardiaco, è molto discussa nel panorama scientifico: ciò che pone difficoltà è il fatto che almeno l'80% degli eventi avviene a domicilio e più del 40% senza la presenza di testimoni. Questo rende impervio definire l'evoluzione dell'evento e la sua causa scatenante; gli ultimi studi tendono a considerare questo intervallo di tempo inferiore o pari a 1 ora, basandosi sull'analisi retrospettiva dei certificati di morte o sulle rianimazioni in emergenza. Appare chiaro che la MCI riguarda tutte le classi di età e non colpisce necessariamente i soggetti con patologie cardiache sottostanti; è fondamentale quindi la prevenzione di tutti quei fattori di rischio che incidono sulla probabilità che l'evento accada, oltre ad un controllo attento e mirato di coloro che rientrano nelle categorie definite a rischio. Importante e fondamentale è anche la velocità e l'efficacia dell'intervento sul soggetto in MCI, cioè l'attivazione della catena della sopravvivenza. La rianimazione cardio-polmonare (RCP) gioca quindi un ruolo chiave nella sopravvivenza del soggetto colpito da MCI: molti studi mostrano che raddoppia le possibilità di sopravvivenza post-evento, anche se condotta da un laico; inoltre tanto più velocemente viene effettuata, tanto più saranno alte le possibilità che la vittima sopravviva. Il supporto di base delle funzioni vitali (Basic Life Support, BLS) consiste nelle procedure di rianimazione cardio-polmonare (RCP) necessarie per soccorrere un paziente in ACR e il suo obiettivo principale è

la prevenzione di anossia, in particolare a livello cerebrale, e acidosi. La sequenza del BLS è standardizzata. La sua validità è riconosciuta da organismi internazionali autorevoli che periodicamente provvedono ad una revisione critica e ad un aggiornamento in base all'evoluzione delle conoscenze. La moderna sequenza di RCP è stata sviluppata nei primi anni '60, quando si combinarono compressioni toraciche e respirazione bocca-a-bocca in un protocollo di rianimazione simile a quello odierno, tuttavia, nelle ultime edizioni delle sue linee guida (2010 e 2015), l'AHA ha introdotto un'interessante variazione: in caso di ACR, un soccorritore laico può dedicarsi al solo massaggio cardiaco evitando di praticare le ventilazioni bocca-a-bocca. Le motivazioni che hanno portato a questo cambiamento, da un punto di vista strettamente sociale, vanno ricondotte a indagini anonime svolte durante gli studi condotti sull'argomento a partire dagli anni '90: in caso si fossero trovati di fronte ad un soggetto in ACR, gli intervistati dichiararono che si sarebbero sentiti in difficoltà a dover praticare la respirazione bocca-a-bocca (anche e soprattutto per questioni igieniche) e piuttosto avrebbero preferito non agire affatto, attendendo passivamente l'arrivo dei soccorsi. Inoltre, per l'operatore di centrale risulta più facile e veloce istruire e guidare telefonicamente un soccorritore laico alle sole compressioni toraciche fino all'arrivo dei sanitari, così come risulta più facile e veloce per il soccorritore praticarle, senza doversi preoccupare delle insufflazioni. Per adesso si tratta solamente di un "suggerimento" da parte dell'AHA, poiché non si è ancora stati in grado di provare in maniera definitiva la maggiore efficacia del solo massaggio cardiaco continuato. Basandosi su evidenze scientifiche derivate da studi condotti fin dai primi anni '90, però, si può affermare che le sole compressioni toraciche durante la rianimazione cardiopolmonare sono associate ad una maggiore sopravvivenza a lungo termine rispetto al protocollo standard di RCP comprendente la respirazione bocca-a-bocca (Circulation 2012), poiché una ventilazione artificiale praticata scorrettamente o in modo eccessivo (insufflazioni troppo frequenti, brusche e/o prolungate) porta sia ad un forte rischio di distensione gastrica nel paziente che, quindi, potrebbe vomitare, sia ad un aumento della pressione intratoracica riducendo il ritorno venoso all'atrio destro e la gittata cardiaca, e pertanto può compromettere il raggiungimento di parametri minimali adeguati di pressione di perfusione coronarica e cerebrale. A ciò si aggiunge che, anche in caso di AC, il paziente continua a respirare prima che sopraggiunga anche l'arresto respiratorio, quindi i polmoni si mantengono pieni di una miscela di gas simile ad una persona cosciente (ventilando bocca-a-bocca mescoliamo la nostra CO₂ a questa miscela), pertanto più che concentrarsi sull'insufflare immediatamente nuova aria al paziente, conviene massaggiare per far sì che l'ossigeno ancora presente nei polmoni passi al sangue e che questo sangue ossigenato continui a circolare perfondendo gli organi. Nonostante ciò, è possibile concludere che la tecnica di respirazione bocca-a-bocca sia consigliabile fondamentalmente in quattro casi:

- semiannegamento
- intossicazione da oppioidi
- ACR pediatrico (soprattutto nel caso di un lattante)

- ACR dovuto a cause respiratorie (quindi casi in cui si è avuto prima arresto respiratorio e successivamente conseguente arresto cardiaco – statisticamente solo 1 caso su 20).

Le nuove Linee Guida 2015 per la RCP sono state ufficializzate il 15 ottobre 2015 in tutti i siti delle Associazioni Scientifiche facenti parte dell'ILCOR, che comprendono: American Heart Association,

Australia e Nuova Zelanda Commission on Resuscitation, European Resuscitation Council, Heart and Stroke Foundation of Canada, Interamerican Heart Foundation Resuscitation Council of Asia, Resuscitation Council of Southern African. Questo documento è il prodotto di anni di studi e attività congiunte, da parte dei principali ricercatori e sanitari che operano nel contesto dell'emergenza e la rianimazione in tutto il mondo. Un arduo lavoro, che consiste nell'analizzare tutti i vari risultati, per sviluppare un consenso unanime per la rianimazione cardio polmonare. Uno dei cambiamenti più significativi nel 2010 è stato riordino ABC, Airway, Breathing, Circulation con CAB, Circolazione, Vie aeree e Respirazione. Anche nel 2015, l'approccio CAB è riaffermato come il più vantaggioso. Il beneficio di collocare la Circolazione come il primo passo, (Massaggio Cardiaco DA INIZIARE SUBITO!), è che diminuisce il ritardo tra l'arresto cardiaco e la fase d'avvio delle compressioni toraciche. Le Compressioni toraciche permettono la circolazione del sangue e consentono al cervello di rimanere ossigenato, di conseguenza avremo una maggiore probabilità che le persone rianimate, sopravvissute all'arresto cardiaco possano lasciare l'ospedale senza esiti. L'obiettivo è quello di mantenere il cervello, neurologicamente intatto. la maggior parte degli arresti cardiaci si verifica negli adulti e i tassi di sopravvivenza più elevati si riscontrano nei pazienti di tutte le fasce di età che sono stati colpiti in presenza di testimoni da arresto cardiaco con ritmo iniziale di fibrillazione ventricolare (FV) o di tachicardia ventricolare senza polso (TV). In questi pazienti, gli elementi critici iniziali del BLS sono le compressioni toraciche e la defibrillazione precoce. Nella sequenza A-B-C, le compressioni toraciche vengono spesso ritardate in attesa che il soccorritore apra le vie aeree, faccia il G.A.S., recuperi un dispositivo a barriera o procuri e assembli un'attrezzatura per la ventilazione ed esegua la respirazione bocca a bocca. Modificando la sequenza in C-A-B, l'esecuzione delle compressioni toraciche viene anticipata e il ritardo nella ventilazione dovrebbe essere minimo. La maggior parte delle vittime di arresto cardiaco in contesto extra ospedaliero non riceve RCP da parte dei testimoni. Ciò è dovuto a vari motivi; un ostacolo potrebbe essere la sequenza A-B-C, che inizia con le procedure che i soccorritori trovano più difficili, nello specifico aprire le vie aeree valutare e praticare la respirazione. Iniziare la RCP con le compressioni toraciche potrebbe rappresentare un incoraggiamento per i soccorritori. Alcune ricerche hanno determinato i fattori, i pilastri della RCP di alta qualità: fornire le compressioni toraciche alla frequenza appropriata con rapporto 30 compressioni – 2 ventilazioni, fornire le compressioni toraciche alla profondità appropriata, garantire il sollevamento completo del petto tra le compressioni, diminuire le interruzioni delle compressioni toraciche/ limitare le ventilazione. Per quanto riguarda FREQUENZA DELLE COMPRESSIONI, le linee guida 2015 hanno aggiunto un limite superiore al tasso di compressioni, nel

tentativo di migliorare i risultati per il paziente. La raccomandazione è ora non più lento di 100 compressioni al minuto e non più veloce di 120 compressioni al minuto. Le compressioni sono più importanti della ventilazioni. Se ci sono impedimenti vari, mancanza di strumenti utili per la ventilazione, poca abilità e pratica nella respirazione artificiale, si possono omettere, a vantaggio della non interruzione delle compressioni cardiache di alta qualità. Un altro fattore che influenza la qualità delle compressioni è LA PROFONDITÀ ALLA QUALE IL TORACE È COMPRESSO. La Guida 2015, specifica che il torace di un adulto dovrebbe essere compresso almeno 5 cm. e affermano, che le compressioni più profonde di 6 cm possono portare danni. Questo punto pone dei problemi sulla formazione, perché anche se il training su manichini è utile, la probabilità che qualcuno possa ottenere un'abilità pratica con questo ausilio e sviluppare la memoria muscolare per comprimere 5 cm anziché 6 cm un torace di un individuo adulto è molto bassa. Dovremmo cambiare i nostri manichini con altri più tecnologici? Certamente sì. La tecnologia ci aiuta e sono disponibili in commercio, dispositivi che forniscono un feedback mentre si esegue una CPR. DOPO LA COMPRESSIONE DI 5 CM, È NECESSARIO PERMETTERE IL RI-ESPANDERSI COMPLETO DEL TORACE. Chi fa l'istruttore osserva, che vi è una tendenza, per il soccorritore che sta eseguendo il massaggio cardiaco, di "appoggiarsi sul petto" nel momento che va tra il compimento di una compressione e l'inizio della successiva. In questo attimo di tempo, il torace deve poter arretrare completamente, in modo che il cuore possa riempirsi di sangue, che viene poi pompato con la successiva compressione. Questa difficoltà, è frequentemente corretta dagli istruttori CPR durante le esercitazioni. Una delle principali tendenze delle linee guida CPR è quella di semplificare il processo e ridurre il tempo che ci vuole per qualcuno, prima che inizi le compressioni. Le linee guida hanno posto una maggiore enfasi sull'importanza di diminuire questo tempo, le Compressioni devono continuare ininterrottamente, per tutta la messa a punto e l'applicazione del DAE (Defibrillatore Automatico Esterno). Fermarsi solo quando il DAE indica di ANALIZZARE il ritmo e determini la necessità dello SCHOK ELETTRICO. Dopo lo schok (se erogato/indicato dal DAE), continuare immediatamente con le compressioni toraciche di alta qualità. Le ventilazioni Bocca/Bocca, nell'adulto, non sono indicate, non realizzano vantaggi, anzi interrompono le compressioni di alta qualità, che restano un baluardo delle nuove linee guida.

Per quanto riguarda il **soccorso avanzato** le nuove Linee Guida 2015 riconfermano sostanzialmente questi punti:

- 1 - Uso estensivo della capnografia nell'IOT
- 2 - L'algoritmo universale dell'arresto è stato semplificato per enfatizzare l'importanza di un massaggio cardiaco (CPR) di alta qualità
- 3 - L'atropina è sostanzialmente "uscita" nel suo uso di routine nei casi di asistolia o attività elettrica senza polso (PEA)
- 4 - L'infusione di farmaci cronotropi sono maggiormente raccomandati come alternativa al pacing durante le bradicardie estreme o comunque sintomatiche

5 - L'adenosina è divenuto un farmaco di sicuro utilizzo nel management iniziale delle tachiaritmie stabili sia a QRS stretto (se tachiaritmie regolari) sia largo (>0.12 sec, purchè monomorfe e regolari).

Inoltre vengono allegare le seguenti raccomandazioni per situazioni speciali:

- arresto cardiaco su base asfittica: viene raccomandata la ventilazione con supplemento di ossigeno.

- i pazienti ipotermici senza segni di instabilità cardiaca possono essere riscaldati esternamente con tecniche poco invasive

- la mortalità da arresto cardiaco traumatico è dovuta alla emorragia

- la somministrazione di fibrinolitico in caso di sospetto arresto cardiaco da embolia polmonare è confermata

-l'arresto cardiaco successivo ad intervento cardiocirurgico necessita la riapertura dello sterno in caso di tamponamento o emorragia

- l'arresto cardiaco durante coronarografia va trattato con 3 shock in rapida sequenza prima di iniziare le compressioni toraciche.

-nella chirurgia odontostomatologica non si deve spostare il paziente dalla poltrona per iniziare la RCP.

-l'utilizzo dei DAE a bordo degli aerei commerciali aumenta la sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale fino al 50%. I DAE dovrebbero essere obbligatori per tutti i voli commerciali.

- nel paziente comatoso dopo arresto cardiaco è necessaria una TC dell'encefalo prima della coronarografia

- nelle sindromi coronariche acute la registrazione pre-ospedaliera dell'ECG a 12 derivazioni nei pazienti con sospetto infarto STEMI riduce i tempi di riperfusione e la mortalità.

-l'attivazione pre-ospedaliera del laboratorio di emodinamica in caso di STEMI da migliori benefici sulla mortalità

-Il dosaggio negativo delle troponine ad alta sensibilità non può essere utilizzato come unica misura per escludere una SCA durante la valutazione iniziale

-gli inibitori del recettore dell'adenosina difosfato possono essere somministrati sia in fase preospedaliera che al pronto soccorso ai pazienti con STEMI per i quali è prevista una PCI primaria

- l'eparina non frazionata può essere somministrata in ambiente preospedaliero ai pazienti con STEMI per i quali è prevista una PCI primaria

-l'enoaparina può essere utilizzata in alternativa alla eparina in ambiente preospedaliero ai pazienti con STEMI per i quali è prevista una PCI primaria

- quando la fibrinolisi è la strategia selezionata si raccomanda la somministrazione preospedaliera del fibrinolitico

- in regioni dove esistono laboratori di emodinamica h24 la PCI è da preferire alla fibrinolisi

- i pazienti che si presentano con STEMI al PS di un ospedale non dotato di PCI devono essere trasportati immediatamente ad un centro di emodinamica entro 90'

- si raccomanda la coronarografia in emergenza in pazienti con ROSC dopo arresto cardiaco extraospedaliero e sospetto STEMI

Trattamento post-rianimazione

- maggiore enfasi sulla necessità della coronarografia e PCI dopo arresto cardiaco extraospedaliero
- gestione della temperatura target di 36°C
- la valutazione della prognosi deve essere effettuata dopo il recupero neurologico e l'eliminazione dei farmaci sedativi
- riabilitazione dopo la sopravvivenza per eliminare disturbi cognitivi ed emotivi

BIBLIOGRAFIA

-La Rovere MT. La prevenzione della morte improvvisa nelle nuove linee guida europee. *G Ital Cardiol* 2016;17(2):86-90 | DOI 10.1714/2174.23490

-Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-867.

-Linee guida ESC 2015 per il trattamento dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa. Task Force per il Trattamento dei Pazienti con Aritmie Ventricolari e la Prevenzione della Morte Cardiaca Improvvisa della Società Europea di Cardiologia (ESC). *G Ital Cardiol* 2016;17(2):108-170 | doi 10.1714/2174.23496

-Neumar RW, Shuster M, Callaway CW et al Part 1: executive summary 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2015, 132 (18) suppl 2

-Hazinski MF, Nolan JP, Aicken R, et al Part 1: executive summary 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2015; 132 (16) (suppl 1)

-Nolan JP, Hazinski MF, Aicken R et al Part 1: executive summary 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Circulation* 2015; 132 (16) (suppl 1)

-Cross B, N A Mark Estes III and Mark S Link. Sudden cardiac death in young athletes and nonathletes. 2011, *Current Opinion in Critical Care*, 17:328–334.

- De Vreede-Swagemakers J J, Gorgels A P, Dubois-Arbouw W I et al. Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:1500-5.
- Del Vecchio M, Padeletti L. La morte cardiaca improvvisa in Italia. Dimensioni, percezioni, politiche ed impatto economico-finanziario, *Giornale italiano cardiologia* Vol 9 Suppl 1-11 2008.
- Fuster V, Walsh R, O'Rourke R, Poole- Wilson P. *Hurst il cuore*. XII ed, McGraw-Hill, 2009.
- Modi S and Krahn A. Sudden cardiac arrest without overt heart disease, *circulation arrhythm electrophysiol.* 2011, 123:2994-3008.

4. PROBLEMATICHE ORGANIZZATIVE E PROFESSIONALI

- 081 ● La transizione demografica in sanità: come deve cambiare l'atteggiamento dei cardiologi **ALESSANDRO BOCCANELLI**
- 090 ● Il rapporto Medico - Infermiere **ENRICO GNARRA**
- 094 ● Il Rapporto Infermiere - Infermiere **GERARDO GALLO**
- 096 ● Il Rapporto Infermiere - Paziente **ELISABETTA SIMONETTI**

LA TRANSIZIONE DEMOGRAFICA IN SANITÀ: COME DEVE CAMBIARE L'ATTEGGIAMENTO DEI CARDIOLOGI

Alessandro Boccanelli

Indirizzo per la corrispondenza:

Alessandro Boccanelli Via di Villa Pepoli 16 00153 Roma 00393333217938

alessandro.boccanelli@alice.it

RIASSUNTO

Il paziente con problemi cardiovascolari oggi è molto più avanti con gli anni di quanto fosse negli anni 70 e 80 del secolo scorso e spesso si presenta con problemi di pertinenza geriatrica. Le Malattie Cardiovascolari (MCV) sono responsabili dell'80% e del 60% delle morti nella popolazione oltre 65 e 75 anni, rispettivamente. L'obbiettivo della Cardiologia Geriatrica è quello di adattare la cura delle MCV ad una popolazione che invecchia, mediante l'introduzione di concetti di medicina geriatrica nella cura dei pazienti più anziani con MCV mediante un processo di integrazione culturale tra le due specialità.

Il processo di invecchiamento del sistema cardiovascolare riconosce alla sua base numerosi meccanismi a livello cellulare, che includono la senescenza replicativa, l'apoptosi, processi infiammatori. Le modifiche da invecchiamento consistono in aumento della massa ventricolare, aumento delle dimensioni atriali, deposizione di collagene miocardico e deposizione di calcio a livello valvolare e coronarico, con aumento di rigidità della parete arteriosa. Le conseguenze di queste alterazioni sono l'ipertensione sistolica isolata, la sclerosi valvolare aortica calcifica con stenosi, l'amiloidosi cardiaca senile, insieme con la coronaropatia calcifica multivasale.

La multimorbosità (≥ 2 malattie coesistenti), presente nella grande maggioranza dei casi, condiziona molti esiti negativi, quali ricoveri ripetuti, disabilità e morte. Una delle sindromi geriatriche di più frequente riscontro è il deficit cognitivo che comporta una prognosi negativa in molte patologie cardiovascolari, tra le quali la più comune è lo scompenso cardiaco. In questi pazienti la gestione è resa ulteriormente più complicata da altre frequenti condizioni geriatriche, che comprendono l'incontinenza urinaria (18-45%), le cadute (32-43%), e la fragilità (14-25%). A seguito dello studio PARTNER, la fragilità è stata identificata come uno dei più importanti predittori di esito nella popolazione anziana.

La polifarmacia (18,19), definita come l'assunzione cronica di 4 o più classi di farmaci, è molto frequente nell'anziano e tale da condizionare i risultati delle cure a causa della maggiore suscettibilità agli effetti indesiderati ed alle interazioni, per la ridotta funzionalità dei filtri epatico e renale.

La transizione demografica comporta lo sviluppo sempre maggiore di una popolazione di pazienti più anziani e più complessi con MCV. Si auspica che, per far fronte a questo fenomeno, cresca una nuova generazione di specialisti che sviluppino capacità nel trattamento di condizioni morbose legate all'età, così da divenire "Cardiologi Geriatri".

Rimane ancora da definire l'esatto percorso di formazione, per cui è necessario un grande sforzo in questa direzione da parte delle singole istituzioni accademiche e delle Società Scientifiche.

PAROLE CHIAVE: Cardiologia geriatrica, transizione epidemiologica, multimorbidità, fragilità, polifarmacia, deficit cognitivo, ageismo

SUMMARY

The demographic transition, with longer life expectancy, is mainly due to prevention and care of atherosclerotic vascular and heart disease. The cardiovascular patient is now much older and often presents with coexisting geriatric syndromes that affect healthcare goals, outcomes, and the process of care.

Cardiovascular diseases are responsible of 80% and 60% of deaths in the population over 65 and 75 years, respectively. Cardiologists are faced with an increasing array of comorbidities and aging-related impairments, so that the traditional evidence and guideline-based management becomes much more complex. The field of Geriatric Cardiology is aimed at adapting cardiovascular care to an aging population, by introducing concepts of geriatric medicine into the routine care of older people with cardiovascular disease.

Numerous mechanisms on a cellular level underlie the aging process of the cardiovascular system including replicative senescence, apoptosis, protein misfolding, and inflammation (3)

Aging-related modifications are increase in left ventricular mass, increased left atrial size,

myocardial collagen deposition, and calcium deposition in valvular structures and the coronary arteries. Large artery stiffness increases due to collagen overproduction, calcification, and endothelial dysfunction. Isolated systolic hypertension, calcific AS, and

senile cardiac amyloidosis are the frequent results of these degenerative processes, along with multivessel calcific coronary atherosclerosis.

Multimorbidity (≥ 2 concurrent diseases) is present in the overwhelming majority of older adults and this affects many adverse outcomes including hospital readmission, disability, and death . One of the most frequent geriatric syndrome is cognitive impairment, and it has a well established relationship with poor outcomes in several cardiovascular conditions like heart failure. Among older adults with heart failure, management is further complicated by other

common geriatric impairments which include incontinence (18-45%), falls (32-43%), and frailty (14-25%). Frailty, generally defined as an increased physiologic vulnerability to stressors, has gained attention in recent years as another geriatric impairment associated with adverse outcomes. Following PARTNER, frailty has been identified as a syndrome that meaningfully predicts outcomes among older adults .

Polypharmacy , defined as taking ≥ 4 chronic medications, is a condition frequently present in older adults that influence outcomes. Drug interaction and adverse drug effects are frequently encountered in an older adults population in which hepatic and renal filters are less efficient. Polypharmacy is a risk factor for hospitalization and emergency department visits and a major goal of geriatric cardiology is to stop or reduce potentially inappropriate medications .

A 2011 White Paper in the *Journal of the American College of Cardiology* stated that “Mainstream cardiology has become, de facto, geriatric cardiology, but it still lacks a systematic approach that incorporates age-related complexities into clinical decision-making.”

Demographic transition continues to shift towards older, more complicated patients with cardiovascular disease. Hopefully a new generation of specialists will develop specific

expertise in aging-related issues in order to become “geriatric cardiologists”.

The exact training for this has yet to be defined and efforts in this direction must be made by

individual academic institutions and national subspecialty societies.

Key words : Geriatric cardiology, epidemiological transition, multimorbidity, frailty, polypharmacy, cognitive impairment, ageism

La transizione demografica derivante dall'aumento dell'attesa di vita degli ultimi decenni è legata soprattutto alla migliore prevenzione e cura della malattia aterosclerotica, con le sue espressioni cardiaca e vascolare. Il paziente con problemi cardiovascolari oggi è molto più avanti con gli anni di quanto fosse negli anni 70 e 80 del secolo scorso e spesso si presenta con problemi di pertinenza geriatrica che impongono una revisione profonda degli obiettivi delle cure, degli esiti attesi e del processo stesso di cura.

La popolazione dei paesi occidentali sta invecchiando rapidamente: in Italia gli ultrasessantacinquenni sono oggi il 21% della popolazione generale e diventeranno il 33% nei prossimi 20 anni. Uno dei segmenti demografici in più rapida crescita è rappresentato dagli individui di 80 e più anni, il cui numero verosimilmente raddoppierà nello stesso arco temporale. Attualmente in Italia gli ultranovantenni sono 600.000 e i centenari sono 18.000.

Le Malattie Cardiovascolari (MCV) sono responsabili dell' 80% e del 60% delle morti nella popolazione oltre 65 e 75 anni, rispettivamente.

La malattia coronarica, l'ipertensione, l'ictus, le aritmie e le valvulopatie diventano più frequenti con il passare delle decadi (1), e attualmente le cause più frequenti di ospedalizzazione per cause “mediche” sono lo scompenso cardiaco e la fibrillazione atriale, che contribuiscono insieme al 2% della spesa sanitaria generale. I Cardiologi si trovano a doversi confrontare con una serie di problemi legati all'età che avanza, che sono gli stessi per i quali la popolazione anziana veniva sistematicamente esclusa dai trial clinici: la gestione tradizionalmente basata sulla medicina dell'evidenza e sulle linee guida viene spesso a mancare o diviene estremamente più complessa. A titolo di esempio, il deficit cognitivo è una variabile indipendente di prognosi peggiore ed è presente nel 10% delle persone oltre i 65 anni e in più del 40% degli ottuagenari.

L'obiettivo della Cardiologia Geriatrica è quello di adattare la cura delle MCV ad una popolazione che invecchia, mediante l'introduzione di concetti di medicina geriatrica nella cura dei pazienti più anziani con MCV (2).

La Cardiologia è la specialità medica che ha assistito negli ultimi anni allo sviluppo maggiore nelle conoscenze cliniche e di fisiopatologia, disponendo di mezzi diagnostici e terapeutici ad elevata tecnologia. La Geriatria, per vocazione e tradizione, è la specialità che si prende cura della complessità dello stato di salute dell'anziano. La grande rivoluzione tecnologica pone sempre più frequentemente decisioni terapeutiche che, di fronte a tali caratteristiche di complessità clinica, assumono forti connotazioni etiche ed economiche, individuali e sociali.

Da quanto sopra si evince la necessità di adattare le conoscenze sviluppate in Cardiologia ad una nuova popolazione. Lo scopo principale della Cardiologia Geriatrica è lo sviluppo di un processo di integrazione culturale tra le due specialità. Nello stesso tempo, si rende necessaria l'interazione con altre specialità, prima fra tutte la Medicina Interna, il cui ruolo primario è quello della cura delle malattie croniche, con il coinvolgimento di varie professionalità.

Da qui la necessità di creare una nuova cultura e una nuova sensibilità, non una nuova specialità. Occorre conoscere questa nuova popolazione: l'epidemiologia, i registri, la verifica degli esiti delle cure, la interiorizzazione del concetto di complessità sono gli strumenti.

Specificità delle malattie cardiovascolari negli anziani

L'attuale attesa di vita di un maschio italiano è di circa 80 anni e della femmina di circa 83, e cresce di circa 3 mesi ogni anno. Questo balzo in avanti è dovuto soprattutto alla lotta contro l'arteriosclerosi degli ultimi due decenni del secolo scorso, così da poter considerare quella epidemia secolare debellata, come lo erano state nei secoli precedenti peste, sifilide e tubercolosi (ciascuna con il proprio secolo di riferimento).

Con il ridursi delle cause "vascolari" di cardiopatia, si fanno avanti quelle più propriamente "tissutali" o degenerative. Ecco pertanto l'incremento dello scompenso cardiaco, non a caso a sempre più prevalente fisiopatologia diastolica, non legata cioè a fenomeni di perdita di tessuto contrattile necrotica, ma piuttosto a sostituzione fibrotica progressiva e perdita di miociti.

Ed ecco quindi l'incremento della fibrillazione atriale, legata a fenomeni degenerativi del tessuto atriale. Queste sono situazioni che interessano una fetta molto importante (fino al 15 %) della popolazione degli ultraottantenni. Pertanto è sempre più NSTEMI, sempre più scompenso cardiaco, sempre più fibrillazione atriale in una popolazione sempre più anziana in cui i problemi cardiologici vanno ad innestarsi in soggetti con problemi di altri organi e apparati, configurandosi situazioni di complessità crescente.

Il processo di invecchiamento del sistema cardiovascolare riconosce alla sua base numerosi meccanismi a livello cellulare, che includono la senescenza replicativa, l'apoptosi, processi infiammatori (3). Le modifiche da invecchiamento consistono in aumento della massa ventricolare, aumento delle dimensioni atriali, deposizione di collagene miocardico e deposizione di calcio a livello valvolare e coronarico. A

causa dell'aumentata produzione di collagene, calcificazione e disfunzione endoteliale aumenta la rigidità della parete arteriosa.

Le conseguenze di queste alterazioni sono l'ipertensione sistolica isolata, la sclerosi valvolare aortica calcifica con stenosi, l'amiloidosi cardiaca senile, insieme con la coronaropatia calcifica multivasale.

Molto probabilmente il trattamento con statine a cui sono stati sottoposti molti pazienti, modificando la biologia di placca, ne ha impedito l'evoluzione verso la rottura, ma non verso l'evoluzione sclerotica. Questa modifica della struttura di placca si è tradotta in una riduzione degli STEMI ed in un aumento degli infarti con meccanismo non trombotico, ma emodinamico, più tipico della fragilità e comorbilità delle fasce più avanzate della popolazione.

La multimorbosità (≥ 2 malattie coesistenti), presente nella grande maggioranza dei casi, condiziona molti esiti negativi, quali ricoveri ripetuti, disabilità e morte (4). In molti contesti clinici sono l'insufficienza renale (5) o la presenza di tumori a condizionare le scelte e i risultati, per la possibilità di aggravamento della funzione renale o la ridotta attesa di vita legata alla neoplasia.

Molto spesso negli anziani con multimorbosità la guida alle decisioni è rappresentata dalle scelte del paziente, dalla interpretazione delle evidenze, da considerazioni prognostiche, dalla fattibilità clinica e dalla possibilità di ottimizzare le terapie. La medicina basata sull'evidenza è stata costruita su fasce di popolazione più giovani, con esclusione sistematica degli anziani, così che le comuni linee guida non possono essere applicate ad una popolazione "diversa" come quella anziana.

Le elevate morbilità e mortalità cardiovascolare dell'anziano dovrebbero comportare interventi aggressivi e tecnologicamente avanzati. E' dimostrato che un trattamento aggressivo nell'anziano, nella pratica clinica e negli studi osservazionali, è più efficace in termini di NNT (numero di pazienti da trattare a fronte di un esito positivo) rispetto alle fasce di età più giovani. Comunque, a causa del fatto che molte persone al di là dei 65 anni sono state escluse dai trial, anche a causa di scarse evidenze cliniche queste corrono il rischio di non ricevere i trattamenti adeguati sia in contesti acuti che di malattia cronica. Negli studi di registro si è osservato che i pazienti anziani con più comorbosità vengono sistematicamente sottotrattati, quando sono proprio quelli che trarrebbero il massimo beneficio da un trattamento invasivo precoce. Il "beneficio clinico netto" aumenta con l'avanzare dell'età in molti campi, quali ad esempio il trattamento anticoagulante per la prevenzione del tromboembolismo in caso di fibrillazione atriale, in cui, ancora una volta, gli anziani sono sistematicamente sottotrattati.

L'atteggiamento psicologico e pregiudiziale per cui l'età cronologica costituisce un limite ai trattamenti corretti prende il nome di "ageismo", che è quella posizione che discrimina e comunque svantaggia l'anziano, al di là del rischio oggettivo legato ai limiti dell'età in termini di reazioni avverse possibili a farmaci o interventi clinici.

Una delle sindromi geriatriche di più frequente riscontro è il deficit cognitivo (6-10), che comprende sia deficit di memoria che nella funzione esecutiva: è noto che questa condizione comporta una prognosi negativa in molte patologie cardiovascolari, tra le quali la più comune è lo scompenso cardiaco. In questi pazienti la gestione è resa ulteriormente più complicata da altre frequenti condizioni geriatriche, che

comprendono l'incontinenza urinaria (18-45%), le cadute (32-43%), e la fragilità (14-25%) (11).

La fragilità, comunemente definita come una maggiore vulnerabilità ai comuni stress ambientali, è un elemento che negli ultimi anni è stato riconosciuto responsabile di esiti negativi (12-14). Della fragilità occorre tenere conto nei comuni processi decisionali: valgano come esempio gli score di rischio dei pazienti candidati a chirurgia o a procedure invasive, che sono stati costruiti su popolazioni giovani-adulte e che si rivelano insufficienti se applicati ad una popolazione anziana. Alcuni parametri clinici, quali gli indici di fragilità o di deficit cognitivo, devono essere inseriti nella valutazione del rischio, poiché possono comportare una importante variazione di esito.

I criteri più comuni per valutare la fragilità sono 5: cammino rallentato, scarsa forza all'handgrip, riferita stancabilità, scarsa attività fisica, calo ponderale ingiustificato; I pazienti con almeno tre di questi elementi si possono classificare come fragili e, come tali, con maggiore probabilità di cadute, disabilità permanente, ospedalizzazione e morte rispetto a coloro giudicati non fragili.

Un settore importante in cui la valutazione della fragilità ha dimostrato di avere un rilevante ruolo predittivo di esiti è quello della stenosi aortica candidabile a sostituzione transcateretere (TAVR). Nel trial randomizzato originale PARTNER, il 31% dei pazienti sottoposti a TAVR moriva a un anno, per cui si sentì la necessità di una maggiore selezione per identificare i pazienti che avrebbero tratto beneficio a lungo termine dalla procedura. A seguito dello studio PARTNER, la fragilità è stata identificata come uno dei più importanti predittori di esito nella popolazione anziana (15,16).

Oltre che nella TAVR, la fragilità è stata studiata nell'infarto miocardico e si è dimostrata associata significativamente, dopo aggiustamento per i più comuni fattori di rischio, con recidiva di eventi cardiovascolari (17).

Il rischio di cadute con conseguente grave sanguinamento dissuade in molti casi dal proporre terapia anticoagulante in pazienti con fibrillazione atriale, esponendoli così ad un elevato rischio tromboembolico. E' ancora poco chiaro se i device per l'isolamento dell'auricola possano sostituire il trattamento anticoagulante nei pazienti con controindicazione.

La polifarmacia (18,19), definita come l'assunzione cronica di 4 o più classi di farmaci, è molto frequente nell'anziano e tale da condizionare i risultati delle cure a causa della maggiore suscettibilità agli effetti indesiderati ed alle interazioni, per la ridotta funzionalità dei filtri epatico e renale.

Nelle ultime decadi farmaci cardiovascolari di largo uso nelle condizioni più comuni (inibitori P2Y12, statine, inibitori PCSK9 nella malattia coronarica, nuovi antiaritmici e anticoagulanti orali diretti nella fibrillazione atriale, antialdosteronici e inibitori del sistema renina-angiotensina e della neprilisina nello scompenso cardiaco), hanno arricchito l'armamentario farmacologico, ma hanno potenzialmente complicato il regime polifarmacologico dell'anziano con malattie croniche associate.

La polifarmacia costituisce un fattore di rischio di ospedalizzazione e di ricorso al Pronto Soccorso e uno dei compiti più rilevanti della Cardiologia Geriatrica è quello di limitare i trattamenti inappropriati e potenzialmente pericolosi

Sempre più spesso si pone il problema di applicare ad una popolazione anziana procedure interventistiche complesse (TAVR, PCI, sistemi di assistenza ventricolare per lo scompenso cardiaco avanzato) e terapie farmacologiche ricche di possibili effetti collaterali: lunghe permanenze in ospedale, ricoveri ripetuti e morte sono più frequenti negli anziani rispetto a popolazioni giovani-adulte, per cui si pone il problema di identificare le persone che possano trarre il beneficio maggiore dalle diverse possibili strategie.

La particolare complessità di situazioni in cui giocano un ruolo importante fattori socio-economici, cognitive, emozionali ed etici richiede lo sviluppo di raffinate competenze interdisciplinari.

Perchè Cardiologia Geriatrica?

Un editoriale pubblicato nel 2011 sul *Journal of the American College of Cardiology* affermava che “*Mainstream cardiology has become, de facto, geriatric cardiology, but it still lacks a systematic approach that incorporates age-related complexities into clinical decision-making.*” (2) . Di conseguenza, gli Autori raccomandavano che I professionisti sviluppassero le competenze necessarie per “ tenere conto delle preferenze del paziente, evitare i rischi connessi con la ospedalizzazione, facilitare il passaggio tra contesti diversi di cura, impegnarsi in utili riflessioni sul rapporto rischio-beneficio e prendersi cura dei pazienti più anziani in collaborazione con il team responsabile delle loro necessità” (2).

La Cardiologia Geriatrica, come disciplina, si pone l’obiettivo di coniugare le conoscenze e le abilità del Cardiologo con la sensibilità e la cultura del Geriatra.

La prossima generazione di cardiologi avrà bisogno di programmi di formazione fortemente condizionati dall’aumento dell’attesa di vita, con il conseguente intreccio di problemi cardiovascolari e geriatrici. Bell et al. recentemente hanno auspicato lo sviluppo di “a

formalized geriatric cardiology skillset” which “would help providers who must immediately have the ability to facilitate effective care for older adults, rather than awaiting years of practice experience to develop practical gestalt” (20).

Sarebbe opportuno offrire ai pazienti cardiogeriatrici una consultazione unica, che sappia tenere conto della complessità della situazione, con un approccio olistico incentrato sulle necessità del singolo.

Inoltre occorre che la Cardiologia Geriatrica sappia fornire alla Medicina Generale le giuste consulenze in una vasta gamma di situazioni geriatriche di possibile origine cardiovascolare (come ad es. cadute, vertigini, astenia, dispnea).

Contemporaneamente, è necessario delineare modelli organizzativi personalizzati, improntati a principi di continuità assistenziale, che si estendano dalla fase ospedaliera alle strutture di riabilitazione ed alla assistenza domiciliare, fino a unità di cure palliative per gli anziani con condizioni cardiovascolari - quali lo scompenso cardiaco cronico refrattario - particolarmente gravi e non suscettibili di miglioramento clinico.

Conclusioni

La transizione demografica comporta lo sviluppo sempre maggiore di una popolazione di pazienti più anziani e più complessi con MCV. Si auspica che , per

far fronte a questo fenomeno, cresca una nuova generazione di specialisti che sviluppino capacità nel trattamento di condizioni morbose legate all'età, così da divenire "Cardiologi Geriatri".

Rimane ancora da definire l'esatto percorso di formazione, per cui è necessario un grande sforzo in questa direzione da parte delle singole istituzioni accademiche e delle Società Scientifiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: The aging heart in health: Links to heart disease. *Circulation*. 2003;107:346-354.
2. Forman DE, Rich MW, Alexander KP, et al. Cardiac care for older adults: Time for a new paradigm. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1801-1810.
3. Wang M, Zhang J, Jiang L, et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension*. 2007;50:219-227.
4. van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JFM, Roos S, Knottnerus JA. Multimorbidity in general practice: Prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:367-375.
5. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351:1296-1305.
6. Dickson VV, Tkacs N, Riegel B. Cognitive influences on self-care decision making in persons with heart failure. *Am Heart J*. 2007;154:424-431.
7. Vogels RLC, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, Weinstein HC. Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2007;9:440-449.
8. DeBette S, Bauters C, Leys D, Lamblin N, Pasquier F, Groote PD. Prevalence and Determinants of Cognitive Impairment in Chronic Heart Failure Patients. *Congest Heart Fail*. 2007;13:205-208.
9. Dodson JA, Truong TN, Towle VR, Kerins G, Chaudhry SI. Cognitive impairment in older adults with heart failure: Prevalence, documentation, and impact on outcomes. *Am J Med*. 2013;126:120-126.
10. Millar K, Asbury AJ, Murray GD. Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2001;86: 63-67.
11. Auais M, Morin S, Nadeau L, Finch L, Mayo N. Changes in frailty-related characteristics of the hip fracture population and their implications for healthcare services: Evidence from Quebec, Canada. *Osteoporos Int*. 2013;24:2713-2724.
12. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:747-762.
13. Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: A single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv*. 2012;5:974-981.
14. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a

phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56:M146-M157.

15. Wong CY, Green P, Williams M. Decision-making in transcatheter aortic valve replacement: The impact of frailty in older adults with aortic stenosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2013;11:761-772.

16. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*.

17. Matsuzawa Y, Konishi M, Akiyama E, et al. Association between gait speed as a measure of frailty and risk of cardiovascular events after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1964-1972.

18. Hajjar ER, Cafiero AC, Hanlon JT. Polypharmacy in elderly patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5:345-351.

19. Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med*. 2001;38:666-671.

20. Bell SP, Orr NM, Dodson JA, et al. What to expect from the evolving field of geriatric cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66:1286-1299.

RAPPORTO MEDICO-INFERMIERE

**Enrico Gnarra, Gerardo Gallo, Aniello Carbone, Gennaro Falabella,
Lucio Carotenuto, Adriano Cirillo, Piero Cirillo, Anna Citera,
Francesca Curcio, Lucia Di Fluri, Antonietta Di Palma,
Gianluca Di Sevo, Aniello Tancredi, Enzo Vassallo, Antonietta Sacco,
Giovanni Gregorio**
ASL Salerno

Premessa

Le professioni che reggono praticamente l'intero sistema sanitario sono i medici e gli infermieri. Insieme rappresentano gran parte degli 820 mila dipendenti della sanità. Pur avendo ruoli diversi, condividono gli stessi spazi di lavoro, le stesse organizzazioni, gli stessi malati e purtroppo anche le stesse restrizioni sanitarie.

Dall' egemonia alla collaborazione.

Il processo di modernizzazione della sanità, specie nei paesi più economicamente sviluppati, ha cambiato in modo sostanziale non solo il rapporto tra Medico e Paziente, ma anche tra Medico ed Infermiere. Queste due figure professionali, preminenti nella cura e nell'assistenza del paziente, sono sicuramente identificati come essenziali punti di riferimento, tanto da distinguere loro da tutte le altre categorie sanitarie.

La figura del medico è ovviamente presente sin dagli albori della cultura e della pratica medica: responsabile della conservazione della salute e della vita, della prevenzione e della terapia delle forme morbose, ha consolidato il suo status sociale a partire dal XIX secolo con l'instaurarsi della medicina clinica. Il riconoscimento della efficacia dell'azione medica, fondata su una cultura scientifica sempre più profonda, consapevole e tecnologica, ha portato alla nascita di un modello di medico che, nel corso dei decenni ha esercitato un evidente potere esclusivo sul paziente.

Ciò per una supremazia fondata sulla cultura di tipo scientifico, sulla prevalenza surrettizia di tipo gerarchico e su di una sorta di egemonia di tipo funzionale, basata sia sulla responsabilità esclusiva del medico nelle decisioni diagnostiche e terapeutiche sia sulla gestione pratica del paziente. Il medico sembrava rivendicare lo stesso potere anche nei confronti delle altre figure sanitarie che collaboravano in diversa misura nel trattamento del paziente. In particolare, gli infermieri erano considerati, anche sul piano meramente culturale, non solo dei sottoposti, ma anche degli esecutori in un certo senso "passivi" delle decisioni mediche, in ragione di una scala gerarchica che vedeva l'uso del diritto di autorità strettamente connesso al ruolo del medico.

Nei primi anni novanta dello scorso secolo, sembra lontano, ma in realtà sono passati pochi anni, molteplici normative e numerose riforme del sistema sanitario

hanno progressivamente cambiato – di fatto e nei diritti - i rapporti fra medico ed infermiere.

Non si vuole, qui, ricordare solamente la trasformazione delle scuole delle Professioni Sanitarie in Corsi di Laurea Breve, ma anche e soprattutto l'evoluzione e la maturazione di una figura professionale- quale quella dell'infermiere – che, da semplice esecutore di quanto il mansionario prevedeva, è andato assumendo nel corso degli anni. In altre parole l'infermiere che prima svolgeva mansioni suddivise in tre categorie sostanziali (in autonomia, dietro prescrizione, sotto il controllo medico) adesso partecipa al percorso clinico con interventi attivi, con cognizione delle cause e degli effetti e, infine, con sempre maggiore consapevolezza.

Se in talune occasioni dettate da situazioni di emergenza, il tempo e l'occasione per la condivisione delle scelte viene a mancare per oggettivi motivi, è proprio la consapevolezza del pensiero clinico e delle azioni che ne conseguono – consapevolezza che deriva proprio da un nuovo percorso culturale sempre più articolato, profondo e completo – a porre l'infermiere in un ruolo e con nuove responsabilità.

Anche i dettati di legge, nel corso degli anni, sono andati progressivamente ad adeguarsi al cambiamento dei tempi e delle conoscenze: dalla legge 42 del 1942 al decreto 739 del 1994 si è delineato il nuovo profilo dell'infermiere quale professionista pienamente responsabile e responsabilizzato – i quali insieme, e non per ultimo, al codice deontologico hanno definiti gli ambiti professionali, non solamente normativi, dell'attuale infermiere.

La medicina moderna , che trova nella complessità la palestra nella quale misurare la propria capacità di comprensione e di azione, ha visto negli ultimi 10-20 anni una profonda trasformazione culturale ed operativa delle figure professionali che lavorano al suo interno – sul piano tecnologico, diagnostico e terapeutico.

D'altra parte, la sempre maggior rilevanza e diffusione di patologie croniche ed il progressivo incremento dell'età media dei pazienti hanno ulteriormente modificato le modalità di approccio al paziente stesso – sia sul piano della comunicazione, sia a livello delle prestazioni sanitarie. Non vi è dubbio, quindi, che il rapporto fra medico ed infermiere deve essere improntato ad una collaborazione sempre più stretta – pur nei rispettivi ruoli istituzionali – che vede l'infermiere come elemento – cardine attorno al quale e con il quale disegnare e costruire il piano assistenziale ed il percorso clinico.

Collaborare si può, anzi si deve...

La collaborazione tra le diverse figure sanitarie sembra costituire quasi un imperativo della gestione dell'U.O. in sanità, visto che oltre 7 dirigenti su 10 la “promuovono” o la “impongono” (rispettivamente 67,9% e 5,1%); tuttavia nel 22,8% dell'U.O. i dirigenti non affrontano affatto la questione della collaborazione tra le diverse figure sanitarie, mentre il 4,2% la “tollera” pur non incentivandola, ed un residuale 0,5% la ostacola.

Un modello di gestione volta a favorire la collaborazione tra le diverse figure sanitarie si correla direttamente alla qualità del clima relazionale: nell'U.O. in cui tale collaborazione sia favorita (“promossa” o “imposta”) oltre il 95% dei medici si

dice infatti soddisfatto delle relazioni con gli altri colleghi (95,6% con gli altri medici, 97,3% con gli infermieri e 94,1% con le altre figure sanitarie), mentre laddove la collaborazione sia "tollerata", "ostacolata" o "non affrontata", i medici intervistati segnalano maggiori criticità, raggiungendo gli insoddisfatti il 14,3% per quanto riguarda il rapporto con gli infermieri il 13,2% con gli altri medici e il 12,2% con le altre figure sanitarie.

E' la soddisfazione il sentimento dominante tra i medici intervistati in merito ai rapporti instaurati con le altre figure sanitarie operanti nella propria U.O.. Pur a fronte di una dichiarazione trasversalmente plebiscitaria, la più alta percentuale di medici soddisfatti del rapporto con gli infermieri si riscontra nell'area intensiva e dell'emergenza-urgenza (96,8%, a fronte del valore "minimo" del 91,3% nell'area Medica).

Processi decisionali condivisi ...

La compartecipazione alla gestione del paziente emersa osservando la relazione di aiuto tra medici ed infermieri, non sembra modificare la struttura e la divisione dei processi decisionali, in particolare laddove questi riguardino le scelte terapeutiche, che l'85,9% dei medici intervistati afferma di assumere da solo; soltanto l'8,4% dei medici opera insieme agli infermieri le scelte terapeutiche, mentre una percentuale ancora inferiore (5,4%) le condivide con l'intero staff sanitario.

La cooperazione ...

La cooperazione tra le diverse figure sanitarie ha il suo obiettivo primario nella tutela del paziente e della sua salute e investe trasversalmente i diversi processi di presa in carico, di cura e di gestione complessiva dei pazienti. Proprio nelle decisioni relative a questo ambito 8 medici intervistati su 10 (il 79,9%) affermano di aver ricevuto aiuto da un infermiere.

Di poco inferiori sono le percentuali per le decisioni sulla gestione delle degenze, mentre una maggiore diversificazione c'è per quanto riguarda le decisioni terapeutiche: in questo caso è elevato l'aiuto tra i colleghi medici (82,2% dei casi), ma c'è anche quello degli infermieri che aiutano nel 41,2% dei casi il medico in un altro ambito "teoricamente" di sua esclusiva competenza.

"La ricerca dimostra che c'è bisogno di professionalità sempre maggiore e soprattutto di una forte collaborazione trasversale per aiutare davvero il cittadino e ottimizzare i servizi. Si devono abbandonare quindi le trincee ideologiche e nessuna famiglia professionale deve arrendersi ad essere quella di tanti anni fa e nessuna deve prevalere su nessun'altra. La parola magica, la chiave del futuro, è fare rete e collaborare.

Ognuno con le proprie competenze che devono e possono, la ricerca la sottolinea, crescere e cambiare perché l'evoluzione dell'assistenza lo "richiede".

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

-EU.R.E.S. ricerche economiche e sociali -

-Giornale IPASVI N 4 -2012

-L'infermiere 1/2008 Aggiornamenti/ Studi ed esperienze Genova

-DMS 14 settembre 1994 n. 739 Regolamento concernete la individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere.

IL RAPPORTO INFERMIERE -INFERMIERE

**Gerardo Gallo, Enrico Gnarra, Antonio Elia, Lorenzo Gamberale,
Donato Gatto, Angioletta Gigliucci, Giuseppina Guzzo, Alessandro Laurito,
Gianfranco Lerro, Nives Maiese, Sabina Marotta, Antonio Musto,
Angela Nicoletti, A. Maria Orlanno, Gennaro Falabella, Francesca Passaro,
Gerardo Passaro, Antonio Puglia, Sabatina Romano, Giovanni Gregorio**
Asl Salerno

In origine le attività infermieristiche, come del resto le attività mediche, erano patrimonio di privati e soprattutto di religiosi.

Fu tra il XIX e il XX secolo che si è andata delineando ed affermando la figura dell'infermiere come professionista dotato di peculiarità ben definite.

Si deve a Florence Nightingale, l'affermarsi dell'importanza della figura dell'infermiere, in quanto "diviene simbolo di forza, misericordia, padronanza di sé di fronte al dolore, altruismo e solidarietà." [4] Florence Nightingale, riassunse nel 1860 nel libro "Notes on Nursing", pubblicato nel 1860 i fondamenti dell'arte infermieristica.

Nel corso degli anni si è andata sempre più affermata l'autonomia e la professionalità dell'infermiere.

Parimenti l'evoluzione culturale ed organizzativa della medicina e dell'assistenza sanitaria ha di fatto visti sempre più diffondersi il lavoro di gruppo.

Le equipe infermieristiche il motore organizzativo del lavoro in sanità e l'infermiere è diventato un professionista sempre più legato ai colleghi di lavoro. Si pone con evidenza il tema delle relazioni tra infermieri nella costruzione di una attività che è sempre più legata al corretto funzionamento del gruppo di appartenenza.

I mutamenti intervenuti in sanità in generale ed il mutato assetto organizzativo della cardiologia, in ragione del grande sviluppo tecnologico e professionale, hanno determinato una profonda modifica del modo di essere dell'infermiere.

Il mutamento epocale ha riguardato il passaggio da una condizione individualistica ad una condizione ad una fondata sulle "equipe" e sul lavoro di squadra.

Si è andato sempre più affermando la convizione della "squadra" come un insieme di individui, con tecnicità, professionalità e cultura diversa, in grado di interagire per il perseguimento di obiettivi comuni.

Appare evidente come una corretta gestione delle relazioni all'interno del gruppo sia il presupposto fondante per il perseguimento di intenti comuni.

Le relazioni tra infermieri costruiscono un fattore di coesione del gruppo e rappresentano l'obiettivo da perseguire in ogni attività basata sul lavoro di equipe.

La corretta gestione delle relazioni in una equipe infermieristica si fonda sui seguenti criteri:

- Conoscenza della “mission” della equipe;
- Possesso di competenze specifiche in rapporto al lavoro da svolgere;
- Possesso di capacità di relazione interpersonale;
- Possesso di capacità di valutare in termini positivi il lavoro svolto dagli altri componenti del gruppo;
- Possesso di valutazione degli errori commessi e capacità di accettarli e di modificare i comportamenti;
- Possesso di capacità di decidere autonomamente nell’ambito degli obiettivi dell’equipe;
- La partecipazione al gruppo dovrebbe essere frutto di decisione spontanea e non imposta d’autorità
- Possesso di capacità di lealtà nei confronti degli altri membri del gruppo.

Le condizioni perché le relazioni interpersonali determinano il successo di una equipe possono riassumersi in:

1. Contenuto numero di componenti l’equipe
2. Capacità di interazione
3. Possesso di un linguaggio comune
4. Comunità di obiettivi
5. Obbligo di integrazione
6. Capacità di affrontare i conflitti.

In conclusione la relazione tra infermieri costituisce elemento essenziale per la costruzione di un corretto clima lavorativo ed è il presupposto fondamentale di qualsiasi processo di qualità.

BIBLIOGRAFIA

BLANCARD K. Costruire gruppi di successo – Fianco Angeli Milano 1991

BONALDI A., FOCARILE F., TORREGGIANI A., curare la qualità Guerini e ass. ed. 1994

GREGORIO G. , TOZZI Q. Management in Cardiologia. Teoria e pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore 2015

MANZONI E Storia e filosofia dell’ assistenza infermieristica Masson ed Milano 2005

VACCA R., Comunicare come. Guizanti Milano 1990

IL RAPPORTO INFERMIERE - PAZIENTE

Elisabetta Simonetti

*Dottore Magistrale in Scienze Infermieristiche ed Ostetriche,
Professore a contratto del Corso di Laurea in Infermieristica dell'Università
Politecnica delle Marche.*

*P. Organizzativa "Risk Management e Qualità" Azienda Ospedaliero-
Universitaria O. Riuniti di Ancona.*

*Niente a volte può sostituire il contatto di una mano.
Sentiamo veramente che qualcuno ci è venuto incontro.*

Marie De Hennezel
1946, Psicologa e psicoterapeuta

INTRODUZIONE

L'OMS definisce la salute come "uno stato di completo benessere fisico, mentale e sociale": si afferma sempre di più l'idea che la componente relazionale rivesta un ruolo fondamentale nella determinazione dello stato di salute dell'individuo. E' necessario pensare alla persona, e perciò alla salute stessa, in senso olistico essendo lo stato di benessere determinato da un articolato intreccio di fattori che richiedono indispensabilmente una presa in carico complessiva del paziente.

Prendersi cura dell'assistito significa oggi costruire una relazione per migliorare le condizioni di vita, facilitare la responsabilità del paziente verso il proprio benessere, favorire un rapporto tollerabile con la condizione di disagio e di sofferenza.

L'infermiere gioca un ruolo positivo nella sanità attuale e può essere uno dei principali protagonisti della buona sanità del futuro; l'infermiere è un professionista della salute a cui ogni cittadino può rivolgersi in un rapporto diretto, senza mediazioni e con la possibilità di cogliere l'opportunità di ricevere un'assistenza infermieristica professionalizzata, pertinente e personalizzata.

La pratica sanitaria dunque, nonostante i cambiamenti significativi che la caratterizzano, implica un'attenzione particolare alla relazione interpersonale con il paziente: tale relazione costituisce il microcosmo all'interno del quale si producono importanti processi che influenzano in modo significativo i risultati dell'intervento sanitario.¹

L'INFERMIERE E L'IMPEGNO VERSO IL PAZIENTE

Il fine delle professioni sanitarie è quello di promuovere il bene del paziente mediante un agire adeguato non solo alla salute ma all'intero essere.

Negli ultimi decenni però le professioni sanitarie paiono aver smarrito l'uomo. Le scoperte relative al funzionamento dell'organismo umano e lo sviluppo di straordinarie tecnologie di intervento su di esso hanno offuscato la vera identità

umana della persona malata, per metterne in risalto unicamente la dimensione biologico-funzionale.

Così la scienza e la prassi medica hanno assunto gli obiettivi e le metodologie proprie delle scienze della natura e il rapporto con il paziente si è costruito per lo più secondo un modello concettuale ed organizzativo di tipo tecnicistico. Il medico e il suo sapere e potere hanno acquisito un ruolo predominante e praticamente esclusivo fra i professionisti della salute. L'infermiere si è definito in rapporto al medico piuttosto che alla persona assistita.

Oggi siamo più consapevoli che l'uomo è costituito in una unità complessa ed integrata di corpo, psiche, spirito e che la scienza e soprattutto la prassi medica hanno sempre a che fare con tutto l'uomo, anche quando si rivolgono, in maniera specialistica com'è necessario, a suoi particolari problemi di salute. Allo stesso modo diventa sempre più chiaro che nella cura della persona l'infermiere ha un suo ruolo specifico, tanto che il nursing trova la sua identità in tale relazione di aiuto.

Con l'evoluzione del ruolo dell'infermiere e delle accresciute responsabilità si sono anche modificati i rapporti con le altre professioni sanitarie (soprattutto con i medici); il nursing non si definisce né a partire dal suo rapporto con la professione medica (infermiere come ausiliario del medico) né a partire dal suo rapporto con quella amministrativa, bensì a partire dal rapporto con la persona malata. Definire il nursing a partire dal rapporto con il paziente significa anche indicarne la originalità e la giusta autonomia nei confronti della professione medica e di quella degli altri professionisti sanitari.

L'attenzione rivolta al paziente come ad una persona e la capacità di riconoscere e di interpretare in maniera corretta l'insieme dei suoi bisogni e delle sue aspettative e di prendersene cura in maniera appropriata, anche attivando altri professionisti e specialisti della salute e in collaborazione con loro, costituiscono lo "specifico" della professione infermieristica.²

Queste considerazioni poggiano evidentemente sul presupposto che il nursing sia inteso come una "professione", ossia un'attività che si definisca a partire da uno specifico bagaglio di conoscenze teoriche e di capacità operative; in effetti il nursing non si svolge in una pura e semplice attività esecutiva di scelte altrui e di pratiche predefinite, esso comporta anche una capacità e un impegno di conoscenza e di discernimento delle diverse situazioni e, entro determinati limiti, un modo di essere e di agire autonomo e creativo e, di conseguenza, responsabile.³

Un sapere infermieristico fatto solo di conoscenze scientifiche e di preparazione tecnica non esprime tutta la professionalità del nursing; la scienza deve camminare insieme ad una sapienza che riconosce il valore e i diritti della persona malata, le sue esigenze e le sue attese e i principi etici e sociali ispiratori di un comportamento veramente umano.⁴

Gli infermieri, assieme ad altri professionisti, ma forse più di altri, per la continuità e la vicinanza di rapporto con l'utente, associano interventi fisici ed emotivi, parlano di temi difficili, stabiliscono un dialogo, spesso su aspetti molto riservati della vita dell'altro. Fino a qualche tempo fa, queste affermazioni facevano parte dei criteri generici di una buona pratica infermieristica: si trattava di aspetti poco praticabili per motivi diversi, nella maggior parte delle situazioni assistenziali, e trascurati spesso dagli stessi infermieri; troppe volte, infatti, i contesti di assistenza

non favoriscono questa presa in carico né l'espressione del distress del paziente. Oggi invece, sono disponibili evidenze scientifiche che ci indicano la strada da percorrere per garantire un'assistenza più qualificata ed efficace.⁵

Il "prendersi cura" attuato dall'infermiere si realizza tanto nell'azione della cura, quanto nella relazione stessa con l'assistito, pertanto è in entrambi questi momenti che viene espresso l'impegno personale dell'infermiere nei confronti del bene del paziente.⁶ Una svolta significativa per la professione infermieristica che si delinea con nettezza nel rapporto "infermiere-paziente" che racchiude due soggetti autonomi nella relazione e reciprocamente responsabili del patto assistenziale, di per sé valido e operante senza mediazioni da parte di altre professionalità e che acquisisce una sua specificità all'interno dei percorsi terapeutici e clinico assistenziali.⁷

La capacità di instaurare consapevoli e corrette relazioni umane con la persona assistita, capacità che è una componente essenziale del nursing, non è semplicemente il frutto di una intuizione, di buona volontà e di buon senso. Essa rappresenta un valore che può essere anche acquisito, in un corso di formazione. Innanzitutto attraverso una riflessione teoretica, ossia attraverso lo studio delle scienze umane e sociali. Non solo l'istruzione di base e le scienze cliniche, ma anche le scienze dell'uomo rientrano come componente essenziale nella formazione di coloro che si dedicano alla cura delle persone malate e costituiscono il presupposto indispensabile di un esercizio adeguato della professione. Così l'infermiere può sapere come e quando parlare oppure tacere, può avere imparato a riconoscere gli appelli e i bisogni anche psicologici e umani che gli assistiti in vario modo manifestano e a rispondervi con equilibrio e con umanità.

Attraverso la pratica (learning by doing), portata avanti in maniera guidata, nella quotidiana comunicazione con il paziente e nell'assistere, l'infermiere può affinare la sua sensibilità e la sua interiore disponibilità a rivolgersi a lui come a una persona e a lasciarsi in qualche modo coinvolgere nella sua situazione per poterla meglio comprendere.⁸

IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE

I temi fondamentali descritti dalla rappresentanza mediatica degli infermieri di qualche anno fa offrivano immagini negative della professione; in generale emergeva un forte stereotipo di infermiere con competenze limitate alle attività alberghiere e che lavorava all'ombra del medico cui apparteneva il sapere clinico.

Poiché le conoscenze sulla professione infermieristica derivano non solo da esperienze vissute in prima persona ma anche da informazioni trasferite da altri soggetti, queste immagini perpetuavano gli stereotipi, modificando e alterando anche le numerose esperienze positive.

I risultati di un'indagine sulla percezione della professione infermieristica condotta quasi venti anni fa su un campione di pazienti presso un'Azienda Ospedaliera del nord Italia delineavano una professione priva di proprie responsabilità e di autonomia.

Qualche anno dopo, nel 2004, i risultati di una survey nazionale registrano un primo cambiamento rispetto al passato. In particolare viene evidenziato che l'infermiere viene considerato come un professionista parzialmente autonomo da quasi la metà del campione intervistato ma solo il 14,6% lo ritiene autonomo. Il rapporto tra medico e infermiere viene ritenuto di tipo collaborativo da circa l'80% degli intervistati e il 62% di questi affida all'infermiere il compito di assistenza nei momenti di maggiore difficoltà.⁹

Più recentemente nel 2012, la Fondazione Censis documenta una situazione nettamente modificata rispetto al passato, nella quale emerge a chiare note una buona immagine degli infermieri attestata dalla maggioranza di pazienti e familiari con cui sono entrati in contatto, soprattutto perché in grado di attivare un ascolto empatico e di garantire un supporto costante. In particolare la valutazione positiva dell'attività svolta dagli infermieri nelle strutture o servizi sanitari si fonda sul giudizio, condiviso trasversalmente al corpo sociale e alle aree geografiche, delle buone capacità tecnico-professionali e anche della buona capacità relazionale, intesa come capacità di entrare in rapporto con i pazienti e di rispondere alle loro esigenze, da quelle prettamente sanitarie a quelle di carattere informativo.

In un momento in cui i media rilanciano sistematicamente episodi sconcertanti di malasanità, nel quotidiano, emerge in positivo la figura dell'infermiere che svolge con competenza e passione il suo lavoro e che, soprattutto, si pone come punto di riferimento per i pazienti.¹⁰

Il rapporto tra paziente e infermiere richiama fortemente il tema dell'umanizzazione delle cure considerato nel Rapporto Pit Salute, presentato da Cittadinanzattiva nel dicembre 2010 i cui dati purtroppo si rivelano preoccupanti.

La mancata umanizzazione viene definita soprattutto come il non fare quel gesto di attenzione che andrebbe fatto.

Tra gli aspetti negativi considerati nel documento il più segnalato è stato l'incuria, intesa come mancanza di attenzione/cura verso le persone assistite. Altrettanto numerose sono state le segnalazioni di comportamenti inadeguati del personale, come poca pazienza e frasi poco garbate. Anche in questa edizione del Rapporto come in quelle passate, questi comportamenti negativi sono largamente appannaggio dei medici piuttosto che degli infermieri. Però mentre la tendenza per i primi è in diminuzione, per gli infermieri appare in aumento.

Nel corso della 23^a edizione di "Un mese di sociale", nell'ambito del quale si è svolto un incontro sul tema Fenomenologia di una crisi antropologica, organizzato dal Censis nel mese di giugno 2011, si è sostenuto che nella nostra società i riferimenti valoriali e gli ideali comuni sono sempre più fragili, parallelamente lo sono la consistenza dei legami e delle relazioni sociali. "In questa indeterminatezza diffusa crescono comportamenti spiegabili come l'effetto di una pervasiva sregolazione delle pulsioni, risultato della perdita di molti dei riferimenti normativi che fanno da guida ai comportamenti. E' il depotenziamento della legge, del padre, del dettato religioso, della coscienza, della stessa autoregolamentazione".

Un ulteriore elemento, probabilmente decisivo nel contributo al deprecabile segnale di deterioramento del rapporto tra paziente e infermiere, è legato alla carenza del personale infermieristico. Sono purtroppo ancora diffuse le situazioni nelle quali organici ridotti al minimo determinano, a loro volta, sovraccarichi di

lavoro e disservizi. E non è difficile intuire che simili situazioni possono determinare “attriti” non solo tra gli operatori sanitari ma anche tra e con i pazienti. Molto spesso, inoltre, queste situazioni sono determinate dalla scelta di conservare modelli organizzativi ormai obsoleti, anziché puntare su soluzioni che valorizzino il ruolo degli infermieri nel sistema. E’indubbio che condizioni di lavoro meno gravose e più gratificanti potrebbero ridurre l’insoddisfazione (e anche l’aggressività) sia degli operatori sia dei pazienti, con un indubitabile recupero di quell’umanizzazione dei rapporti tra paziente e infermiere che altrimenti rischia di entrare in crisi.¹¹

CONCLUSIONI

Il “centro” di tutte le attività dell’ospedale e il suo “fine” deve rimanere sempre la persona che ha bisogno di essere curata, che vive un momento particolarmente difficile e che ha bisogno perciò di particolare attenzione e considerazione da parte dei professionisti sanitari.

Tuttavia, è di importanza decisiva che la tecnica e l’organizzazione e tutte le attività nelle strutture ospedaliere siano pensate a partire dalla centralità della persona assistita e siano orientate, sempre e concretamente, a una accoglienza e assistenza il più possibile efficienti ma insieme anche umane.

In sostanza si vuole porre in rilievo l’esigenza di una crescita anche umana del servizio sanitario non solo perché essa ha valore terapeutico, contribuendo al recupero del benessere dell’assistito, ma anche, e prima di tutto, perché è una esigenza di umanità e di civiltà: il paziente, ricoverandosi in ospedale e svestendosi dei suoi abiti ordinari, non cessa di essere una persona con le sue legittime aspettative e un cittadino con i suoi diritti.¹²

La professione infermieristica, molto più che altre professioni sanitarie, si fonda e si realizza nella relazione, all’interno e attraverso la quale ci si prende cura del paziente.

I valori umani che scaturiscono dall’approccio del “prendersi cura” sono anzitutto i valori dell’impegno, della solidarietà, della sensibilità morale, tutti valori che sembrano invece ricoprire un ruolo marginale nella contemporanea interpretazione, anche etica, delle professioni sanitarie, maggiormente incentrate su un’etica dell’azione rispetto a un’etica della relazione.¹³

Una migliore qualificazione dell’assistenza sanitaria richiede certamente una crescita della professionalità di tutto il personale, e anche i necessari mezzi tecnici e un’adeguata organizzazione. Ma la salvaguardia e la promozione della dimensione umana delle strutture di ricovero è affidata soprattutto al personale infermieristico, che è a contatto diretto con i pazienti giorno e notte.¹⁴

Umanità non significa tralasciare competenza ed efficienza, ma esprimere lo spirito con il quale occorre sentire l’altro, lo spirito con il quale noi professionisti della salute dovremmo sentire l’altro.

*L'assistenza infermieristica
è un evento eterno,
immutabile,
al di sopra del tempo e dello spazio.
Ogni incontro tra un infermiere
ed una persona che ha necessità del suo aiuto
è un fatto misterioso,
carico, unico,
intenso, progettuale,
irripetibile.*

Edoardo Manzoni
Dottore Magistrale in Scienze Infermieristiche
Direttore Generale Istituto Palazzolo di Bergamo

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Sommaruga M. Comunicare con il paziente. Roma: Edizioni Carocci, 2005;11-12
- ² Bernardi A, Furlan M, Pegoraro R. Nursing: una scienza e un'arte. In: Etica delle professioni sanitarie. Padova: Edizioni Piccin, 2009; 204-205
- ³ Bernardi A, Furlan M, Pegoraro R. Nursing: una scienza e un'arte. In: Etica delle professioni sanitarie. Padova: Edizioni Piccin, 2009; 123
- ⁴ Bernardi A, Furlan M, Pegoraro R. Nursing: una scienza e un'arte. In: Etica delle professioni sanitarie. Padova: Edizioni Piccin, 2009; 210-212
- ⁵ Di Giulio P, Saiani L. Efficacia della presa in carico del paziente. In: Comunicare con il paziente. Roma: Edizioni Carocci, 2003; 17-18
- ⁶ Spagnolo AG. Professione infermieristica e valori etici. In: Federazione Nazionale Collegi IPASVI. Commentario al codice deontologico dell'infermiere 2009. Milano: Edizioni McGraw-Hill, 2009; 100-01
- ⁷ Silvestro A. Il nuovo codice deontologico degli infermieri italiani. In: Federazione Nazionale Collegi IPASVI. Commentario al codice deontologico dell'infermiere 2009. Milano: Edizioni McGraw-Hill, 2009; 15-16
- ⁸ Bernardi A, Furlan M, Pegoraro R. Nursing: una scienza e un'arte. In: Etica delle professioni sanitarie. Padova: Edizioni Piccin, 2009; 213
- ⁹ D'Avorgna V, Moncharmont B. L'infermiere nelle serie televisive: mediatizzazione delle pratiche infermieristiche e dell'immagine degli infermieri. Rivista L'Infermiere, 2015; 4; 9-12
- ¹⁰ Casati M, D'Addio L, Dall'Oglio I, Dri P, et al. Utile agli altri e ad alta occupabilità: una professione che attira sempre più i giovani. Rivista L'Infermiere, 2012; 6; 6-15
- ¹¹ Musso M. Focus Infermiere e paziente, un rapporto da "curare". Rivista L'Infermiere, 2011;3; 7-8
- ¹² Bernardi A, Furlan M, Pegoraro R. Nursing: una scienza e un'arte. In: Etica delle professioni sanitarie. Padova: Edizioni Piccin, 2009; 197
- ¹³ Spagnolo AG. Professione infermieristica e valori etici. In: Federazione Nazionale Collegi IPASVI. Commentario al codice deontologico dell'infermiere 2009. Milano: Edizioni McGraw-Hill, 2009;101
- ¹⁴ Bernardi A, Furlan M, Pegoraro R. Nursing: una scienza e un'arte. In: Etica delle professioni sanitarie. Padova: Edizioni Piccin, 2009; 214

5. PROBLEMATICHE TERAPEUTICHE

- 105 ● Gestione del paziente in trattamento con NAO **MICHELE SANTORO**
- 123 ● NAO e doppia antiaggregazione, procedure e chirurgia
PAOLO SILVESTRI
- 135 ● NAO, sicurezza, rischio emorragico e gestione delle complicanze emorragiche **GEROLAMO SIBILIO**
- 150 ● Cuore e FANS **RAFFAELE ROTUNNO**
- 156 ● Nuove prospettive terapeutiche nell'Ipertensione arteriosa polmonare e nell'Ipertensione Polmonare tromboembolica cronica: il ruolo del riociguat
IOLANDA ENEA
- 160 ● Il punto sulla terapia antiaggregante nel post evento
OSVALDO SILVESTRI
- 167 ● Il trattamento della ipercolesterolemia : oltre la statina, il ruolo dell'ezetimibe **DOMENICO MICELI**
- 170 ● Il trattamento della ipercolesterolemia : il ruolo degli inibitori del PCSK9
CARMINE RICCIO
- 176 ● La Ranolazina nella cardiopatia ischemica cronica
FRANCESCO GIORDANO

GESTIONE DEL PAZIENTE IN TERAPIA CON NAO

Michele Santoro

U.O. UTIC-Cardiologia osp. S. Luca Vallo d. L.

Premessa

Apixaban (*Eliquis*), dabigatran (*Pradaxa*) e rivaroxaban (*Xarelto*), prossimamente anche edoxaban (*Lixiana*), sono i nuovi anticoagulanti orali (NAO) approvati dall'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) per la prevenzione di ictus tromboembolismo sistemico in soggetti con fibrillazione atriale (FA) non valvolare e con uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età ≥ 75 anni, diabete mellito, pregresso ictus o attacco ischemico transitorio. Tali farmaci sono altresì autorizzati per la prevenzione di episodi tromboembolici in caso di chirurgia sostitutiva elettiva totale dell'anca o del ginocchio. Di recente è stato autorizzato anche per il trattamento della trombosi venosa profonda (TVP) e la prevenzione della TVP recidivante e dell'embolia polmonare dopo TVP acuta nell'adulto. La prescrizione dei NAO nella chirurgia dell'anca o del ginocchio è riservata all'ambito ospedaliero, mentre il loro impiego per le altre indicazioni avviene in prevalenza sul territorio.

Attualmente, ai fini della fornitura, le specialità medicinali a base di dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono soggette a prescrizione medica limitativa, vendibili al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti quali cardiologo, internista, neurologo, geriatra e di ematologi che facciano parte di centri abilitati di trombosì ed emostasi. La prescrivibilità a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) è possibile solo da parte degli stessi specialisti, operanti in centri preposti indicati dalle Regioni e individuati dalla Direzione Sanitaria delle singole strutture. Tali centri devono compilare la scheda di raccolta dati informatizzata di arruolamento indicante i pazienti eleggibili, il piano terapeutico e la scheda di follow-up, secondo le direttive pubblicate nel sito dell'AIFA.

Al fine di ottimizzare il trattamento sulla base dei principi di appropriatezza prescrittiva e di equità di accesso alle cure, le regioni italiane si sono attivate costituendo tavoli tecnici multidisciplinari, composti da rappresentanze dei vari operatori sanitari con specifiche competenze ed esperienze professionali (per ora) nel campo del trattamento preventivo e terapeutico dell'embolismo cardiovascolare in soggetti con fibrillazione atriale non valvolare. Compito di questi tavoli di lavoro è definire un percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale dei pazienti da trattare con i NAO, che comprenda l'attivazione, il monitoraggio e la gestione della terapia, ma anche il controllo della spesa farmaceutica derivante dall'impiego dei NAO.

Il medico di medicina generale (MMG) è elemento costitutivo e fondamentale di questi tavoli di lavoro. Sebbene la diagnosi della fibrillazione atriale non valvolare, così come la definizione del trattamento anticoagulante, siano attualmente affidati in prima battuta a specialisti della materia, spettano poi in buona parte al MMG la gestione e monitoraggio del paziente a livello territoriale e, probabilmente, lo saranno sempre di più in quanto i NAO necessitano, come vedremo, di minori riferimenti specialistici continuativi rispetto ai farmaci antivitaminati K (AVK), warfarin (*Coumadin*) ed acenocumarolo (*Sintrom*).

Molti sono i compiti che impegnano il medico del territorio nel gestire una terapia anticoagulante, tra cui:

- 1) proposta del MMG allo specialista di iniziare una terapia con NAO o di passare dagli AVK ai NAO;
- 2) informazione ed educazione del paziente, con particolare riguardo alla finalità del trattamento, i vantaggi attesi ed i potenziali rischi, l'importanza dell'assunzione regolare dei farmaci e il controllo dell'aderenza alla terapia; o monitoraggio di possibili interazioni dei NAO con altri farmaci contemporaneamente assunti, compresi i farmaci da banco in particolare, i FANS, l'iperico (erba di S. Giovanni) (interazioni comunque decisamente inferiori rispetto ai vecchi AO);
- 3) periodico controllo della funzionalità epatica e renale, visto che possibili loro variazioni possono riflettersi soprattutto sulla tossicità dei NAO;
- 4) coinvolgimento in caso di sospensioni della terapia in occasione di interventi invasivi maggiori o minori;
- 5) gestione degli inconvenienti che di routine possono presentarsi nel paziente in trattamento con NAO: mancata assunzione di una dose, insorgenza di vomito, diarrea, piccole emorragie, ecc.

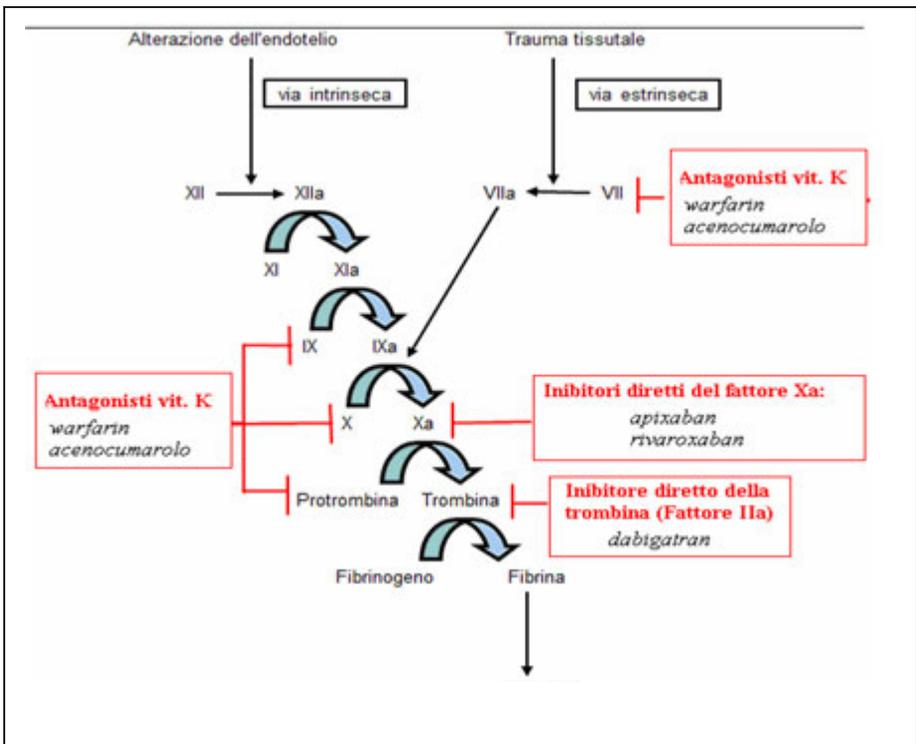


Figura 1 Il processo di coagulazione del sangue

DIFFERENZA FONDAMENTALE DEL MECCANISMO D'AZIONE DEI NAO RISPETTO AGLI AVK

1) Gli AVK sono farmaci ad azione indiretta, che agiscono come anticoagulanti abbassando i livelli funzionali delle proteine pro-coagulanti vitamina K-dipendenti (protrombina e fattori VII, IX e X) e delle proteine anticoagulanti vitamina K-dipendenti (proteine C, S e Z). I NAO sono invece farmaci in grado di bloccare direttamente un singolo fattore della coagulazione.

- 1) Sia gli AVK che i NAO, pur avendo meccanismo anticoagulante diverso, perseguono lo stesso obiettivo terapeutico.
- 2) Da oltre 50 anni, a motivo dell'efficacia provata e consolidata, un buon rapporto efficacia/sicurezza, un effetto facilmente reversibile, scarsi effetti collaterali e costo molto basso, i farmaci AVK, e in particolare il warfarin, hanno visto un impiego nel tempo progressivamente crescente nella prevenzione dell'ictus e delle tromboembolie sistemiche in soggetti con FA. Tuttavia, rispetto agli AVK, i vantaggi dei NAO appaiono consistenti, soprattutto perché, come vedremo, permettono di superare diversi problemi gestionali (monitoraggio, esami laboratorio, ecc.) e clinici (velocità di azione, riduzione di eventi emorragici cerebrali, ecc.) connessi all'uso degli AVK.
- 3) Sono le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche di warfarin e acenocumarolo che ne rendono difficoltoso l'impiego nella pratica clinica. Le principali limitazioni sono rappresentate da: a) mantenimento dell'INR tra 2 e 3, che richiede un regolare monitoraggio della coagulazione; b) stretto indice terapeutico, per cui è essenziale un'attenta gestione e frequente aggiustamento del dosaggio e conoscenza delle possibili numerose interazioni farmacologiche ed alimentari; c) lento inizio d'azione: sono necessari da 3 a 6 giorni per raggiungere i livelli terapeutici; d) emivita particolarmente prolungata e complessità nella sospensione del farmaco prima di un intervento invasivo; e) aumento della sensibilità o della resistenza provocato da polimorfismi genetici; f) variabilità individuale nella risposta.

Nella pratica clinica tali limitazioni si traducono in sottoutilizzo degli AVK, inadeguata anticoagulazione e frequenti interruzioni del trattamento.

Tabella I Principali caratteristiche dei NAO in confronto al warfarin

Proprietà	Warfarin	NAO
Inizio effetto	Lento	Rapido
Posologia	Variabile	Fissa
Effetto dei cibi	Si	No
Interazioni	Molte	Poche
Monitoraggio	Si	No
Conclusione effetto	Lungo	Breve

Tabella II Le principali caratteristiche farmacologiche di rivaroxaban, apixaban, dabigatran confrontate con warfarin

CARATTERISTICHE	WARFARIN	RIVAROXABAN	APIXABAN	DABIGATRAN
Meccanismo d'azione	Riduzione sintesi fattori coag. Vit.Kdip.	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta fattore Xa	Inibizione diretta trombina
Profarmaco	No	No	No	Si
Biodisponibilità	100%	60-80%*	60%	6%
Somministrazione	Una volta/die	Una volta/die	Due volte/die	Due volte/die
Tempo effetto max	4-5 giorni	2-4 ore	1-2 ore	1-3 ore
Emivita	40 ore	7-11 ore	12 ore	15 ore
Clearance renale	Nessuna	33%	25%	80%
Monitoraggio	Si	No	No	No
Interazioni	Molteplici	Cit. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Cit. P 450 3A4 Glicoproteina-P	Glicoproteina-P

*La biodisponibilità del rivaroxaban diminuisce al crescere della dose a causa della scarsa solubilità del farmaco; con una dose singola giornaliera di 20 e 10 mg la biodisponibilità è rispettivamente 60% e 80%.

La probabilità di insorgenza di ictus nella FA varia a seconda della presenza o assenza di altri fattori di rischio. Da ciò deriva che è molto importante che il MMG, a cui spetta in gran parte nel corso del tempo, sappia valutare correttamente il rischio di insorgenza di ictus al basale e nel corso del tempo, particolarmente ai fini di conseguenti segnalazioni allo specialista che imposta la terapia anticoagulante. Numerose sono le scale di stratificazione del rischio tromboembolico descritte in letteratura; la più utile e più utilizzata è la CHA₂DS₂-VASc¹ (v. tabella sottostante), indicata come modello di riferimento delle principali linee guida internazionali sulla FA.

E' altrettanto importante che il MMG conosca il rischio emorragico del paziente con FANV in trattamento antitrombotico. Un evento emorragico è la complicanza più rilevante e temuta di una terapia anticoagulante e può costituire un fattore limitante in un numero considerevole di pazienti che ne hanno necessità. La scala HAS-BLED (v. tabella sottostante) è stata elaborata per valutare, in modo semplice e pratico, il rischio individuale di sanguinamento nel corso di un trattamento antitrombotico, permettendo di individuare eventuali fattori emorragici correggibili² (ad esempio, pressione arteriosa non controllata, impiego concomitante di antiplastrinici o FANS, ecc), appurando nel contempo la qualità dell'anticoagulazione.

Una formale valutazione del rischio di sanguinamento è consigliata a tutti i pazienti con FA, e in quei con HAS-BLED ≥ 3 , sono necessari cautela e un periodico esame, così come è indispensabile, dall'altra parte, fare degli sforzi per correggere i fattori di rischio potenzialmente reversibili per il sanguinamento. HAS-BLED di per sé non deve essere utilizzato per escludere i pazienti dalla terapia anticoagulante, ma consente ai medici di valutare con cognizione il rischio di sanguinamento (piuttosto che basarsi su supposizioni) e, soprattutto, li fa riflettere sui fattori di rischio per correggere il sanguinamento.

Tabella III

Fattori di rischio tromboembolico e punteggio CHA2DS2-VASc		
Lettere (acronimo)	Fattori di rischio tromboembolico	Punteggio
C	Insufficienza cardiaca congestizia con frazione eiezione ventricolo sinistro $\leq 40\%$ - Punteggio \geq II NYHA	1
H	Ipertensione arteriosa sistemica per valori costantemente al di sopra di 140/90 mmHg o per ipertensione trattata	1
A	Età ≥ 75 anni	2
D	Diabete mellito	1
S	Pregresso ictus/TIA/tromboembolismo arterioso	2
V	Patologie vascolari (pregresso infarto miocardico, arteriopatia periferica, placca aortica)	1
A	Età compresa tra 65-74 anni	1
S	Sesso femminile	1
	PUNTEGGIO MASSIMO	9

Con un punteggio uguale a 0 il paziente con FA è considerato a rischio tromboembolico basso; uguale a 1 il rischio è moderato/intermedio; uguale o superiore a 2 il rischio tromboembolico è alto.

Tabella IV

Fattori di rischio emorragico e punteggio HAS-BLED		
Lettere (acronimo)	Fattori di rischio emorragico	Punteggio
H	Iperensione sistolica ≥ 160 mmHg	1
A	Anomala funzionalità epatica e renale, per qualsiasi malattia epatica cronica (es. cirrosi), squilibri biochimici epatici (es. bilirubina $> 2x$ rispetto ai valori normali associata ad AST, ALT e ALP $> 3x$ rispetto ai limiti normali); dialisi cronica, trapianto renale, creatinina sierica ≥ 200 mol/l	1 + 1 1 punto con un solo fattore, 2 punti se presenti entrambi
S	Prepresso ictus	2
B	Sanguinamento con ospedalizzazione o trasfusione e diminuzione di Hb > 2 g/dl	1
L	INR labile con tempo medio trascorso nel range terapeutico $< 60\%$	1
E	Età avanzata (> 65 anni)	1
D	Farmaci e alcool: assunzione di antiaggreganti o FANS e/o abuso di alcool	1 + 1 1 punto con un solo fattore, 2 punti se presenti entrambi

PROBLEMI RELATIVI ALLA SICUREZZA DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI (NAO): reazioni avverse, controindicazioni, interazioni, avvertenze e precauzioni.

E' indubbio che, con l'introduzione nella pratica clinica dei NAO, la sorveglianza dei pazienti in terapia con tali farmaci dovrà essere assicurata da un insieme di attività che obbligheranno ad un approccio interdisciplinare ed alla individuazione di vari livelli decisionali. Probabilmente spetterà al medico di medicina generale (MMG) il coordinamento dell'attività complessiva, in quanto la terapia, in modo un po' diverso da quanto avveniva con il trattamento anticoagulante a base di farmaci antivitamina K, sarà seguita in prevalenza a livello territoriale dal MMG. E' pertanto indispensabile anche una conoscenza profonda ed aggiornata del profilo rischio/beneficio dei NAO da parte di tutti coloro che dovranno interagire con tali farmaci.

- 1) E', innanzitutto, importante che ogni medico coinvolto nella gestione di questi farmaci conosca le probabilità di rischio embolico ed emorragico del paziente prima di iniziare e nel corso del trattamento. Altrettanto importante è che sia opportunamente documentato su reazioni avverse, controindicazioni relative ed assolute, interazioni, avvertenze e precauzioni che possono presentare gli anticoagulanti in generale e i singoli NAO in particolare.
- 2) Le complicanze più rilevanti di ogni terapia anticoagulante sono costituite dagli eventi emorragici, e quello intracranico è il più temibile, in quanto si traduce in un aumento di mortalità e di disabilità particolarmente gravi. Secondo i risultati di due revisioni sistematiche degli studi condotti recentemente pubblicate³⁻⁴, apixaban, dabigatran e rivaroxaban, impiegati nella prevenzione dell'ictus in pazienti con FA, si associano uniformemente, rispetto ai dicumarolici, ad una riduzione del rischio relativo di emorragia intracranica di circa il 50%. Questo dato di riduzione del rischio relativo è stato ampiamente enfatizzato nella stampa medica, ma in realtà può essere fuorviante sul piano clinico.
- 3) In una delle due metanalisi, pubblicata su *JAMA Neurology*³, si è voluto indagare in modo specifico il rischio di emorragia intracranica nei pazienti con FA. Lo studio è stato condotto su un totale di 57.491 soggetti, in cui un NAO, somministrato a 31.830 pazienti, è stato confrontato con warfarin, somministrato a 25.661. Complessivamente, sono state registrate 186 emorragie intracraniche nel gruppo NAO (0,58%) e 317 nel gruppo warfarin (1,24%), con una riduzione statisticamente significativa di circa il 50% del **rischio relativo** a favore dei NAO. Su circa 60.000 pazienti con FA non valvolare, la terapia anticoagulante orale con NAO ha consentito di evitare 131 emorragie intracraniche, con una riduzione del **rischio assoluto** dello 0,66%. Detto in altri termini, un paziente ha una probabilità del 99,4% che non insorga un'emorragia intracranica quando assume un NAO, rispetto ad una probabilità del 98,8% quando è trattato con warfarin⁵. La seconda metanalisi, apparsa su *Lancet*, ha valutato l'insorgenza di ictus, emorragia intracranica, mortalità ed altri outcome in complessivi 71.683 pazienti con FA non valvolare, di cui 42.411 trattati con NAO e 29.272 con warfarin. Per quanto concerne gli eventi emorragici intracranici, è stata osservata un'incidenza dello 0,7% nel pool di pazienti trattati con NAO rispetto all'1,45% dei soggetti trattati con warfarin.

Anche in questa indagine è dunque dimostrato un dimezzamento del rischio relativo di emorragia intracranica a favore dei NAO, mentre la riduzione del rischio assoluto è molto piccola (0,75%) e la probabilità che non insorga un'emorragia intracranica è del 99,3% in caso di terapia con NAO e del 98,6% con warfarin⁵.

4) Negli studi clinici e nell'esperienza post-marketing è dimostrato che gli eventi di sanguinamento, inclusi i maggiori ed anche fatali, non sono limitati al solo uso degli antivitamina K (warfarin, acenocumarolo) o delle eparine, ma sono rischi significativi anche per i NAO. Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di dabigatran, rivaroxaban e apixaban sono riportate come comuni, vale a dire in una percentuale che va da 1 a 10 pazienti su 100 trattati, le emorragie che possono manifestarsi a livello gastrointestinale, oculare, gengivale, nasale, urogenitale, cutaneo e sottocutaneo (ecchimosi, ematomi). Nella metanalisi del Lancet in precedenza citata⁴, il sanguinamento gastrointestinale è risultato complessivamente maggiore di circa il 25% nel gruppo di soggetti trattati con NAO (2,6%) rispetto a quelli trattati con warfarin (2%) (RR1,25; IC 95%: 1,01-1,55; P = 0,043), con un'incidenza di eventi emorragici simile per i tre anticoagulanti. Anche in questo caso, il maggiore sanguinamento gastrico del 25% con i NAO rispetto a warfarin si riferisce ad un aumento del rischio relativo, risultando decisamente molto più basso (0,6%) l'incremento del rischio assoluto, con una probabilità che non insorga un'emorragia gastrointestinale rispettivamente del 97,4% in caso di terapia con NAO e del 98% con warfarin.

5) Sebbene esistano alcune differenze nelle controindicazioni tra apixaban, dabigatran e rivaroxaban, quelle di seguito riportate sono comuni ai tre NAO⁶:

- Sanguinamento attivo clinicamente significativo.

- Lesioni o condizioni che comportano un rischio elevato di sanguinamento maggiore:

- ulcera gastrointestinale in corso o recente;
 - presenza di neoplasia maligna ad alto rischio di sanguinamento;
 - lesione cerebrale o spinale recente;
 - intervento chirurgico cerebrale, spinale o oftalmico recente;
 - recente emorragia intracranica;
 - varici esofagee accertate o sospette;
 - malformazione arterovenosa;
 - aneurismi vascolari o anomalie vascolari maggiori intraspinali o intracerebrali.
- Trattamento concomitante con ogni altro anticoagulante come eparina non frazionata (ENF), eparine a basso peso molecolare (enoxaparina, dalteparina, ecc.), derivati dell'eparina (fondaparinux, ecc.), anticoagulanti orali (warfarin, acenocumarolo), fatta eccezione per un eventuale cambio di terapia da o verso il farmaco o quando l'ENF è somministrata alle dosi necessarie per mantenere pervio un catetere centrale venoso o arterioso. Altre controindicazioni assolute all'uso dei NAO sono rappresentate da⁷⁻⁸:
- Diatesi emorragica congenita nota.
 - Gravidanza.
 - Malattia epatica associata a coagulopatia ed a rischio di sanguinamento clinicamente rilevante.
 - Grave compromissione renale (CICr < 30ml/min) (solo per dabigatran).

- Protesi valvolari cardiache che richiedano trattamento anticoagulante.
- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti della forma farmaceutica.

Inoltre, condizioni che possono aumentare il rischio si eventi emorragici sono⁹:

- La demenza o un deterioramento cognitivo marcato associati a una cattiva compliance

terapeutica o ad impossibilità di giovare di un caregiver.

- L'abuso cronico di alcool - soprattutto se associato a forti ubriacature.

- Una storia recente di cadute ricorrenti in pazienti ad alto rischio di sanguinamento.

A più alto rischio di sanguinamento è considerato un individuo se presenta tre o più fattori di rischio di seguito riportati:

- età > 65 anni;

- precedente storia di sanguinamento o predisposizione al sanguinamento (ad esempio diverticolite);

- ipertensione non controllata;

- insufficienza renale grave (ClCr<30ml/min o soggetto in dialisi);

- insufficienza epatica acuta (es. bilirubina> 2xULN + test di funzionalità epatica >3x ULN), malattie croniche del fegato (es.cirrosi);

- conta piastrinica bassa <80 x 10⁹/l o trombocitopenia o anemia da causa non diagnosticata;

- trattamento contemporaneo con farmaci associati ad un aumentato rischio di sanguinamento, quali SSRI, steroidi per via orale, FANS, metotrexato o altri agenti immuno-soppressori.

Per ridurre al minimo il rischio di sanguinamento è importante⁶:

- prestare attenzione alla posologia raccomandata e alle avvertenze speciali e

precauzioni d'impiego effettuando anche un'attenta valutazione del rapporto

rischio-beneficio in pazienti con lesioni, condizioni, procedure e/o in caso di terapie concomitanti (antiaggreganti, FANS) che aumentano il rischio di sanguinamento maggiore;

- nel corso del periodo di trattamento, garantire una attenta sorveglianza clinica dei segni e sintomi di sanguinamento, soprattutto in pazienti a più alto rischio emorragico;

- monitorare la funzionalità renale, in quanto una sua compromissione può costituire una controindicazione all'uso o un motivo per non usare questi medicinali o ridurre la dose (per tale problema, occorre fare riferimento alle schede tecniche dei tre NAO⁷⁻⁸ in quanto presentano differenti raccomandazioni).

Attualmente non esistono antidoti specifici per i NAO. Le schede tecniche di ciascun prodotto includono indicazioni per la gestione di eventuali complicanze emorragiche o sovradosaggi di tali farmaci.

I NAO non sono nefrotossici, mancano cioè di un'azione lesiva diretta nei confronti del rene. Occorre tuttavia tenere presente che circa l'80% di dabigatran, un terzo di rivaroxaban e il 25% di apixaban (Edoxaban 50%) sono escreti immoificati con le urine, per cui è essenziale valutare la funzionalità renale misurando la clearance della creatinina prima di iniziare il trattamento o la creatinina sierica con la formula di Cockcroft-Gault. La posologia va poi regolata secondo le raccomandazioni riportate

nelle schede tecniche dei tre NAO e riassunte sottostante. La funzione renale va in seguito monitorata periodicamente.

Tabella V Posologia dei NAO in caso di insufficienza renale⁷⁻⁸

	Escrezione renale (%)	ClCr < 15 ml/m ³	ClCr 15-29ml/m ³	ClCr 30-49 ml/m ³	ClCr 50-80 ml/m ³
Apixaban*	25%	controindicato	5mg/12 ore*	5mg/12 ore*	5mg/12 ore
Dabigatran [^]	80%	controindicato	controindicato	150mg/12 ore [^]	150mg/12 ore
Rivaroxaban ^o	33%	controindicato	15mg/die	15mg/die	20mg/die

**La dose raccomandata di apixaban è 2,5 mg due volte al giorno in soggetti con FA non valvolare ed almeno due delle seguenti caratteristiche: creatinina sierica $\geq 1,5$ mg/dl, età ≥ 80 anni, peso corporeo ≤ 60 kg.*

[^]Nei soggetti con problemi renali è richiesta una stretta sorveglianza clinica. La funzionalità renale va valutata prima di iniziare il trattamento e successivamente almeno una volta all'anno, e più di frequente in determinate condizioni in cui la funzione renale può ridursi o deteriorarsi (ad esempio, disidratazione, ipovolemia, co-somministrazione di medicinali che agiscono sul rene, ecc)

e nei soggetti al di sopra dei 75 anni. In caso di insorgenza di insufficienza renale acuta il dabigatran deve essere interrotto.

Da ricordare anche che, in soggetti ad alto rischio di sanguinamento, va presa in considerazione una riduzione della dose a 220 mg/die⁷.

^oIn presenza di riduzione della funzionalità renale aumenta l'esposizione al farmaco, il che può tradursi in un maggiore rischio di eventi emorragici, e pertanto il farmaco va usato con cautela riducendo la dose.

Possono insorgere eventi avversi a livello epatico in corso di terapia con NAO

Ximelagatran, inibitore della trombina e primo NAO disponibile già nel 2005 in una decina di paesi europei (non in Italia), è stato poco tempo dopo la commercializzazione ritirato a motivo della sua elevata tossicità epatica.

Tale evento sollevò notevoli preoccupazioni circa la tossicità dei nuovi anticoagulanti a livello epatico, che però non è stata riscontrata con dabigatran, rivaroxaban e apixaban, indicando che l'epatossicità del primo NAO non costituiva un effetto di classe. Una revisione sistematica recente di dati aggregati, derivati da ampi studi clinici, ha evidenziato che i NAO non determinano un aumentato rischio di danno epatico. Va tuttavia ricordato che i NAO sono stati esclusi dagli studi clinici registrativi in caso di condizioni cliniche associate a coagulopatie ed a rischio clinicamente significativo di sanguinamento.

**Tabella VI Posologia e modalità di impiego dei NAO
in caso di insufficienza epatica**

	Child Pugh C	Child Pugh B	Child Pugh A	Note
Apixaban	Controindicato	5 mg/12 ore	5 mg/12 ore	Usare con cautela in caso di enzimi epatici elevati (ALT/AST >2xULN) o bilirubina totale ≥1,5xULN (pazienti esclusi dagli studi clinici). Controindicato in caso di malattia epatica associata a coagulopatia e rischio significativo di sanguinamento ⁶
Dabigatran	Controindicazione specifica non presente in RCP*	---	---	Controindicato in caso di compromissione epatica o di malattia epatica che possano avere un qualsiasi impatto sulla sopravvivenza ⁶
Rivaroxaban	Controindicato	Controindicato	20 mg/die	Controindicato in caso di malattia epatica associata a coagulopatia e rischio significativo di sanguinamento, compresi i pazienti cirrotici con Child Pugh B e C ⁷

* Nel RCP di Pradaxa non è presente alcuna raccomandazione all'aggiustamento posologico di dabigatran in pazienti con compromissione epatica. Non si dispone ad oggi di dati clinici relativi all'impiego del farmaco nella epatopatia Child Pugh C e, di conseguenza, la valutazione clinica al momento della scelta terapeutica, nonché l'adeguato follow-up, rappresentano gli unici parametri decisionali in tal senso. L'impiego non è raccomandato in caso di enzimi epatici elevati (ALT/AST >2xULN) (pazienti esclusi dagli studi clinici) (Comunicazioni della Ditta produttrice di Pradaxa).

. Tra esse, le patologie epatiche in fase attiva (epatite, cirrosi) o incremento delle transaminasi di almeno il doppio rispetto ai valori di riferimento. Va infine sottolineato che, mentre dabigatran non è sostanzialmente soggetto a metabolismo epatico, lo sono invece apixaban e rivaroxaban, per cui variano tra i NAO le modifiche posologiche, le controindicazioni e le precauzioni da assumere in caso di modifiche della funzionalità del fegato (V. tabella). Altri eventi indesiderati, diversi da quelli emorragici, sono:

Dabigatran: nausea, dispepsia, diarrea, dolore addominale, anemia; *meno comuni*, disturbi epatobiliari, vomito, disfagia, ulcera gastrointestinale, reflusso gastroesofageo, trombocitopenia.

Rivaroxaban: nausea; *meno comuni* stipsi, diarrea, dispepsia, secchezza della bocca, vomito, ipotensione, edema periferico, tachicardia, trombocitopenia, sincope, vertigini, cefalea, dolore alle estremità, prurito, eruzione cutanea, ittero.

Apixaban: nausea, lividi, anemia; *meno comuni* ipotensione, trombocitopenia, rash. Quando si intende prescrivere una terapia anticoagulante, le considerazioni più rilevanti riguardano l'età del paziente, la funzione renale (attenzione secompromessa), il peso corporeo (attenzione se basso), la presenza di co-morbidità e la necessità di terapie concomitanti. Riguardo a questa ultima eventualità, anche se l'interazione con altri farmaci co-somministrati è, nel complesso, descritta come inferiore a quella dei dicumarolici, anche i NAO tuttavia possono andare incontro a questo effetto e quindi a un'instabilità (aumento o diminuzione) dell'effetto anticoagulante. Ne consegue che si rende necessario conoscere le possibili interazioni di questi prodotti con altri farmaci che il paziente fibrillante deve assumere.

VIVERE CON UN NUOVO ANTICOAGULANTE ORALE (NAO)

Deve prendere con regolarità e rigosità, esattamente secondo le istruzioni del medico. Per avere una protezione adeguata contro la formazione di coaguli di sangue, non si deve dimenticare nessuna dose. Se nascono dei dubbi, è opportuno consultare sempre il medico.

Se il medico prescrive:

_ Xarelto, una volta al giorno¹⁰: si deve prendere una compressa di questo medicinale alla stessa ora di ogni giorno, alla mattina oppure alla sera, a seconda sia più facile ricordare l'ora. Deve essere assunta con il cibo.

Se il medico prescrive:

_ Pradaxa, due volte al giorno⁷ si deve prendere una capsula di questo medicinale al mattino e una capsula alla sera, lasciando che tra le due assunzioni trascorra un intervallo di 12 ore (ad esempio, alla 7 del mattino e alle 7 della sera). La capsula deve essere inghiottita intera, con o senza cibo, con un bicchiere d'acqua, senza rompere, masticare o rimuovere i granuli dalla capsula.

Se il medico prescrive:

Tabella VII Interazioni farmacologiche dei NAO

Farmaco	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Atorvastatina	possibile	possibile	non studiata
Digossina	possibile	possibile	possibile
Verapamil	possibile con riduzione della dose a 110 mg e assunzione simultanea	possibile con cautela	non studiata
Diltiazem	possibile	possibile con cautela	possibile con cautela
Chinidina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Amiodarone	possibile con cautela	possibile	non studiata
Dronedarone	no	no	non studiata
Itraconazolo	no	no	no
Fluconazolo	non studiata	possibile con cautela	non studiata
Ciclosporina	no	possibile con cautela	non studiata
Tacrolimus	no	possibile con cautela	non studiata
Claritromicina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Eritromicina	possibile con cautela	possibile con cautela	non studiata
Rifampicina, erba di san Giovanni, carbamazepina, fenitoina, fenobarbital	no	possibile con cautela	no
Inibitori proteasi HIV	no	no	no
Gastroprotettori (IPP e antiH2)	possibile	possibile	non studiata

LEGENDA

Possibile: associazione possibile per interazione farmacologica assente o non rilevante dal punto di vista clinico.

Possibile con cautela: associazione possibile ma che potrebbe richiedere riduzione della posologia del farmaco anticoagulante (dabigatran da 150 a 110 ogni 12 ore; rivaroxaban da 20 a 15 mg ogni 24; apixaban da 5 mg a 2,5 mg ogni 12 ore) soprattutto in presenza di:

- età avanzata (≥ 75 anni),
- peso corporeo ridotto (≤ 60 kg)
- ridotta funzionalità renale
- altre situazioni di aumentato rischio emorragico (ad es.: utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici, antinfiammatori non steroidei, terapia steroidea; sanguinamento gastrointestinale; chirurgia recente su organi critici come occhio ed encefalo; trombocitopenia; HAS-BLED ≥ 3).

Possibile con riduzione di dosaggio: associazione possibile con **necessaria** riduzione di dosaggio e modalità di assunzione come indicato.

No: associazione controindicata.

Non studiata: non adeguatamente studiata alla data del 10 ottobre 2013.

_ Eliquis, due volte al giorno⁸: si deve prendere una compressa di questo medicinale al mattino e una compressa alla sera, lasciando che tra le due assunzioni trascorra un intervallo di 12 ore (ad esempio, alla 7 del mattino e alle 7 della sera). La compressa può essere assunta con o senza cibo.

Le capsule di Pradaxa devono essere conservate nella confezione originale (blister), per proteggerle dall'umidità. Non trasferire le capsule in scatolette porta medicinali. Xarelto ed Eliquis non richiedono alcuna condizione particolare di conservazione.

Note importanti - Per i pazienti con problemi di memoria è bene che un familiare o altra persona capace si prendano la responsabilità di somministrare la terapia. È importante che il tempo di assunzione del medicinale diventi un'abitudine. Per i pazienti con problemi di memoria è bene che un familiare o altra persona capace si prendano la responsabilità di somministrare la terapia. È importante che il tempo di assunzione del medicinale diventi un'abitudine.

Tutti i NAO presentano una emivita relativamente breve e sono pertanto soggetti ad un declino consistente dell'effetto terapeutico (anticoagulante) nell'arco di 12 ore (**Pradaxa, Eliquis**) o 24 ore (**Xarelto**). Se da un lato ciò rappresenta un potenziale beneficio in caso di necessità di intervento invasivo o di stato emorragico, dall'altro, in caso di scarsa aderenza/persistenza alla terapia, può aumentare il rischio di ictus o di embolia sistemica. Per tale motivo, il medico è tenuto a spiegare al paziente quali misure adottare per ottenere una sua collaborativa aderenza al trattamento, ricordando che il medicinale funziona solo se viene assunto ogni giorno e nel dosaggio prescritto. L'insistenza su questo aspetto della terapia anticoagulante va esercitata nel corso della prima visita, così come in tutti gli accessi successivi. Anche il farmacista (Ospedale o Distretto) che distribuisce il farmaco può esercitare un ruolo importante su questo aspetto del trattamento con NAO.

Riguardo la possibile mancata assunzione di una dose, le indicazioni formulate nel documento *“European Heart Rhythm Association. Guida pratica all'impiego dei NAO nei soggetti con FA non valvolare”* sono le seguenti (per Eliquis e Xarelto, le indicazioni sono diverse rispetto ai relativi RCP):

-Se il medicinale prescritto è: **Pradaxa** oppure **Eliquis** una dose ogni 12 ore, si può assumere la dose dimenticata fino a **6 ore prima della dose successiva**; se questo non è più possibile, si deve tralasciare la dose omessa riprendendo quella successiva all'ora prefissata.

- Se il medicinale prescritto è: **Xarelto** una dose al giorno, si può prendere la dose dimenticata fino a **12 ore prima della dose successiva**; se questo non è più possibile, si deve tralasciare la dose omessa e riprendere quella successiva all'ora prefissata.

In ogni caso non si deve mai assumere una dose doppia nello stesso tempo per compensare la dose dimenticata, così come si non deve recuperare il giorno dopo la dose dimenticata il giorno prima.

A volte può capitare che il paziente sia incerto sul fatto di aver preso o no una dose del medicinale. Il comportamento da seguire potrebbe essere il seguente:

- Se il medicinale prescritto è: Pradaxa oppure Eliquis, una dose ogni 12 ore, si potrebbe consigliare di non prendere un'altra capsula o compressa, ma solo di continuare con il regime previsto, cioè ripartendo con la dose successiva rispettando l'intervallo di 12 ore.

- Se il medicinale prescritto è: Xarelto una dose al giorno, si potrebbe consigliare di prendere un'altra compressa e poi continuare con il dosaggio previsto.

E' necessario informare il medico che si stanno assumendo altri prodotti: farmaci di prescrizione o di non prescrizione, prodotti a base di erbe, integratori acquistati in farmacia, al supermercato o in negozi di alimenti biologici. Per ridurre al minimo il rischio di interazioni di altri prodotti con l'anticoagulante orale, bisogna che colui che prescrive la terapia anticoagulante sappia quali sono i farmaci regolarmente assunti prima della prescrizione del NAO. Dopo la prescrizione, prima che il MMG o altri specialisti possano prescrivere nuovi farmaci per altre patologie, bisogna informarli che si è in trattamento anticoagulante orale. Tali precauzioni sono necessarie per evitare possibili interazioni farmaco-farmaco, che potrebbero aumentare o ridurre l'effetto anticoagulante.

Non esiste una dieta specifica per i pazienti in terapia con i nuovi anticoagulanti orali. L'ideale è un regime alimentare equilibrato mantenendo costante l'apporto di frutta e vegetali. Fare attenzione in particolare alla giusta idratazione specie negli anziani, nei periodi più caldi, per evitare di affaticare il rene. Inoltre, il rischio di sanguinamento aumenta in caso di disidratazione (che può risultare quale conseguenza di vomito, diarrea, febbre, forte calore, ecc). Pradaxa può causare disturbi dello stomaco: se si dovessero manifestare bruciori o dolori informare subito il MMG. L'alcol può interagire con i NAO ed avere un effetto sul sanguinamento. Evitare bevute abbondanti mentre si è in terapia con gli anticoagulanti. Piccole quantità di vino (1-2 bicchieri da tavola al giorno) non dovrebbero causare problemi. Come avviene nel trattamento con i farmaci antivitaminati K (Coumadin, Sintrom), i pazienti sottoposti a NAO (Xarelto, Pradaxa, Elikvis) sono invitati a fornire con regolarità informazioni dettagliate in merito all'andamento della terapia anticoagulante a quanti sono coinvolti nella gestione (prescrittori, MMG). Va ricordato che l'impiego di tali prodotti, non esistendo più la necessità della valutazione periodica dell'INR, fa mancare un riferimento clinico particolarmente importante.

Per tale motivo, al fine di meglio gestire il follow-up dei pazienti che assumono i NAO, viene suggerita l'adozione di una scheda per il paziente che contenga informazioni e raccomandazioni sul farmaco e la programmazione di periodiche visite di controllo. Quella di seguito riportata è ripresa (con modifiche) da quella elaborata dalla Società Europea di Cardiologia. Oltre a contenere nome e indirizzo del paziente, il NAO prescritto, l'indicazione e le modalità di assunzione, la scheda prevede il monitoraggio raccomandato del paziente nel tempo, gli interventi clinici e laboratoristici del programma di follow-up, importanti istruzioni per il paziente per un corretto impiego del farmaco, informazioni su come comportarsi in caso di ricovero in ospedale o di interventi invasivi, ecc. Si ritiene che sia un dovere che ogni paziente trattato con Pradaxa, Xarelto, Elikvis possieda un documento identificativo, che consenta in ogni situazione, ma specialmente in caso di emergenza, di avere un quadro rapido e completo della condizione clinica del paziente.

Tabella VIII Cosa fare in caso di ...¹¹

FERITE: Le piccole ferite superficiali non rappresentano un grave problema, infatti l'emorragia potrà essere arrestata esercitando una pressione sulla ferita per qualche minuto.

SANGUE DALLE GENGIVE: E' un'evenienza abbastanza frequente, ma quasi mai pericolosa. Si verifica abitualmente durante la pulizia dei denti, oppure al risveglio, come una chiazza di sangue sul cuscino, senza cause apparenti. L'emorragia delle gengive è frequentemente dovuta ad una patologia dei denti o infiammazione delle gengive. Qualora le gengivorragie dovessero essere frequenti è indicata una rivalutazione del trattamento.

SANGUE DAL NASO (epistassi): La perdita di sangue dal naso è un'evenienza che può manifestarsi, ma quasi mai è pericolosa. Le cause principali possono essere: a) raffreddore (rinite acuta); b) ipertensione arteriosa.

Se dovesse presentarsi, la prima cosa da fare è di mettersi in posizione seduta con il capo leggermente piegato in avanti e comprimere esternamente la narice del naso in modo continuo per almeno 5 minuti. Se tale manovra non avesse successo, sarà utile ricorrere ad un tamponamento nasale presso strutture di pronto intervento (Pronto Soccorso). Cercare di non ingerire il sangue che eventualmente cola in bocca dal retro del naso (epistassi posteriore). Se le epistassi si ripetono o sono molto abbondanti è utile procedere a una rivalutazione del trattamento.

URINE ROSSE (Ematuria): La presenza di sangue nell'urina può essere determinata da una infezione della vescica (cistite) oppure da altre cause che andranno valutate in accordo con il MMG e lo specialista. Se si verificasse la presenza di sangue nelle urine, quindi, è indispensabile informare tempestivamente il proprio medico per poter individuare rapidamente la causa di tale manifestazione. Se l'ematuria è molto abbondante o recidivante il trattamento anticoagulante andrà rivalutato.

FECI NERE O SANGUE ROSSO VIVO NELLE FECI: Una tale complicanza si può verificare durante il trattamento con anticoagulanti orali e non deve essere assolutamente sottovalutata perché, nella maggioranza dei casi, è determinata dalla presenza di un'alterazione del tratto gastro-enterico (ulcera gastrica, polipo intestinale, emorroidi). A volte il sanguinamento gastrico può anche presentarsi come vomito di color caffè. Se si verificasse una simile evenienza, quindi, è indispensabile informare tempestivamente (subito) il proprio medico per poter individuare rapidamente la causa di tale manifestazione. In caso le feci si presentino liquide e/o la pressione arteriosa sia bassa o vi siano sintomi gravi quali svenimenti o sudorazioni o eccessiva tachicardia, è consigliabile chiamare subito il 118 o accedere subito al PS più vicino.

VOMITO CON SANGUE (ematemesi): Il sangue nel vomito può essere nero o rosso. Se le quantità sono molto scarse può trattarsi di piccole emorragie gastriche o sangue ingerito dal naso. In questi casi sentire subito il medico curante. Se invece le quantità è maggiore o sono presenti segni di allarme (pressione bassa, svenimento, polso accelerato, sudorazioni) è indispensabile chiamare subito il 118 o recarsi al PS.

MACCHIE SCURE SULLA PELLE: Esse compaiono in seguito a traumi, anche lievi, in qualsiasi parte del corpo, ma a volte possono anche manifestarsi spontaneamente, senza alcuna causa apparente, precedute o no da una sensazione di bruciore. In questi casi è necessario contattare il proprio medico per valutare il da farsi.

ARROSSAMENTO DEGLI OCCHI (Emorragie congiuntivali): Compaiono in seguito a infiammazione delle congiuntive, ma a volte possono anche manifestarsi spontaneamente, senza alcuna causa apparente, precedute o no da una sensazione di bruciore. In questi casi è necessario contattare il proprio medico per valutare il da farsi.

TRAUMI: In corso di terapia con anticoagulanti orali i traumi possono causare un aumento della emorragia nella sede traumatizzata. In tale evenienza sarà opportuno, se non esistono ferite sanguinanti, applicare un impacco con ghiaccio e prendere contatto rapidamente con il MMG. Se il trauma occorso ha comportato un danno alla testa o alla colonna vertebrale è indispensabile informare subito il MMG per valutare la necessità di rivolgersi al più vicino punto di Pronto Soccorso per eseguire esami approfonditi.

INEZIONI INTRAMUSCOLARI: L'iniezione intramuscolare provoca un trauma che, pur di piccole dimensioni, può determinare ematomi nella zona interessata (che a volte si possono complicare in ascessi). La terapia intramuscolare deve essere limitata ai casi strettamente necessari (quando il farmaco può essere somministrato solo con questa modalità) e bisogna avere l'avvertenza di utilizzare un ago piccolo e di applicare dopo l'iniezione una pressione sul punto di iniezione ed impacco con ghiaccio per 5-10 minuti.

VARIAZIONE DELLO STATO DI SALUTE: Qualsiasi inconveniente o variazione dello stato di salute vanno segnalati tempestivamente al MMG o allo specialista che ha prescritto il farmaco. In alcune condizioni morbose si rende necessaria la verifica della funzione renale per evitare accumuli pericolosi del farmaco, specialmente in caso di febbre, diarrea, periodi anche brevi di digiuno per vomito o inappetenza, qualora sia necessario assumere antibiotici o antipiretici. I pazienti più anziani sono i più esposti a tali problematiche e devono stare più attenti a queste situazioni.

Tabella IX CARD PER IL PAZIENTE CON FIBRILLAZIONE ATRIALE IN TRATTAMENTO CON UN NUOVO ANTICOAGULANTE ORALE

Nome e cognome Data nascita Gruppo sangue	
Indirizzo Telefono	
Medicinale prescritto Dose Tempo assunzione Con o senza cibo	
Data inizio trattamento	
Centro prescrittore Medico prescrittore Nome e telefono	
Medico curante domicilio Nome Telefono	
Importanti istruzioni per il paziente	
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prenda il farmaco tutti i giorni esattamente come prescritto. Niente terapia, niente protezione! ➤ Non sospenda mai di prendere il farmaco senza aver prima consultato il suo medico curante. ➤ Non assuma mai un altro farmaco senza prima avere consultato il proprio medico, neppure un antidolorifico acquistabile anche senza prescrizione. ➤ Mostri questa scheda al dentista, al chirurgo o a qualsiasi altro medico prima di ogni intervento o prescrizione. ➤ Se viene ricoverato in ospedale o al Pronto Soccorso mostri immediatamente questa scheda. 	
Terapie concomitanti	
Medicinale: _____	dose: _____
Medicinale: _____	dose: _____
Medicinale: _____	dose: _____
FOLLOW-UP RACCOMANDATO	
<p>Visite di controllo programmate _____</p> <p>Ad ogni visita verificare:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Aderenza alla terapia (il paziente dovrebbe portare il medicinale rimanente) ➤ Eventi tromboembolici? ➤ Eventi emorragici? ➤ Altri eventi collaterali? <p>Altri eventuali farmaci assunti, compresi prodotti da banco?</p> <p>Analisi del sangue:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Non richiesto monitoraggio livelli di anticoagulazione ○ Annualmente: Hb, funzionalità renale ed epatica ○ Se CICr 30-60 ml/min, età >75 anni, soggetto fragile: funzionalità renale ogni 6 mesi ○ Se CICr 15-30 ml/min: funzionalità renale ogni 3 mesi <p>Se insorge una condizione che può avere un impatto su stato di salute: funzionalità renale e/o epatica</p>	

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Lip GYH et al. Improving stroke risk stratification in atrial fibrillation. *Am J Med* 2010; 123: 484-88
2. Pisters R et al. A novel user-friendly score (HASBLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest*. 2010; 138: 1093–1100
3. Chatterjee S et al. New oral anticoagulants and the risk of intracranial hemorrhage: Traditional and Bayesian metaanalysis and mixed treatment comparison of randomized trials of new oral anticoagulants in atrial fibrillation. *JAMA Neurol.* 2013; 70:1486-1490
4. Ruff CT et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet.* 2013; 383: 955-962
5. Mandrola J. Novel oral anticoagulants vs warfarin: The truth is relative. *Medscape* December 18, 2013. In <http://www.medscape.com/viewarticle/818013>. Accesso Aprile 2014
6. Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) - Importante informativa sui fattori di rischio di sanguinamento dei nuovi anticoagulanti orali. Settembre 2013. In http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/nii_aifa_implementation_IT.pdf. Accesso Aprile 2014
7. Summary of Product Characteristics. Pradaxa. EMC. Last updated 28/1/2014. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24839/SPC/Pradaxa+150+mg+hard+capsules/> Accesso Aprile 2014
8. Summary of Product Characteristics. Eliquis. EMC. Last updated. 01.10.2013. In <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/24988/SPC/Eliquis+2.5+mg+film-coated+tablets/> Accesso Aprile 2014
9. Atrial Fibrillation Association - Contraindications to the initiation of oral anticoagulants & anti-platelet agents in patients with atrial fibrillation in primary care – 2011. In <http://www.atrialfibrillation.org.uk/files/file/Clinicians%20Are%20a%20CI%20Oral%20Anticoagulant%20%20Antiplatelets%20final%20version.pdf>. Accesso Aprile 2014
10. Summary of Product Characteristics. Xarelto. EMC. Last updated 6.1.2014. In <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25586/SPC/Xarelto+20mg+film-coated+tablets/> Accesso Aprile 2014
11. Servizio Sanitario Regionale Emilia-Romagna - Azienda Ospedaliera Università di Parma e Azienda USL di Parma La terapia con i nuovi anticoagulanti orali - Guida pratica per il paziente. Gennaio 2014. In [http://www.fcsa.it/sito2008/bacheca/All%205%20Guida%20NAO%20Paziente\(5\).pdf](http://www.fcsa.it/sito2008/bacheca/All%205%20Guida%20NAO%20Paziente(5).pdf)

NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI E DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE PIASTINICA: PROCEDURE E CHIRURGIA

Paolo Silvestri.

Cardiologia Interventistica ed UTIC - AO Rummo – Benevento

Introduzione

Gli eventi emorragici in pazienti con terapia anticoagulante è, fortunatamente, un evento raro. Tuttavia, quando avviene, è più drammatico rispetto ai pazienti senza terapia anticoagulante. Nello studio ISCOAT del 1996, che ha coinvolto 34 centri italiani, gli eventi emorragici in pazienti che assumevano inibitori della vitamina K (TAO) erano circa 8% (pazienti/anno): la maggior parte (6%) erano sanguinamenti minori, ma il restante erano emorragie intracraniche e maggiori. Di questi pazienti il 20% aveva INR inferiore a 2.0 e solo il 5% presentava INR tra 2 e 3. I nuovi anticoagulanti orali (NAO), negli studi in fase 3 prima e in “real life” poi, sia per la prevenzione dell’ictus nella fibrillazione atriale che nel tromboembolismo venoso, hanno dimostrato una netta riduzione delle emorragie minori e maggiori. Infatti, solo nei centri in cui il Warfarin viene gestito ‘male’ (TTR < 66%) le emorragie maggiori sono meno frequenti con i NOA di quanto lo sono con il Warfarin. Una emorragia fatale è una emorragia sintomatica in area critica o organo (cranio, midollo spinale, pericardio, muscoli e/o emorragia con diminuzione di emoglobina di 2 gr/dl o che richiede almeno due unità di sangue intero/globuli rossi concentrati. In genere le complicanze emorragiche sono maggiormente espresse in sottogruppi di pazienti con caratteristiche peculiari e il punteggio HAS-BLED consente di valutare il rischio di sanguinamento per pazienti in trattamento anticoagulante orale. La coesistenza di una terapia antiaggregante piastrinica ed anticoagulante orale peggiora, ovviamente, il rischio di sanguinamento. Esistono, inoltre, fattori che possono aumentare il rischio di sanguinamento come esposto nella tabella I.

Terapia anticoagulante e chirurgia non cardiaca

La terapia anticoagulante è associata ad un aumentato rischio di sanguinamento durante la chirurgia non cardiaca. In alcuni pazienti il rischio è compensato dal beneficio della terapia e questa dovrebbe essere mantenuta o modificata, mentre nei pazienti a basso rischio di trombosi la terapia anticoagulante deve essere interrotta per ridurre al minimo le complicanze emorragiche.

Antagonisti della vitamina K

I pazienti trattati con la terapia anticoagulante orale con antagonisti della vitamina K (TAO) sono soggetti a un aumento del rischio di sanguinamento peri- e post-procedurale. Se il rapporto internazionale normalizzato (INR) è ≤ 1.5 , la chirurgia può essere eseguita in modo sicuro.

Tabella I

<p>Fattori che aumentano i livelli plasmatici di NAO</p>	<p><i>Maggiori:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Insufficienza renale moderata (CrCl 30–50 mL/min) • Co-trattamento con inibitori della P-glicoproteina <p><i>Minori:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Età ≥ 75 anni • Basso peso corporeo (<50kg)
<p>Interazioni farmacodinamiche</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Aspirina • FANS • Clopidogrel • SSRIs or SNRIs • Altri farmaci che possono compromettere l'emostasi
<p>Patologie/procedure con particolare rischio emorragico</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Disturbi della coagulazione congeniti o acquisiti • Trombocitopenia e disturbi della funzionalità delle piastrine • Recente biopsia o trauma maggiore • Endocardite batterica • Esofagite, gastrite o reflusso gastroesofageo

Tuttavia, in pazienti con anticoagulante e un elevato rischio di tromboembolismo (Pazienti con fibrillazione atriale con un CHA₂DS₂-VASc ≥ 4) o valvole meccaniche cardiache, protesi o valvole cardiache biologiche appena inserite o riparazione di valvola mitralica (negli ultimi 3 mesi) o recente tromboembolismo venoso (entro 3 mesi) o trombofilia) l'interruzione della TAO è pericoloso e questi pazienti avranno bisogno di terapia con eparina non frazionata (ENF) o con eparina a basso peso molecolare (EBPM). In generale, vi è una migliore prova per l'efficacia e la sicurezza di EBPM, in confronto con ENF, prima di intervento chirurgico. EBPM è di solito somministrato per via sottocutanea e adattata al peso di una volta- o la somministrazione due volte al giorno, senza il monitoraggio di laboratorio. Nei pazienti con un alto rischio trombo-embolico sono raccomandate dosi terapeutiche di EBPM due volte al giorno, e nei pazienti a basso rischio dosi profilattiche una volta al giorno. L'ultima dose di EBPM può essere somministrata entro 12 ore prima della procedura. Ulteriori aggiustamenti del dosaggio è necessario nei pazienti con insufficienza renale moderata-alta. Si raccomanda che la TAO deve essere interrotta 3-5 giorni prima dell'intervento (a seconda del tipo di molecola), con misura di INR giornalieri, fino al raggiungimento ≤ 1.5 e la terapia

con eparina può essere iniziata il giorno dopo l'interruzione della TAO o quando l'INR ≤ 2.0 . Nei pazienti con valvole meccaniche cardiache protesiche, le prove a favore della ENF è più solida; quindi in alcuni centri questi pazienti sono ricoverati in ospedale e trattati con Eparina non-frazionata fino a quattro ore prima dell'intervento chirurgico, e il trattamento con Eparina non-frazionata è ripreso dopo l'intervento fino a quando l'INR è all'interno del range terapeutico. Il giorno della procedura, l'INR deve essere controllato. Occorre prendere in considerazione il rinvio della procedura se l'INR è >1.5 . EBPM o ENF viene ripreso alla dose pre-procedurale 1-2 giorni dopo l'intervento, a seconda della emostasi, ma almeno 12 ore dopo la procedura. VKA dovrebbe essere ripreso il giorno 1 o 2 dopo chirurgia con adeguata emostasi con la dose di mantenimento pre-operatoria più una dose booster di 50% per due giorni consecutivi; in seguito deve essere somministrata la dose di mantenimento. EBPM o ENF deve essere continuato fino a quando l'INR ritorna a livelli terapeutici. Inoltre, il tipo di procedura chirurgica dovrebbe essere presa in considerazione, in quanto il rischio di sanguinamento varia considerevolmente sul controllo emostatico. Procedure con un alto rischio di complicanze emorragiche gravi sono quelle dove la compressione non può essere eseguita. In questi casi, la sospensione di anticoagulanti orali e la terapia ponte con EBPM è consigliata. Nei pazienti sottoposti a chirurgia con un basso rischio di sanguinamento gravi, quali la cataratta o la chirurgia della pelle minore, non è necessario alcun cambiamento nella terapia anticoagulante orale; tuttavia, è saggio mantenere i livelli di INR nel range terapeutico inferiore.

Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO)

L'uso di NAO ha reso più semplice la gestione del paziente da sottoporre a intervento chirurgico e, alcuni interventi, come descritto di seguito, non necessitano della sospensione del trattamento.

Nei pazienti trattati con NAO: dabigatran (un inibitore della trombina), rivaroxaban, apixaban, o edoxaban (tutti inibitori del fattore Xa), che hanno tutti una azione *fast on e fast off*, una terapia ponte alla chirurgia è in molti casi inutili, a causa della loro breve emivita biologica. La raccomandazione generale è quello di smettere di NAO per 2-3 volte la loro rispettiva emivita biologica prima di un intervento chirurgico con 'normale' rischio di sanguinamento, e 4-5 volte l'emivita biologica prima di un intervento chirurgico con elevato rischio di sanguinamento. Nuovi test e antidodi specifici per una migliore quantificazione dei livelli di attività dei vari NAO e gestione della fase peri-operatoria o in caso di emorragie sono in fase di sviluppo e recentemente è stato introdotto in commercio l'antidodo per l'inibitore diretto della trombina: dabigatran. In generale, l'insufficienza renale moderata o alta aumenta il rischio di sanguinamento e dovrebbe portare alla interruzione precoce di NAO. Se i pazienti vengono pre-trattati con dabigatran, che ha circa un tasso di escrezione renale 80%, il tasso di filtrazione glomerulare individuale determina il tempo della sua cessazione prima della chirurgia. La funzione renale è quindi essenziale per adattare la terapia e la cessazione precoce è raccomandata per tutti i NAO.

Interventi con rischio di sanguinamento BASSO

Nelle procedure per le quali il rischio di sanguinamento atteso è minimo, non critico per la sua localizzazione o facilmente controllabile con una semplice emostasi meccanica sospendere NAO almeno 24 ore prima dell'intervento chirurgico elettivo o di una procedura invasiva

Interventi con rischio di sanguinamento ALTO

Negli interventi per i quali non può essere esclusa una probabilità di sanguinamento clinicamente rilevante o per i quali il rischio di sanguinamento non sarebbe accettabile sospendere NAO almeno 48 ore prima di un intervento elettivo o di una procedura invasiva

Interventi chirurgici urgenti

I pazienti candidati ad intervento d'urgenza devono sospendere i NAO. Quando, possibile, per le caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche tipiche dei NAO (es: breve emivita) ritardare l'intervento di 12 ore o, meglio, di 24 ore dopo l'assunzione dell'ultima dose. Possono essere presi in considerazione test della coagulazione ma, questi, non sono mai stati ben valutati.

Attualmente l'introduzione di IDARUCIZUMAB, antidoto per il Dabigatran, permette, solo per l'inibitore del fattore II, la somministrazione rapida del farmaco (anche in caso di emorragia) e l'esecuzione immediata dell'intervento.

Tuttavia, tra breve sarà disponibile anche ANDEXANET, antidoto per gli inibitori del fattore X.

La terapia con NAO può essere ripresa 6-8 ore dopo una procedura con immediata e completa emostasi, una anestesia epidurale non traumatica o puntura lombare. Le procedure che richiedono immobilizzazione del paziente richiedono l'uso di eparine a basso peso molecolare.

Infine, nelle procedure con post-operatorio a rischio emorragico la ripresa dei NAO è consigliata 42-72 ore dopo la completa emostasi. In questi casi, la trombofilassi con eparina a basso peso molecolare può essere iniziata 6-8 ore dopo l'intervento.

Schema per la gestione dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nella chirurgia non cardiaca.

1) Interventi che non necessariamente richiedono la sospensione (emostasi locale)

Odontoiatrici (estrazione di 1-3 denti, chirurgia parodontale, incisione di ascessi ed implantologia)

Oculistici (cataratta o glaucoma)

Endoscopia senza manovre chirurgiche

Chirurgia di superficie (incisione di ascessi o piccoli interventi dermatologici)

Dabigatran: sospendere 12 ore prima

Apixaban: sospendere 12 ore prima

Edoxaban : sospendere 24 ore prima

Rivaroxaban: sospendere 24 ore prima

Può essere più pratico programmare l'intervento 18-24 ore dopo l'ultima dose.

La terapia può essere ripresa dopo 6 ore dall'intervento, cioè saltare una dose di BID NAO.

Negli interventi odontoiatrici il paziente dovrebbe effettuare lavaggi del cavo orale con acido tranexamico al 5% quattro volte al giorno per 5 giorni

2) Basso rischio emorragico

Endoscopia con biopsie

Biopsia prostatica o vescicale

Studio elettrofisiologico o ablazione TC-RF per tachicardie sopraventricolari della parte destra del cuore

Angiografia non coronarica

Impianto di PMK/ICD (tranne i casi di anatomia complessa come nelle cardiopatie congenite)

Sospendere almeno 24 ore prima e, comunque, secondo il seguente schema che tiene conto della funzionalità renale (clearance della creatinina calcolata secondo Cockcroft Gault)

Tabella II

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Clearance Creatinina (ml/min)				
≥ 80	≥ 24 h	≥ 24 h	≥ 24 h	≥ 24 h
50-80	≥ 36 h	≥ 24 h	≥ 24 h	≥ 24 h
30-50	≥ 48 h	≥ 24 h	≥ 24 h	≥ 24 h
15-30	Non indicato	≥ 36 h	≥ 36 h	≥ 36 h
<15	Non indicato	Non indicato	Non indicato	Non indicato

La terapia può essere ripresa dopo almeno 48-72 ore dall'intervento.

Per le procedure che necessitano di immobilizzazione è appropriato iniziare terapia con EBPM 6-8 ore dopo l'intervento se l'emostasi è adeguata (Enoxaparina 0.5mg/Kg/die o un dosaggio intermedio di 0.1 mg/kg/die).

3) Alto rischio emorragico o alto impatto clinico

Ablazione semplice di TSV della parte sinistra del cuore (WPW)

Chirurgia toracica

Chirurgia addominale

Chirurgia ortopedica maggiore

Biopsia epatica

Resezione prostatica transuretrale

Biopsia renale

Anestesia spinale/epidurale e puntura lombare

Litotrissia extracorporea

Sospendere almeno 48 ore prima e, comunque, secondo il seguente schema che tiene conto della funzionalità renale (clearance della creatinina calcolata secondo Cockcroft Gault)

Tabella III

	Dabigatran	Apixaban	Edoxaban	Rivaroxaban
Clearance Creatinina (ml/min)				
≥ 80	≥ 48 h	≥ 48 h	≥ 48 h	≥ 48 h
50-80	≥ 72h	≥ 48 h	≥ 48 h	≥ 48 h
30-50	≥ 96 h	≥ 48 h	≥ 48 h	≥ 48 h
15-30	Non indicato	≥ 48 h	≥ 48 h	≥ 48 h
<15	Non indicato	Non indicato	Non indicato	Non indicato

La terapia può essere ripresa dopo 48-72 ore dall'intervento (valutare periodi anche più lunghi in considerazione del rischio complessivo).

Per le procedure che necessitano di immobilizzazione è appropriato iniziare terapia con EBPM 6-8 ore dopo l'intervento se l'emostasi è adeguata(enoxaparina 0.5mg/Kg/die o un dosaggio intermedio di 0.1 mg/kg/die).

4) Interventi con alto rischio emorragico e aumentato rischio trombo-embolico
Ablazione complessa della parte sinistra del cuore (isolamento vene polmonari e alcun procedure di ablazione per TV)

Una strategia praticabile può essere quella di somministrare l'ultima dose 24 ore prima della procedura; sembrerebbe sicuro assumere l'ultima dose anche la sera prima o la mattina della procedura (ma sono necessari maggiori dati).

Se l'ultima somministrazione supera le 36 h eseguire ETE prima dell'ablazione (molti cardiologici preferiscono eseguire sistematicamente ETE prima della procedura in pazienti con alto CHA₂DS₂-VASc risk).

Sindrome coronarica acuta

- Se i pazienti sono candidati alla trombolisi, i test aPTT, TT ed ECT sono raccomandati nel caso di elevato rischio di sanguinamento
- ACT può essere utilizzato, sebbene elevati valori non sono stati testati su questo tipo di pazienti
- PCI: i NAO dovrebbero essere interrotti prima della procedura e sostituito da anticoagulanti alternativi
- L'utilizzo concomitante di antiaggreganti non influenza l'efficacia e la sicurezza dei NAO; pertanto possono rappresentare un'alternativa più sicura di warfarin nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare che richiedono terapia antiaggregante

Gestione peri-operatoria dei pazienti con terapia anti-aggregante piastrinica

Aspirina

La valutazione peri-operatoria durante l'intervento di chirurgia non cardiaca su eventi cardiovascolari gravi o sanguinamento con l'uso di aspirina ha rivelato risultati controversi. Le preoccupazioni di promuovere complicanze emorragiche peri-operatorie hanno spesso portato alla sospensione di aspirina nel periodo peri-operatorio. Una grande meta-analisi, tra cui 41 studi per circa 50.000 pazienti, ha concluso che l'aspirina non ha portato a maggiore gravità di complicanze emorragiche ma nei soggetti a rischio o con comprovata cardiopatia ischemica, la sospensione di aspirina ha triplicato il rischio di eventi cardiaci avversi maggiori.

I risultati dello studio Pois-2 condotto su circa 10.000 non supportano l'uso di routine di aspirina in pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca, ma è incerto se i pazienti con un basso rischio di sanguinamento peri-operatorio e un alto rischio di eventi trombo-embolici potrebbero beneficiare di aspirina a basso dosaggio. L'aspirina deve essere interrotta se il rischio di sanguinamento superiore al potenziale beneficio cardiovascolare. Per i pazienti sottoposti a chirurgia spinale o neurochirurgica o oftalmologica, si raccomanda la sospensione dell'aspirina almeno sette giorni prima. In conclusione, l'uso di aspirina a basso dosaggio nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca dovrebbe essere basato su una decisione individuale, che dipende dal rischio di sanguinamento perioperatorio, valutato rispetto al rischio di complicanze trombotiche.

Doppia anti-aggregazione

Da cinque a venticinque per cento dei pazienti con stent coronarici richiedono chirurgia non cardiaca entro 5 anni successivi l'impianto di stent. La prognosi della trombosi dello stent sembra essere peggiore rispetto alla occlusione coronarica de novo, e la cessazione prematura della duplice terapia antiaggregante (DAPT) in pazienti con recente impianto di stent coronarico è il più potente predittore di trombosi dello stent. Le conseguenze della stent-trombosi variano a seconda del sito di stent (la trombosi di uno stent del tronco comune è, in molti casi, fatale).

La gestione della terapia anti-piastrinica, in pazienti che hanno subito un recente trattamento stent coronarico e sono in programma per la chirurgia non cardiaca, dovrebbe essere discussa tra il chirurgo e il cardiologo, in modo che il rischio di

sanguinamento chirurgico pericoloso per la vita e il rischio di trombosi dello stent consenta la migliore terapia con DAPT .

La durata 'standard' per DAPT dopo stent metallico (BMS) è diverso da quello per il trattamento dopo stent medicato (DES). Per ridurre il rischio di sanguinamento e di trasfusioni, le attuali linee guida raccomandano di ritardare la chirurgia non cardiaca elettiva fino al completamento del ciclo completo di DAPT e, quando possibile, l'esecuzione di un intervento chirurgico, senza interruzione di aspirina. I pazienti che hanno subito un precedente intervento coronarico percutaneo (PCI) possono essere a più alto rischio di eventi cardiaci durante o dopo l'intervento chirurgico non cardiaco successivo, in particolare nei casi di interventi chirurgici non programmati o urgente seguenti stenting coronarico. Sono stati segnalati Tassi di mortalità perioperatoria fino al 20% in relazione interruzione di DAPT e stent-trombosi quando un intervento chirurgico veniva eseguito nella settimana dopo stenting coronarico. Pertanto, la chirurgia elettiva deve essere rinviata per un minimo di quattro settimane e, idealmente, per un massimo di 3 mesi dopo l'impianto di BMS. È importante sottolineare che, quando possibile, l'aspirina deve essere continuato durante un intervento chirurgico. Un rischio maggiore di chirurgia non cardiaca precoce stato segnalato, e un più alto rischio di eventi avversi cardiaci maggiori è stato dimostrato anche durante le prime settimane dopo l'intervento chirurgico non-cardiaco in pazienti dopo il posizionamento DES. Ma, per la nuova generazione (di seconda e terza generazione) DES, l'estensione di routine di DAPT oltre i 6 mesi non è più raccomandato sulla base dei dati attualmente disponibili. Dati osservati in DES di nuova generazione (zotarolimus-ed everolimus-eluting stent) suggeriscono che una durata più breve di DAPT può essere sufficiente. Uno studio randomizzato ha mostrato un risultato simile nei pazienti trattati con 3 e 12 mesi di DAPT dopo PCI. In pazienti sottoposti a rivascularizzazione miocardica ad alto rischio ACS (sindrome coronarica acuta), il trattamento DAPT è consigliato per 1 anno a prescindere dal tipo di stent. Complessivamente, nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca dopo la recente ACS o impianto di stent, i vantaggi della chirurgia precoce per una patologia specifica (ad esempio tumori maligni, vascolare aneurisma riparazione) dovrebbero essere equilibrati contro il rischio di trombosi dello stent e la strategia dovrebbero essere discusse *in team*.

In sintesi, si raccomanda DAPT per almeno 1 mese dopo l'impianto di BMS in coronaropatia stabile, per 6 mesi dopo impianto di un DES di nuova generazione, e fino ad 1 anno nei pazienti dopo ACS, indipendentemente dalla strategia di rivascularizzazione. È importante sottolineare che un minimo di 1 (BMS) a 3 (di nuova generazione DES) mesi di DAPT potrebbe essere accettabile, indipendentemente dal tipo di malattia coronarica. Nei casi in cui la chirurgia non può essere ritardata per un periodo più lungo, tuttavia, tali procedure chirurgiche dovrebbero essere eseguita in ospedali dove sono disponibili laboratori di emodinamica H24, in modo da trattare immediatamente pazienti in caso di eventi atero-trombotici peri-operatori. Indipendentemente dal periodo di tempo tra impianto di DES e la chirurgia, deve essere continuata la terapia singola anti-piastrinica (preferibilmente con l'aspirina).

Nei pazienti che necessitano di un intervento chirurgico, le attuali linee guida ESC consigliano sospensione di clopidogrel e ticagrelor per cinque giorni e prasugrel per sette giorni prima di un intervento chirurgico a meno che non vi è un alto rischio di trombosi. Per i pazienti con un rischio molto elevato di trombosi dello stent, deve essere considerata la terapia ponte per via endovenosa, con gli inibitori della glicoproteina reversibili, come eptifibatide o tirofiban. L'uso di eparina a basso peso molecolare (LMWH) in questi pazienti deve essere evitata. DAPT dovrebbe essere ripresa appena possibile dopo la chirurgia e, se possibile, entro 48 ore. Per i pazienti sottoposti a terapia anti-piastrinica, che hanno alto rischio peri-operatorio di emorragia pericolosa per la vita, si raccomanda la trasfusione di piastrine.

Conclusioni

La gestione peri-operatoria dei pazienti sottoposti a terapia anticoagulante rappresenta un problema rilevante e rimane un argomento di dibattito, anche acceso, nella pratica clinica quotidiana.

E' auspicabile che venga sviluppata nel singolo ospedale una condivisione dei protocolli operativi tra tutte le figure professionali ospedaliere (*cardiologo, anestesista, medico dell'emergenza, chirurgo, medico di laboratorio ed esperto in emostasi*), nell'ottica della istituzione di *un team multidisciplinare*, al fine di avere comportamenti terapeutici univoci, aderenti al Documento di Consenso Nazionale ed alle recenti Linee-guida Internazionali.

E' preminente, altresì, avere una discussione collegiale del «rischio» anche con il paziente ed i suoi familiari.

BIBLIOGRAFIA

Palareti G, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy . *Lancet* 1996;348: 423-28

Heidbuchel H, et al. Update European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non –vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* (2015) doi:10.1093/europace/euv309

Kristensen SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non cardiac surgery: cardiovascular assessment and management. The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA) *Eur Heart J* 2014; 35:2383 – 2431

Schulman S, Kearon C et al. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the

International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost* 2005 Apr; 3(4):692-4.

De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis - Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb Haemost* 2013;110(6):1087–1107.

Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI, for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808

The EINSTEIN Investigators. *N Engl J Med* 2010;363:2499–2510;

The EINSTEIN–PE Investigators. Oral Rivaroxaban for the Treatment of Symptomatic Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-97.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ, for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.

Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Anne Kvamme M, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ, for the RE-MEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709-718

Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-772; published online December 16, 2013; doi: 10.1161/CIRCULATION/HA.113.004450.

Raskob G, Bul L E R H, Prins M, Segers A, Shi M, Schwocho L, Van Kranen R, Mercuri M, The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban for the long-term treatment of venous thromboembolism: rationale and design of the Hokusai venous thromboembolism study – methodological implications for clinical trials. *J Thromb Haemost* 2013;11:1287–1294. DOI: 10.1111/jth.12230.

The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.

The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *European Heart Journal*. DOI:10.1093/eurheartj/ehu283

Shulman S. New oral anticoagulant agents - General features and outcomes in subsets of patients. *Thromb Haemost* 2014; 111:575-582. doi:10.1160/TH13-09-0803

Rocio Hinojar R, Jimenez-Natcher JJ, Fernandez-Golfín C, Zamorano JL. New oral anticoagulants: a practical guide for physicians. *European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy*(2015)1,134–145

Huisman MV et al. *Thromb Haemost* 2012;107 (5):838-47;

Dans AL et al. *Circulation*. 2013;127:634-640

Pisters R et al. *Chest*. 2010;138:1093–100;

ESC guidelines: Camm J et al. *Eur Heart J* 2010;31:2369–429

Schulman S et al. *J Thromb Haemost* 2005

Ruff CT, et al. Lancet 2013. Dec 3. Epub ahead of print]

Connolly et al *Circulation*. published online June 14, 2013; DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001139

http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/comunicato_stamp_a_pradaxa_25052012.pdf

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm326580.htm>;

Southworth et al., 2013 *N Engl J Med* 368;14:1272-1274

<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13677/58470/58470.pdf>

Connolly et al. *NEJM* 2010;363:1875-6, suppl app.

Patel et al. *NEJM* 2011;365:883-91,suppl app.

Granger et al. *NEJM* 2011;365:981-92

Pollack CV, Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med* 2015;373:511-20.

DOI: 10.1056/NEJMoa1502000

Pisters, Ron; Lane, D. A.; Nieuwlaat, R.; De Vos, C. B.; Crijns, H. J.; Lip, G. Y. (2010). "A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation". *CHEST Journal*. 138 (5): 1093–100. doi:10.1378/chest.10-0134.PMID 20299623.

Lip GYH, Gregory Y.H. (2011). "Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED Scores for Thromboprophylaxis in Atrial Fibrillation". *The American Journal of Medicine*. 124 (2): 111–doi:10.1016/j.amjmed.2010.05.007. PMID 20887966.

Lip GYH, Gregory Y.H.; Frison, Lars; Halperin, Jonathan L.; Lane, Deirdre A. (2011). "Comparative Validation of a Novel Risk Score for Predicting Bleeding Risk in Anticoagulated Patients with Atrial Fibrillation". *Journal of the American College of Cardiology*. 57 (2): 173–80. doi:10.1016/j.jacc.2010.09.024. PMID 21111555.

Camm, A. J.; Lip, G. Y. H.; De Caterina, R.; Savelieva, I.; Atar, D.; Hohnloser, S. H.; Hindricks, G.; Kirchhof, P.; Bax, J. J.; Baumgartner, H.; Ceconi, C.; Dean, V.; Deaton, C.; Fagard, R.; Funck-Brentano, C.; Hasdai, D.; Hoes, A.; Kirchhof, P.; Knuuti, J.; Kolh, P.; McDonagh, T.; Moulin, C.; Popescu, B. A.; Reiner, Z.; Sechtem, U.; Sirnes, P. A.; Tendera, M.; Torbicki, A.; Vahanian, A.; et al. (2012). "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". *European Heart Journal*. 33 (21): 2719 – 47. doi: 10.1093/eurheartj/ehs253. PMID 22922413.

Shoeb, Marwa; Fang, Margaret C. (2013). "Assessing bleeding risk in patients taking anticoagulants". *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 35 (3): 312–9. doi:10.1007/s11239-013-0899-7. PMC 3888359. PMID 23479259.

Elliott, Meghan J.; Zimmerman, Deborah; Holden, Rachel M. (2007). "Warfarin Anticoagulation in Hemodialysis Patients: A Systematic Review of Bleeding Rates". *American Journal of Kidney Diseases*. 50 (3): 433–40. doi:10.1053/j.ajkd.2007.06.017. PMID 17720522.

NAO: SICUREZZA, RISCHIO EMORRAGICO E GESTIONE DELLE COMPLICANZE EMORRAGICHE

G. Sibilio*, S. D’Isa*, L. Ioffredo*, G. Bassano *, C. Calce §, N. Moio*
L. Cavuto*

*U.O. Utic – Cardiologia § U.O. Anestesia e Rianimazione
P.O. S. Maria delle Grazie - Pozzuoli – ASL Na2 Nord

Introduzione

I nuovi anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NAO) hanno modificato, negli ultimi anni, il paradigma della terapia anticoagulante nella prevenzione dello stroke in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e nella profilassi e terapia del tromboembolismo venoso (TEV).

I NAO offrono un’importante potenzialità per superare le limitazioni, connesse all’uso degli antagonisti della vitamina K (AVK), quali le interferenze farmacologiche, quelle alimentari e la necessità di un regolare monitoraggio laboratoristico.

Nella trombo-profilassi dei pazienti con FANV tutti i NAO hanno dimostrato, in studi clinici randomizzati e nel *real-world*, di essere almeno non inferiori in termini di efficacia nel confronto con il warfarin. (1)

I NAO hanno dimostrato la stessa efficacia del warfarin anche nella prevenzione del TEV sintomatico ricorrente. (2)

Un aspetto, non meno importante, per le implicanze cliniche (e medico-legali) è rappresentato dal profilo di *safety* di tali farmaci che, per il loro meccanismo d’azione, aumentano necessariamente il rischio di emorragie.

Prevenzione del tromboembolismo nella FANV: sicurezza dei NAO

Trials clinici

Nei trials clinici randomizzati di confronto tra NAO vs warfarin, nel trattamento della FANV, l’endpoint principale di *safety* era rappresentato dai sanguinamenti maggiori (“major bleeding”), eccetto nel Rocket-AF in cui erano considerati i sanguinamenti maggiori e quelli non maggiori.

La definizione di sanguinamento maggiore è in genere quella proposta dalla Società Internazionale di Emostasi e Trombosi. (3)

Le caratteristiche dei sanguinamenti maggiori sono le seguenti:

1. sanguinamenti fatali e/o
2. sanguinamenti sintomatici in un’area critica o in un organo (intracranici, intraoculari, spinali, intra-articolari, pericardici, intramuscolari con sindrome compartimentale) e/o
3. sanguinamenti che determinano un calo dell’emoglobina di > 2.0 gr./dl o che richiedono la trasfusione di 2 o più unità di sangue intero o di globuli rossi.

Il **dabigatran** è stato il primo NAO a ricevere l'approvazione sia di *Federal Drug Administration* (FDA) che di *European Medicine Agency* (EMA), sulla base dei risultati del trial RE-LY. (4)

In questo studio il dabigatran ha dimostrato una non inferiorità di entrambe le dosi, nel confronto con il warfarin sugli endpoint di *safety* (sanguinamenti maggiori): il dabigatran 110 mg, comparato con il warfarin, ha ridotto del 20% in maniera significativa i sanguinamenti maggiori (RR 0.80; 95%IC; 0.69-0.93; P: 0.003). Effettuando una sotto-analisi degli effetti collaterali, il dabigatran, ad entrambi i dosaggi, è associato ad una significativa riduzione del rischio di sanguinamenti intracranici, nel confronto con il warfarin. Il dabigatran 150 mg ha evidenziato una maggiore frequenza di sanguinamenti gastro-intestinali rispetto al warfarin. All'opposto, il dabigatran 110 mg non ha mostrato differenze significative, per quanto concerne tale tipologia di sanguinamento, rispetto al warfarin.

Nello studio Rocket-AF il **rivaroxaban** è risultato non inferiore al warfarin in termini di sicurezza, non evidenziando alcuna significativa differenza nella frequenza dei sanguinamenti maggiori (RR 1.03; 95% IC; 0.96-1.11;P:0.44). (5)

I sanguinamenti gastro-intestinali erano più frequenti nel gruppo rivaroxaban, sebbene quelli intracranici e quelli fatali si manifestavano meno frequentemente. (5)

L'**apixaban** è stato utilizzato nei *trials* AVERROES e ARISTOTLE. (6,7)

Nel primo studio l'apixaban è stato confrontato con l'aspirina nei pazienti con FANV che non potevano assumere warfarin, evidenziando una significativa riduzione del 54% del rischio di stroke e dell'embolia sistemica, ma con nessuna differenza significativa nei sanguinamenti maggiori.

Nello studio ARISTOTLE l'apixaban determinava meno sanguinamenti del warfarin (RR 0.69; 95% IC, 0.60-0.80; P< 0.001) ed una riduzione significativa della mortalità. I sanguinamenti gastro-intestinali non erano significativamente differenti tra apixaban e warfarin.

Nel trial ENGAGE-TIMI 48 i pazienti con FANV erano randomizzati a ricevere **edoxaban** a 60 mg al di, 30 mg al di e warfarin con INR *target* tra 2 e 3. (8)

Entrambi i dosaggi di edoxaban erano associati ad una riduzione statisticamente significativa dei sanguinamenti maggiori (Edoxaban 60 mg vs. Warfarin: RR 0.80; 95% IC, 0.71-0.91; P<0.001. Edoxaban 30 mg vs. Warfarin: RR 0.47; 95% IC, 0.41-0.55; P< 0.001) e della mortalità per cause cardiovascolari.

L'edoxaban 30 mg determinava una riduzione significativa dei sanguinamenti gastrointestinali rispetto al warfarin.

Una recente meta-analisi, che ha incluso i dati dei *trials* randomizzati sui 4 NAO, ha dimostrato una favorevole *safety* dei NAO in confronto al warfarin, evidenziando una riduzione del 14% dei sanguinamenti maggiori (ai limiti della significatività statistica), una riduzione significativa dell'emorragie intracraniche (NAO vs. warfarin: RR 0.48; 95% IC; 0.39-0.59), ed un aumento dei sanguinamenti gastrointestinali (NAO vs. warfarin: RR 1.25; 95% IC; 1.01-1.55). (9)

Confronti indiretti tra i vari NAO rappresentano un interessante, quantunque pericoloso, esercizio concettuale, in quanto i disegni ed il *follow-up* dei *trials*, nonché il CHADs *score* ed il TTR conseguiti sono differenti.

Al momento pertanto non possono essere fatti paragoni diretti tra i 4 NAO, in quanto non esistono studi di confronto *head-to-head*.

Real-world

I dati del *real-world* fanno riferimento ai NAO attualmente in commercio: **dabigatran, rivaroxaban e apixaban**.

I dati di *safety* del **dabigatran** del *real-world* su un'amplissima popolazione (oltre 250.000 pazienti) con FANV hanno confermato i risultati del trial RE-LY, dimostrando che il dabigatran ha un favorevole profilo di rischio/beneficio. (10)

Nel caso del **rivaroxaban** sono stati confermati in uno studio osservazionale di farmacovigilanza, che ha valutato nel *real world*, su 27.467 pazienti, i sanguinamenti maggiori nei pazienti con FANV. Si registrava un *rate* di sanguinamenti maggiori del 2.86% all'anno (nello studio Rocket tali sanguinamenti erano il 3,6% all'anno per il rivaroxaban ed il 3.5% all'anno per il warfarin). In tale studio i sanguinamenti fatali erano rari (0.08% all'anno). (11)

In alcune "Comunicazioni" presentate come *Poster* al Congresso ESC 2015, dall'analisi di dati amministrativi, quali le codifiche diagnostiche dei DRG in termini di *International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification* (ICD-9), sia del *MediCare* che delle Assicurazioni private (i cosiddetti "*claims data*"), l'**apixaban**, in un confronto "indiretto" con gli altri NAO, in pazienti *naïve* con FANV, ha dimostrato un profilo di *safety* (per quanto concerne i sanguinamenti maggiori) superiore rispetto a rivaroxaban e non significativamente differente rispetto a dabigatran, riducendo, in maniera statisticamente significativa, il rischio di ospedalizzazione per tutte le cause, rispetto a dabigatran e a rivaroxaban. (12,13)

Nello Studio RE-VISIT US Coleman e col. hanno confrontato l'efficacia e la *safety* di rivaroxaban, apixaban e warfarin nel trattamento per la prevenzione tromboembolica in pazienti *naïve* con FANV, esaminando dei "*claims data*" (*Market Scan claims data*) ed utilizzando una tecnica statistica ("*propensity score matching*") per rendere omogenee le popolazioni studiate. (14) Confrontato con warfarin, il rivaroxaban era associato ad una riduzione dell'emorragia intracranica (RR 0.49% vs 0.96% per anno; HR 0.53; 95% IC 0.35-0.79), e ad un *trend* non significativo verso la riduzione dello stroke ischemico (0.54% vs 0.83% anno; HR 0.71; 95% CI 0.47-1.07) ed a un più basso rischio dell'*endpoint* composito di emorragie cerebrali o stroke ischemico (0.95% vs 1.60% all'anno; HR 0.61 95% CI 0.45-0.82). L'apixaban dimostrava un più basso tasso di emorragie cerebrali, se paragonato a warfarin (0.38% vs 0.97% all'anno; HR 0.38; 95% CI 0.17-0.88), con un *trend* non significativo verso un maggiore numero di stroke ischemici (0.56% vs 0.51% all'anno; HR 1.13; 95% CI 0.49-2.63) ed un *rate* più basso dell'*endpoint* composito (0.89% vs 1.44%; HR 0.63; 95% CI 0.35-1.12).

Analogamente, al fine di verificare se la *safety* e la *effectiveness* dei *trials* registrativi fossero traslati nella pratica clinica, è stato valutato un ampio *database* assicurativo americano, in un intervallo temporale di circa 5 anni (ottobre 2010 - giugno 2015), nel setting di pazienti con FANV. (15) Sono state rappresentate 3 coorti (**dabigatran** vs. warfarin; **rivaroxaban** vs. warfarin e **apixaban** vs. warfarin), rese quanto più omogenee nelle loro caratteristiche sociodemografiche e cliniche, con l'utilizzo della metodologia del "*propensity score matching*" con un rapporto di 1:1. Veniva considerata accettabile una differenza standardizzata <10%. Gli autori concludevano che, nei pazienti con FANV, l'apixaban era associato ad un rischio più basso sia di

stroke che di *bleeding*, il dabigatran era associato con un simile rischio di *stroke* ed un rischio più basso di sanguinamento maggiore ed il rivaroxaban era associato con un simile rischio di *stroke* e sanguinamento maggiore, nei confronti con il warfarin. In una recentissima comunicazione al Congresso ESC di Roma di agosto 2016 sono stati presentati i dati *ad-interim* della Fase II del registro prospettico Gloria-AF, sull'utilizzo dei NAO nei pazienti con nuova diagnosi di FANV. Su una coorte di 2932 pazienti, in un follow-up di 2 anni, complessivamente solo 1.12% ha sofferto di sanguinamenti maggiori (soltanto 0.54% pericolosi per la vita), con un'incidenza di *stroke* dello 0.63%.

Nel suddetto Congresso è stato presentato uno Studio Osservazionale Danese su oltre 43.000 pazienti in terapia con anticoagulanti orali per FANV (42% in warfarin, 29% in dabigatran, 16% in apixaban e 13% in rivaroxaban). (16) Durante il *follow-up* si manifestavano uno *stroke* in 1054 pazienti e sanguinamenti intracranici in 261 pazienti. I ricercatori hanno trovato che il rischio di *stroke* ad 1 anno era simile tra il gruppo in trattamento con warfarin e quello in trattamento con i NAO, con un *range* variabile tra 2 e 2.5%. Ad 1 anno il rischio di sanguinamento intracranico era significativamente più basso nei pazienti trattati con dabigatran ed apixaban (0.3%-0.4%), paragonati a quelli in trattamento con warfarin (0.6%). Gli autori hanno sottolineato che i criteri di inclusione ed esclusione erano simili per i pazienti che hanno iniziato la terapia con i NAO e con il warfarin; i pazienti fragili non erano esclusi dallo Studio Osservazionale e, a differenza dei *trials* clinici randomizzati, erano ben rappresentati ed includevano i pazienti con un aumento del rischio emorragico, quelli con patologia epatica e con disfunzione renale.

E' indubbio che gli studi osservazionali sui NAO hanno il merito di arruolare pazienti non selezionati, più anziani, con comorbidità e, quindi, inevitabilmente a più alto rischio emorragico, rispetto ai *trials* clinici randomizzati.

Ciò nonostante, i *claims data*, desunti, come precedentemente sottolineato, in prevalenza da *database* amministrativi (valutazione retrospettiva dei DRG, dei dati assicurativi e farmaceutici) confermano la maggiore *safety* dei NAO, in termine di sanguinamenti maggiori (soprattutto quelli cerebrali), rispetto al warfarin.

Il limite degli studi osservazionali è la mancanza di rigorosi criteri di arruolamento, di controllo delle terapie concomitanti e di follow-up.

Come conseguenza di questi limiti, i risultati nel *real-world*, relativi al confronto tra i NAO attualmente in commercio, sono sovente non univoci, dando risultati talora discordanti nel definire la loro differente *safety* (ed *effectiveness*).

Gli studi osservazionali forniscono, a nostro giudizio, un valore complementare ai *trials* clinici randomizzati, di cui rappresentano una sorta di validazione nel mondo reale.

E' necessario, tuttavia, utilizzare molta prudenza nell'esaminare le crescenti evidenze della letteratura, nell'ambito del mondo reale, nel definire una gerarchia nell'utilizzo dei differenti NAO. Soltanto un confronto diretto, attraverso uno Studio "indipendente" randomizzato, potrà definire la superiorità di un NAO rispetto ad un altro.

Prevenzione del tromboembolismo nella cardioversione e nell'ablazione transcatetere con radiofrequenze (ARF): sicurezza dei NAO

In un'analisi post-hoc dello studio RE-LY, la frequenza dei sanguinamenti maggiori a 30 giorni dalla cardioversione, in pazienti in trattamento con **dabigatran**, era bassa e comparabile con quella dei pazienti in trattamento con warfarin. (17)

Il dabigatran è stato il primo NAO, raccomandato dall'Update delle Linee Guida ESC del 2012 sulla diagnosi ed il trattamento della fibrillazione atriale, ai fini della profilassi degli eventi tromboembolici, nei pazienti con FANV da sottoporre a cardioversione elettrica. (18)

Lo studio X-VerT è stato il primo studio prospettico che ha testato l'utilizzo di **rivaroxaban** in pazienti con FANV sottoposti a cardioversione elettrica in elezione. (19)

I risultati di questo studio non hanno mostrato alcuna differenza in termini degli *outcomes* di *safety* (sanguinamenti maggiori) tra rivaroxaban e AVK.

Un'analisi *post-hoc* dello studio ARISTOTLE ha valutato l'efficacia e la *safety* di **apixaban** vs. warfarin in pazienti con FA sottoposti a cardioversione, dimostrando un comparabile profilo di sicurezza. (20)

L'**edoxaban**, nel recentissimo studio ENSURE-AF, è stato confrontato, con una terapia ben controllata con enoxaparina-warfarin, in pazienti sottoposti a cardioversione per una FANV. (21) In tale studio clinico randomizzato prospettico (il più ampio, fino a questo momento, con 2199 pazienti), il *rate* di sanguinamenti maggiori e di quelli non maggiori, ma clinicamente rilevanti, era basso (1%) nei due gruppi trattati. (21)

Nella ARF l'utilizzo dei NAO è associato con rischio simile di sanguinamenti, nel confronto con un trattamento ininterrotto di VKA durante la procedura.(1)

Malgrado i promettenti risultati dei *trials* ("limitati" tuttavia da casistiche non ampie), nelle more dei risultati di studi clinici randomizzati, non è conosciuto il rischio relativo di una ininterrotta terapia anticoagulante con i NAO durante la fase peri-procedurale di una ARF.

Rischio emorragico

Il rischio di sanguinamenti viene stratificato con l'HAS-BLED score, che viene raccomandato per la sua semplicità, rispetto ad altri score più complessi o meno pratici (quali l'HEMORR₂HAGES *score* e l'ATRIA *score*). (tabella 1)

Tale *score* è stato ricavato da una coorte dell'Euro *Heart Survey* ed è stato validato in diverse coorti indipendenti. (18)

Tabella 1. HAS-BLED score

Lettera	Caratteristiche Cliniche	Punti
H	(Hypertension) ipertensione arteriosa sistemica > 160 mmHg	1
A	Funzione renale* e/o epatica* Anormali (1 punto ciascuno)	1-2
S	Stroke precedente	2
B	(Bleeding) sanguinamento anamnestico o predisposizione (anemia)	1
L	INR Labile (< 60% tempo in range terapeutico (TTR))	2
E	Età > 65	1
D	Uso concomitante di FANS (Drugs) o abuso di alcolici (1 punto ciascuno)	1-2

*Alterata funzionalità renale: Pazienti in dialisi o sottoposti a trapianto renale o creatinina sierica $\geq 2,3$ mg/dl

*Alterata funzionalità epatica: Bilirubina > 2 volte valore normale in associazione ad elevazione di AST/ALT/ALP > 3 volte il valore normale

L'HAS-BLED non rappresenta, come è ben acclarato dalle Linee Guida Internazionali, un'ostacolo all'inizio della terapia anticoagulante sia con i NAO sia con gli AVK, bensì impone una massima attenzione alla correzione dei fattori di rischio emorragico presenti (per es. ipertensione arteriosa non ben controllata, concomitante utilizzo di ASA e/o di antiflogistici non steroidi, abuso di alcool, etc.) e ad un *follow-up* clinico regolare, durante l'assunzione di tali farmaci.

In una recente *Survey* dell'ANMCO (*AF-NAO Shot*), che "fotografa" in maniera istantanea la terapia anticoagulante della fibrillazione atriale ("dalla percezione alla realtà terapeutica" e "dalle certezze alle prassi cliniche"), si evidenzia che, tra gli indicatori più importanti nella scelta di un NAO, ha un posto preminente l'alto rischio emorragico del paziente. Tale indicatore viene ritenuto, dai medici intervistati, più importante del profilo di rischio ischemico del paziente ed è secondo, gerarchicamente, soltanto alla presenza di insufficienza renale.

Il timore delle emorragie maggiori, in specie quelle cerebrali, costituisce la remora principale all'impiego di tutti gli anticoagulanti orali, soprattutto nei pazienti anziani. Questa preoccupazione non deve tuttavia far dimenticare che il fine dell'utilizzo dei NAO è la prevenzione del tromboembolismo nella FANV e che la stratificazione del rischio di ictus e di embolia sistemica con il CHA₂DS₂-VASC score deve essere l'elemento decisionale principale nell'orientare il clinico nella scelta del NAO.

Una comunicazione *Poster* al Congresso ESC 2015 evidenziava che nel *real world* sono spesso utilizzati i dosaggi ridotti dei farmaci in commercio, sebbene in una percentuale variabile (35% per apixaban, 37% per rivaroxaban e 63% per dabigatran). (22)

In Italia, i dati IMS, inerenti l'anno 2015, confermano sostanzialmente quelli internazionali, riportando prescrizioni dei dosaggi ridotti di apixaban nel 41% dei casi e di rivaroxaban nel 37%.

Il rischio che si corre nella realtà clinica quotidiana, è di avere una riduzione dell'efficacia dei NAO in termini di prevenzione tromboembolica, a causa di un inappropriato dosaggio, nella fattispecie un sotto-dosaggio, dettato dal timore dell'emorragie.

Le Linee Guida Internazionali raccomandano di ridurre la posologia dei NAO in situazioni specifiche ed in rapporto al rischio emorragico del paziente. (18, 23)

Elementi preminenti che aumentano il rischio di eventi emorragici sono:

l'età avanzata, la presenza di insufficienza renale, il basso peso corporeo e l'HAS-BLED *score*.

Il **dabigatran** al dosaggio 110 mg bis in die deve essere prescritto in caso di:

- HAS-BLED ≥ 3
- Età > 80 anni
- Età di 75 anni in associazione ad altri fattori di rischio emorragico
- Clearance della creatinina tra 30-49 mL/min (secondo la formula di Cockcroft-Gault)
- Utilizzo contemporaneo di verapamil

La posologia del **rivaroxaban** va ridotta a 15 mg al dì in mono-somministrazione in caso di:

- HAS-BLED ≥ 3
- Clearance della creatinina tra 30-49 mL/min (secondo la formula di Cockcroft-Gault)

Per quanto concerne l'**apixaban** i criteri sono differenti. Una CLCr <50 mL/min da sola non è un criterio sufficiente per la somministrazione di una dose ridotta di apixaban (2.5 mg bis in die).

In pratica sono necessari almeno 2 criteri tra:

- creatinina sierica ≥ 1.5 mg/dL
- ≥ 80 anni
- ≤ 60 kg

L'**edoxaban** deve essere utilizzato al dosaggio di 30 mg al dì in caso di:

- Clearance della creatinina tra 30-49 mL/min (secondo la formula di Cockcroft-Gault)
- Peso corporeo ≤ 60 kg
- Uso concomitante degli inibitori della P-glicoproteina quali dronedarone, ciclosporina, eritromicina, ketonazolo

Le Linee Guida EHRA del 2015 prevedono, in base a valutazioni di farmacocinetica, l'utilizzo di basse dosi di rivaroxaban, apixaban ed edoxaban in pazienti con clearance della creatinina tra 15-29 mL/min. (23) Tale dosaggio è consentito in tale tipologia di pazienti, come si evince nella descrizione delle caratteristiche farmacologiche dei suddetti NAO, nei foglietti illustrativi dei farmaci in commercio. L'FDA e le Linee Guida AHA/ASA hanno approvato l'utilizzo di dabigatran 75 mg bis in die nei pazienti con insufficienza renale cronica al IV stadio (clearance della creatinina tra 15-29 mL/min). (24) Tale formulazione farmacologica non è presente in Italia per tale indicazione.

E' opportuno precisare che, nello studio ARISTOTLE, una creatinina di ≥ 2.5 mg/dL o una clearance della creatinina ≤ 25 mL/min rappresentavano criteri di esclusione

all'arruolamento dei pazienti. Per gli altri NAO (dabigatran, rivaroxaban ed edoxaban) i criteri di esclusione, nei rispettivi *trials*, erano rappresentati da una clearance della creatinina <30 mL/min.

Le recenti Linee-guida ESC del 2016, sulla diagnosi ed il trattamento della fibrillazione atriale, raccomandano di non utilizzare tutti i NAO in presenza di grave insufficienza renale, sottolineando che esistono minime differenze dei *cut-off* di clearance della creatinina tra i criteri di esclusione dei rispettivi *trials* (<30 mL/min per dabigatran, rivaroxaban ed edoxaban; <25 mL/min per apixaban).

In tali condizioni cliniche viene indicato l'utilizzo degli AVK. (25)

In considerazione dell'elevato rischio emorragico e della mancanza di dati desunti da *trials* randomizzati, l'utilizzo dei NAO è controindicato, da tutte le Linee Guida Internazionali, nel *setting* dei pazienti con clearance della creatinina <15 mL/min o in trattamento dialitico.

Trattamento delle complicanze emorragiche

Una caratteristica dei NAO è il rapido *onset* ed *offset* dell'attività farmacologica: tale peculiarità è considerata, da molti autori, un sorta di “*antidoto naturale*” in caso di complicanze emorragiche.

In virtù della loro breve emivita (approssimativamente 12 ore), un'emostasi “migliorata” o “ripristinata” dovrebbe manifestarsi 12-24 ore dall'ultima dose di NAO assunto, a seconda della tipologia del farmaco (bis in die o in monosomministrazione). (23,25) Tale intervallo temporale potrebbe essere più ampio in presenza di insufficienza renale. In caso di sanguinamenti in pazienti che assumono il dabigatran, è necessario “mantenere” una buona diuresi.

E' importante pertanto conoscere il tipo di NAO, il regime terapeutico prescritto, il momento esatto dell'ultima assunzione ed gli altri fattori che possono influenzare l'emostasi (come ad es. il concomitante utilizzo di farmaci antiaggreganti piastrinici).

Le suddette Linee Guida ESC del 2016 raccomandano di utilizzare, in caso di **lievi sanguinamenti**, misure di supporto, quali la compressione meccanica e l'emostasi chirurgica e di posporre la successiva assunzione del NAO di una dose o di un giorno. (25)

Ogni Presidio Ospedaliero dovrebbe adottare un protocollo diagnostico-terapeutico elaborato da un *team* multidisciplinare (cardiologo, *urgentista*, esperto in emostasi, gastroenterologo, rianimatore, cardiocirurgo) e condiviso tra i vari Reparti.

E' opportuno che tale protocollo sia ben diffuso in ambito ospedaliero e facilmente accessibile ai fini della consultazione (es. sul Sito Aziendale e/o in *pocket* tascabili).

In caso di **sanguinamenti moderato-severi** vengono consigliati la somministrazione di “fluidi” e di altro supporto emodinamico, la trasfusione di emazie ed il trattamento delle cause di sanguinamento (es. con la gastroscopia).

In caso di recente ingestione dei NAO, si può considerare la somministrazione di carbone vegetale attivo (per ridurre l'assorbimento) e/o di lavanda gastrica.

Il **dabigatran** è “legato” soltanto per il 30% alle proteine plasmatiche e quindi, almeno in parte, può essere “eliminato” attraverso la dialisi. E' verosimile che la

dialisi sia più efficace nelle prime ore dopo l'ultima somministrazione del farmaco, anche se c'è una limitata esperienza clinica in tale *setting* di pazienti.

All'opposto del dabigatran, la dialisi è poco efficace nel ridurre i livelli plasmatici degli inibitori del fattore Xa, in quanto questi ultimi farmaci si legano quasi completamente alle proteine plasmatiche.

In caso di **emorragie severe o pericolose per la vita**, sarebbe necessario bloccare immediatamente l'effetto antitrombotico dei NAO.

Molti "antidoti" (da definire più correttamente "inattivatori specifici") ai NAO sono oggetto di studio.

Al momento attuale l'unico presente in commercio è l'**idarucizumab**, approvato dopo lo studio REVERSE-AD, da FDA e EMA nel 2015. (26)

Tale farmaco è un frammento di un anticorpo umanizzato che "lega" il **dabigatran** e, in soggetti volontari sani, ha dimostrato di antagonizzare in pochi minuti ed in maniera dose-dipendente i suoi effetti anticoagulanti con formazione di trombina, senza creare fenomeni di *rebound*. Inoltre è possibile riprendere, dopo le 24 h dalla somministrazione di idarucizumab, la somministrazione di dabigatran ripristinando normali livelli plasmatici di picco e di valle. (23-25)

Il dosaggio del farmaco prevede la somministrazione e.v. di 5 gr in 10'.

L'utilizzo dell'idarucizumab è indicato anche nelle condizioni cliniche in cui è necessario un intervento chirurgico in urgenza-emergenza.

L'**andexanet alfa** è un ricombinante umano modificato del fattore Xa che non ha attività enzimatica e blocca in soggetti sani, nei minuti dopo la somministrazione e per la durata dell'infusione, l'attività anticoagulante degli antagonisti del fattore Xa, con un transitorio incremento dei *markers* dell'attività coagulativa di incerto significato clinico. (23, 25)

Un altro agente in via di sviluppo è il **ciraparantag** (PER977), un antidoto multiuso, designato a bloccare gli inibitori diretti della trombina e del fattore Xa, nonché l'inibitore indiretto del fattore Xa (l'enoaparina). (25)

In caso di indisponibilità di specifici "antidoti" Le Linee Guida EHRA suggeriscono che possono essere utilizzati concentrati di complesso protrombinico (CCP), al dosaggio di 50 U/kg, con un'addizionale dose di 25 U/Kg (se clinicamente indicata) e concentrati di complesso protrombinico attivato (CCPa), al dosaggio di 50 U/kg, con max. di 200 U/Kg, insieme alle misure precedentemente descritte. (23)

La scelta tra CCP e CCPa può dipendere dalla loro disponibilità ospedaliera e dall'esperienza nel trattamento dei singoli centri.

E' opportuno rimarcare che l'efficacia del CCP e del CCPa, in termini di riduzione della perdita ematica e di miglioramento della prognosi, in pazienti con sanguinamento attivo, non è stata chiaramente dimostrata.

Il ruolo del fattore VII ricombinante attivato (rFVIIa), al dosaggio di 90 microgrammi/Kg, richiede ulteriori valutazioni, in quanto non sono presenti dati di beneficio aggiuntivo ed i costi sono elevati. (23)

Tuttavia, i dati dei *trials* clinici e del *real-world* con i NAO evidenziano che tali opzioni terapeutiche sono raramente necessarie.

L'utilizzo di farmaci procoagulanti quali antifibrinolitici (es. acido tranexamico o acido amino-caproico) o desmopressina (nei casi di coagulopatia o trombopatia)

possono essere considerati, anche se non ci sono dati clinici di *effectiveness* nel trattamento delle emorragie associate alla somministrazione dei NAO.

Il loro uso, comunque, non sostituisce le misure precedentemente menzionate.

Il plasma fresco può essere di ausilio soltanto per espandere il volume plasmatico, in pazienti che richiedono trasfusioni massive, ma non ha alcuna funzione di antagonista degli effetti anticoagulanti.

In caso di sanguinamenti pericolosi per la vita, quando appropriate, sono consigliate infusioni di *pool* piastrinici.

NAO nel tromboembolismo venoso (TEV)

I trials clinici di fase III con i NAO sul trattamento “*in fase acuta*” e sulla durata “*standard*” della terapia di un TEV sono i seguenti: (27-31)

- **RE-COVER e RECOVER II**
- **EINSTEIN DVT e EINSTEIN-PE**
- **AMPLIFY**
- **Hokusai-VTE**

In una recente sistematica *review* e meta-analisi dei *trials* di Fase III (in 6 studi clinici controllati e randomizzati di trattamento) i NAO hanno dimostrato la stessa efficacia del warfarin nella prevenzione del TEV sintomatico ricorrente. (2)

I sanguinamenti maggiori si sono manifestati meno frequentemente, determinando un beneficio clinico netto dei NAO.

In una ulteriore meta-analisi di 3 *trials* di Fase III di *prevenzione secondaria* (**EINSTEIN Extension, AMPLIFY Extension e RE-SONATE**) si è evidenziato come i NAO abbiano ridotto, in maniera significativa nei confronti del placebo, la ricorrenza di TEV, a spese di un incremento dei sanguinamenti non maggiori, clinicamente rilevanti, ma non di quelli maggiori. (2) Tutte le cause di mortalità erano ridotte, con un beneficio clinico netto ed un numero piccolo necessario di pazienti da trattare (*NNT* 18) con i NAO.

Da sottolineare che i risultati dei *trials*, in cui sono utilizzati i NAO nel trattamento *extended*, sono complessivamente coerenti con quelli degli studi che hanno testato tali agenti nel trattamento della *fase acuta* e nella *durata standard* dell'anticoagulazione dopo EP e/o TVP. (32,33)

Conclusioni

I NAO rappresentano un trattamento di prima scelta nella prevenzione dell'ictus e dell'embolia sistemica nei pazienti con FANV ed un'attraente alternativa al trattamento standard del TEV.

I *trials* di efficacia e *safety* hanno documentato la loro non inferiorità ed in alcuni casi anche la loro superiorità nel prevenire lo stroke (soprattutto quello emorragico) e l'embolia sistemica e nel ridurre le emorragie cerebrali, nel confronto con il warfarin.

Dati recenti del *real-world* confermano i risultati dei *trials* clinici randomizzati, evidenziando un profilo di sicurezza superiore agli AVK, con una riduzione di oltre il 50% delle emorragie cerebrali.

Anche i risultati dei *trials* che utilizzano i NAO nella terapia del TEV indicano che tali farmaci risultano più sicuri (specialmente in rapporto ai sanguinamenti maggiori), rispetto alla terapia standard con eparina/warfarin, conferendo un beneficio clinico netto. La sicurezza di tutti i NAO è confermata anche nei *trials* di prevenzione secondaria del TEV.

Tuttavia, prima di intraprendere un trattamento con i NAO o con AVK, deve essere effettuata un'attenta valutazione dello *score* di rischio emorragico (HASBLED).

Sono da tenere in particolare conto l'età e il peso corporeo del paziente, insieme a parametri quali la funzionalità renale, le comorbidità, la fragilità e la concomitante assunzione di farmaci, che possono aumentare i sanguinamenti.

La corretta stratificazione del rischio emorragico, apportando, ove possibile, le correzioni del caso, aumenta la consapevolezza del medico prescrittore e lo orienta nella scelta personalizzata del farmaco con il dosaggio appropriato ("*tailored therapy*").

Le caratteristiche farmacocinetiche dei NAO e soprattutto la loro breve emivita (in rapporto agli AVK) costituiscono di fatto un ulteriore elemento di *safety*.

La recente introduzione in commercio dell'idarucizumab ("inattivatore specifico" del dabigatran), da utilizzare in caso di emorragie pericolose per la vita e/o di interventi chirurgici in condizioni di urgenza/emergenza e lo sviluppo di altre molecole (quali l'andexanet alfa), che possono bloccare rapidamente gli effetti anticoagulanti degli inibitori del fattore Xa, contribuiranno, a nostro giudizio, a superare le residue barriere psicologiche della classe medica all'utilizzo routinario dei NAO nella realtà clinica quotidiana.

Bibliografia

1. **Santarpia G, Curcio A, Sibilio G, Indolfi C.** Clinical significance of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of atrial fibrillation *Circ J.* 2015;79(5):914-23
2. **Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA** Editor's choice- Efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of Phase III trials. *J Vasc Surg* 2014;48(5):565-575
3. **Schulman S Kearon C.** Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients *J Thromb Haemost.* 2005 Apr;3(4):692-4.

4. **Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.** RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009 Sep 17;361(12)
5. **Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al.** Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 8;365(10):883-91.
6. **Flaker GC, Eikelboom JW, Shestakovska O, et al.** Bleeding during treatment with aspirin versus apixaban in patients with atrial fibrillation unsuitable for warfarin: the apixaban versus acetylsalicylic acid to prevent stroke in atrial fibrillation patients who have failed or are unsuitable for vitamin K antagonist treatment (AVERROES) trial. *Stroke* 2012; 43: 3291-97
7. **Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al.** Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011 Sep 15;365(11):981-92.
8. **Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al.** Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104
9. **Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al.** Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-62
10. **Graham DJ, Reichman ME; Wernecke M et al.** Cardiovascular, bleeding, and mortality risks in elderly Medicare patients treated with dabigatran or warfarin for nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2015; 131: 157-64
11. **Tamayo S, Frank Peacock W, Patel M, et al.** Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin Cardiol* 2015; 38: 63-68
12. **Tepper P, Mardekian J, Masseria C, et al.** Real-world Comparison of Bleeding Risks among Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients on Apixaban, Dabigatran, Rivaroxaban: Cohorts Comprising New Initiators and/or Switchers from Warfarin www.escardio.org/ESC2015
13. **Lip GYH, Pan X, Kamble S, et al.** Poster presentation at ESC Aug/Sept 2015; London, UK Poster/oral poster no.P6217 Real World Comparison Of Major Bleeding Risk Among Non-valvular Atrial Fibrillation Patients

14. **Coleman CI, Antz M, Simard E, et al.** Real-world evidence on stroke prevention in patients with atrial fibrillation in the United States. *Presented at: European Cardiac Arrhythmia Society Congress. April 17, 2016. Paris, France.*
15. **Xiaoxi Yao, Neena S, Sangaralingham LR, et al.** Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc. 2016 Jun 13;5(6).*
16. **Staerk L.** Ischemic and hemorrhagic stroke associated with NOACs and warfarin use in patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Presented at: European Society of Cardiology Congress 2016. August 27, 2016. Rome, Italy.*
17. **Nagarakanti R, Ezekowitz MD, Oldgren J, et al** Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation. 2011 Jan 18;123(2):131-6*
18. **Camm AJ, Lip GY, Savelieva I et al.** 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;33:2719-47*
19. **Cappato R, Ezekowitz MD, Klein AL, et al.** Rivaroxaban vs. vitamin K antagonists for cardioversion in atrial fibrillation. *Eur Heart J 2014; 35:3346-55*
20. **Flaker G, Lopes RD, Al-Khatib SM, et al.** Efficacy and safety of apixaban in patients after cardioversion for atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE Trial (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol 2014; 63:1082-87*
21. **Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al.** Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fi brillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial *Lancet. 2016 Aug*

22. **Alexander et al.** Poster presentation at ESC Aug/Sept 2015; London, UK
Poster/oral poster no.2032
23. **Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al.** Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J.* 2016 Jun 9.
24. **January CT, Wann LS, Alpert JS, et al.** 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2014 Dec 2;130(23):e199-267
25. **Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al.** 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the 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 Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J.* 2016 Aug 27
26. **Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al.** Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):511-20.
27. **Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al.** Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation.* 2014;129(7):764-72.
28. **Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al.** Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
29. **Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al.** Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
30. **Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al.** Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
31. **Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al.** Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.

32. **Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al.** Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18.

33. **Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al** Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013 Feb 21;368(8):699-708.

CUORE E FANS

**Raffaele Rotunno, Igino Oppo, Gabriele Saetta, Pietro Aveta,
Rosamaria Grompone, Antonella Paglia**
U.O. Cardiologia-UTIC Roccadaspide ASL Sa

In Europa la causa più comune di *dolore cronico non oncologico* è rappresentata dall'*artrosi* e tanto in maggior misura nella popolazione anziana (1).

In una proiezione del NHS inglese sulla diffusione delle patologie croniche sino al 2050 si rileva che nell'età senile artrosi e malattia cardiovascolare tendono a propagarsi allo stesso modo (2). Nella popolazione anziana del Framingham Study con una età media di 74 anni si riscontra, peraltro, che la malattia cardiaca e la gonartrosi sono entrambe prevalenti e che lo scompenso cardiaco congestizio e la frattura dell'anca rappresentano le condizioni patologiche che più frequentemente si associano tra loro (3).

Nella senilità, quindi, malattia cardiaca ed artrosi, causa di dolore cronico, molto spesso si accompagnano.

In Europa la metà dei soggetti affetti da dolore cronico viene trattata con FANS e COXIB (il 44% con FANS ed il 6% con COXIB). In Italia ancor più si ricorre in caso di dolore cronico ai FANS ed ai COXIB, in oltre il 70% dei casi (1). Se questi farmaci comunemente utilizzati per il trattamento del dolore cronico hanno effetti cardiotossici, la elevata probabilità di coesistenza di artrosi e malattia cardiaca nell'anziano rappresenta l'occasione per pericolose interferenze.

Nel febbraio del 2005 venne pubblicato l'ApproveStudy (4), un trial che poneva a confronto in pz con adenoma del colon retto un inibitore selettivo della COX-2, *rofecoxib*, e *placebo*; lo studio rilevava che il farmaco antinfiammatorio incrementava significativamente dopo 18 mesi il rischio di eventi trombotici, in particolare di *infarto miocardico* e di *stroke*; più precocemente, dopo circa cinque mesi, emergeva di già il rischio di edema polmonare e scompenso cardiaco congestizio. Non andavano meglio le cose nell'APC study (5), quando nello stesso tipo di pz si adottava il celecoxib a confronto con placebo: l'uso del celecoxib si associava con un incremento dose-correlato del rischio di morte cardiovascolare. Successivamente si raccolsero i dati di molteplici studi osservazionali condotti sui farmaci antinfiammatori in una review sistematica, che confermò l'incremento del rischio di eventi cardiovascolari, in particolare di infarto miocardico, in corso di terapia con i COXIB: chi utilizzava il rofecoxib aveva di già nel primo mese un rischio di eventi vascolari trombotici del 30% più alto di chi tale farmaco non assumeva. Allo stesso tempo la review creò molto allarme rilevando che un incremento del rischio cardiovascolare era presente anche con i vecchi FANS, in particolar modo con il diclofenac: chi utilizzava questo farmaco presentava un aumento del 40% della incidenza di eventi vascolari trombotici rispetto ai controlli. Si passò nel frattempo dai dati degli studi osservazionali ai risultati della metanalisi di Kearney (6), che comprendeva 138 trials clinici randomizzati, e si

osservò ancora una volta che pressappoco tutti gli inibitori selettivi della COX2 si associavano ad un incremento del 40% dell'incidenza di eventi vascolari trombotici, *largamente* dovuto a quasi il raddoppio del rischio di infarto miocardico; non solo, quando si andarono a confrontare COXIB e FANS, in particolare il diclofenac e l'ibuprofene, la metanalisi non rilevò differenze significative nel rischio di eventi vascolari gravi e tanto nei confronti anche del solo infarto. Nella metanalisi soltanto il naprossene accompagnava ad una significativa riduzione di due volte del rischio di infarto miocardico al confronto con i COXIB. La metanalisi di studi osservazionali di P Juni (7) aveva di già nel 2004 riconosciuto un pur piccolo effetto protettivo al naprossene così da poter collocare il farmaco in una posizione 'neutrale'.

Come spiegare la differente tossicità cardiovascolare dei tre farmaci, il diclofenac, l'ibuprofene ed il naprossene, tutti FANS tradizionali? Occorre accennare brevemente al ruolo delle ciclossigenasi. Distinguiamo due isoforme di ciclossigenasi. La ciclossigenasi-1 (costitutiva) è normalmente presente nei tessuti, è l'unico isoenzima espresso nelle piastrine e produce i prostanoidei che mediano le funzioni omeostatiche, in particolare la PGE2 e la PGI nel rene e nello stomaco. La ciclossigenasi-2 (inducibile), quasi assente in condizioni fisiologiche, ma rapidamente indotta dalle citochine infiammatorie, produce i prostanoidei che mediano l'infiammazione, il dolore e la febbre. Le ciclossigenasi sono strutturalmente molto simili; entrambe mostrano un tunnel idrofobico che permette l'accesso del substrato al sito attivo nel profondo della proteina; a fare la differenza è la sostituzione nella COX-2 del residuo aminoacidico isoleucina 532, che nella COX-1 chiude l'ingresso ad una tasca di legame accessoria, con la valina 532, che tale ingresso consente. I FANS, privi di voluminose catene laterali, entrano nei canali di entrambe le isoforme, comportandosi da inibitori non selettivi; l'assenza nella COX-1 della tasca di legame laterale ostacola l'accesso dei COXIB a causa dell'ingombro della loro grossa catena laterale così che questi farmaci bloccano soltanto la COX-2 (8).

Le cose non sono, però, così nette come spesso accade in natura. Se i COXIB prediligono la COX2, i differenti FANS tradizionali non inibiscono entrambe le ciclossigenasi in modo uniforme, ma bloccano accanto alla COX2 in modo differente la COX1. In un lavoro del 2001 Patrono (9) dimostrò che il diclofenac presenta un grado di selettività prevalente per la COX2 pressochè simile al celecoxib, ovvero durante l'intervallo di dose blocca per un tempo più lungo la COX2 che la COX1; il contrario grossomodo accade con il naprossene che mostra, invece, una particolare predilezione per la COX-1 piastrinica: il naprossene somministrato ogni 12 h, pur con legame reversibile, riesce a bloccare l'attività piastrinica durante l'intero intervallo di dose (10). Ricordando che le piastrine posseggono la sola COX1, responsabile della sintesi di trombano, e che l'antagonista di quest'ultimo, la prostaciclina, è liberata dall'endotelio ad opera della COX 2 in presenza di infiammazione, si comprende che quando un farmaco, come il naprossene, inibisce prevalentemente la COX-1 piastrinica non vi è rischio cardiovascolare; lo slittamento, però, durante l'intervallo di dose di un FANS dalla inibizione simultanea di entrambe le COX ad una prevalente inibizione della

COX2 endoteliale, come accade con i coxib o il diclofenac, può lasciar libera la COX1 piastriacidi produrre trombociti, non contrastato, ed aumentare in tal modo il rischio di trombosi (8).

E' questo il paradigma del 'prostanoid imbalance', che non spiega completamente quanto accade in presenza di infiammazione e FANS. In questi ultimi anni si sono accumulate evidenze che mostrano che un ruolo importante è recitato dallo stress ossidativo in quanto i FANS influenzano lo stato redox del tessuto vascolare (11).

Nel 2013 sul Lancet è stata pubblicata una metanalisi (12) di 280 trial clinici randomizzati su FANS vecchi e nuovi e finalmente si è cercato di caratterizzare e quantificare all'un tempo il rischio cardiovascolare e quello gastrointestinale, correlati ai FANS. La metanalisi mostra che gli eventi vascolari maggiori sono aumentati di circa un terzo sia dai coxib sia dal diclofenac, in particolar modo a causa dell'incremento degli eventi coronarici; l'ibuprofene a sua volta aumenta il rischio di infarto miocardico e di morte coronarica nel mentre il naprossene non incrementa in modo significativo gli eventi vascolari trombotici, ma presenta un profilo di rischio particolarmente elevato di complicanze gastrointestinali a causa del blocco persistente della COX1 nello stomaco, aspetto davvero inquietante in soggetti come i cardiopatici, che fan uso di antiaggreganti ed anticoagulanti; il naprossene, inoltre, raddoppia quasi le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco similmente a tutti gli altri farmaci antinfiammatori attraverso processi prevalentemente renali.

Nel rene sono sempre presenti entrambe le COX; difatti, nel rene la COX2 è espressa singolarmente in forma costitutiva (13).

Le due isoforme, COX1 e COX2, promuovono nel rene la sintesi di due PG, la PGE2 e la prostaciclina PGI2.

La PGE2 è coinvolta nella regolazione del *riassorbimento del sodio* a livello tubulare: produce un'azione diuretica e natriuretica attraverso la inibizione del trasporto del *cloruro di sodio* nel ramo ascendente grosso dell'ansa di Henle e nel dotto collettore, ai cui livelli attenua l'azione antidiuretica della *vasopressina*. La prostaciclina PGI2-vasodilatatoria- aumenta il flusso ematico renale e la *velocità di filtrazione glomerulare* (14) (15). La malfunzione del ventricolo sn comporta una riduzione del volume di sangue circolante effettivo e, di conseguenza, del flusso di sangue renale. Nel rene in situazioni cliniche di ridotto volume circolante, come nel caso dello scompenso cardiaco, l'attivazione di un sistema ormonale – RAS- immediatamente innesca il rilascio dei fattori di contro-regolazione dell'altro sistema regionale, quello delle PG, per normalizzarne il GFR: nel mentre l'Ang II esercita un effetto vasocostrittore sull'arteriola efferente intrarenale, le PG esercitano un effetto vasodilatatorio sull'arteriola afferente ottimizzando in tal modo la pressione di perfusione a livello del glomerulo (16). Se si utilizzano i FANS tradizionali, che vanno ad inibire entrambe le COX, od anche i COXIB, che inibiscono la sola COX2, si compromette drammaticamente la sintesi renale di entrambe le PG e, di conseguenza, sia la escrezione urinaria di sodio che il flusso renale (17) con effetti emodinamici catastrofici (18). Nella metanalisi, peraltro, è stato calcolato l'eccesso di rischio di eventi vascolari maggiori nei pazienti con o senza malattia cardiaca, rilevando che negli ultimi vi è solo un modesto rischio

assoluto di eventi vascolari maggiori di là dal regime antinfiammatorio scelto nel mentre nei primi, per ogni 1000 pazienti trattati all'anno con un coxib o con il diclofenac, sette o otto soggetti in più vanno incontro ad un grave evento vascolare, di cui due fatali. *Per quanto tempo vanno utilizzati questi farmaci per produrre i danni summenzionati?* Nel 2011 Anne-Marie Schjerning Olsen et al. (19) avevano di già osservato che in pz, colpiti da un infarto e che fanno uso di questi farmaci, si rileva nel complesso sin dall'inizio un incremento significativo del tasso di incidenza di morte/re-infarto; in particolare, il diclofenac si accompagna ad una impennata del rischio sin dall'avvio del trattamento nel mentre occorre circa una settimana perché emerga un incremento significativo del rischio associato all'ibuprofene; inoltre, nei 5 anni successivi al primo infarto il rischio di morte coronarica e di re-infarto miocardico correlato all'uso di questi farmaci persiste ancora elevato, anche se durante questo periodo la probabilità di tali eventi tende a normalizzarsi. *In definitiva, non sembra esserci nel cardiopatico una finestra terapeutica sicura per il trattamento con i FANS* (20).

Il progetto *'Cardiopain in Roccadaspide.... l'isola che c'è'* nasce da queste evidenze ed ha l'obiettivo di ridurre la prescrizione impropri dei farmaci antinfiammatori non steroidei nel paziente cardiopatico così come richiesto dalla nota 66 dell'AIFA. Il progetto consiste nella compilazione di una particolare lettera di dimissione ospedaliera: si affianca ad ogni singola diagnosi di patologia cardiovascolare una sorta di semaforo rosso, che ricorda le limitazioni che quella specifica diagnosi comporta nell'uso dei farmaci antinfiammatori. In un recente lavoro abbiamo verificato che l'utilizzo del 'modello cardiopain' riduce il ricorso ai FANS soprattutto in presenza di malattia cardiovascolare meno severa (dal 50 al 28%): è, quindi, nella popolazione più ampia – quella a rischio di malattia CV lieve moderato- che è più efficace il modello di dimissione 'cardiopain' (21).

BIBLIOGRAFIA

1. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. Harald Breivik, Beverly Collett, Vittorio Ventafridda, Rob Cohen, Derek Gallacher; *European Journal of Pain* 10 (2006) 287–333
2. Source: Khaw, 1999 National Health Service (NHS)
3. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. A Guccione, D T Felson, J J Anderson, J M Anthony, Y Zhang, P W Wilson, M Kelly-Hayes, P A Wolf, B E Kregar, W B Kannel; *American Journal of Public Health* 1994; 84(3):351-8.
4. Cardiovascular Events Associated with Rofecoxib in a Colorectal Adenoma Chemoprevention Trial. Robert S. Bresalier, Robert S. Sandler, Hui Quan, James A. Bolognese, Bettina Oxenius, Kevin Horgan, Christopher Lines, Robert Riddell, Dion Morton, Angel Lanas, Marvin A.

- Konstam and John A. Baron for the Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx (APPROVe) Trial Investigators; *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
5. Cardiovascular Risk Associated with Celecoxib in a Clinical Trial for Colorectal Adenoma Prevention. Scott D. Solomon, John J.V. McMurray, Marc A. Pfeffer, Janet Wittes, Robert Fowler, Peter Finn, William F. Anderson, Ann Zauber, Ernest Hawk and Monica Bertagnolli for the Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators; *N Engl J Med* 2005;352:1071-80
 6. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. Patricia M Kearney, Colin Baigent, Jon Godwin, Heather Halls, Jonathan R Emberson, Carlo Patrono. *BMJ* 2006;332:1302–5
 7. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. Peter Jüni, Linda Nartey, Stephan Reichenbach, Rebekka Sterchi, Paul A Dieppe, Matthias Egger; *The Lancet* 2004, vol 364, No 9450, p 2021-2029.
 8. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. Tilo Grosser, Susanne Fries, and Garret A. FitzGerald; *J. Clin. Invest.* 116:4–15 (2006)
 9. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical read-outs. Carlo Patrono, Paola Patrignani and Luis A. García Rodríguez; *J. Clin. Invest.* 108:7–13 (2001).
 10. Clinical Pharmacology of Platelet, Monocyte, and Vascular Cyclooxygenase Inhibition by Naproxen and Low-Dose Aspirin in Healthy Subjects. Marta L. Capone, Stefania Tacconelli, Maria G. Sciulli, Marilena Grana, Emanuela Ricciotti, Pietro Minuz, Patrizia Di Gregorio, Gabriele Merciaro, Carlo Patrono and Paola Patrignani; *Circulation.* 2004;109:1468-1471
 11. Cyclooxygenase Inhibition and Cardiovascular Risk. Elliott M. Antman, David DeMets and Joseph Loscalzo; *Circulation.* 2005;112:759-770
 12. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration; *Lancet* 2013; 382: 769–79
 13. Renal Identification of Cyclooxygenase-2 in a Subset of Thick Ascending Limb Cells. Carlos P. Vio, Carlos Cespedes, Pedro Gallardo, Jaime L. Masferrer; *Hypertension* 1997; 30:687-692
 14. The macula densa is worth its salt. Jürgen Schnermann, Josie P. Briggs; *J Clin Invest.* 1999 Oct 15; 104(8):1007–09
 15. Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly. François Nantel, Emily Meadows, Danielle Denis, Brett Connolly, Kathleen M. Metters, Adel Giaid; *FEBS Letters* 457 (1999) 475-477
 16. Renal effects of COX-2-selective inhibitors. Brater DC¹, Harris C, Redfern JS, Gertz BJ.; Am J Nephrol. 2001 Jan-Feb;21(1):1-15.

17. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase -2-selective inhibition. D.Craig Brater; The American Journal of Medicine 1999; vol 107, Issue 6, suppl. 1, pag 65-70.
18. Prostaglandins in severe congestive heart failure. Relation to activation of the renin-angiotensin system and hyponatremia. Dzau VJ, Packer M, Lilly LS, Swartz SL, Hollenberg NK, Williams GH.; N Engl J Med. 1984 Feb 9;310(6):347-52.
19. Duration of Treatment With Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Impact on Risk of Death and Recurrent Myocardial Infarction in Patients With Prior Myocardial Infarction: A Nationwide Cohort Study. Anne-Marie Schjerning Olsen, Emil L. Fosbøl, Jesper Lindhardsen, Fredrik Folke, Mette Charlot, Christian Selmer, Morten Lamberts, Jonas Bjerring Olesen, Lars Køber, Peter R. Hansen, Christian Torp-Pedersen and Gunnar H. Gislason; Circulation. 2011;123:2226-2235
20. Long-Term Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Use According to Time Passed After First-Time Myocardial Infarction: A Nationwide Cohort Study. Anne-Marie Schjerning Olsen, Emil L. Fosbøl, Jesper Lindhardsen, Fredrik Folke, Mette Charlot, Christian Selmer, Jonas Bjerring Olesen, Morten Lamberts, Martin H. Ruwald, Lars Køber, Peter R. Hansen, Christian Torp-Pedersen and Gunnar H. Gislason; Circulation. 2012;126:1955-1963
21. Effectiveness of the CardioPain initiative in reducing inappropriate NSAID prescriptions in pain therapy among high cardiovascular risk patients: an informative Italian survey. Valentina Orlando, Enrica Menditto, Francesca Guerriero, Raffaele Rotunno; Heart International 2015 ; 9 (1): 00

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE E NELL'IPERTENSIONE POLMONARE TROMBOEMBOLICA CRONICA: IL RUOLO DEL RIOCUGUAT

Iolanda Enea

U.O.C Medicina D'Urgenza, A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta

La linee guida 2015 per la diagnosi e terapia della ipertensione polmonare (Eur Heart J 2015) hanno la potenzialità di costituire una pietra miliare per la pratica clinica e la ricerca nel settore della ipertensione polmonare come già successo per le precedenti del 2009; questo non soltanto per il lavoro accurato, completo degli estensori, dei 70 revisori, la presenza di 456 voci bibliografiche, 35 tabelle, 4 figure, ma anche per il difficile cammino compiuto dagli estensori che ha condotto dalla concezione genericamente diffusa di Linee Guida che assurgono a norme giurisprudenziali, alla concezione originaria di supporto completo, aggiornato per ogni medico sono una strada data al medico la cui decisione è poi individualizzata al singolo paziente. Gli estensori, a mio avviso, hanno svolto la titanica impresa di rendere agevole il percorso diagnostico che dalla condizione fisiopatologica ipertensione polmonare, che lo ricordiamo, sottende ben 37 condizioni cliniche diverse, di interesse trasversale a più discipline mediche, conduce alla diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare. Punto di forza delle attuali linee guida è la valorizzazione del team multi-specialistico che si estende dal centro di riferimento, le cui caratteristiche sono molto ben delineate, a qualsiasi medico cui spetta avanzare il sospetto di ipertensione polmonare. La definizione di ipertensione polmonare rimane imm modificata come incremento della pressione arteriosa polmonare media (PAPm) stimata al cateterismo destro ≥ 25 mmHg a riposo, rimanendo non chiaro il significato da attribuire a una PAPm tra 21 e 24 mmHg che, si sottolinea, costituisce un valore da sorvegliare soprattutto nei pazienti con connettivopatie a rischio di sviluppare ipertensione arteriosa polmonare (IAP). Rimane la distinzione tra ipertensione pre e post capillare con il cut off della Wedge Pressure (WP) di 15 mmHg. Viene introdotta la distinzione, nelle post capillari, fra una forma isolata e una combinata, a seconda della assenza o presenza di una componente pre-capillare, anche nelle forme post capillari, valutata dalla presenza di un Gradiente Diastolico Polmonare (DPG), dalla combinazione con le resistenze polmonari (RVP) e la portata cardiaca. La presenza di un $DPG < 7$ mmHg e/o $RVP \leq 3WU$ definisce la forma isolata, la presenza di $DPG \geq 7$ e/o $RVP > 3WU$ definisce la forma combinata. La Ipertensione Arteriosa Polmonare (IAP) costituisce solo una delle forme precapillari che comprendono anche il gruppo 3,4, e alcune forme del gruppo 5. La classificazione rimane imm modificata nella struttura macroscopica rispetto alla classificazione Dana Point 2008. Si distinguono 5 grandi gruppi ciascuno comprendente molteplici condizioni cliniche caratterizzate da simile presentazione, emodinamica, strategia di trattamento. Si è ampliato in maniera consistente il gruppo della Malattia venooclusiva polmonare; la forma di ipertensione polmonare persistente del neonato viene considerata a parte; le forme di cardiopatie congenite o acquisite con ostruzione del tratto di afflusso o di

efflusso al ventricolo sinistro e alcune cardiomiopatie congenite sono state inserite nel gruppo 2; il gruppo 3 è rimasto immutato; il gruppo 4 è stato rinominato con il termine di ipertensione polmonare cronica tromboembolica e altre forme di ostruzione arteriosa polmonare. L'approccio proposto alla condizione fisiopatologica è di tipo olistico. Similmente a quanto proposto dalle linee guida per la diagnosi e terapia della embolia polmonare con cui condividono alcuni estensori, tali linee guida propongono un approccio basato sulla valutazione clinica: sulla base del sospetto clinico, dei sintomi, dell'esame obiettivo, dell'utilizzo di dati elettrocardiografici, radiografici, emogasanalitici si pone il sospetto di ipertensione polmonare che può trovare conferma dalla esecuzione dell'esame ecocardiografico. L'integrazione della velocità di rigurgito tricuspide con altri segni ecocardiografici consente di parlare di bassa, intermedia, alta probabilità di ipertensione polmonare. L'ecocardiogramma consente, inoltre, di escludere le forme del gruppo 2 dovute a patologie del cuore sinistro che costituiscono nel loro insieme circa l'80% di tutte le forme di ipertensione polmonare; le prove di funzionalità respiratoria, un eventuale TC del torace consentiranno di identificare le forme del gruppo 3 di tipo respiratorio. In tal modo si escludono le situazioni in cui la ipertensione polmonare è un epifenomeno della malattia sottostante e, pertanto, si giova della terapia.

Scompare la dizione "out of proportion" sostituita dalla dizione di "ipertensione polmonare severa" per la cui valutazione è richiesto l'intervento di un centro di riferimento. Il cateterismo destro ci consente di giungere alla diagnosi di certezza e ad effettuare diagnosi delle forme classe I che si giovano di terapia specifica.

La scelta della terapia sarà frutto di una strategia complessa che, partendo dalla stratificazione prognostica del rischio di mortalità in base alla valutazione integrata di dati clinici, strumentali, emodinamici, individua pazienti a rischio basso (<5%), intermedio (5-10%), alto (>10%). Essa prevede, come goal terapeutico, il raggiungimento del basso rischio e l'utilizzo nei pazienti a rischio intermedio basso che non rispondono al test di vasoreattività di una mono terapia o di una terapia combinata fin dall'inizio. Nei pazienti ad alto rischio prevede una terapia combinata dall'inizio con prostacicline per via endovenosa.

Nel caso di risposta inadeguata si prevede la possibilità di scegliere tra una terapia sequenziale o una tripla combinata.

Queste le novità nell'approccio terapeutico alla ipertensione arteriosa polmonare.

Per quanto riguarda la ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH), la nuova classe 4 include sia la CTEPH, sia altre cause di ostruzione dell'arteria polmonare che è necessario considerare nella diagnosi differenziale (sarcoma polmonare, embolizzazione di cellule tumorali, cisti idatidee). L'incidenza cumulativa di CTEPH risulta variabile negli studi clinici sia per la difficoltà nella diagnosi differenziale tra episodio tromboembolico acuto e cronico, sia per la difficoltà nella valutazione delle altre cause di ostruzione polmonare, sicché oggi si considera che l'incidenza cumulativa di CTEPH sia di circa 5/1.000.000 per anno.

L'ipotesi diagnostica può essere posta sulla base della persistenza del sintomo "dispnea" dopo tre mesi di terapia anticoagulante da un evento embolico, con il riscontro di una ipertensione polmonare stimata all'ecocardiogramma, o, in caso di asintomaticità, con una scintigrafia polmonare perfusoria positiva, in ogni caso la

conferma dovrà avvenire in un centro di riferimento con angio TC, angiografia polmonare e cateterismo dx.

In questo caso la terapia chirurgica con la tromboendarterectomia rimane la terapia di prima linea. L'operabilità è determinata da fattori difficilmente standardizzabili tra i quali la disponibilità delle risorse e l'esperienza del centro di riferimento. Criteri generali includono la classe WHO II-IV, la presenza di trombi nei rami principali, lobari o segmentari dell'arteria polmonare. L'età non costituisce un criterio di inoperabilità.

Recentemente, ricercatori giapponesi hanno presentato dati sull' utilizzo dell'angioplastica delle polmonari. Si tratta di una tecnica interventistica che richiede molta attenzione poiché può essere gravata da danni da riperfusione. Le linee guida ne limitano l'uso ai pazienti che non possono essere sottoposti a intervento chirurgico (classe IIb, evidenza C).

Nelle more dell'intervento chirurgico, in relazione allo scompenso destro, la terapia ottimale è data da anticoagulanti, diuretici, ossigeno; la terapia anticoagulante va mantenuta indefinitamente anche dopo l'intervento chirurgico.

Nel caso in cui il paziente non possa essere sottoposto a intervento chirurgico o permanga o si ripresenti, dopo l'intervento per CTEPH, ipertensione polmonare, le linee guida 2015 introducono la possibilità di utilizzo del "riociguat", stimolatore della Guanilato Ciclasi (GC), stabilizzatore del legame NO-sGC, che può essere usato tanto nelle CTEPH quanto nella ipertensione arteriosa polmonare (PAH) classe I da solo o, in quest'ultimo caso, in associazione agli antagonisti dei recettori dell'endotelina.

La stimolazione della GC nei vasi sanguigni dei polmoni induce rilassamento e dilatazione dei vasi, ciò aiuta ad abbassare la pressione sanguigna nei vasi polmonari e a migliorare i sintomi della CTEPH e PAH.

Nello studio CHEST-1, multicentrico randomizzato controllato in doppio cieco, Riociguat è stato confrontato con placebo in 262 pz con CTEPH che non potevano essere sottoposti a intervento chirurgico o in cui la CTEPH persisteva o si ripresentava dopo l'intervento. I pazienti, che prima dell'intervento percorrevano in media 347 metri in 6 minuti, dopo 16 settimane hanno incrementato di circa 46 metri in media la distanza percorsa in 6 minuti rispetto ai pazienti trattati con placebo così come hanno mostrato un miglioramento nella emodinamica e nel profilo bio-umorale. Tale beneficio permaneva nei 237 pazienti che hanno deciso di entrare nello studio CHEST-2, open label, cioè di proseguire il trattamento per altre 8 settimane mostrando addirittura un miglioramento ulteriore nella distanza percorsa. Nel lungo termine tali benefici permangono per circa un anno.

Nello studio PATENT-1 volto a valutare efficacia e tollerabilità del riociguat nei pazienti con PAH classe I WHO II-III, naive o già in terapia, 443 pazienti con PAH trattati con riociguat, 2.5 mg TID per 12 settimane hanno migliorato in media la distanza percorsa in 6 minuti di circa 36 metri unitamente a un miglioramento nella emodinamica e nel profilo bioumorale; tali risultati persistevano nei pazienti che hanno accettato di continuare lo studio in open label, PATENT-2 per altre 8 settimane.

Attualmente la dose consigliata per iniziare il trattamento è di 1 mg tre volte al giorno per 2 settimane. La dose viene poi aumentata ogni 2 settimane fino a

stabilire la dose ottimale per ogni singolo paziente. La dose massima non deve superare 2.5 mg tre volte al giorno. Il trattamento prosegue a meno che il paziente non accusi segni e sintomi da bassa pressione nel qual caso la posologia andrà ridotta.

Riociguat non può essere usato nei pazienti con compromissione severa della funzione epatica, nei casi di ipotensione arteriosa, nelle donne in gravidanza, non può essere usato in associazione agli inibitori delle fosfodiesterasi, nitrati.

Lo studio RISE- IIP, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, volto a valutare il possibile uso del riociguat nelle polmoniti interstiziali idiopatiche, è stato interrotto per aumento del rischio di mortalità e di eventi avversi seri in questo gruppo di pazienti

Ad oggi, quindi, si conferma il suo uso nei pazienti con CTEPH inoperabile di classe funzionale WHO II-III o CTEPH persistente o recidivante dopo intervento chirurgico (classe I evidenza B) e in pazienti con PAH soprattutto nelle forme correlate a patologie del tessuto connettivo, idiopatiche o ereditarie classe WHO II-III in special modo in associazione con gli antagonisti recettoriali della endotelina (classe I evidenza B).

BIBLIOGRAFIA.

1. Galiè N et al European Heart Journal 2016 (37): 67-119
2. Pepke Zaba J Circulation 2011; 124: 1973-81
3. Pepke Zaba J Eur Respir J 2013; 41: 985-90
4. Pepke Zaba J Eur Respir J 2013; 41: 8-9
5. Meyer E J Thorac Cardiovasc Surg 2011; 141: 702-10
6. Reesink HJ J Thorac Cardiovasc Surg 2010; 139: 85-91
7. Feinstein JA Circulation 2001; 103: 10-13
8. Kataoka M Circ cardiovas Interv 2012; 5: 756-62
9. Jais X J Am Coll Cardiol 2002; 52: 2127-34
10. Ghofrani HA NEJM 2013; 369: 319-29
11. Simmoneau G Eur Respir Journal 2015 45 (5): 1293-302
12. Ghofrani HA NEJM 2013; 369: 330-40
13. Ghofrani HA The Lancet Respiratory Med 2016 vol 4 (5): 361-371
14. Simmoneau G The Lancet Respir Med 2016 vol 4 (5): 372-80

IL PUNTO SULLA TERAPIA ANTIAGGREGANTE NEL POST EVENTO

Oswaldo Silvestri

U.O. Cardiologia Riabilitativa A.O. A.Cardarelli Napoli

I pazienti con pregresso infarto miocardico presentano un'elevata incidenza di eventi ischemici ricorrenti (morte, re-IMA, ictus) nonostante le attuali terapie farmacologiche e non farmacologiche di prevenzione secondaria. Esiste quindi un importante rischio residuo a distanza. 1 paziente su cinque con SCA andrà incontro a morte nei 5 anni successivi al primo evento. E circa il 40% delle recidive infartuali si verificano nei 2-5 anni successivi al primo evento. Anche in questo set di pazienti la distanza di tempo dall'evento non è rassicurante.

In ambito interventistico la tecnologia ha compiuto notevolissimi progressi portando allo sviluppo di DES di nuova generazione utilizzando piattaforme dalle maglie più sottili, polimeri biocompatibili o bioassorbibili e farmaci con antiproliferativi diversi e così ha ridotto notevolmente il pericolo dalla ST tardiva. Ma nonostante ciò questi stent di ultima generazione mostrano rispetto a quelli di 1° generazione, sia nella popolazione con IMA che in quella affetta da occlusione coronarica cronica, un rischio residuo di eventi CV maggiori, rischio che solo talvolta è diminuito ma che comunque è ancora inaccettabilmente alto.

Spesso dedichiamo molta attenzione al vaso responsabile della necrosi o al vaso che abbiamo rivascolarizzato e dimentichiamo che gran parte dei sintomi dipendono invece dalla progressione della malattia in un vaso non trattato o in uno non responsabile della necrosi. Lo studio PROSPECT ha incluso pazienti con MI sottoposti a rivascolarizzazione percutanea ed imaging intracoronarico sia del vaso colpevole che dei rimanenti vasi e successivamente trattati con terapia farmacologica massimale. È emerso un tasso cumulativo di eventi del 21% (circa 7%/anno) di cui il 70% avveniva nel primo anno per poi ridursi esponenzialmente. La metà di questi eventi avveniva su lesioni precedentemente trattate e l'altra metà su lesioni che non erano state rivascolarizzate o inizialmente non colpevoli.

Questo sta a significare che il razionale della doppia terapia antiaggregante (DAPT) è non solo nella prevenzione della trombosi dello stent (evento sempre più raro con l'utilizzo di stent medicati di ultima generazione) ma proprio nella prevenzione degli eventi ricorrenti anche non correlati al vaso che ha causato il MI e dalla prevenzione dell'instabilità di placche coronariche silenti al momento dell'evento indice.

Le linee Guida ACC/AHA per la PCI del 2011 sia nei pazienti con ACS che venivano trattati con l'impianto di un BMS o di un DES sia nei pazienti non affetti da ACS che venivano trattati con l'impianto di uno consigliavano la durata della duplice antiaggregazione per lo meno per 1 anno (Classe 1, Livello di evidenza B).

La domanda che sorge spontanea è: e dopo che fare? Quando e a chi la monosomministrazione, quando e a chi prolungare la duplice antiaggregazione?

Una importante premessa, prima della risposta a queste domande, è rappresentata dalla considerazione che la decisione riguardante la durata della DAPT è intrinsecamente connessa con il raggiungimento di un punto di equilibrio tra la riduzione del rischio ischemico e un incremento accettabile del rischio emorragico.

Le società scientifiche americane hanno recepito la necessità di un aggiornamento il più completo possibile sull'argomento e nei primi mesi di quest'anno hanno pubblicato un aggiornamento specifico sulla duplice antiaggregazione piastrinica in pazienti affetti da SCA. E quest'aggiornamento va ad integrare addirittura 6 Linee guida pubblicate in precedenza nelle quali questo argomento rivestiva grossa rilevanza.

In maniera molto pragmatica le Linee Guida americane sulla DAPT partono dalla formulazione di 3 domande che tutti i Cardiologi che devono affrontare questo problema si sono posti almeno una volta nella loro pratica clinica:

1. Nei pazienti trattati con DES di nuova generazione, la DAPT di durata più breve rispetto a quella consigliata di 1 anno, è altrettanto efficace nel prevenire la ST, le complicanze CV maggiori e sul versante della sicurezza, nel ridurre i pericoli di sanguinamento?
2. Nei pazienti trattati con DES di nuova generazione una DAPT prolungata rispetto a quella attualmente consigliata di 1 anno, è efficace in termini di riduzione della mortalità, delle complicanze CV maggiori, della ST ed è sicura in termini di sanguinamenti?
3. Infine dopo un episodio infartuale, nei pazienti stabili che durante il trattamento di un anno non hanno avuto eventi ischemici o emorragici, la DAPT prolungata oltre un anno rispetto alla monoantiaggregazione come si ripercuote sulla mortalità, il reinfarto, le complicanze CV maggiori e sul sanguinamento?

Pe rispondere alla prima domanda possiamo fare riferimento a 9 studi sui quali sono state effettuate 7 metaanalisi.

Complessivamente sono state evidenziate percentuali molto simili di trombosi di stent (ST) e di MACE tra i pazienti sottoposti a 3-6 mesi di DAPT rispetto a quelli con 1-2 anni di trattamento. I risultati più importanti sono stati i seguenti:

1. La DAPT più breve è stata caratterizzata da una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause paragonata alla DAPT prolungata, dovuta soprattutto ad una riduzione della mortalità non cardiaca e ad una mortalità per cause cardiache sovrapponibile;
2. paragonata alla DAPT prolungata, la DAPT più breve è stata caratterizzata da minori percentuali di sanguinamento maggiore e di ogni sanguinamento ma da percentuali maggiori di IMA e di definitiva/probabile ST

Tuttavia ci sono dei limiti in questi studi che devono essere menzionati:

1. Nel RESET, nell'OPTIMIZE, nell'EXCELLENT, nel SECURITY e nell'ITALIC i pazienti venivano randomizzati al momento della PCI e non al momento della sospensione della DAPT, pertanto venivano inclusi eventi quando entrambi i gruppi erano ancora in trattamento con DAPT e questo potenzialmente poteva diluire gli effetti del trattamento.
2. I pazienti arruolati in questi studi erano in generale a basso rischio, e la maggioranza al momento della presentazione erano affetti da angina stabile o da SCA a troponina negativa.
3. Tutti i trials mostrarono una percentuale di eventi più bassa di quella attesa e pertanto rivelarono una potenza statistica inferiore.

4. Nel RESET e nell'OPTIMIZE l'end point primario fu un end-point composito di eventi ischemici ed emorragici e questo potenzialmente mascherò il rischio relativo e il beneficio di ciascun trattamento.
5. Infine nel RESET non ci fu uniformità tra la selezione dello stent e la duplice terapia antiaggregante assegnata: i pazienti assegnati alla DAPT per 3 mesi furono trattati tutti con Endeavor fast-release zotarolimus-eluting stent (E-ZES), mentre quelli assegnati a 1 anno di DAPT potevano essere trattati con qualsiasi DES disponibile

Per rispondere alla seconda domanda sono stati esaminati 6 studi che hanno messo a confronto la DAPT prolungata con quella di durata più breve.

Il prolungamento della DAPT non dimostrò una differenza in termini di mortalità per tutte le cause. Al contrario la prosecuzione oltre 12 e 30 mesi si associò con una riduzione delle percentuali della (definita/probabile) ST e dell'IM ma a discapito di un incremento dei sanguinamenti maggiori.

Una considerazione a parte in questo ambito merita lo studio DAPT che ha valutato i benefici e i rischi della prosecuzione della DAPT oltre 1 anno dopo l'impianto di uno stent. A 12 mesi dall'impianto dello stent 9961 pazienti che non avevano avuto un evento maggiore di tipo ischemico o di tipo emorragico e che si erano dimostrati aderenti alla duplice venivano randomizzati a continuare la DAPT (due terzi con il clopidogrel e un terzo con il prasugrel associati alla bassa dose di aspirina o al trattamento con aspirina e placebo per altri 18 mesi per verificare se una DAPT prolungata oltre un anno (30 mesi), si associava con riduzione della ST e dei MACCE (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events) e sul versante della sicurezza si associava o meno a moderato o severo sanguinamento in una popolazione di pazienti trattata con l'apposizione di DES per la maggior parte di 2° generazione

L'incidenza dei due endpoint principali di efficacia è stata significativamente ridotta nel gruppo che ha continuato la duplice antiaggregazione oltre i 12 mesi. In particolare la ST si è verificata nello 0,4% dei pazienti in terapia protratta contro l'1,4% dei pazienti in cui è stata sospesa. Anche gli eventi cardio e cerebrovascolari maggiori sono stati significativamente meno frequenti nel gruppo che ha continuato il trattamento, 4,3%, vs il 5,9% nel gruppo che aveva sospeso la duplice antiaggregazione. Nel primo gruppo si è verificato anche un lieve incremento di mortalità pari allo Un altro importante dato è stato quello dell'aumento degli eventi ischemici nei tre mesi successivi alla sospensione della DAPT indipendentemente da quanto è avvenuta la sospensione. Nel periodo tra i 12 mesi e i 15 mesi, quando il gruppo randomizzato al placebo sospendeva la duplice antiaggregazione e continuava con la sola aspirina, si sono verificati 17 ST contro 1 sola nel gruppo che proseguiva la DAPT e 61 infarti contro 17. Nel periodo tra i 30 e i 33 mesi, quando anche quelli che avevano fatto il trattamento protratto, hanno sospeso la DAPT gli eventi di ST e di IMA sono stati 2 volte più frequenti rispetto ai tre mesi precedenti. Nel gruppo trattato con DAPT prolungata si sono verificati meno infarti, 2,1% vs 4,1%. È interessante notare che oltre che il beneficio in termini assoluti di una riduzione degli infarti, in senso relativo si vide che il 55% della riduzione riguardò infarti non correlati alla trombosi di stent.

La DAPT prolungata pagò lo scotto in termini di incremento dei sanguinamenti moderato-severi (2,5% vs 1,6%)

La percentuale di mortalità annua del 1,62% dopo la DAPT prolungata non differiva rispetto al 1,42% della DAPT più breve. 16 pazienti/1000/anno morivano dopo la DAPT estesa rispetto ai 14/1000 pazienti per anno dopo DAPT breve-

Per quanto riguarda i sanguinamenti la percentuale delle emorragie maggiori fu del 1,26% dopo DAPT prolungata vs 0,80% dopo DAPT breve. In altre parole 13 pazienti/1000/anno ebbero un sanguinamento maggiore dopo terapia prolungata contro 8 pazienti/1000/anno dopo terapia breve. In questo caso il numero di pazienti da trattare per il verificarsi di un episodio emorragico fu di 219.

Per l'infarto miocardico la percentuale annua fu del 1,19% dopo terapia prolungata e 1,76% dopo terapia breve il che vale a dire 12 pazienti/1000/anno in seguito a terapia prolungata contro i 18 pazienti/1000/anno dopo terapia breve. Il numero di pazienti da trattare con terapia prolungata, per avere la riduzione di un infarto fu pari a 175.

126 pazienti realizzarono una stent thrombosis. La percentuale annua di ST risultò pari a 0,27% dopo DAPT prolungata e 0,64% dopo DAPT più breve il che significò 3 pazienti/1000/anno paragonati a 6/1000/anno per la terapia breve

L'analisi rischio/beneficio dopo DAPT estesa da 18 a 48 mesi risultò in una riduzione di 3 St e 6 MI a fronte di un incremento di 5 sanguinamenti maggiori e 2 morti queste ultime statisticamente non significative

Nei pazienti trattati con l'impianto di un DES non esiste un vestito di taglia unica per tutti.

È essenziale effettuare innanzitutto una valutazione del rischio di sanguinamento e del rischio ischemico e in base al prevalere dell'uno o dell'altro orientarsi verso una durata della duplice antiaggregazione più o meno lunga.

Importanti da questo punto di vista anche risultano essere le caratteristiche dello stent, l'anatomia del vaso che ha richiesto lo stent, la patologia di base che ha richiesto la rivascularizzazione e soprattutto le caratteristiche cliniche del paziente e la presenza di eventuali comorbidità

Negli studi classici sul clopidogrel, prasugrel e ticagrelor, dopo ACS tutte, le analisi dimostrarono una continua divergenza delle curve relative agli eventi ischemici oltre il primo mese di trattamento, suggerendo così che il trattamento andava proseguito per lo meno per 12 mesi con la possibilità di un'ulteriore riduzione degli eventi ischemici se la veniva protratto oltre 1 anno.

Tuttavia non esistono studi randomizzati che hanno valutato la durata della DAPT per un periodo inferiore ai 12 mesi dopo SCA. Alcune evidenze indirette sono state fornite da studi recenti che hanno valutato la durata del trattamento in pazienti sottoposti a procedure interventistiche la gran parte dei quali era affetta da ACS al momento dell'arruolamento

Si tratta di 3 studi hanno arruolato in totale più di 5000 pazienti, rispettivamente con una percentuale del 75, 55 e 71% di pazienti con ACS.

Non vi furono significative interazioni tra la durata della terapia antiplastrinica (short vs long) e la presentazione clinica (ACS vs no ACS) in termini di ST, MACE e i sanguinamenti maggiori.

LO studio CHARISMA, che ha arruolato oltre 15.000 pazienti con pregresso evento aterotrombotico o ad alto rischio per lo sviluppo di questi eventi, ha evidenziato che l'aggiunta di clopidogrel all'aspirina per un tempo mediano di 18 mesi non offre alcun vantaggio in termini di morte cardiovascolare, MI e ictus

Però in una "post-hoc subgroup analysis" dello studio effettuata su 9478 pazienti con documentata patologia vascolare (pregresso infarto, stroke ischemico o malattia periferica sintomatica) fu riscontrata una significativa riduzione del rischio di morte CV, MI e stroke con bassa dose di aspirina e clopidogrel paragonata alla sola aspirina. La differenza fu molto evidente quando il confronto veniva effettuato tra i pazienti con pregresso IMA (3846) e quelli senza pregresso infarto. L'effetto benefico del trattamento si evidenzia subito dopo l'arruolamento con un incremento progressivo della separazione delle curve in rapporto all'incremento della durata della terapia

Altri 2 studi hanno evidenziato come una prolungata DAPT dopo ACS possa ridurre gli eventi ischemici.

Lo studio TRILOGY-ACS ha valutato per 30 mesi il trattamento con prasugrel o con clopidogrel dopo un evento coronarico in pazienti che ricevevano terapia medica senza una rivascolarizzazione programmata. Il prasugrel non si mostrò significativamente superiore al clopidogrel nel ridurre la frequenza degli eventi ischemici e mostrò una simile incidenza di eventi emorragici maggiori. Tuttavia dopo un anno le curve relative agli eventi incominciavano a divergere e la differenza significativa in termini di riduzione degli eventi fu chiaramente visibile. E l'effetto fu ancora più pronunciato nei pazienti sottoposti ad angiografia nei quali fu dimostrata l'esistenza di una evidente coronaropatia.

Nello studio TRA 2P-TIMI 50, il vorapaxar, un inibitore del recettore 1 delle proteasi attivate (un recettore maggiore della trombina sulle piastrine) ridusse il rischio di morte, MI, o stroke nei pazienti con pregresso infarto (17779) in misura significativamente maggiore rispetto al gruppo placebo trattato con la terapia convenzionale al follow-up dopo 36 mesi di trattamento. Nell'analisi principale la terapia antiplastrinica più intensiva ridusse gli eventi sia nel primo anno di trattamento sia nel periodo successivo fino a 36 mesi con le curve che continuavano a divergere.

Nello studio DAPT il 43% della popolazione veniva trattata con l'impianto di stent in seguito ad una ACS. L'incidenza di ST è risultata ugualmente ridotta con il prolungamento della duplice antiaggregazione sia nei pazienti ricoverati per ACS che in quelli elettivi e la p di interazione è risultata pari a 0,69 documentando così che l'effetto protettivo del prolungamento della duplice antiaggregazione è indipendente dalle caratteristiche di presentazione del paziente. Va comunque notato che nei pazienti ricoverati per ACS la ST tardiva si è verificata nell' 1,9% dei pazienti che hanno sospeso la DAPT dopo 12 mesi (1 su 50) e nello 0,5% di quelli che hanno continuato la DAPT (1 su 200). Una differenza importante si è verificata nei MACCE: la riduzione è stata maggiore nei pazienti ricoverati per ACS (3,9% vs 6,8%) rispetto ai pazienti elettivi (4,4 vs 5,3%) con una p di interazione pari a 0,03. In entrambi i gruppi il prolungato trattamento con DAPT ha aumentato i sanguinamenti maggiori (1,9% vs 0,8%) nei pazienti ricoverati per ACS e 2,6% vs 1,7% nei pazienti elettivi con p di interazione pari a 0,21.

Le conclusioni degli autori dell'analisi sono che le riduzioni del rischio assoluto sono presenti sia nei pazienti ricoverati per ACS che in quelli ricoverati elettivamente ma le dimensioni del beneficio sembrano maggiori per i pazienti con ACS. Soprattutto in questi ma non solo in questi pazienti la DAPT dovrebbe essere proseguita specie se è stata ben tollerata nei primi 12 mesi.

Il trial PEGASUS-TIMI 54 ha valutato l'effetto del ticagrelor aggiunto alla bassa dose di aspirina sul rischio di eventi CV in pazienti stabili con un pregresso IMA e un ulteriore fattore rischio CV. Il tempo mediano tra l'evento infartuale qualificante e la randomizzazione in questo studio è stato di 1,7 anni e l'83% dei pazienti arruolati fu sottoposto preventivamente ad una PCI. L'endpoint composito, primario era rappresentato dalla morte CV, dall'IMA o stroke,

L'endpoint primario di sicurezza fu rappresentato dai sanguinamenti maggiori.

A 3 anni di FU l'endpoint composito si verificò nel 7,77% dei pazienti trattati con Ticagrelor 60 mg due volte al dì e nel 9,04% di quelli trattati con placebo.

La percentuale dei sanguinamenti maggiori a 3 anni fu del 2,6% nel gruppo Ticagrelor 90, 2,30% nel gruppo Ticagrelor 60 e 1,1% nel gruppo placebo.

I risultati dello studio dimostrano che i pazienti con un precedente IMA e almeno 1 fattore aggiuntivo di rischio che hanno interrotto da meno di 30 giorni la terapia con ticagrelor sembrano beneficiare di una maggiore riduzione del rischio di eventi ischemici con una terapia a lungo termine con il ticagrelor rispetto a quelli che iniziano la terapia dopo essere stati liberi da eventi grazie alla sola aspirina per un periodo prolungato

Se dobbiamo disegnare una strategia di terapia prolungata in pazienti ad alto rischio, i dati suggeriscono che il beneficio maggiore si ottiene attraverso la continuazione senza sospensione di questa terapia dopo IMA piuttosto che iniziarla nuovamente in pazienti che sono rimasti stabili dopo la sospensione di questa terapia per un periodo prolungato.

I pazienti che hanno sospeso da poco la terapia con l'antiaggregante piastrinico, possono andare incontro anche a circa un 50% di aumento del rischio dei MACE. E questo rischio può manifestarsi sia a breve che a lunga distanza. Invece i pazienti che hanno dismesso la duplice antiaggregazione, rimanendo in trattamento con la sola aspirina, e che sono rimasti liberi da eventi per un lungo periodo hanno dimostrato di essere pazienti a rischio relativamente basso di eventi. Nei pazienti trattati con ticagrelor dopo un'interruzione più lunga (da 30 giorni a 1 anno) la percentuale di riduzione dei MACE si dimezza essendo pari a 14%. E infine quei pazienti che iniziano nuovamente la terapia con inibitore del recettore P2Y₁₂, dopo un periodo di sospensione del Ticagrelor superiore ad un anno avendo proseguito invece la terapia la sola aspirina e che sono rimasti per questo lungo periodo liberi da eventi non mostrano alcun beneficio in termine di riduzione dei MACE ma al contrario vanno incontro solo ad un incremento di eventi emorragici

Una recente metaanalisi ha confrontato la terapia con la sola aspirina alla DAPT somministrata oltre 1 anno in pazienti con coronaropatia stabile affetti da un pregresso IMA. La terapia prolungata ha ridotto gli eventi ischemici (MACE: la morte cardiovascolare, l'IMA ricorrente e lo stroke) del 6,4% vs 7,5% p=0,001, senza effetto sulla mortalità per tutte le cause nei pazienti con pregressa storia di

ACS. LA DAPT prolungata oltre 1 anno ha aumentato i sanguinamenti maggiori ma non i sanguinamenti fatali o le morti non cardiovascolari

Il rischio dei pazienti con coronaropatia stabile differisce da quello dei pazienti con SCA dopo l'evento ischemico.

Consiglieremo l'assunzione della sola aspirina ai pazienti con cardiopatia ischemica cronica che non sono stati sottoposti a intervento di rivascularizzazione, che non hanno chiari segni di malattia ostruttiva alla TAC, e all'esame angiografico, e nei quali non si è innalzata la troponina.

Per un ottimale equilibrio tra efficacia e sicurezza, una somministrazione della DAPT più limitata (all'incirca 6 mesi) può essere presa in considerazione in pazienti con cardiopatia ischemica stabile non- SCA, sottoposti a impianto di DES di ultima generazione e quando il paziente è considerato a rischio di sanguinamento. Se il rischio di sanguinamento non è eccessivo o non è aumentato e in un anno di terapia con DAPT non si sono verificati episodi emorragici si può prescrivere al paziente una DAPT prolungata.

E nel complesso, la DAPT prolungata si associa con un minor rischio di IMA e di ST e un rischio maggiore di sanguinamenti non fatali.

La prosecuzione della DAPT oltre 1 anno si associa con una netta maggiore riduzione dell'IMA, dello stroke e della mortalità per i pazienti con MI al momento della presentazione, rispetto ai pazienti trattati per malattia coronarica cronica e della trombosi di stent.

La riduzione del rischio ischemico è maggiore per i pazienti che non hanno mai interrotto la DAPT. Con gli stent di nuova generazione, in assenza di ACS o ad alto rischio di ischemia recidivante, si può prendere in considerazione una DAPT di minore durata. I pazienti ad alto rischio di sanguinamento sono quelli che avevano manifestato un episodio emorragico durante la DAPT, quelli affetti da coagulopatie o in trattamento con anticoagulanti

focused update delle linee guida Americane includono un elenco di fattori associati con l'incremento di rischio ischemico e di fattori collegati con l'incremento del rischio di ST da un lato e dall'altro con fattori legati al rischio emorragico.

Esistono fattori associati con l'incremento di rischio ischemico e fattori collegati con l'incremento del rischio di ST e sul fronte opposto fattori legati al rischio emorragico. Su questi fattori è basato il "DAPT score" che può essere di grande aiuto nel predire l'atteso beneficio o rischio derivante da una DAPT prolungata. Per i pazienti in trattamento con la DAPT da 1 anno senza significativi eventi ischemici o sanguinamenti uno score > 2 indica un rapporto rischio/beneficio favorevole per proseguire il trattamento oltre 1 anno mentre uno score < 2 indica un rapporto rischio/beneficio sfavorevole.

IL TRATTAMENTO DELLA IPERCOLESTEROLEMIA : OLTRE LA STATINA, IL RUOLO DELL'EZETIMIBE

Domenico Miceli

UOSD Cardiologia Riabilitativa Intermedia AO dei Colli, Ospedale CTO, Napoli

Al momento della dimissione, ai pazienti che hanno avuto una sindrome coronarica acuta si prescrive subito un trattamento per ridurre il colesterolo a base di statine ad elevato dosaggio, in grado di ridurre del 50% il valore del colesterolo LDL. Attualmente il valore di colesterolo LDL raccomandato dalle linee guida internazionali è 70 mg/dl. Quindi a tutti i pazienti viene prescritta una statina con evidenze di efficacia a raggiungere questo target: in Italia, secondo le norme di indirizzo dell'AIFA indicate nella Nota 13, è l'atorvastatina da 40 mg o da 80 mg. Tuttavia bisogna tener presente che un certo numero di pazienti, circa il 10-20%, è intollerante alle statine oppure le tollera ma non a dosaggi così elevati (intolleranza relativa). Per raggiungere l'obiettivo di portare al di sotto di 70 mg/dl il colesterolo LDL in questi pazienti si segue una diversa strategia prescrivendo, sempre in base alla Nota 13 AIFA, ezetimibe, un farmaco ipocolesterolemizzante che agisce inibendo l'assorbimento del colesterolo a livello intestinale. Ezetimibe può essere usato in combinazione con una statina a basso dosaggio.

Vi è poi una terza categoria di pazienti, quelli con riduzione del filtrato glomerulare e insufficienza renale moderata o grave che tendono ad avere un maggior rischio di intolleranza alle statine. Per questi pazienti la Nota 13 prevede l'utilizzo di simvastatina da 20 mg in associazione a ezetimibe.

Gli scenari, dunque, sono molteplici: ci sono i pazienti che tollerano atorvastatina, i pazienti intolleranti per i quali si utilizza ezetimibe, quelli con intolleranza parziale trattati con atorvastatina ed ezetimibe, quelli con insufficienza renale che si avvalgono dell'associazione preconstituita ezetimibe-simvastatina. In ogni caso la terapia va personalizzata a seconda delle caratteristiche del paziente.

Alcuni importanti studi clinici condotti nei primi anni 2000 hanno dimostrato come, nei pazienti che hanno avuto un infarto, la riduzione del colesterolo LDL aumenti la sopravvivenza e diminuisca il rischio di recidive. Le evidenze dimostrano che quanto più si riduce il valore del colesterolo LDL tanto più migliora la prognosi. Su queste evidenze si basano gli attuali obiettivi terapeutici.

Lo studio IMPROVE IT (*IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial*), il primo grande *trial* ad aver valutato l'efficacia dell'associazione ezetimibe (10 mg)-simvastatina (40 mg), confrontata con la simvastatina (40 mg) da sola, è stato progettato per verificare se ridurre il colesterolo LDL con un farmaco diverso dalle statine potesse portare ad una riduzione degli eventi cardiovascolari, se fosse vero l'assunto che 'più si riduce il colesterolo LDL, meglio è' e infine se l'ezetimibe potesse essere considerato un farmaco affidabile sul versante della *safety*. Lo studio ha arruolato 18.144 pazienti colpiti di recente da sindrome coronarica acuta (i pazienti sono stati reclutati entro 10 giorni dal ricovero per un infarto o per un episodio di angina instabile), presso 1.158 centri in 39 Paesi.

Questi soggetti sono stati quindi seguiti in media per 6 anni (ma in alcuni il *follow up* ha raggiunto gli 8,5 anni). I pazienti al momento dell'arruolamento avevano 50 anni o più, livelli di LDL inferiori a 125 mg/dl (o a 100 mg/dl se erano già in terapia con una statina). Cinquemila pazienti erano stati ricoverati per infarto transmurale (STEMI); i restanti 13.000 per un infarto non-STEMI o un episodio di angina instabile (nuova comparsa di dolore toracico o peggioramento di un dolore preesistente). Per avere le carte in regola per partecipare allo studio, i pazienti dovevano inoltre presentare almeno un elemento aggiuntivo che li caratterizzasse ulteriormente come ad alto rischio per un ulteriore evento cardiovascolare (es. un precedente infarto, diabete, arteriopatia obliterante degli arti inferiori o vasculopatia cerebrale, coronaropatia coinvolgente multiple arterie o pregresso intervento di by-pass). L'*endpoint* primario dello studio era un composito di mortalità cardiovascolare, infarto, ricovero per angina instabile, rivascolarizzazione coronarica (a distanza di 30 o più giorni dalla randomizzazione), ictus.

Rispetto ai pazienti coronaropatici trattati con la sola simvastatina, quelli trattati con l'associazione statina-ezetimibe hanno presentato una significativa riduzione dei livelli di colesterolo LDL (il gruppo trattato con la sola statina in media presentava un LDL di 69,5 mg/dl, mentre quello trattato con l'associazione ezetimibe-simvastatina una media di 53,7 mg/dl). Ma il risultato più significativo, nel gruppo trattato con l'associazione, è stata una riduzione del 6,4% del rischio di tutti gli eventi cardiovascolari, una riduzione del rischio di infarto del 13%, di ictus del 14% e addirittura del 21% del rischio di ictus ischemico. La mortalità per malattie cardiovascolari è risultata invece simile nei due gruppi.

Il numero di pazienti che è risultato necessario trattare per sette anni per evitare un infarto o un ictus è risultato dunque 50 (NNT = 50).

Questo studio è stato il primo a dimostrare che l'aggiunta di un altro farmaco anti-colesterolo ad una statina può ridurre ulteriormente i livelli di colesterolo LDL e soprattutto limitare ulteriormente il rischio di malattie cardiovascolari.

Un dato che ha sorpreso tutti in maniera positiva è l'importante riduzione degli ictus ottenuta attraverso un ulteriore abbattimento dei livelli di LDL. Mentre il dato di riduzione degli eventi infartuali è in linea con quanto atteso (il colesterolo LDL è un importante fattore di rischio per l'infarto), meno scontato era il dato di riduzione degli ictus (il principale fattore di rischio per ictus è l'ipertensione arteriosa).

I risultati ai quali si è giunti non lasciano spazio a dubbi: l'associazione ezetimibe/simvastatina riduce gli eventi cardiovascolari totali di un ulteriore 9% rispetto alla sola simvastatina. Se si considera, invece, la sola ricorrenza del primo evento CV, secondo quello che era l'obiettivo primario dello studio, l'associazione ezetimibe/simvastatina ha determinato una riduzione ulteriore del 6% rispetto alla sola simvastatina. Le statine bloccano la produzione di colesterolo da parte del fegato, mentre l'ezetimibe inibisce l'assorbimento di colesterolo dall'intestino: due effetti complementari dunque che nello studio IMPROVE IT sono sfociati in una drastica riduzione del colesterolo LDL (il livello medio raggiunto dai partecipanti allo studio è stato di 54 mg/dl, contro valori di 69 mg/dl raggiunti dal gruppo simvastatina + placebo e circa 2.000 pazienti sono arrivati ad un livello di 30 mg/dl) e soprattutto in una riduzione ulteriore di eventi cardiovascolari, rispetto a quanto ottenibile con la sola simvastatina.

Nello studio IMPROVE IT non sono stati rilevati segnali di tossicità. Questo studio rappresenta una pietra miliare nella storia della prevenzione secondaria cardiovascolare. E' lo studio con il maggior numero di eventi nella storia della cardiologia e questo ci ha permesso di confermare la teoria del 'lower is better', cioè più bassi sono i valori LDL, migliore è la prognosi del paziente. L'importanza di questo dato è tale da farci ritenere opportuno che le linee guida vengano aggiornate in tempi brevi sulla base di questo studio.

Inoltre l'aggiunta dell'ezetimibe alla statina determina dei benefici particolarmente importanti nei pazienti con diabete. E' dunque una categoria di pazienti ai quali l'ezetimibe andrebbe somministrata sempre dopo un evento cardiovascolare.

Il mancato raggiungimento del target terapeutico è un problema molto importante. La prima cosa da fare è indagare le ragioni di questa mancata risposta. Il colesterolo elevato può avere diverse cause, può trattarsi di un disturbo del metabolismo lipidico, può dipendere dalla dieta. In secondo luogo, il medico deve accertarsi di aver prescritto la terapia più idonea rispetto al profilo del paziente e che il paziente sia aderente alla terapia prescritta. Infine, se queste condizioni sono rispettate e l'obiettivo non è raggiunto, bisogna perseguire strategie terapeutiche aggiuntive, ovvero associare ezetimibe alla statina per rendere la terapia più efficace.

BIBLIOGRAFIA

Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes

Christopher P. Cannon, M.D., Michael A. Blazing, M.D., Robert P. Giugliano, M.D., Amy McCagg, B.S., Jennifer A. White, M.S., Pierre Theroux, M.D., Harald Darius, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Ton Oude Ophuis, M.D., Ph.D., J. Wouter Jukema, M.D., Ph.D., Gaetano M. De Ferrari, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Paul De Lucca, Ph.D., KyungAh Im, Ph.D., Erin A. Bohula, M.D., D.Phil., Craig Reist, Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Andrew M. Tershakovec, M.D., M.P.H., Thomas A. Musliner, M.D., Eugene Braunwald, M.D., and Robert M. Califf, M.D., for the IMPROVE-IT Investigators*

N Engl J Med 2015; 372:2387-2397

IL TRATTAMENTO DELLA IPERCOLESTEROLEMIA: IL RUOLO DEGLI INIBITORI DEL PCSK9

Marco Malvezzi Caracciolo, Carmine Riccio

A.O.U. Sant'Anna e San Sebastiano Caserta

Introduzione

Le linee guida (LG) del 2011 della Società Europea di Cardiologia (ESC) raccomandano la riduzione del colesterolo LDL al di sotto di 70 mg/dL (1,8 mmol/L) o del 50% rispetto al valore di partenza in tutti i pazienti a rischio “molto alto”, cioè in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica conclamata, nei diabetici ed in pazienti con SCORE di rischio cardiovascolare globale > al 10% [1]. L'American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) nelle linee guida 2013 per il trattamento delle sindromi coronariche acute e la prevenzione secondaria della malattia coronarica raccomanda, invece, l'inizio della terapia con statine ad elevato dosaggio, in tutti i pazienti affetti da malattia cardiovascolare aterosclerotica clinicamente manifesta, indipendentemente dai livelli di partenza di colesterolo LDL [2].

Nelle ultime linee guida ESC 2015 sulla gestione delle Sindromi Coronariche Acute (SCA) senza soprallivellamento persistente del tratto ST, vi è l'indicazione ad iniziare la terapia con statine ad elevata efficacia quanto prima possibile, al fine di raggiungere il target di colesterolo LDL di 70 mg/dL o di ridurne i valori di almeno il 50%. In tale documento si raccomanda l'aggiunta di ezetimibe alla massima terapia con statine tollerata, nel caso in cui non si sia raggiunto l'obiettivo terapeutico prescritto [3].

Dai registri clinici emerge, tuttavia, che mentre la prescrizione di statine dopo una SCA avviene in più dell'80% dei casi, l'utilizzo di terapia statinica ad elevata efficacia avviene in meno del 40% dei pazienti dopo un ricovero per infarto miocardico o rivascolarizzazione coronarica [4]. Inoltre, l'utilizzo di statine ad alta efficacia diminuisce nel tempo e un ulteriore 25% dei pazienti tenderà a ridurne la posologia o interrompere la terapia nell'anno successivo alla dimissione. Questo dimostra una volta di più il problema sempre più pressante rappresentato dalla mancata aderenza alla terapia ipolipemizzante. In quest'ottica, diversi dati mostrano come la non aderenza alla terapia con statine ad elevata intensità causi un più alto tasso mortalità e di riospedalizzazione per eventi coronarici e non coronarici nei successivi 5 anni di follow-up post SCA [5].

Tra le diverse cause della interruzione terapeutica o del sottodosaggio, l'intolleranza alle statine riveste certamente un ruolo centrale. I sintomi muscolari correlati alla terapia statinica costituiscono, tra gli effetti avversi, il maggior responsabile della mancata aderenza a tale trattamento.

I risultati dello studio IMPROVE - IT hanno evidenziato che l'aggiunta di agenti ipolipemizzanti di II linea, come l'ezetimibe, alla massima terapia tollerata con statine riduce ulteriormente e il tasso di eventi cardiovascolari rispetto alla monoterapia [6], aggiungendo un ulteriore puntello alla teoria ormai ampiamente

condivisa del “the lower the better” per quanto concerne i livelli circolanti di LDL-C..

Nuovi strumenti terapeutici

Tra i nuovi approcci terapeutici ipolipemizzanti, particolare risalto deve essere dato agli anticorpi inibenti la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9).

La scoperta di tale proteina ha cambiato radicalmente le nostre conoscenze riguardo il metabolismo intracellulare del colesterolo LDL. PCSK9 è prodotta in maggioranza a livello epatico, intestinale e renale, venendo successivamente secreta nel plasma. Studi specifici hanno mostrato come PCSK9 sia in grado di legarsi direttamente al recettore delle LDL (LDLR) presente sulla membrana degli epatociti, causandone la degradazione lisosomiale ed impedendo che LDLR raggiunga nuovamente la superficie cellulare.

In condizioni normali il colesterolo LDL si lega ai suoi recettori specifici (LDLR) espressi sulla membrana degli epatociti formando un complesso (LDL-LDLR) che viene internalizzato nella cellula come endosoma; da qui il C-LDL viene trasportato ai lisosomi, mentre il LDL-R ritorna sulla superficie cellulare per continuare la sua funzione. Il recettore può effettuare tale processo circa 100 volte durante il suo normale ciclo vitale [7-8].

PCSK9 è in grado di legare il recettore per le LDL sulla membrana degli epatociti portando all’internalizzazione di quest’ultimo esattamente come avviene per il complesso LDL-LDLR; a differenza di quanto esposto prima, però, quando PCSK9 si lega al LDLR, questo diventa incapace di staccarsi dal ligando, andando inevitabilmente incontro alla degradazione lisosomiale.

Il risultato finale è la riduzione di recettori per le LDL espressi sulla membrana degli epatociti e di conseguenza una ridotta eliminazione del colesterolo LDL circolante [9].

Mutazioni che provocano aumento della funzione di PCSK9 sono state evidenziate in pazienti affetti da Ipercolesterolemia familiare con riscontro di eventi cardiovascolari ad esordio precoce; invece mutazioni causanti perdita di funzione di tale proproteina sono associati a livelli circolanti di LDL-C molto bassi. In quest’ultimo gruppo di individui, dimostratisi in buono stato di salute e senza un numero di disturbi cognitivi superiore alla media, si è osservato un tasso ridotto di eventi cardiovascolari [10-11].

Tali osservazioni hanno portato allo sviluppo di anticorpi in grado di inibire PCSK9, fornendo una nuova classe di farmaci utilizzabile nella terapia ipolipemizzante. Gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 attualmente disponibili, Alirocumab (Sanofi/Regeneron) ed Evolocumab (Amgen) hanno già dimostrato la propria efficacia nella riduzione dei livelli circolanti di LDL-C [12-13]; un terzo anticorpo monoclonale Bococizumab (Pfizer) è in fase III di sperimentazione clinica. Questi farmaci sono somministrabili per via parenterale: le opzioni disponibili prevedono la somministrazione endovenosa, quella sottocutanea o intramuscolare.

L’efficacia ed il profilo di sicurezza di Alirocumab sono stati valutati nella serie di studi ODISSEY, in cui tale anticorpo monoclonale è stato testato sia in pazienti con

ipercolesterolemia familiare (ODISSEY FHI e II) che sporadica. Tutti gli studi hanno evidenziato che Alirocumab, sia in aggiunta alla massima terapia ipolipemizzante tollerata che in monoterapia, nei pazienti intolleranti alle statine, riduce i livelli di LDL-C in maniera statisticamente significativa, con un buon profilo di tollerabilità e sicurezza [14-17].

Evolocumab è stato testato nel corso degli studi del programma PROFICIO, in cui si valutavano efficacia e sicurezza del farmaco sia in monoterapia, in individui intolleranti alle statine, sia in pazienti già al top della terapia ipolipemizzante tollerata. In tutti questi studi, i pazienti trattati con Evolocumab hanno mostrato una riduzione significativa dei livelli di LDL-C, associata al raggiungimento dei target terapeutici in una percentuale maggiore rispetto ai sottogruppi trattati con terapia standard o con placebo. A tali dati va aggiunto il buon profilo di tollerabilità di Evolocumab osservato in tutti i sottogruppi oggetto di studio [18-20].

Bococizumab, per cui, come abbiamo detto, sono attualmente in corso studi di fase III di sperimentazione clinica, si è già dimostrato efficace nel ridurre significativamente i livelli di LDL-C nel programma SPIRE, dove tale anticorpo monoclonale veniva aggiunto alla massima terapia statinica tollerata. Gli eventi avversi osservati nel gruppo di trattamento non erano dissimili da quelli verificatisi nel gruppo placebo indicando un buon profilo di sicurezza [21].

La capacità di questa innovativa classe di farmaci nel ridurre il numero di eventi cardiovascolari è di più difficile valutazione a causa del breve follow-up di cui attualmente disponiamo e della numerosità del campione non ancora sufficientemente ampia. I risultati di una metanalisi del 2015 e degli studi ODISSEY LONG TERM ed OSLER I e II, evidenziano come, oltre ad abbattere i livelli di LDL-C, Alirocumab ed Evolocumab siano in grado di ridurre il tasso di eventi cardiovascolari in maniera statisticamente significativa [22-24]. In questi due ultimi studi si è osservato un lieve incremento del tasso di disfunzione cognitiva nei pazienti trattati con Alirocumab ed Evolocumab; ciò ha portato all'avvio di un trial clinico realizzato specificamente per indagare tale ipotesi, i cui risultati non sono ancora disponibili [25].

Gli inibitori del PCSK9 sembrano avere effetti anche sulle altre frazioni lipidiche:

- riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi attraverso un' aumentata eliminazione di questi ultimi data dalla capacità di PCSK9 di legarsi a recettori implicati nel metabolismo dei trigliceridi;
- diminuzione dell'assorbimento di acidi grassi e dell'accumulo di adiposità viscerale attraverso la modulazione del recettore delle LDL a densità molto bassa espresso dagli adipociti;
- abbassamento dei livelli di lipoproteina (a) attraverso un meccanismo non del tutto chiarito ma in cui potrebbe essere implicato ancora una volta il recettore delle LDL.

Conclusioni

Gli obiettivi terapeutici indicati dalle linee guida per quanto riguarda i livelli di colesterolo LDL risultano spesso difficili da raggiungere e ciò è evidente nella real life in particolare nei pazienti a maggior rischio cardiovascolare, laddove il target

consigliato dalle LG implica una riduzione più cospicua ma anche una maggiore difficoltà a mantenere i livelli raggiunti durante il follow-up.

Accanto a ciò, vi è il problema sempre più pressante della mancata aderenza alla terapia o addirittura della sua interruzione, che nel caso del trattamento ipolipemizzante è legata soprattutto agli effetti avversi delle statine, in particolare quelli muscolari.

Lo studio IMPROVE-IT ha dimostrato che la terapia con un farmaco di II linea come l'ezetimibe, può offrire un ulteriore guadagno in termini di riduzione del rischio cardiovascolare in aggiunta alla terapia standard.

Oggi, tuttavia, disponiamo di una innovativa classe di farmaci, anticorpi monoclonali inibitori diretti del PCSK9, molecola scoperta ormai più di un decennio orsono, che ha dato il là a nuove conoscenze nel metabolismo del colesterolo, aprendo nuove strade al trattamento dei disturbi del metabolismo lipidico.

Alirocumab ed Evolocumabe già disponibili in commercio, e Bococizumab, in fase 3 di sperimentazione clinica, si sono dimostrati in grado di ridurre significativamente i livelli di LDL-C; riguardo i primi due, inoltre, nonostante il breve follow-up, si è già evidenziato l'impatto sulla riduzione degli eventi cardiovascolari, con un ottimo profilo di tollerabilità-sicurezza.

Da ultimo, ma non per importanza, va affrontato il problema relativo ai costi. Gli inibitori del PCSK9 attualmente disponibili vanno somministrati una o due volte al mese, ma con costi economici stimati tra i 6000 e i 10000 Euro annui. Questa nuova classe di farmaci, quindi, non potrà avere un impiego indiscriminato, venendo necessariamente indirizzata a quei gruppi di pazienti per cui le terapie attuali non si sono dimostrate efficaci, sotto vari aspetti, nel ridurre al minimo il rischio cardiovascolare.

Attualmente la Food and Drug Administration ha approvato l'uso di Alirocumab ed Evolocumab nei pazienti con Ipercolesterolemia familiare eterozigote e nei pazienti con malattia cardiovascolare conclamata che necessitano di ulteriore riduzione di LDL-C; l'Agenzia Europea dei medicinali ne ha suggerito l'approvazione per i pazienti che non raggiungano un accettabile controllo del colesterolo nonostante terapia statinica ottimale. In definitiva occorre affermare che l'approvazione di farmaci così promettenti non dovrebbe dipendere da un'analisi basata meramente sui costi economici della terapia, ma dalla valutazione del rapporto fra questi e l'impatto socio-economico che tali farmaci possono avere grazie alla riduzione del rischio cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

- 1- European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J. 2011; 32(14): 1769–818.

- 2- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al.: 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63(25 Pt B): 2889–934.
- 3- Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Roffi M, Patrono C, Collet JP et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315.
- 4- Hirsh BJ, Smilowitz NR, Rosenson RS, et al.: Utilization of and Adherence to Guideline Recommended Lipid-Lowering Therapy After Acute Coronary Syndrome: Opportunities for Improvement. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66(2):184–92.
- 5- Colantonio LD, Monda KL, Huang L, et al.: Patterns of statin use and outcomes following myocardial infarction among Medicare beneficiaries. Presented at ESC, London UK. 2015.
- 6- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97
- 7- Anderson RG, Brown MS, Beisiegel U, Goldstein JL. Surface distribution and recycling of the low density lipoprotein receptor as visualized with antireceptor antibodies. *J Cell Biol*. 1982;93(3):523–531.
- 8- Anderson RG, Brown MS, Goldstein JL. Role of the coated endocytic vesicle in the uptake of receptor-bound low density lipoprotein in human fibroblasts. *Cell*. 1977;10(3):351–364
- 9- Cunningham D, Danley DE, Geoghegan KF, et al. Structural and biophysical studies of PCSK9 and its mutants linked to familial hypercholesterolemia. *Nat Struct Mol Biol*. 2007;14(5):413–419.
- 10- Abifadel M, Varret M, Rabès JP, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154–156.
- 11- Cohen J, Pertsemlidis A, Kotowski IK, et al. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in PCSK9. *Nat Genet*. 2005;37(2):161–165.
- 12- Shapiro MD, Fazio S, Tavori H. Targeting PCSK9 for therapeutic gains. *Curr Atheroscler Rep*. 2015;17(4):499.
- 13- Cicero AF, Tartagni E, Ertek S. Efficacy and safety profile of evolocumab (AMG145), an injectable inhibitor of the proprotein convertase subtilisin/kexin type 9: the available clinical evidence. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(6):863–868.
- 14- Colhoun HM, Robinson JG, Farnier M, et al., Efficacy and safety of alirocumab, a fully human PCSK9 monoclonal antibody, in high cardiovascular risk patients with poorly controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated doses of statins: rationale and design of the

- ODYSSEY COMBO I and II trials. *BMC cardiovascular disorders* 2014; 14: 121.
- 15- Kastelein JJ, Robinson JG, Farnier M, et al., Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia not adequately controlled with current lipid-lowering therapy: design and rationale of the ODYSSEY FH studies. *Cardiovascular drugs and therapy/ sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy* 2014; 28(3): 281-289.
 - 16- Robinson J, Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab versus placebo in 2,341 high cardiovascular risk patients: ODYSSEY LONG TERM. *Circulation* 2014.
 - 17- Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al., Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *Journal of clinical lipidology* 2014; 8(6): 554-561.
 - 18- Blom DJ, Hala T, Bolognese M, et al., A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. *The New England journal of medicine* 2014; 370(19): 1809-1819.
 - 19- Robinson JG, Nedergaard BS, Rogers WJ, et al., Effect of evolocumab or ezetimibe added to moderate- or high-intensity statin therapy on LDL-C lowering in patients with hypercholesterolemia: the LAPLACE-2 randomized clinical trial. *Jama* 2014; 311(18): 1870-1882.
 - 20- Stroes E, Colquhoun D, Sullivan D, et al., Anti-PCSK9 antibody effectively lowers cholesterol in patients with statin intolerance: the GAUSS-2 randomized, placebo-controlled phase 3 clinical trial of evolocumab. *Journal of the American College of Cardiology* 2014; 63(23): 2541-2548.
 - 21- Ballantyne CM, Neutel J, Cropp A, et al., Results of bococizumab, a monoclonal antibody against proprotein convertase subtilisin/kexin type from a randomized, placebo-controlled, dose-ranging study in statin-treated subjects with hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology* 2015; 115(9): 1212-1221
 - 22- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al., Effects of Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Antibodies in Adults With Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2015.
 - 23- Robinson JG, Farnier M, Krempf M, et al., Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2015; 372(16): 1489-1499.
 - 24- Sabatine MS, Giugliano RP, Wiviott SD, et al., Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *The New England journal of medicine* 2015; 372(16): 1500-1509.
 - 25- Evaluating PCSK9 Binding antiBody Influence oN coGnitive HeAlth in High cardiovascular Risk Subjects (EBBINGHAUS) - <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02207634>

NUOVI ORIZZONTI NELLA TERAPIA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA: LA RANOLAZINA

**Francesco Giordano, Giovanni Gregorio, Michele Santoro, Genny Rinaldi,
Antonio Aloia, Michele Santoro, Francesco D'Agosto, Filippo Gatto,
Giacoma Gagliardo, Ilaria De Crescenzo,
Paola Lombardo, Dimitris Christodoulakis,**
Azienda Sanitaria Locale Salerno

Le malattie cardiovascolari rappresentano la maggiore causa di mortalità e morbilità nelle moderne società industrializzate.

Il miglioramento delle terapie e la riduzione della mortalità per eventi ischemici acuti ha contribuito all'aumento esplosivo della cardiopatia ischemica cronica e di Angina pectoris.

Secondo le European Society of Cardiology, la prevalenza dell'angina aumenta bruscamente con l'età in entrambi i sessi, dallo 0.1-1% nelle donne di 45-54 anni di età, al 10-15% nelle donne di età compresa tra i 65 e i 74 anni, e dal 2-5% negli uomini di 45-54 anni di età, al 10-20% negli uomini di età compresa tra i 65 e i 74 anni.

Si può, quindi, stimare che, nella maggior parte dei Paesi europei, 20.000-40.000 individui per milione risultano affetti da angina.

L'Impatto Assistenziale dell'Angina Cronica Stabile in Europa è diventato sempre più rilevante. Si stima che

~10 milioni di adulti europei presenta angina cronica

Il 53% dei pazienti con coronaropatia confermata mediante diagnosi angiografica presenta all'esordio un'angina stabile

- 1 anno dopo la diagnosi, il 22% viene sottoposto ad intervento di rivascularizzazione con PCI

- >25% dei pazienti manifesta l'angina fino a 5 anni dopo PCI, con una terapia medica ottimale

In molti casi la limitazione delle attività quotidiane oltre a rappresentare un peggioramento della qualità della vita rappresenta anche un elemento prognostico sfavorevole.

L'obbiettivo della terapia medica della cardiopatia ischemica cronica deve essere quindi duplice: migliorare da un lato la qualità della vita e dall'altro migliorare la prognosi della malattia.

L'armamentario terapeutico classico per il trattamento dell'Angina cronica si è recentemente arricchito di un nuovo farmaco: la ranolazina. Si tratta di un derivato piperazinico che inibisce la corrente cardiaca tardiva del sodio. L'ischemia miocardica causa una modifica nell'omeostasi del sodio e del calcio a livello delle cellule miocardiche con conseguente disfunzione elettrica e contrattile delle cellule stesse con un aumento delle concentrazioni intracellulari di sodio, probabile risultato di una riduzione dell'efflusso e di un aumento dell'influsso, con conseguente sovraccarico intracellulare di calcio per aumento dell'attività dello scambiatore sodio-calcio ubicato a livello della membrana citoplasmatica. La ranolazina previene la patologica persistente apertura dei canali lenti del sodio che

si verifica durante ischemia e il conseguente accumulo intracellulare di sodio e quindi di calcio riducendo l'instabilità elettrica e la disfunzione meccanica della cellula miocardica . L'attività della ranolazina differisce quindi da quella degli altri farmaci anti-anginosi, poiché è indipendente dai parametri emodinamici e i suoi effetti anti-anginosi ed anti-ischemici non dipendono dalle variazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa o della vasodilatazione.

Il profilo farmacodinamico di ranolazina consente la normalizzazione di:

- 1) rilassamento diastolico;
- 2) efficienza contrattile (lavoro/MVO₂);
- 3) controllo del pH intracellulare;

per cui non:

- 1) cambia la frequenza cardiaca
- 2) cambia le resistenze periferiche (post- carico)
- 3) deprime la contrattilità miocardica
- 4) interferisce con il controllo nervoso

I principali studi che hanno verificato efficacia e sicurezza della Ranolazina sono indicati nella Figura 1.



L'efficacia e la sicurezza della ranolazina, da sola o in associazione ad altri farmaci anti-anginosi, nel trattamento di pazienti affetti da angina cronica è stata chiaramente documentata in studi clinici randomizzati.

Lo studio MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina), sé un trial randomizzato crossover in doppio cieco, nel quale la ranolazina è stata somministrata in monoterapia in 191 pazienti affetti da angina pectoris stabile con significative modificazioni elettrocardiografiche al test ergometrico.

I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con ranolazina alla dose di 500 mg due volte al giorno, 1000 mg due volte al giorno, 1500 mg due volte al giorno e al placebo per 1 settimana ciascuno in crossover. La ranolazina a tutti i dosaggi è risultata significativamente superiore al placebo nel prolungare la durata dell'esercizio fisico ($p < 0.005$) e al dosaggio di 1000 mg e 1500 mg nel prolungare il tempo di comparsa dell'angina e di depressione del segmento ST di 1 mm durante il test ($p < 0.04$). Nello studio è stata anche documentata una correlazione tra dose e risposta: la durata massima dell'esercizio è stata raggiunta con 1500 mg; tale dosaggio si associava tuttavia ad un incremento eccessivo degli effetti indesiderati per cui non è stato ulteriormente esaminato.

Lo studio CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina), è studio in doppio cieco a gruppi paralleli, nel quale sono stati arruolati 823 pazienti con angina cronica stabile già in trattamento con atenololo, amlodipina o diltiazem. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o ranolazina alla dose di 750 mg o 1000 mg due volte al giorno per 12 settimane. Ad entrambi i dosaggi la ranolazina, utilizzata come terapia aggiuntiva, è risultata significativamente più efficace rispetto al placebo nel prolungare la durata dell'esercizio fisico pur in assenza di sostanziali differenze tra i due dosaggi. La ranolazina ha altresì determinato la significativa riduzione del numero di attacchi anginosi e dell'uso di nitroglicerina sublinguale. Nello studio CARISA il trattamento a lungo termine con ranolazina si è inoltre dimostrato capace di ottimizzare il controllo glicometabolico nel paziente diabetico, in particolare nel sottogruppo insulino-dipendente, come documentato dalla significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1C) (pur in assenza di un significativo cambiamento dei valori di glicemia a digiuno). Tale risultato riveste particolare importanza se si tiene conto che il diabete mellito costituisce uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare ed è una comorbidità estremamente comune nei pazienti affetti da angina pectoris.

Lo studio ERICA (Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina) ha valutato l'efficacia della ranolazina nei pazienti con angina persistente nonostante il trattamento con 10 mg di amlodipina. In questo studio 565 pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in aggiunta all'amlodipina, ranolazina alla dose di 500 mg due volte al giorno o placebo per una settimana e ranolazina alla dose di 1000 mg due volte al giorno o placebo nelle sei settimane successive. La ranolazina ha determinato una significativa riduzione del numero di attacchi di angina per settimana ($p = 0,028$) e del consumo di nitroglicerina ($p = 0,014$).

I tre studi randomizzati MARISA, ERICA e CARISA hanno arruolato nel complesso circa 1700 pazienti con angina stabile, 412 dei partecipanti erano però donne.

Negli studi eseguiti le donne hanno avuto un minor incremento della tolleranza allo sforzo rispetto ai maschi, mentre hanno avuto un beneficio sovrapponibile in termini di riduzione del numero degli attacchi anginosi e del consumo di nitroglicerina. La ragione per cui nelle donne si sia verificata questa risposta non è chiara, ma è verosimile che il minor incremento della tolleranza allo sforzo sia semplicemente ascrivibile a diversi protocolli utilizzati per la prova da sforzo e a criteri diversi per la sospensione della prova da sforzo stessa.

Lo studio MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes) ha studiato l'effetto della ranolazina in un'ampia popolazione di pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST. In questo studio 6560 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ranolazina o placebo in aggiunta alla terapia standard e sono stati poi seguiti per 12 mesi. Tra i due gruppi di trattamento non si sono verificate differenze nell'end-point primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ischemia ricorrente, mentre lo sviluppo di ischemia miocardica ricorrente, end-point secondario dello studio, è risultato significativamente inferiore ($p=0.03$) nel gruppo trattato con ranolazina rispetto al gruppo trattato con placebo. In considerazione del fatto che circa 1 paziente su 4 continua ad accusare angina pectoris in seguito all'evento coronarico acuto, è stato ipotizzato che la ranolazina, riducendo la frequenza degli episodi anginosi, potesse migliorare la qualità di vita dei pazienti. Effettivamente, l'assunzione di ranolazina nei 12 mesi successivi all'evento coronarico acuto ha determinato una significativa, seppur lieve, riduzione degli episodi anginosi ed una tendenza verso il miglioramento della qualità di vita. L'analisi per sottogruppi ha documentato come il miglioramento della qualità di vita associato alla ranolazina fosse estremamente importante nel sottogruppo di pazienti che soffrivano di angina prima della sindrome coronarica acuta, mentre fosse pressochè trascurabile e non significativo nel sottogruppo di pazienti che viceversa non soffrivano di angina già prima dell'evento acuto.

La ranolazina oltre che efficace è risultata anche sicura. Possibili effetti indesiderati descritti sono stati nausea, vertigini, mal di testa, astenia e costipazione; tali effetti sono generalmente di entità lieve o moderata ed hanno determinato la sospensione del trattamento nei trial randomizzati in circa il 3% dei casi, versus il 6% nei pazienti che assumevano placebo. La ranolazina può inoltre determinare il prolungamento del QTc in maniera dose-correlata, ma nei trial clinici effettuati non sono stati però descritti casi di torsione di punta.

In conclusione la ranolazina è un nuovo farmaco anti-anginoso con peculiare meccanismo d'azione e di documentata efficacia e sicurezza nel trattamento del paziente affetto da angina pectoris cronica, sia quando utilizzato da solo, che in associazione a farmaci anti-anginosi tradizionali.

BIBLIOGRAFIA

Arnold SV, Morrow DA, Wang K, et al. Effects of ranolazine on disease-specific health status and quality of life among patients with acute coronary syndromes: results from the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:107-15.

Chaitman BR, Skettino SL, MD, Parker JO, et al, for the Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina (MARISA) Trial investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1375– 82.

Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al, for The Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:309-16.

The American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: biostatistical facts sheets. *Circulation* 2008;117:4-12.

Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, et al, for the NHLBI Dynamic Registry Investigators. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: A report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am HeartJ*. 2002;144:826-833.

Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): A randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: One-year results. *Jam Coil Cardiol*. 2004;43:1743-1751.

MakielskiJC, Valdivia CR. Ranolazine and late cardiac sodium currenta therapeutic target for angina, arrhythmia and more? *BrJ Pkarmacol*. 2006;148:4-6.

Morrow DA, Scarica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 35 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-83.

Riccio C et al. Documento di consenso ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE: La gestione clinica del paziente con cardiopatia ischemica cronica *G Ital Cardiol* 2016;17(7-8):529-569

Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al, for the ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:566-75.

Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1C in patients with chronic angina and diabetes. *European Heart Journal* 2006; 27:42-8.

Wenger NK, Chaitman B, Vetrovec GW. Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic stable angina in four randomized trials. *Am J Cardiol* 2007; 99:11-18.

6. I CAMBIAMENTI IN SANITA'

183 ● La Metamorfosi in Sanità. **MARIA SERAFINO**

191 ● Costruire in Sanità. **MARIA SERAFINO**

198 ● I cambiamenti in Sanità: l'Infermiere **MARIA SERAFINO**

200 ● I cambiamenti in Sanità: il Paziente **GIOVANNI GREGORIO**

205 ● I cambiamenti in Sanità: il Medico **GIOVANNI GREGORIO**

208 ● I cambiamenti in Sanità: L'Ospedale **GIOVANNI GREGORIO**

212 ● I cambiamenti in Sanità: La Cardiologia **GIOVANNI GREGORIO**

LA METAMORFOSI IN SANITA'

**Maria Serafino, Giovanni Gregorio, Carmen Barbato, Dimitri Christodoulakis,
Paola Mascia, Vittorio Gatto.**

ASL Salerno

*Un mattino, al risveglio da sogni inquieti,
Gregor Samsa si trovò trasformato in un enorme insetto.
Sdraiato nel letto sulla schiena dura come una corazza,
bastava che alzasse un po' la testa per vedersi il ventre convesso,
bruniccio, spartito da solchi arcuati;
in cima al ventre la coperta,
sul punto di scivolare per terra,
si reggeva a malapena.
Davanti agli occhi gli si agitavano le gambe,
molto più numerose di prima,
ma di una sottigliezza desolante.*

F. KAFKA LA METAMORFOSI

*Allora la principessa andò in collera,
lo prese e lo gettò con tutte le sue forze contro la parete:
- Adesso starai zitto, brutto ranocchio!
Ma quando cadde a terra, non era più un ranocchio:
era un principe dai begli occhi ridenti.
Per volere del padre,
egli era il suo caro compagno e sposo.
Le raccontò che era stato stregato da una cattiva maga
e nessuno, all'infuori di lei, avrebbe potuto liberarlo.*

JACHOB E WILHELM GRIMM

Nessuna altra epoca è stata come la nostra, segnata da tanti e rapidi cambiamenti così da giustificare il termine di **“epoca delle metamorfosi”**.
Con il termine di metamorfosi si intende la *“trasformazione, e in particolare trasformazione di un essere o di un oggetto in un altro di natura diversa”*.

La metamorfosi è il risultato del verificarsi di una serie di transizioni.
Con il termine transizione si indica il *“passaggio da una condizione o situazione a una nuova diversa...Più genericamente in un processo qualsiasi si considera e denomina fase di transizione una fase intermedia del processo, nella quale si altera la condizione, che si aveva nella fase iniziale e che da luogo a una nuova condizione di equilibrio”*.

In nessuna epoca, dunque, come in quella attuale la sanità è stata attraversata da profondi mutamenti e transizioni.

In particolare da quando la Cardiologia si è sviluppata come Disciplina dotata di propria identità ed autonomia una serie di transizioni ne hanno condizionato e determinato lo sviluppo.

Le più importanti transizioni che hanno attraversato la vita della cardiologia sono:

- la transizione demografica
- la transizione epidemiologica
- la transizione socioculturale
- la transizione organizzativa

La transizione Demografica

Il progressivo allungamento della vita ha fatto in modo che la società italiana, come del resto tutte le società industrializzate occidentali, sia sempre più una società di anziani. L'anziano ha necessità di vita ed assistenziali che impongono al sistema sanitario sforzi notevoli. Come argutamente nota David T.Kelly "Per la maggior parte di questo secolo il primo obiettivo della medicina è stato la riduzione della mortalità. Forse, man mano che ci avviciniamo al prossimo millennio dovremo concentrarci sulla prevenzione della invalidità e sul miglioramento della qualità di vita della nostra popolazione, sempre più anziana". E Jeremiah Stamler sottolinea che "I governanti dovrebbero porsi il problema di questa massa di individui anziani, molti dei quali in grado di dare un contributo attivo. Dovrebbero essere create le condizioni perché l'anziano venga tutelato e gli siano assicurate le migliori condizioni di esistenza rendendo possibile una vita in cui attività fisica, alimentazione e relazioni sociali consentano la piena integrazione dell'anziano."

La transizione Epidemiologica

La transizione epidemiologica che ha interessato la nostra epoca ha fatto sì che al progressivo decremento delle patologie infettive facesse da contrappeso la esplosione della patologia degenerativa, cardiovascolare e neoplastica.

Transizione sociale: mutamenti profondi hanno interessato la struttura stessa della società: da società monoetnica e monofamiliare siamo passati ad una Società multietnica, monofamiliare

Transizione culturale: la globalizzazione e la rapida evoluzione dei saperi ci ha consegnato una medicina a tecnologia crescente

Transizione assistenziale: si sostanzia nella affermazione della complessità e dominio delle fragilità.

Transizione istituzionale: la ricerca di forme di governance dei sistemi sanitari in grado di coniugare risorse e offerta sanitaria è diventata una costante dei paesi occidentali. Tale necessità si è resa sempre più necessaria a partire dagli anni '90 per una serie di cambiamenti verificatisi nel Sistema Sanitario, i più importanti dei quali sono:

- la grande dimensioni delle Aziende Sanitarie, alcune delle quali con oltre un milione di assistiti;
- la Aziendalizzazione degli Ospedali, che di fatto ha acuito la frattura con le strutture territoriali;

- la regionalizzazione della sanità che ha favorito la nascita di assetti diversi del Sistema;

- la progressiva riduzione dell'offerta di P.L. per acuti che pone in termini drammatici la necessità della creazione di idonee strutture di assistenza extraospedaliera.

I modelli di welfare universalistici sono entrati in crisi ed il dibattito è sempre più dominato dalla esigenza di contenere la spesa.

La crisi dei sistemi universalistici pone in primo piano il problema delle risorse limitate, della espansione della spesa e il fallimento della governance sanitaria, politica e manageriale.

Transizione legislativa sostanziatesi nella epoca delle riforme istituzionali, mitigazione della legislazione concorrente, fallimento della programmazione sanitaria ed affermazione dell'arlecchino sanitario con prevalenza della eterogeneità degli assetti e della organizzazione

I cambiamenti incorso sono influenzati in diversa misura da una serie di dualismi storici che possono essere riassunti in:

Il dualismo centro-periferia.

Per molti anni la Cardiologia è stata ritenuta una Specialità da grande Ospedale e quindi da area metropolitana.

La prima vera iniziativa di riforma sanitaria, disegnata dalla legge 132.1968 e dal DPR 128, collocava la cardiologia negli ospedali regionali unitamente alla cardiocirurgia. Dovevano passare diversi anni perché nei documenti di programmazione sanitaria incominciasse a farsi strada l'idea di una diffusione capillare di strutture cardiologiche, in grado di assolvere in primo luogo ai problemi della urgenza-emergenza. Una spinta decisiva in tal senso era stata senz'altro l'esperienza degli studi GISSI, che oltre a porre la Cardiologia Italiana all'attenzione mondiale, aveva anche evidenziato come fosse possibile, attraverso una capillare diffusione delle Unità Coronariche, assicurare una risposta all' Infarto Acuto del Miocardio in maniera efficace ed appropriata . Il DPR 27 marzo 1992, Atto di indirizzo e coordinamento delle attività delle regioni e p.a. di Trento e di Bolzano in materia di Emergenza Sanitaria, individua nei DEA di II e I livello la obbligatorietà della presenza di cardiologia .

La evoluzione tecnologica e culturale che ha investito la Cardiologia pone in termini diversi e più moderni il dualismo centro-periferia collocando al centro della organizzazione sanitaria la "rete integrata" di servizi, costruita sulla base di bacini di utenza omogenei e non più su considerazioni di ordine politico-clientelari .

Il dualismo Ospedale-Università

Inizialmente la cardiologia nacque come emanazione della Medicina Interna e trovò più facile sviluppo negli ospedali rispetto alla Università, dove la rigidità delle gerarchie impedì per molto tempo il formarsi di una realtà cardiologica autonoma . La miopia di coloro che dirigevano le Medicine Interne Universitarie portò di fatto alla rinuncia ad una prospettiva di progresso e sviluppo sulla base

della difesa di privilegi personali e professionali, che alla lunga non sarebbero stati difendibili. La cardiologia tuttavia pur essendosi inizialmente distaccata con una certa difficoltà dalla Medicina Interna ha rapidamente guadagnato in autonomia ed importanza.

I reparti di cardiologia si sono sviluppati soprattutto in ambito ospedaliero ed hanno vissuto per lungo tempo confinate all'interno degli ospedali, spesso con ridotta capacità di dialogo anche all'interno dei presidi di appartenenza. La cardiologia universitaria ed ospedaliera, tipico esempio di "strutture chiuse", per molto tempo non si sono parlate ed ancora oggi, nonostante gli sforzi di molti, universitari ed ospedalieri rimangono sostanzialmente su posizioni diverse, culturali, assistenziali ed organizzative.

La diversità dei due mondi cardiologici è sancita dall'esistenza di due società scientifiche, l'ANMCO e la SIC, che nonostante la nascita della Federazione Italiana di Cardiologia continuano a camminare su sentieri diversi.

Il dualismo Ospedale-Territorio

Il processo di separazione della Cardiologia dalla Medicina Interna è avvenuto all'interno delle corsie degli ospedali e questo ha finito per condizionare lo sviluppo di una organizzazione assistenziale cardiologica centrata prevalentemente sul ricovero, con scarsa capacità di dialogo tra cardiologia ospedaliera e cardiologia extraospedaliera. Tanto è che i cardiologi extraospedalieri si sono per la gran maggioranza dei casi riuniti in associazioni scientifiche distinte rispetto ai cardiologi che operano in strutture di ricovero.

Il futuro dirà se la Federazione Italiana di Cardiologia riuscirà ad unificare le diverse anime della cardiologia, favorendo in tal modo la diffusione di un approccio unitario alle problematiche sanitarie,

La necessità del Cambiamento

Donald M. Berwick in una recente ed arguta analisi sottolinea come i sistemi sanitari occidentali siano alla vigilia di quella che egli definisce l'era 3 o della etica a fronte dell'era 2, quella attuale, definita della responsabilità e dei controlli e dell'era 1, quella precedente, definita della esaltazione professionale. Donald M. Berwick sostiene che l' Era 3 sarà caratterizzata dalla riduzione delle misure sull'attività sanitaria, dallo stop agli incentivi cosiddetti complessi, dallo spostamento della strategia aziendale dalle entrate alla qualità, dal ripensamento della professione, dal porre alla base della attività la qualità, dal garantire la trasparenza completa, dall'inizio di una nuova civiltà, dal sentire le voci delle persone servite, dal rifiuto della Avidità.

Alla luce di queste contraddizioni si capisce come lo sviluppo della cardiologia sia giunta ad un punto in cui la ricerca di un dialogo con le diverse articolazioni assistenziali del Sistema Sanitario Nazionale pone in discussione i vecchi modelli organizzativi ed impone la ricerca di nuovi assetti che consentano una reale continuità assistenziale tra ospedale e territorio.

Gli scenari possibili

Si pone quindi in primo piano la esigenza di riprogettare il percorso assistenziale del paziente nell'ottica di una continuità di cure che garantisca una reale saldatura tra i servizi di tipo preventivo-diagnostico, terapeutico e riabilitativo-residenziale. Lo strumento in grado di consentire il raggiungimento di tale obiettivo è rappresentata dalla implementazione di una rete integrata di servizi di assistenza.

La rete integrata di assistenza cardiologica comprende l'insieme organizzato di presidi e competenze professionali destinati alla assistenza delle malattie cardiovascolari con la finalità di assicurare percorsi diagnostico-terapeutici certi, condivisi ed unitari.

Una rete integrata di servizi deve consentire:

- a) di garantire una uniformità di accesso ai servizi,
- b) di assicurare uniformità di trattamento per la medesima condizione patologica,
- c) di assicurare la medesima qualità del servizio offerto,
- d) di attivare processi di integrazione e di sussidiarietà tra le diverse articolazioni del Sistema,
- e) di garantire maggiore efficacia ed efficienza delle prestazioni.

L'accezione "rete" definisce una assistenza che si realizza attraverso la interconnessione tra più professionalità, avente come elemento organizzativo fondamentale la condivisione dei percorsi e la gestione delle relazioni piuttosto che la centralizzazione degli interventi. L'accezione "integrata" definisce da un lato il raccordo funzionale tra le diverse articolazioni e dall'altro la necessità di un governo degli interventi a fronte dei rischi della polverizzazione e della diluizione delle attività.

Lo sviluppo di una rete integrata richiede che siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- a) definizione del bacino di utenza,
- b) individuazione dei servizi presenti e le loro relazioni,
- c) la presenza di competenze professionali in grado di consentire lo sviluppo di equipè multiprofessionali, organizzate intorno a specifici programmi orientati per problemi, superando la logica di divisione nella attività di ciascuna professione,
- d) la presenza di idonei sistemi logistici di comunicazione a distanza delle informazioni cliniche necessarie per la gestione dei pazienti e possibilità di accesso a banche dati e registri,
- e) la implementazione di un processo di formazione continua per gli operatori teso allo sviluppo di linee guida e percorsi assistenziali condivisi,
- f) la definizione degli specifici ambiti di autonomia e responsabilità gestionale e professionale.

Le Sindromi Coronariche Acute, insieme all'arresto cardiaco, alle emergenze aritmiche e meccaniche, sono le tipiche condizioni che richiedono, per un trattamento adeguato, la realizzazione di una organizzazione territoriale a rete, che consenta il raccordo e la integrazione

del 118, dei presidi territoriali, del Sistema di Trasporto Infermi e delle Strutture Ospedaliere. D'altro canto la necessità di un sistema che assicuri la continuità

delle prestazioni diventa fondamentale nella assistenza ai pazienti cronici e postacuti, nella gestione dei quali soltanto un modello organizzativo a rete è in grado di assicurare la necessaria integrazione tra le diverse articolazioni assistenziali (Ambulatori, Day Hospital, Day Service, Ospedalizzazione domiciliare, medico di medicina generale, specialista ambulatoriale, strutture per acuti, Strutture residenziali, Strutture riabilitative etc.).

Il modello proposto per la rete cardiologica è quello cosiddetto Hub e spoke (mozzo e raggi di una ruota), modello nel quale i centri che erogano prestazioni sono tra loro coordinati e strategicamente definiti, per afferenze ed efferenze, in modo che per ciascuna condizione clinica sia possibile, sin dal momento della presentazione, l'individuazione e la realizzazione di un percorso diagnostico-terapeutico, condiviso ed unitario.

Il modello hub e spoke si fonda su un concetto dinamico dell'assistenza sanitaria, dimensionato in rapporto alla complessità dell'intervento necessario per cui dovrà sempre essere possibile identificare la struttura (hub) verso la quale il paziente deve essere canalizzato dal centro periferico (spoke) in considerazione del suo specifico quadro clinico.

Ma anche le reti come le altre articolazioni organizzative stanno andando incontro ad un processo di metamorfosi in modo che al consolidato modello hub-spoke si affiancano sempre più modelli olis-poke ed oli-hub.

Conclusioni

In futuro l'assistenza in generale e quella cardiologica dovrà essenzialmente essere in grado di rispondere alle seguenti esigenze:

- garantire una reale continuità assistenziale tra ospedale e territorio,
- garantire la comunicazione tra le diverse figure impegnate nella continuità assistenziale,
- riuscire, operando in contesto di risorse limitate, a dare risposte efficaci, appropriate ed efficienti,

La realizzazione di un moderno sistema di cure richiede che il personale operante nel Sistema Sanitario abbia professionalità, motivazione e passione per la propria attività.

La presenza di professionisti ed operatori motivati è la chiave di qualsiasi progresso in Sanità.

Altrettanto fondamentale è la creazione di una rete di strutture con competenze e funzioni definite a complessità crescente la cui attività sia garantita sul piano delle risorse umane e tecnologiche.

Troppe volte abbiamo assistito ad un esercizio estetico di mutamenti di etichette di modo che il selciato su cui camminare è rimasto lo stesso lastricato di approssimazione, populismo, burocrazia, confusione

Oggi la soluzione dei problemi legati all'urgenza-emergenza in generale e a quella cardiologica in particolare passa attraverso un'opera certosina di costruzione che riesca a coniugare competenze gestionali e professionali, sulla base di analisi precise e di progetti definiti.

Al Cardiologo Ospedaliero in particolare è richiesto un grande sforzo culturale ed organizzativo, volto a superare le "Colonne d'Ercole", che per tanto tempo hanno

condizionato una realtà sanitaria, nella quale le attività ospedaliere sono state nettamente e spesso artificialmente separate da quelle territoriali. Per dirla con una metafora calcistica è indispensabile che i Cardiologi Ospedalieri incomincino a giocare anche fuori in quanto, come tutti sanno, i campionati si vincono soprattutto per quello che si fa in trasferta. In tutte le stagioni di trasformazioni si oscilla tra la condizione della Metamorfosi di Kafka con la possibilità di dar vita ad un mostro a quella della favola dei fratelli Grimm nella quale da un rospo nasce un principe azzurro. C'è da augurarsi che per la Sanità Italiana si verifichi questa ultima condizione.

BIBLIOGRAFIA

AA.VV. (2010).,Criteri di Appropriatezza Clinica, tecnologica e strutturale nell'Assistenza alle Malattie del Sistema Cardiovascolare Quaderni della Salute 1/2010 Ministero della Salute 2010

DONALD M. BERWICK Era 3 for Medicine and Health Care JAMA. Published online March 03, 2016. doi:10.1001/jama.2016.1509)

CONFERENZA STATO-REGIONI (2014) Patto per la Salute 2014-2016 10 luglio 2014.

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2009) Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G Ital Cardiol 2009; 10 (Suppl 3-6): 3S-6S)

GREGORIO G. (2016) La metamorfosi in Cardiologia Cardiologia negli Ospedali 211:39-42, 2016

GREGORIO G. (2013), I nuovi standard organizzativi ministeriali cambieranno la Rete regionale delle UTIC 44 Congresso Nazionale ANMCO di Cardiologia Firenze 30 Maggio 2013 -1 giugno 2013, 2013

GREGORIO G. (2005), Intervista al prof Jeremiah Stamler Cardiologia negli Ospedali n 144 2005 , 46-50, 2005

GREGORIO G (2008), La Rete Integrata di Assistenza Cardiologica . Cardiologia negli Ospedali 163, Maggio – Giugno 2008 : 70-75, 2008

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà Cardiologia negli Ospedali 190, 2014

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore 2014

GREGORIO G, GULIZIA MM (2015)Rapporto sugli effetti dell' applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO 2015

KELLY D.T. (1997), Our future Society. Circulation 1997,95:2459-2463. 1997

LEGA F(2013): Management della Sanità EGEA Milano

SERAFINO M, GREGORIO C, BARBATO C ET AL Programmazione Sanitaria tra presente e futuro Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2-Ottobre 2015 Atti

COSTRUIRE IN SANITA'

**Maria Serafino, Giovanni Gregorio, Carmen Barbato, Marianna Laurito,
Paola Mascia, Vittorio Gatto.**

ASL Salerno

Ecco a cosa serve il futuro:

a costruire il presente con veri progetti di vita.

Muriel Barbery, L'eleganza del riccio, 2006

Costruire in Sanità è un'opera complessa che richiede la partecipazione di numerosi attori ed analisi e programmi precisi.

Attualmente la programmazione sanitaria è un processo di pianificazione che si sviluppa attraverso una serie di fasi, schematizzabili in :

- **Fase della analisi e della raccolta di informazioni:** è il momento della raccolta dei dati finalizzati alla conoscenza della realtà e delle necessità. *Risponde alla domanda quali sono i bisogni ?*
- **Fase della istruttoria di piano:** consiste nella valutazione degli elementi raccolti , nella formulazione delle ipotesi di intervento, nella identificazione delle risorse finanziarie necessarie. *Risponde alla domanda del cosa devo fare?*
- **Fase della decisione:** si identifica nella capacità di operare le scelte tra le alternative prospettate in fase istruttoria e nella allocazione delle risorse finanziarie necessari. Questa fase si identifica con la predisposizione e approvazione del piano. *Risponde alla domanda cosa fare, come fare e quando fare?*
- **Fase della attuazione:** consiste nella realizzazione delle linee programmatiche e ne perseguimento degli obiettivi prefissati. *Risponde alla domanda cosa sto facendo?*
- **Fase del monitoraggio e della verifica dei risultati:** si fonda sulla capacità di trarre dalla realtà degli indicatori che consentono di valutare il processo di costruzione e di verificare il raggiungimento degli obiettivi. *Risponde agli interrogativi del come sto facendo, come ho fatto, come devo fare?*

Soggetti della Programmazione Sanitaria: La programmazione sanitaria si realizza attraverso la interlocuzione di una serie di soggetti, rappresentati da Stato, Regioni e Aziende Sanitarie

Lo **Stato** ha la responsabilità di definire la “missione” del Sistema Sanitario, ne definisce i principi e gli assetti istituzionali, fissa gli obiettivi di salute della popolazione, coordina l'attività sanitaria nazionale e ripartisce le risorse finanziarie, utilizzando come il Piano Sanitario Nazionale Strumento. Il Piano Sanitario Nazionale ha di norma durata triennale e definisce gli indirizzi generali del sistema sanitario le aree prioritarie di intervento i livelli essenziali di assistenza sanitaria

(LEA) la quota capitaria di finanziamento dei LEA i criteri e gli indicatori di verifica dei risultati

La **Regione** ha il compito di identificare e gestire il bisogno sanitario su base territoriale, contestualizzando a livello locale attraverso il Piano Sanitario Regionale che definisce indirizzi e obiettivi di lungo periodo dell'assistenza sanitaria, in relazione agli obiettivi del PSN e alle risorse disponibili; schematizza l'organizzazione sanitaria territoriale per il soddisfacimento dei bisogni di salute della popolazione

Le **Aziende Sanitarie ed Ospedaliere** erogano i servizi sanitari all'utenza nel rispetto degli obiettivi definiti nel PSN e nel PSR attraverso il Piano Attuativo, documento di pianificazione strategica che definisce gli obiettivi di medio/lungo periodo in termini di assistenza sanitaria e fissa gli standard organizzativi e gestionali dell'azienda sanitaria

Questa articolazione di funzioni, apparentemente chiara ha subito profonde modifiche con la riscrittura del titolo V della costituzione, che ha reso la materia della tutela della salute tra quelle a legislazione concorrente : la potestà legislativa spetta alle Regioni, allo Stato è riservata la determinazione dei principi fondamentali fissati con leggi. L'aumentata autonomia nella programmazione delle singole Regioni rende conto della variabilità interregionale nei livelli di assistenza , negli assetti organizzativi responsabili di un autentico "arlecchino sanitario".

Il processo di programmazione consiste nella costruzione di una vera e propria "casa sanitaria" ed è un alternarsi di momenti a valenza tecnica e di momenti a valenza politica.

Nella realtà il processo di costruzione si muove dalla definizione e quantificazione delle disponibilità economiche da cui si fa discendere tutta una serie di parametri alle quali la programmazione sanitaria dovrebbe uniformarsi.

Il metodo adottato sin'ora è un classico modello top-down, dall'alto in basso, in sulla base del quale da una serie di standard definiti a livello nazionale e regionale si fa discendere la programmazione aziendale.

E' questo un classico modello di programmazione verticale: una serie di contenitori vengono calati dall'alto e distribuiti sul territorio.

A questo modello che determina una sanità verticale, sganciata dai bisogni di salute si contrappone un modello di sanità orizzontale, basata su un modo di procedere bottom up, basato sulla costruzione di un percorso sequenziale che partendo dalla conoscenza della situazione di partenza viene organizzato in passaggi successivi fino al raggiungimento dell'obbiettivo finale.

Si tratta di un processo complesso di Modello Sanitario basato su:

Analisi delle condizioni geoterritoriali

Analisi dell' assetto demografico

Analisi delle condizioni epidemiologiche

Analisi dei bisogni sanitari

Individuazione delle Strutture sanitarie

Definizione della articolazione assistenziale

Implementazione di governance sanitariaEquità dell'accesso

Condivisione dei percorsi

Continuità assistenziale

La programmazione dovrebbe muoversi sulla base di Area Sanitarie Omogene sulla quale vanno programmati servizi, reti ed ospedali secondo una logica unitaria legata a specifici e reali bisogni sanitari.

La costruzione della Sanità di domani si basa su alcuni punti fondamentali come **Rompere l'Isolamento**. La condizione odierna delle Strutture Sanitarie è quella di un sostanziale isolamento dal contesto in cui si trova. La prima esigenza per il cambiamento è rompere l'isolamento, abbandonare la filosofia dell'attesa e varcare le colonne d'Ercole di mondi separati, ribaltando la logica di Maometto (paziente) che va alla montagna (ospedale) e facendo in modo che sia la montagna ad andare verso Maometto.

Superare la sindrome di Scilla e Cariddi. Il grande sviluppo di subspecialità ha determinato la crescita di spinte alla frammentazione della cardiologia e al tentativo di riassorbimento in contenitori organizzativi non cardiologici.

Superare la marginalizzazione. Evitare la marginalizzazione della Cardiologia clinica, Esaltazione della alta specialità e della procedura, cardiologia «erogatrice di prestazioni»

Evitare la desertificazione delle U.O.», con perdita della unitarietà funzionale organizzativa della cardiologia, perdita della continuità nella cura e scomparsa del network cardiologico nazionale.

Uscire dal Jurassic sanitario caratterizzato da:

- S.S.N. elefantiasico, lento, burocratizzato, lontano dai cittadini, dai territori e dai professionisti
- Scelte programmatiche approssimate, inappropriate, svincolate dai bisogni sanitari. Modelli organizzativi arcaici
- Manager impreparati, subalterni alla politica, non curanti delle esigenze dei cittadini e dei professionisti
- Governance inconsistente, incapacità di innovazione e concretezza
- Aziende Sanitarie imbalsamate, statiche, «dinosauri burocratici»

Ritornare al futuro basato su

- S.S.N. agile, sburocratizzato, vicino ai cittadini, ai territori ed ai professionisti
- Scelte programmatiche precise, appropriate, legate ai bisogni sanitari.
- Modelli organizzativi moderni
- Manager preparati, indipendenti dalla politica, conoscitori delle esigenze dei cittadini e dei professionisti
- Governance forte, grande capacità di innovazione e concretezza Aziende Sanitarie agili e dinamiche, «proiettate al futuro»

In altre parole occorre riaffermare:

- La Centralità del paziente cardiologico e dei professionisti
- Centralità ed unitarietà dell'intervento cardiologico
- Potenziamento e valorizzazione del network cardiologico nazionale
- Cardiologia motore di Ricerca, Formazione e Didattica

BIBLIOGRAFIA

AA.VV. (2010).,Criteri di Appropriatezza Clinica, tecnologica e strutturale nell'Assistenza alle Malattie del Sistema Cardiovascolare Quaderni della Salute 1/2010 Ministero della Salute 2010

ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI (2015), 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2015 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2015

BOCCANELLI A. L'Ospedale di domani tra umanizzazione e contenimento della spesa. Il caso delle malattie cardiovascolari. G Ital Cardiol 2011, 1 (1),19-20

CALVINO I (2013), Le città invisibili Mondadori 2013

CAVICCHI IVAN (2014) quotidianosantità 06 settembre 2014

CONFERENZA STATO-REGIONI (2014) Patto per la Salute 2014-2016 10 luglio 2014.

DECRETO-LEGGE 6 luglio 2012, n. 95 (2012), Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini ((nonche' misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario)). (GU n.156 del 6-7-2012 - Suppl. Ordinario n. 141)

DPR 27.3.1969 n 128 (1969) Ordinamento interno dei Servizi Ospedalieri S.O. GG.UU 23.4.1969 N.104

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2009) Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G Ital Cardiol 2009; 10 (Suppl 3-6): 3S-6S)

FARRINGTON-DOUGLAS J, BROOKS R. (2007) The Future Hospital. The progressive case for change. London: Institute for Public Policy Research, 2007. [PDF: 488 Kb]

FARRINGTON-DOUGLAS J, BROOKS R (2007) The Future Hospital. The politics of change. London: Institute for Public Policy Research, 2007. [PDF: 292 Kb]

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2010), 6° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2010 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2010

GISE Dati di attività dei Laboratori di Emodinamica 2013 (2014) Il giornale italiano di Cardiologia Invasiva 2.2014

GREGORIO G. (2013), I nuovi standard organizzativi ministeriali cambieranno la Rete regionale delle UTIC 44 Congresso Nazionale ANMCO di Cardiologia Firenze 30 Maggio 2013 -1 giugno 2013, 2013

GREGORIO G (2008), La Rete Integrata di Assistenza Cardiologica . Cardiologia negli Ospedali 163, Maggio – Giugno 2008 : 70-75, 2008

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà Cardiologia negli Ospedali 190, 2014

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore 2014

GREGORIO G, GULIZIA MM (2015)Rapporto sugli effetti dell' applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO 2015

GREGORIO C, SERAFINO M, BARBATO C ET AL La UTIC tra presente e futuro Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

GREGORIO C, SERAFINO M, BARBATO C ET AL La cardiologia tra presente e futuro Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

GREGORIO C, SERAFINO M, BARBATO C ET AL La riabilitazione cardiovascolare tra presente e futuro Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

GREGORIO C, SERAFINO M, BARBATO C ET AL Presente e futuro della aritmologia e della elettrostimolazione Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

GREGORIO C, SERAFINO M, BARBATO C ET AL La Rete in cardiologia Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

GREGORIO G, SERAFINO M, LAURITO M ET AL Presente e futuro del Dipartimento Cardiovascolare Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

GREGORIO C, SERAFINO M, BARBATO C ET AL L' emodinamica tra presente e futuro Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

GUZZANTI E. (2006) L'ospedale del futuro: origini, evoluzione, prospettive
Recenti Progressi in Medicina, 97, 11, 2006 PAGG. 594-603

LEGA F (2002), Gruppi e reti aziendali in sanità Egea Milano 2002

LEGA F., MAURI M., PRENESTINI A. (2010) L' Ospedale tra presente e futuro.
EGEA Milano

LEGA F(2013): Management della Sanità EGEA Milano

LEGGE 12 FEBBRAIO 1968 N 132 (1968) Enti Ospedalieri e Assistenza
Ospedaliera GG.UU. 12.3.1968 N

LEGGE 23 dicembre 1978 n 833 (1978) Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale
G. U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O

LEGGE 7 agosto 2012, n. 135(2012), Conversione in legge, con modificazioni, del
decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della
spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (Gazzetta Ufficiale n. 189 del
14 agosto 2012- Supplemento Ordinario n. 173) – In vigore dal 15 agosto 2012

MINISTERO DELLA SALUTE DECRETO 2 aprile 2015, n. 70 Regolamento
recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi
relativi all'assistenza ospedaliera. (15G00084) (GU n.127 del 462015)

MINISTERO DELLA SALUTE (2014) Rapporto annuale sull'attività di ricovero
ospedaliero Dati SDO 2013 Luglio 2014

MINISTERO DELLA SANITÀ Nuovo modello di ospedale. Proposta R. Piano.
Roma Ministero della Sanità 2001

MINISTERO DELLA SALUTE, DECRETO 2 aprile 2015, n. 70 (2015)
Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e
quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. (GU n.127 del 4-6-2015)

SALVI A, BOLOGNESE L, CAVALLINI C, DE SERVI S, GIORDANO A,
MARZOCCHI A, RAMONDO A, SANGIORGI, SARDELLA G, TOMAI F,
TAMBURINO C (2008) Standard e linee guida per i laboratori di diagnostica e
terapia cardiovascolare invasiva G Ital Cardiol 2008; 9 (9): 643-651

SERAFINO MARIA ET AL (2014), Standard organizzativi e programmazione
Sanitaria Il Cuore Oggi e Domani 2014 Paestum 2-3 Ottobre 2014 Atti, 237-244.

SERAFINO M, GREGORIO C, BARBATO C ET AL Programmazione Sanitaria tra presente e futuro Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

SERAFINO M, GREGORIO C, BARBATO C ET AL La Medicina del “Territorio” tra presente e futuro Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

SERAFINO M, GREGORIO C, BARBATO C ET AL L’ Ospedale tra presente e futuro Il Cuore, oggi e domani 2015 XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare Paestum 1-2- Ottobre 2015 Atti

I CAMBIAMENTI IN SANITA': L' INFERMIERE

**Maria Serafino, Giovanni Gregorio, Carmen Barbatto, Paola Mascia,
Vittorio Gatto, Enrico Gnarra, Gerardo Gallo.**

ASL Salerno

*L'assistenza infermieristica è un'arte;
e se deve essere realizzata come un'arte,
richiede una devozione totale e una dura preparazione,
come per qualunque opera di pittore o scultore;
con la differenza che non si ha a che fare con una tela o un gelido marmo,
ma con il corpo umano il tempio dello spirito di Dio.
È una delle Belle Arti. Anzi, la più bella delle Arti Belle*
FLORENCE NIGHTINGALE UNA AND THE LION 1871

Il modo di essere dell'Infermiere in Cardiologia ha subito nel corso degli anni profonde modifiche in relazione al mutato quadro organizzativo e assistenziale, alle diverse e più complesse competenze richieste, ai mutati rapporti con le altre professionalità operanti nelle strutture cardiologiche, al grande sviluppo tecnologico della disciplina.

E' in corso una riflessione sulla organizzazione e sulle professioni del SSN nell'ottica di un superamento della frammentazione e parcellizzazione della assistenza per l'affermazione di una visione unitaria ed integrata della assistenza. Emerge con sempre maggiore evidenza la necessità di porre realmente il paziente al centro dell'intervento sanitario creando una reale integrazione tra le diverse professionalità.

Si pone con urgenza per tutte le professioni un problema di ripensamento e di ridefinizione dei propri confini e del proprio posizionamento a seguito della complessità dei cambiamenti strutturali in atto. Ciò assume particolare importanza pin ambito infermieristico in ordine alle seguenti problematiche:

- Ridefinizione del ruolo dell'infermiere nel processo assistenziale
- Ridefinizione delle competenze in rapporto alla evoluzione tecnologica e alle mutate esigenze assistenziali
- Ridefinizione dello sviluppo di carriera infermieristica con la nascita di infermieri "specializzati", problema particolarmente sentito in cardiologia
- Ridefinizione di compiti per lo sviluppo di contenitori organizzativi che vedono forme innovative di contenitori organizzativi a conduzione infermieristica.
- Ridefinizione degli standard assistenziali in ragione delle nuove competenze infermieristiche.

Il Censimento ANMCO-SIC sulla Struttura ed Organizzazione della Cardiologia Italiana, realizzato nel 2015 ha posto in evidenze grande disparità nelle dotazioni organiche delle Strutture Cardiologiche.

Il censimento ha evidenziato che gli Infermieri operanti in area cardiovascolare sono in Italia pari a 285,12 unità per milione di abitanti, rispettivamente 295,94 al nord, 285,05,28 al centro, 269,80 al Sud.

Si pone quindi con urgenza il problema del riequilibrio delle dotazioni organiche tra le diverse aree geografiche del paese.

Del resto tali aspetti sono evidenti anche nel dibattito legislativo. Molto vivace ed articolato è il dibattito relativo al Comma 566 della Legge 23 dicembre 2014, n. 190 Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e dello stato. Tale norma stabilisce che, ferme restando le competenze dei laureati in medicina e chirurgia in materia di atti complessi e specialistici di prevenzione, diagnosi, cura e terapia, con accordo tra Governo e Regioni, previa concertazione con le rappresentanze scientifiche, professionali e sindacali dei profili sanitari interessati sono definiti i ruoli, le competenze, le relazioni professionali e le responsabilità individuali e di equipe su compiti, funzioni e obiettivi delle professioni sanitarie infermieristiche, ostetrica, tecniche della riabilitazione e della prevenzione, anche attraverso percorsi formativi complementari. L'intento del legislatore è quello di ridefinire i rapporti tra i medici e le altre professioni sanitarie e il rapporti tra quest'ultime. Analogamente a quanto previsto per i medici, la figura dell'infermiere è destinata a subire sostanziali modifiche nell'ottica di una sempre maggiore autonomia e specializzazione.

BIBLIOGRAFIA

LEGGE N° 251 “Disciplina delle Professioni sanitarie infermieristiche, tecniche, della riabilitazione, della prevenzione e della professione ostetrica” – GU 10 Agosto 2000

LEGGE N° 43 “Disposizioni in materia di PS infermieristiche, ostetrica, riabilitative, tecnico-sanitarie e della prevenzione: delega al Governo per l'istituzione dei relativi Ordini Professionali
- GU 01 Febbraio 2006

CLAUDIO COLETTA L'Oggi e il Domani dell'Infermiere in Cardiologia Il Cuore Oggi e Domani XI Corso Nazionale di Aggiornamento in Medicina Cardiovascolare PAESTUM 9-10 OTTOBRE 2008, 22-24

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore 2014

GREGORIO G, GULIZIA MM (2015)Rapporto sugli effetti dell' applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO

LEGGE 23 DICEMBRE 2014, N. 190 Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e dello stato. (GU Serie Generale n.300 del 29-12-2014 - Suppl. Ordinario n. 99)

I CAMBIAMENTI IN SANITA' : IL PAZIENTE

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato, Marianna Laurito,
Dimitris Christodoulakis, Paola Mascia, Vittorio Gatto.**

ASL Salerno

*La malattia è il lato notturno della vita,
una cittadinanza più onerosa.
Tutti quelli che nascono hanno una doppia cittadinanza,
nel regno della salute e in quello della malattia.
Preferiremmo tutti servirci soltanto del passaporto buono,
ma prima o poi ognuno viene costretto,
almeno per un certo periodo,
a riconoscersi cittadino di quell'altro paese.*

SUSAN SONTAG

L'evoluzione dello status di paziente è il risultato dei profondi mutamenti intercorsi nel panorama scientifico, culturale, tecnologico e sociale che hanno determinato il passaggio dal concetto di paziente a quello di persona e di cittadino al quale è riconosciuta la piena autonomia delle scelte e dei percorsi assistenziali. Il fascino esercitato dal cuore sulla mente dell'uomo ha avuto e continua ad avere importanti ripercussioni sul rapporto tra pazienti e medici. Il secondo dopoguerra ha rappresentato, socialmente, culturalmente e scientificamente una svolta epocale nello sviluppo.

La transizione epidemiologica da un panorama dominato dalle malattie infettive ad uno, caratterizzato dalla patologia degenerativa, cardiovascolare e neoplastica si accompagna alla transizione sociale, da una realtà contadina ad una industriale, e ad una transizione culturale, da una medicina con conoscenze limitate ad una dominata dalla tecnologia e dalla esplosione delle conoscenze.

La emigrazione, il contatto con altri paesi, l'alfabetizzazione della popolazione, la industrializzazione del paese danno il senso di questi mutamenti.

Il quadro paziente-malattia agli inizi degli anni '50 è quello di una popolazione caratterizzata per lo più da basso reddito, con grandi strati di essa non coperta da protezione sanitaria, da malati in giovane età con affezioni ad etiologia per lo più infettiva, da una tendenza a risolvere l'episodio di malattia in uno spazio ristretto con raro ricorso al medico in un mondo sanitario fatto da pochi medici, con limitate conoscenze, con scarso spazio per le specializzazioni, con una realtà ospedaliera povera e con un patrimonio culturale dominato dalla concezione deterministica della malattia in base al quale l'evento morboso è sempre riconducibile ad una causa – generalmente infettiva – identificabile e direttamente responsabile del danno per cui la eliminazione dell'agente patogeno determina la vittoria sulla malattia.

In tale contesto la malattia era vissuta in termini fatalistici tra povertà della popolazione e lo scarso sviluppo dei servizi sanitari.

E' questo il quadro di una malattia vissuta in solitudine, tra ignoranza e superstizione, nella quale l'intervento medico è marginale. Tutto ciò accade mentre incomincia a delinearsi la grande stagione della affermazione della cardiologia. Sono questi gli anni che hanno inizio i grandi mutamenti che trasformeranno radicalmente il mondo e la società italiana.

La rapidità dei mutamenti sociali, culturali e scientifici alimenta il dibattito e la ricerca di una organizzazione dei servizi sanitari in grado di coniugare efficacia ed efficienza degli interventi.

Le variazioni del significato del termine salute hanno accompagnato l'uomo attraverso i secoli acquistando valenze diverse in rapporto allo sviluppo, all'avanzare delle conoscenze, alla disponibilità di nuove e complesse tecnologie, al tempo ed al luogo considerato.

Si è andato così delineando ed affermandosi il concetto di salute come il risultato di numerosi fattori – genetici, individuali, ambientali e sociali - che interagendo in maniera diversa tra di loro determinavano lo stato di salute dell'individuo.

Parimenti si è andata facendo strada la convinzione della differenza tra l'equità dell'accesso ai servizi sanitari e l'equità della salute, inglobando in tale definizione – come nota Amartya K Sen – non solo le cure ma anche fattori come l'accesso a una buona alimentazione, l'epidemiologia sociale, le politiche sanitarie la sicurezza sul lavoro (Sen AK, 1999). Di pari passo va la presa di coscienza della importanza che la diffusione della patologia cardiovascolare ha nella società moderna.

Il nuovo quadro demografico ed epidemiologico delle società occidentali - nelle quali il progressivo invecchiamento della popolazione, i progressi della medicina, la transizione epidemiologica verso le patologie degenerative - pone in primo piano le esigenze di nuovi soggetti, più anziani e più bisognevoli di attenzione da parte dei sistemi Sanitari, soggetti che sopravvissuti alle malattie rappresentano e rappresenteranno una parte cospicua della società .

L'affermazione di Paul White che “le malattie di cuore prima degli ottanta anni sono la conseguenza di un nostro errore, non il volere di Dio o della natura “ e la precisazione di Burchel secondo cui “ da un punto di vista strettamente biologico il limite di età suddetto (ottantenni) è troppo basso ” andrebbe riscritta nel senso di porsi la risposta all'interrogativo di come , quando e perché le malattie di cuore influiscono sulla durata della vita. (Paul White,1973; Burchel HB, 1991)

Come argutamente ha scritto David T Kelly “Per la maggior parte di questo secolo il primo obiettivo Della medicina è stato la riduzione della mortalità. Forse, man mano che ci avviciniamo al prossimo millennio Dovremo concentrarci sulla prevenzione della invalidità e Sul miglioramento della qualità di vita della nostra popolazione, sempre più anziana.”(Kelly D T, 1997).

La malattia, parte dell'esperienza umana, si esprime con svariati linguaggi, miti, metafore, legende dando luogo ad atteggiamenti, comportamenti e pratiche la cui comprensione è possibile solo immergendosi nel contesto culturale e sociale del soggetto.

“Chiedersi se il malato è una persona, o un oggetto, o una cosa, o un conglomerato biochimico, non ha molto senso. Il malato , lo sanno tutti, è un po' tutte queste cose...Il malato è una persona in virtù delle sue relazioni con il mondo e con se stesso.” (Cavicchi, 2004)

Ciò che lo caratterizza è il suo rapporto con la malattia e con il mondo esterno. "La malattia è il lato notturno della vita. Tutti quelli che nascono hanno una doppia cittadinanza, nel regno dello star bene e nel regno dello star male. Preferiremmo tutti servirci del passaporto buono, ma prima o poi ognuno viene costretto, almeno per un certo periodo, a riconoscersi cittadino del mondo" (Sontag 1977).

In sociologia della salute è consolidata la distinzione tra disease, illness e sickness dove con disease si identifica la condizione bio-fisiopatologica registrata dalla medicina, con illness si identifica la percezione soggettiva della malattia, con sickness, si definisce la modalità con cui la società rappresenta la malattia.

Così ad esempio si può far riferimento alla persona che si sente male (illness), il medico attesta la malattia (disease) e la società gli riconosce lo status di malato (sick).

In realtà la situazione è più complessa in quanto le tre dimensioni della malattia possono combinarsi variamente tra di loro, dando luogo alle seguenti varianti:

- 1) Disease e Sickness senza illness: tipico esempio di malattie/condizioni riconosciute dalla medicina e dalla società ma non percepite come tali dall'individuo (es. elevati livelli di colesterolo etc.)
- 2) Disease e illness senza Sickness : si tratta di condizioni riconosciute dalla medicina e dall'individuo ma non dalla società (es. mal di denti, alcoolismo)
- 3) Illness e Sickness senza Disease: si tratta di condizioni di sofferenza riconosciute dall'individuo e dalla società ma non dalla medicina (cefalee essenziali, disturbi funzionali)
- 4) Disease senza illness e Sickness: alterazioni che non sono realizzate dall'individuo e dalla Società come malattie
- 5) Illness senza Disease e Sickness: il malessere sentito dall'individuo non è riconosciuto scientificamente né socialmente (melanconia, ansia etc)
- 6) Sickness senza illness e Disease: condizioni socialmente ritenute anomale ma non percepite dall'individuo e dalla Medicina come malattia (es: l'omosessualità in taluni paesi) (Hoffman B, 2002; Cipolla C, Maturo A, 2005).

La concezione di malattia è sostanzialmente riconducibile a due modelli: quello biomedico e quello bio-psico-sociale.

La concezione biomedica riduce la malattia a termini meramente fisici, tralasciando gli aspetti emotivi, comportamentali e comunicativi. In tale ottica per qualsiasi evento morboso è identificabile una causa biologica, da combattere. In tale modello il medico è portatore della conoscenza ed il paziente è depositario della malattia, delle informazioni ad essa connesse, ed è oggetto passivo delle decisioni del medico con conseguente disumanizzazione della relazione medico-paziente.

In questa prospettiva per qualsiasi malattia esiste una causa biologica identificabile in modo oggettivo ed il metodo clinico è "centrato sul medico".

Il modello biomedico comporta una visione frammentaria del paziente frutto della iperspecializzazione e della frammentazione del sapere e del fare medico, con una tendenza alla ipermedicalizzazione e alla ipertecnico, basato sulla convinzione che per qualsiasi evento morboso esiste un farmaco, una macchina, una procedura in grado di curarlo.

Nel modello bio-psico-sociale prevale una visione globale della malattia, dove oltre che fattori biologici giocano un ruolo importante fattori comportamentali, relazionali.

A fronte della crescente medicalizzazione della società, l'approccio al paziente con malattia cardiovascolare avviene oggi sul duplice fronte della acuzie e della cronicità, della diffidenza e della fragilità del paziente, dell'exasperato tecnicismo e della esigenza di un nuovo umanesimo, dalla riscoperta della nuova centralità del paziente, non solo nel rapporto con il medico ma anche e soprattutto nel rapporto con la organizzazione sanitaria. (Liberati E G, Moja,2014; Stewart M et al., 2000; Luxford K et al, 2011).

Il paziente infatti ha bisogno:

- di non sentirsi abbandonato ;
- di sentire che la organizzazione sanitaria lo pone al centro delle sue attenzioni;
- di avere capacità di comunicazione con il personale sanitario ed i familiari;
- di sentirsi sicuro;
- di sentirsi parte integrante, motivata ed attiva di un progetto assistenziale;
- di essere trattato con rispetto ;
- di conservare la vicinanza emotiva con il curante e i familiari

I familiari hanno bisogno:

- di avere una corretta informazione sullo stato del paziente,
- di sentirsi parte integrante ed attiva di un progetto assistenziale ;
- di comunicare ed affrontare l'esperienza di malattia del familiare che stanno vivendo;
- di sentire la vicinanza con il curante e la sua equipe.

BIBLIOGRAFIA

BURCHEL H.B. (1991), La crescita della conoscenza. In: Hurst J.W., Schlant R.C., Il Cuore. Arterie e vene. Mc GrawHill, pp. 33-35.

CAVICCHI I (2004), Ripensare la Medicina Bollati Borinchiari 2004

CIPOLLA C, MATURO A (2005), IL MALATO E LA SUA MALATTIA
KEIRON,13: 42-50. 2005

GREGORIO G (2008), Cuore, Camici e Pigiami Riflessioni su cardiologia, medici e pazienti Il Cuore Oggi e domani 2008 – Paestum 9-10 Ottobre 2008 Atti,27 -41,2008

GREGORIO G. (2009), Paradossi di Cuore Riflessioni su Società e Sanità Il Cuore, Oggi e domani 2009. Paestum 8-9 Ottobre 2009. Atti 48 -58, 2009

KELLY D.T. (1997), Our future Society. Circulation 1997,95:2459-2463. 1997

HOFFMAN B (2002), On the triad disease, illness and sickness journal of medicine and philosophy 6: 651-67, 2002

LIBERATI E G, MOJA L (2014), L'ospedale centrato sul paziente è ancora lontano Il R&P 2014; 30: 4-11, Pensiero Scientifico Editore 2014,

LUXFORD K ET AL (2011), Promoting patient-centered care: a qualitative study of facilitators and barriers in healthcare organizations with a reputation for improving the patient experience. Qual Saf Health Care 2011; 23: 510-5

SEN A.K. (1999), "Uguali e diversi" davanti alla salute. Keyron 1, maggio 1999, 1999

STEWART M ET AL. (2000), The impact of patient-centered care on outcomes. J Fam Pract 2000; 49: 796-804.

WHITE P.D. (1973) , Sviluppo delle nostre cognizioni riguardanti il cuore e le sue malattie. In: Hurst J.W., Logue R.B, Il Cuore. Trattato di patologia clinica cardiovascolare. Vallardi Editore.

I CAMBIAMENTI IN SANITA': IL MEDICO

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato, Marianna Laurito,
Dimitris Christodoulakis, Paola Mascia, Vittorio Gatto, Paola Lombardo**

ASL Salerno

L'abilità di un medico

è inversamente proporzionale alla sua disponibilità.

Arthur Bloch

L'evoluzione del significato e dei contenuti della Dirigenza Medica è la conseguenza dei profondi mutamenti che hanno investito l'organizzazione e gli assetti del Sistema Sanitario Nazionale. Ciò è il risultato, da un lato, delle modifiche della normativa che regola la Dirigenza della Pubblica Amministrazione e, dall'altro, della introduzione di disposizioni particolari riguardanti la Dirigenza Medica. La Cardiologia ha subito gli effetti dell'enorme sviluppo delle conoscenze e della rivoluzione tecnologica che ne ha profondamente modificato il modo di essere. Parimenti il modo di essere o più semplicemente l'essere Cardiologo all'interno della organizzazione sanitaria assume contenuti assai diversi a seconda della epoca considerata. Le problematiche relative allo sviluppo dei nuovi assetti della professionalità del dirigente medico risentono in maniera notevole di alcuni provvedimenti normativi, alcuni dei quali succedutisi nel tempo ed altri attualmente all'esame del parlamento. Da sempre il Cardiologo pubblico è stato collocato in diversi contenitori: la specialistica ambulatoriale interna, i convenzionati e la dipendenza. Il Regio decreto settembre 1938, n. 1631 e il DPR 128/1969 ordinava lo status del Cardiologo pubblico nei classici livelli di assistente, aiuto e primario, stabilendone in maniera rigida le funzioni. Il DPR 761/1979 sostituiva ad assistente, aiuto e primario le posizioni funzionali iniziale, intermedia e apicale. Il decreto legislativo 502/1992 colloca la dirigenza in due livelli.

Il decreto legislativo 229/1999 pone la dirigenza medica in unico livello dirigenziale, diversificando per la tipologia dell'incarico, che può essere di struttura, professionale, verifica ispezione o di studio. Ciò è di fatto la conseguenza del dibattito sviluppatosi negli anni sulle competenze professionali e su quelle manageriali richieste ai professionisti. Tra questi particolare riguardo riveste il dibattito ex art 22 del patto della Salute riguardante la riforma del percorso formativo della classe medica.

L'orientamento prevalente prevede la "specializzazione in corsia" per i laureati in medicina con contratto pre-dirigenziale.

Appare chiaro che il Cardiologo vede radicalmente mutato il suo modo di essere all'interno di una organizzazione sanitaria profondamente diversa da quella attuale. Uno dei pericoli maggiori è che si vada verso una condizione che ricorda quella evocata da Aldous Huxley nel libro "Il Nuovo Mondo" nel quale la popolazione è

divisa in maniera predeterminata in individui alfa (comando), beta (management), gamma, delta ed epsilon (manovalanza).

La sfida è quella di costruire un sistema che salvaguardi autonomia, competenze e professionalità secondo quanto indicato nella Carta della Professionalità Medica (Tabella I) e dalla Federazione nazionale Ordine dei Medici.

**Tabella I - Principi ed impegni del medico
secondo la carta della professionalità medica**

Il principio della centralità del benessere dei pazienti
Il principio dell'autonomia dei pazienti
Il principio della giustizia sociale
Impegno alla competenza professionale
Impegno all'onestà verso i pazienti
Impegno alla riservatezza riguardo al paziente
Impegno a mantenere un rapporto corretto con i pazienti
Impegno a migliorare la qualità delle cure
Impegno a migliorare l'accesso alle cure
Impegno ad un'equa distribuzione delle risorse limitate
Impegno alla conoscenza scientifica
Impegno a conservare la fiducia, affrontando i conflitti d'interesse
Impegno nei confronti delle responsabilità professionali

Le problematiche che caratterizzano il futuro del cardiologo ospedaliero riguardano essenzialmente le seguenti problematiche:

- Modifica dei meccanismi di accesso al SSN con modifica dell'attuale faraginoso meccanismo concorsuale;
- Modifica dello sviluppo di carriera risolvendo il dilemma tra professionalità e managerialità, ridefinendo il sistema degli incarichi e delle funzioni;
- Modifica dei contenitori organizzativi
- Modifica dei criteri di programmazione nazionale

Più in generale il medico del futuro, come sottolineato da FNOMCeO

Dovrà essere:

- 1) – proattivo nell'affrontare l'innovazione, partendo dalle proprie radici;
- 2) – detentore di competenze professionali che continuamente sviluppa e mantiene aggiornate;
- 3) - detentore di un metodo scientifico e attento alla produzione di nuove conoscenze;
- 4) – attento alla dimensione etica quotidiana della professione, partendo dall'adesione alle pratiche raccomandate e sostenute da evidenze scientifiche;
- 5) – capace di esercitare una leadership professionale rispetto a colleghi, professionisti, pazienti e persone assistite;

- 6) – cosciente del proprio ruolo sociale e politico: il fatto di poter intervenire sulla salute e sulla vita conferisce un “potere” di “tutela e protezione” (advocacy);
- 7) – cosciente di essere un attore economico: determina e gestisce risorse economiche ingenti;
- 8) – capace di ascoltare e comunicare con la persona nel bisogno in un’unica e irripetibile relazione;
- 9) – capace di tenere conto della dialettica tra risposta alla singola persona e quella alla comunità (Public Health);
- 10) – attento a perseguire il miglioramento continuo proprio e dell’organizzazione in cui è inserito, oltretché a dimostrarlo

BIBLIOGRAFIA

AA.VV Summit per la Salute “Affrontare le sfide del futuro” Atti del Congresso Nazionale Cneto 2014 Camogli, 5-7 novembre 2014

R.D. 30 settembre 1938, n. 1631 (1). “Norme generali per l’ordinamento dei servizi sanitari e del personale sanitario degli ospedali “pubblicato nella Gazz. Uff. 25 ottobre 1938, n. 245

DPR 27.3.1969 n 128 (1969) Ordinamento interno dei Servizi Ospedalieri S.O. GG.UU 23.4.1969 N.104

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore 2014

GREGORIO G, GULIZIA MM (2015) Rapporto sugli effetti dell’ applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO 2015

HUXLEY ALDOUS (1933) Il mondo nuovo, Arnoldo Mondadori Editore, 1933

LEGGE 12 FEBBRAIO 1968 N 132 (1968) Enti Ospedalieri e Assistenza Ospedaliera GG.UU. 12.3.1968 N

LEGGE 23 dicembre 1978 n 833 (1978) Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale G. U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O

VERONESI E MAURI in Guarire l’Ospedale, prefazione al volume di Lega L’Ospedale tra presente e futuro Egea ed.

I CAMBIAMENTI IN SANITA' : L'OSPEDALE

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato, Marianna Laurito,
Dimitris Christodoulakis, Paola Mascia, Vittorio Gatto, Paola Lombardo**
ASL Salerno

*Il principio stesso dell'ospedale
non deve ruotare intorno
alle esigenze del medico
ma a quelle dell'ammalato.*
Umberto Veronesi

L'Ospedale

L'ospedale o, nosocomio (dal greco νόσος, nósos, "malattia" e κομῆν, komeîn, "curare") è un'istituzione per l'assistenza sanitaria, il ricovero e la cura dei pazienti. In accordo con la concezione religiosa della medicina gli Ospedali nella Antichità furono inizialmente allocati nei templi e santuari, che furono i primo luoghi per l'assistenza ai malati.

Nell'antica Grecia i pazienti venivano ammessi nei templi dedicati al dio della medicina Asklepio . I romani a loro volta edificarono a Esculapio un tempio (291 a.C.) su un'isola nel Tevere a Roma. Si deve a Ippocrate la laicizzazione dell'arte di guarire e la diffusione della medicina basata su su fondamenta razionali. Il medico ippocratico inizialmente era un professionista itinerante, che si sposta di città in città esercitando in un ambulatorio iatrèion. Gli Ippocratici furono tenacemente avversati dai medici asklepiadi

Il medico ippocratico inizialmente era un professionista itinerante, che si sposta di città in città esercitando in un ambulatorio iatrèion. I medici asklepiadi dei templi greci rimarranno i principali detrattori della medicina ippocratica, denunciandone l'improvvisazione, ma la tekné si diffuse in tutto il mondo ellenico e poi anche a Roma. A Roma la medicina laica si praticava sui fronti di guerra dove nei valetudinaria venivano accolti i soldati bisognosi di cure. Nella città i luoghi destinati alla cura degli ammalati erano di solito le Taberne, specie di locande dove si poteva mangiare, dormire ed ottenere prestazioni sessuali . Bisogna attendere il medioevo perché si diffondesse la cultura della solidarietà e della assistenza ai sofferenti. In oriente, tra il secolo VII e XII si incominciarono a diffondere gli Ospedali con elevati standard assistenziali. Gli ospedali islamici erano pubblici e gratuiti, con degenze separate tra uomini e donne.

Anche in Cina incomincia a diffondersi la cultura dell'Ospedale, in gran parte finanziati dallo Stato. L'Ospedale in oriente era non solo luogo di assistenza ma anche luogo di formazione per giovani aspiranti medici.

La diffusione di Ospedali ed il miglioramento delle conoscenze caratterizza il Rinascimento. Nel XIX secolo, in gran parte dell'Europa e degli Stati Uniti erano già stati presenti numerosi istituti ospedalieri, pubblici e privati, prevalentemente senza scopo di lucro. Il XX e XXI secolo si caratterizza per la comparsa delle grandi reti ospedaliere.

L'Ospedale nell'epoca moderna. In Italia il primo tentativo di classificare gli Ospedali risale R.D. 30 settembre 1938, n. 1631 (1). “Norme generali per l'ordinamento dei servizi sanitari e del personale sanitario degli ospedali “pubblicato nella Gazz. Uff. 25 ottobre 1938, n. 245. Tale provvedimento distingue gli Ospedali in Ospedali di 1, 2 e 3 categoria sulla base del numero dei posti letto. Vengono previste poi le “infermerie” definite come “ istituti che accolgono malati che non hanno bisogno di cure specializzate e di interventi chirurgici di particolare importanza.” Esse vengono distinte in :

- a) infermerie per malati acuti;
- b) infermerie per convalescenti (convalescenziari);
- c) infermerie per malati cronici (cronicari).

La legge 132 del 1968 distingue gli Ospedali in Ospedali Regionali, Provinciali e zonali.

La legge 502 del 1992 distingue gli Ospedali tra Ospedali costituite in Aziende Ospedaliere Autonome ed Ospedali presidi di Aziende Sanitarie Locali.

Il DPR 27 Marzo 1992 e l'AISS del 17-5-2006 classifica gli Ospedali in DEA di II livello, DEA di I livello e Pronto Soccorso Attivo

Il DM 70 /2015 distingue gli Ospedali in DEA di II livello, DEA di I livello e Pronto Soccorso, Ospedali di zone disagiate e Ospedali di Comunità.

Tutto ciò mentre si delinea un acceso dibattito sulla validità dei modelli organizzativi che contrappone la concezione per specificità di cura organizzato per reparti e dipartimenti di specialità e la organizzazione per intensità di cura organizzato secondo una omogeneizzazione assistenziale che privilegia la intensità di cura.

La situazione attuale vede in Italia attivi 1393 Ospedali con un ospedale ogni 43.634 ab e 217 Kmq. Secondo il DM 70 /2015 gli Ospedali programmabili sono 777 (-616 rispetto agli attuali) utilizzando uno standard di un DEA di 2 livello ogni 600.000 -1.200.000 abitanti , un DEA di I livello per 150.000 – 300.000 abitanti e un PS ogni 80.000-150.000 abitanti pari a n ospedale ogni 78.328 ab. e per 389 Kmq. L'ANMCO ritiene che tale impostazione comporta una estrema rarefazione della offerta ospedaliera e considera quale fabbisogno minimo una rete ospedaliera costituita da 862 ospedali pari a un ospedale ogni 70.678 ab. e per 351 kmq. Prevedendo uno standard di un DEA di 2 livello ogni 500.000 -1.000.000 abitanti , un DEA di I livello per 100.000 – 250.000 abitanti e un PS ogni 80.000-150.000 abitanti .

L'Ospedale oggi è caratterizzato da

- vetustà del patrimonio edilizio: il 10 % degli Ospedali costruito prima del 1800, il 6 % tra il 1801 e il 1900; il 20 % tra il 1901 e il 1940; il 30 % tra il 1911 ed il 1970, il 34 % dopo il 1970.

- dimensioni insufficienti

- mancanze di sicurezza sismica, impiantistica, antincendio

In definitiva si tratta di

- ospedale chiuso, lontano dai territori
- ospitalità alberghiera di basso livello

dotazioni tecnologiche insufficienti, obsolete, poco e male utilizzate,

modeste performances di attività relativamente a efficacia, efficienza e produttività, qualità e appropriatezza;

- enormi diseguaglianze, specie tra Nord e Sud, Professionisti, Pazienti e Specialità marginalizzati
- Didattica, Formazione e ricerca marginalizzata

Tutto sommato nonostante i tentativi di rinnovamento l’Ospedale risponde alla « Logica del cappotto vecchio, rivoltato», alla condizione di chi pensa di farsi un cappotto nuovo e finisce per rivoltare quello vecchio.

L’Ospedale che verrà dovrà rispondere ai seguenti requisiti:

- bacini di utenza ottimali per programmare e sviluppare una rete ospedaliera completa
- Ospedale aperto, connesso in rete e con i professionisti del territorio
- architettura amichevole con ospitalità alberghiera di alto livello
- impianti, attrezzature e tecnologie avanzate;
- gestione moderna efficace e efficiente, per processi e non in base ai reparti;
- collaborazione tra componente professionale medica e tecnica
- Professionisti, Pazienti e Specialità centrali
- Didattica, Formazione e Ricerca elementi fondanti

Il Decalogo dell’ Ospedale che verrà si compendia nelle seguenti categorie:

Umanizzazione;

Urbanità;

Socialità;

Organizzazione;

Interattività;

Appropriatezza;

Affidabilità;

Innovazione;

Ricerca;

Formazione.

Un nuovo modello di Ospedale deve tener conto dei cambiamenti epocali in atto e dello stato del patrimonio ospedaliero esistente. La nuova rete ospedaliera deve essere in gran parte costruita ex novo con ospedali di medie dimensioni (400 – 500 p.l.), dimensionati in aree sanitarie omogenee, in modo da poter garantire una risposta efficace, efficiente ed appropriata alla domanda di assistenza

BIBLIOGRAFIA

AA.VV Summit per la Salute “Affrontare le sfide del futuro” Atti del Congresso Nazionale Cneto 2014 Camogli, 5-7 novembre 2014

R.D. 30 settembre 1938, n. 1631 (1). “Norme generali per l'ordinamento dei servizi sanitari e del personale sanitario degli ospedali “pubblicato nella Gazz. Uff. 25 ottobre 1938, n. 245

DPR 27.3.1969 n 128 (1969) Ordinamento interno dei Servizi Ospedalieri S.O.
GG.UU 23.4.1969 N.104

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore 2014

GREGORIO G, GULIZIA MM (2015) Rapporto sugli effetti dell' applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO 2015

LEGA F. ,MAURI M, PRESNESTINI A (2010) L'Ospedale tra presente e futuro Egea Milano 2010

LEGGE 12 FEBBRAIO 1968 N 132 (1968) Enti Ospedalieri e Assistenza Ospedaliera GG.UU. 12.3.1968 N

LEGGE 23 dicembre 1978 n 833 (1978) Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale G. U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O

MINISTERO DELLA SALUTE (2015), Regolamento recante: "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, in attuazione dell'articolo 1, comma 169, della legge 30 dicembre 2004, n. 311" e dell'articolo 15, comma 13, lettera c), del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito, con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, 2015

VERONESI E MAURI in Guarire l'Ospedale, prefazione al volume di Lega L'Ospedale tra presente e futuro Egea ed.

I CAMBIAMENTI IN SANITA' : LA CARDIOLOGIA

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Marianna Laurito,
Dimitris Christodoulakis, Giuseppe Mascia, Paola Lombardo**
Asl Salerno

*Ciò che è veramente inquietante non è
che il mondo si trasformi in un complesso
dominato dalla tecnica.*

*Di gran lunga più inquietante è che l'uomo
non è affatto preparato a questo radicale mutamento del mondo.*

*Di gran lunga più inquietante è che
non siamo ancora capaci di raggiungere,
attraverso un pensiero meditante,
un confronto adeguato con ciò
che sta realmente emergendo nella nostra epoca.*
M. HEIDEGGER, L'Abbandono.

Il Decreto 2 aprile 2015, n. 70, Regolamento sugli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, pubblicato il 4 giugno 2015, fissa le linee di indirizzo alle quali le Regioni si debbono attenere per la ridefinizione della Rete Ospedaliera e definisce i bacini di utenza per le strutture specialistiche di area cardiovascolare, dimensionando il bacino di utenza per le S.C. di Cardiologia in 150.000-300.000 abitanti, per la UTIC, quale struttura semplice della Cardiologia, in 150.000-300.000 e per la Emodinamica, quale Struttura Semplice della Cardiologia in 300.000 – 600.000 abitanti.

La Cardiologia è prevista all'interno degli Ospedali sede di DEA di 1° e 2° Livello, mentre per l'Ospedale sede di Pronto Soccorso non è prevista la presenza del cardiologo.

La implementazione dei nuovi Standard determina una significativa diminuzione delle Strutture Cardiologiche e dei P.L. cardiologici.

In particolare le Strutture Cardiologiche passeranno da 823, per come censite nel 2015 dalla A.N.M.C.O., a 242, i PL passeranno dagli 8534, censiti dal ministero della salute nel 2014, a 4844, calcolando moduli di 20 pl per ciascuna S.C. di Cardiologia.

Parimenti diminuiranno le Strutture Semplici, che il Decreto dimensiona in 1,31 per S.C., con inevitabili ripercussioni sulla funzionalità di una disciplina articolata in numerose subspecialità come la cardiologia.

Ciò assume particolare rilievo se si considera che il Regolamento cancella la cardiologia da tutti gli Ospedali di Pronto Soccorso, segnando di fatto un arretramento rispetto alla riforma Mariotti del '68 ed alla situazione attuale.

Il Regolamento prevede per la Cardiologia e la UTIC standard di programmazione da 150.000 a 300.000 abitanti.

Tale standard permette la programmazione di 242 Cardiologie e UTIC, in numero insufficiente ad assicurare la presenza di Cardiologia ed UTIC in Tutti i DEA, che sono pari a 303 ma soprattutto non permette un accesso appropriato per le patologie tempo correlate.

Una Possibile Soluzione sarebbe la riformulazione dello standard in modo da garantire la presenza di Cardiologia ed UTIC in tutti gli Ospedali sede di DEA.

Considerata la modifica dello standard per i DEA di 1 e 2 livello, lo standard per la Cardiologia e la UTIC andrebbe riformulato da 150.000 -300.000 a 80.000-200.000, con miglior rapporto tra offerta cardiovascolare ed abitanti/territorio .

Negli Ospedali sede di Pronto Soccorso non è prevista la presenza di Cardiologia. Ciò rappresenta un problema assistenziale rilevante per il peso della patologia cardiovascolare e per lo elevato numero di prestazioni cliniche e strumentali effettuate dai cardiologi su richiesta del P.S., dei Reparti dell'Ospedale e dalla Utenza esterna. Una possibile soluzione sarebbe La previsione della presenza di competenze cardiologiche cliniche e strumentali negli Ospedali sede di Pronto Soccorso.

Tale risultato può essere conseguito attraverso due modalità diverse:

- a) Prevedere espressamente la presenza di Cardiologi nell'Ospedale di P.S.
- b) Prevedere che sia il DEA di riferimento ad assicurare la presenza di Cardiologi che garantiscano le prestazioni cliniche e strumentali, in presenza attiva durante le ore diurne ed in collegamento in rete durante le ore notturne e festive.

Appare evidente che la implementazione degli standard del Regolamento determina un panorama sanitario dove le Strutture di Cardiologia saranno ridotte di numero e solo la implementazione di una rete articolata e completa di assistenza cardiologica potrà evitare una significativa riduzione dei livelli di assistenza.

Nel prossimo futuro le Strutture di Cardiologia si ridurranno drasticamente. Al fine di non penalizzare l'utenza occorre una costruzione di rete che consenta la reale integrazione dei servizi e la programmazione di Strutture Cardiologiche che coniughino la specificità di cura con la intensità di cura programmando U.O. costituite da Utic, Cardiologia e Riabilitazione Cardiovascolare.

Il Regolamento fissa per la **Riabilitazione e Lungodegenza** uno standard di 0,7 P.L. per mille, rimandando ad un successivo documento elaborato da un tavolo Ministero-Regioni la definizione di soglie, minima e massima.

L' unica riabilitazione specialistica riportata nel Regolamento è la Neuroriabilitazione con bacino di utenza di 600.000 -1200.000 Abitanti.

Non vi è menzione della Riabilitazione Cardiovascolare.

Questa ultima modalità assistenziale rappresenta una componente fondamentale dell'assistenza al cardiopatico post-acuto e post chirurgico.

Tale attività degenziale è infatti in grado di garantire una gestione più idonea dei reparti per acuti cardiologici e cardiocirurgici, consentendo, a minori costi, una dimissione precoce ma protetta ed un più agile turnover di Posti letto.

L'attuale impostazione del DM 70/2015 penalizza drasticamente la rete delle Cardiologia Riabilitativa che può contare su ben 222 Strutture, capillarmente distribuite sul territorio nazionale.

Il Regolamento non fa alcun riferimento alla Riabilitazione Cardiovascolare, attività strategica per una rete ospedaliera con limitata disponibilità di posti letto per acuti.

Una possibile Soluzione sarebbe la previsione che all'interno dei posti letto di Riabilitazione vengano destinati alle Strutture di Cardiologia Riabilitative una quota di P.L., dimensionando le Strutture di Cardiologia Riabilitativa in 20 p.l. nei DEA di 2 livello e in 10 p. l. nei DEA di 1° livello. Tali strutture a responsabilità cardiologica, integrate nel Dipartimento Cardiovascolare, consentiranno un più rapido turnover dei p.l. cardiologici per acuti ed una più appropriata modalità assistenziale del paziente cardiopatico post-acuto.

Emodinamica Negli ultimi anni molto si è discusso sul ruolo e la importanza dei laboratori di emodinamica nell'ambito della rete cardiologica.

Il concetto stesso di modello di rete hub e spoke si basa sulla possibilità di garantire l'accesso alla emodinamica interventistica in tempi certi e secondo percorsi ben definiti.

Nel 2013 sono stati censiti in Italia 253 laboratori di emodinamica, 249 laboratori per adulti e 4 dedicati alla emodinamica pediatrica; 32 (12,9 %) laboratori eseguono meno di 250 PTCA all'anno, con distribuzione assai diversificata tra le diverse Regioni

Il Regolamento sugli standard definisce criteri precisi per la programmazione sanitaria in tema di Laboratori di emodinamica. In particolare :

- a) Sancisce che il laboratorio di emodinamica è una struttura semplice della U.O. di Cardiologia.
- b) Stabilisce il bacino di utenza per ciascun laboratorio in 300.000 – 600.000 abitanti.
- c) Individua come standard di attività ed esiti un volume di attività di almeno 250 PTCA all'anno, di cui il 30 % primarie e che almeno 60 % degli STEMI sia trattato con PTCA primaria entro 90 minuti.

d) Individua quale standard per gli esiti degli interventi di valvuloplastica aortica una mortalità a 30 giorni non superiore al 4 %

La implementazione degli Standard determina sul territorio nazionale una significativa riduzione dei Laboratori di emodinamica.

La contemporanea riduzione delle S.C. di cardiologia porterà il rapporto tra cardiologie con emodinamica e cardiologie senza emodinamica al 50 % con una rarefazione degli spoke nella rete.

Le emodinamiche sono previste dal Regolamento secondo uno standard di 300.000 – 600.000 abitanti con una previsione di 121 laboratori rispetto ai 249 esistenti, con prevedibili difficoltà per l'accesso

Una possibile soluzione consiste nel ridefinire lo standard per i laboratori di emodinamica in 200.000 -500.000 abitanti in modo che i laboratori passano dagli attuali 249 e dai 121 del Regolamento a 149 laboratori i della proposta ANMCO , con miglioramento delle possibilità di accesso. Va considerata la possibilità di deroga per aree a scarsa densità e tempi di percorrenza lunghi e la necessità di ricondurre ad unità le situazioni di Ospedali nei quali vi è una pluralità di laboratori.

Modello Assistenziale di Unità Cardiovascolare. Occorre superare l'attuale arcaico assetto organizzativo delle U.O. di cardiologiche, andando verso modelli che coniughino gradualità e specificità di cura.

Le Strutture Cardiologiche vanno progettate prevedendo un nucleo di Assistenza Intensiva, unitamente ad urea cardiologica a media assistenza e ad un area di riabilitazione cardiovascolare.

Tale assetto è in grado di fornire risposte adeguate a pazienti sempre più complessi ed anziani, decomgestionando l'area intensiva e a media assistenza in Riabilitazione Cardiovascolare.

Aritmologia Interventistica ed Elettrostimolazione. Il Regolamento non prevede la organizzazione dei Centri di Aritmologia interventistica ed Elettrostimolazione. Ciò rappresenta una problema rilevante , considerato il crescente numero di procedure e la necessità di garantire un appropriato percorso assistenziale ai pazienti aritmici.

La situazione rappresenta un arretramento rispetto alla condizione attuale che vede ben 229 laboratori capillarmente diffusi sul territorio .

La aritmologia e la elettrostimolazione rappresenta una branca della cardiologia per la quale è di fondamentale importanza coniugare professionalità, tecnologia ed offerta di servizi.

Essa è destinata in un prossimo futuro a subire profonde modifiche degli assetti con la progressiva implementazione della telemedicina.

Una Possibile Soluzione, proposta dall'ANMCO, sarebbe la modifica della tabella degli Standard per specialità, prevedendo la dizione:

Elettrostimolazione ed Aritmologia interventistica ed elettrostimolazione con uno standard di 150.000-300.000 ab. con i seguenti indicatori di attività: impianti 100/anno (di cui il 25% AICD o RCT); Studi Elettrofisiologici Endocavitari e/o Ablazioni transcateretere 50/anno (Tabella I).

Ciò consentirebbe la previsione di 242 laboratori a larga diffusione con ottimizzazione della offerta in grado di dare una risposta adeguata alla domanda crescente di procedure.

Appare altresì di fondamentale importanza la previsione di una organizzazione a rete che consenta una integrazione ed una razionalizzazione dei Centri di Aritmologia e di Elettrostimolazione.

Ciò assume particolare rilevanza in considerazione sia del mutato panorama assistenziale italiano con prevalenza di popolazione anziana con conseguente previsione di incremento di procedure sia del mutato assetto organizzativo ospedaliero che vede una rarefazione delle Strutture di Cardiologia.

La Rete Integrata di Assistenza Cardiologia. E' l'insieme organizzato di presidi e competenze professionali destinati alle problematiche ed alla assistenza cardiovascolare, con la finalità di assicurare percorsi diagnostico-terapeutici certi, condivisi ed unitari. Le reti principali in Cardiologia sono rappresentate dalla Rete per l'IMA, dalla Rete per Lo Scompenso Cardiaco, dalla Rete per la Elettrostimolazione e le Emergenze Aritmiche, dalla Rete per la Riabilitazione Cardiovascolare.

Delle 802 Strutture Cardiologiche, coinvolte nel Censimento ANMCO 2015, 416 (51,9 %) sono inserite in una Rete per l'IMA, 72 (9 %) in una rete per lo scompenso Cardiaco, 68 (8%) in una Rete per le Emergenze Aritmiche, 51 (6,4 %) in una rete per la Riabilitazione Cardiovascolare.

La situazione attuale è caratterizzata dunque da una insufficiente implementazione del Sistema di Rete con particolare carenza nel Sud del paese.

Per sintetizzare la Rete Assistenziale Integrata Cardiologia, nella sua accezione più completa, si articola in sottoinsiemi, l'uno legato al percorso della Urgenza-Emergenza Cardiologia e l'altro al percorso della Nuova Cronicità e della Riabilitazione Cardiovascolare, sottoinsiemi inseriti in un contesto relazionale di condivisione in cui strutture territoriali ed ospedaliere siano tra loro comunicanti ed interagenti.

La implementazione di una Rete Integrata di Assistenza richiede tre momenti fondamentali: la educazione sanitaria, la formazione continua e adeguati strumenti di governo clinico.

Una rete integrata di servizi deve consentire di:

- a) garantire una uniformità di accesso ai servizi
- b) assicurare uniformità di trattamento per la medesima condizione patologica
- c) assicurare la medesima qualità del servizio offerto
- d) attivare processi di integrazione e di sussidiarietà tra le diverse articolazioni

La vita di una rete non dipende da questo o quel singolo mattone, ma come indicato nell'esempio del ponte sopra riportato dall'insieme che da continuità e vitalità al sistema.

Le Cardiologie in Dipartimento

Delle 802 Strutture Cardiologiche censite dall'ANMCO nel 2015, 618 sono dipartimentalizzate, pari a 10,17 Centri per milione di abitanti (77 %), rispettivamente 10,22 (85,5%) al Nord, 11,55 (85,6%) al Centro e 9,14 (61,9%) al Sud.

I Dipartimenti in area cardiovascolare sono complessivamente 349, 42 cardiologici puri, 55 cardiologici con altre specialità, 121 di medicina, 72 di emergenza-urgenza, 59 di altro tipo

Il 77% (618) delle Strutture Cardiologiche (81% (498/612) ospedaliere, 92% (69/75) universitarie 44% (51/115) private) è inserito in un'organizzazione dipartimentale, rispetto al 71 % del 2005 e al 77% del 2010. Per quanto riguarda la distribuzione per macroarea sono dipartimentalizzate l'86% (284/332) al Nord, l'86% (155/181) al Centro e il 62% (179/289) al Sud

I Dipartimenti Cardiologici puri sono in Italia pari a 0,69 (12,03 %) per milione di abitanti, rispettivamente 0,79 (12,79 %) al Nord, 0,52 al Centro e 0,66 (8,64 %) al Sud.

I Dipartimenti Cardiologici con altre specialità sono in Italia pari a 0,9 (15,76%) per milione di abitanti, rispettivamente 0,97 (15,7%) al Nord, 0,97 (16,05 %) al Centro e 0,77 (15,63 %) al Sud.

Dei 42 Dipartimenti cardiologici puri 26 (62%) gestiscono budget e 28 (67%) hanno attivo il Comitato di Dipartimento, . Dei 55 Dipartimenti cardiologici con altre specialità 36 (65%) gestiscono budget e 43 (78%) hanno attivo il Comitato di Dipartimento

Dei 42 dipartimenti cardiologici puri, 9 sono solo medico, 33 medico chirurgico, 28 ospedaliero, 14 inter-ospedaliero, in 28 il Direttore è cardiologo, in 14 Direttore è un non cardiologo.

Dei 55 dipartimenti cardiologici con altre specialità sono 34 ospedalieri, 21 inter-ospedalieri; in 27 il Direttore è cardiologo, in 28 Direttore è un NON cardiologo.

Occorre che il Dipartimento Cardiovascolare diventi un elemento fondamentale della programmazione sanitaria in grado di racchiudere in se tutti gli interventi cardiovascolari per una definita area di utenza, assicurando specificità, gradualità e continuità di interventi. Una logica di programmazione innovativa parte dalla individuazione di un' area geosanitaria congrua e dall'analisi precisa dei bisogni. Su questa base viene dimensionato il Dipartimento Cardiovascolare, tipicamente transmurale, all'interno del quale vengono individuate le U.O., che sono sia ospedaliere che territoriali

Conclusioni. La realizzazione di un moderno sistema di cure cardiologiche richiede che il personale operante nei servizi di emergenza, nelle Unità Coronariche e nei laboratori di cardiologia interventistica, nelle cardiocirurgia, nei presidi di Cardiologia e Assistenza Primaria e di Cardiologia Riabilitativa abbia professionalità, motivazione e passione per la propria attività.

La presenza di professionisti ed operatori motivati è la chiave di qualsiasi progresso in Sanità.

Altrettanto fondamentale è la creazione di una rete di strutture con competenze e funzioni definite a complessità crescente la cui attività sia garantita sul piano delle risorse umane e tecnologiche con particolare riferimento alla implementazione della telecardiologia con possibilità di trasmissione dell' ecg, allo stato ancora in via di definizione.

Troppe volte abbiamo assistito ad un esercizio estetico di mutamenti di etichette di modo che il selciato su cui camminare è rimasto lo stesso: lastricato di approssimazione, populismo, burocrazia, confusione. Oggi la soluzione dei problemi legati al continuum delle cure cardiovascolari passa attraverso un'opera certosina di costruzione che riesca a coniugare competenze gestionali e professionali sulla base di analisi precise e di progetti definiti.

Oggi la soluzione dei problemi legati alla assistenza sanitaria in generale e a quella cardiologica in particolare, passa attraverso un'opera certosina di costruzione che riesca a coniugare competenze gestionali e professionali, sulla base di analisi precise, di assetti organizzativi adeguati e di progetti definiti.

La logica tradizionale di Programmazione Sanitaria parte dalla definizione, spesso approssimativa, di uno standard di P.L., per giungere alla individuazione di Ospedali e Unità Operative, come processo di base, con il Dipartimento Cardiovascolare che diviene un contenitore organizzativo «secondario», calato spesso artificialmente sulle strutture individuate in precedenza.

La logica di programmazione innovativa parte dalla individuazione di un bacino di utenza congruo e dall'analisi precisa dei bisogni. Su questa base viene dimensionato il Dipartimento Cardiovascolare, all'interno del quale vengono individuate le U.O., che sono sia ospedaliere che territoriali.

Occorre che il Dipartimento Cardiovascolare diventi un elemento fondamentale della programmazione sanitaria in grado di racchiudere in se tutti gli interventi cardiovascolari per una definita area di utenza, assicurando specificità, gradualità e continuità di interventi. Una logica di programmazione innovativa parte dalla individuazione di un'area geosanitaria congrua e dall'analisi precisa dei bisogni. Su questa base viene dimensionato il Dipartimento Cardiovascolare, tipicamente transmurale, all'interno del quale vengono individuate le U.O., che sono sia ospedaliere che territoriali

BIBLIOGRAFIA

ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI (2015), 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2015 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2015

CONFERENZA STATO-REGIONI (2014) Patto per la Salute 2014-2016 10 luglio 2014.

DECRETO-LEGGE 6 luglio 2012, n. 95 (2012), Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini ((nonche' misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario)). (12G0117) (GU n.156 del 6-7-2012 - Suppl. Ordinario n. 141)

DPR 27.3.1969 n 128 (1969) Ordinamento interno dei Servizi Ospedalieri S.O.
GG.UU 23.4.1969 N.104

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2009) Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G Ital Cardiol 2009; 10 (Suppl 3-6): 3S-6S)

GALIMBERTI UMBERTO (2011) Psiche e tecne. L'uomo nell'era della tecnica. Feltrinelli, 2011

GREGORIO G. (2013), I nuovi standard organizzativi ministeriali cambieranno la Rete regionale delle UTIC 44 Congresso Nazionale ANMCO di Cardiologia Firenze 30 Maggio 2013 -1 giugno 2013, 2013

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà Cardiologia negli Ospedali 190, 2014

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore 2014

GREGORIO G, GULIZIA MM (2015) Rapporto sugli effetti dell' applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO 2015

HEIDEGGER M. (1983) L'Abbandono. Il Melangolo Genova 1983

LEGGE 12 FEBBRAIO 1968 N 132 (1968) Enti Ospedalieri e Assistenza Ospedaliera GG.UU. 12.3.1968 N

LEGGE 23 dicembre 1978 n 833 (1978) Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale G. U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O

LEGGE 7 agosto 2012, n. 135 (2012), Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (Gazzetta Ufficiale n. 189 del 14 agosto 2012- Supplemento Ordinario n. 173) – In vigore dal 15 agosto 2012

MINISTERO DELLA SALUTE (2014) Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2013 Luglio 2014
www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?...

MINISTERO DELLA SALUTE (2015) , D.M. 70/02.04.2015: Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera GAZZETTA UFFICIALE DELLA REPUBBLICA ITALIANA Serie generale - n. 127 DEL 4-6-2015

MINISTERO DELLA SALUTE OPEN DATA (2015)
<http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=17>

SALVI A, BOLOGNESE L, CAVALLINI C, DE SERVI S, GIORDANO A, MARZOCCHI A, RAMONDO A, SANGIORGI, SARDELLA G, TOMAI F, TAMBURINO C (2008) Standard e linee guida per i laboratori di diagnostica e terapia cardiovascolare invasiva G Ital Cardiol 2008; 9 (9): 643-651

7. MESSE A PUNTO

223 ● Il punto sulla rivascolarizzazione miocardica **ANTONELLO PANZA**

229 ● Il punto sulla Miocardiopatia Ipertrofica. **ANTONELLO D'ANDREA**

250 ● Il punto sulla Sindrome di TakoTsubo **RODOLFO CITRO**

260 ● Colesterolo e Rischio Cardiovascolare **VINCENZO CAPUANO**

266 ● Il Mezzo di contrasto in Cardiologia **LUIGI ELIA**

270 ● Un fattore di rischio spesso misconosciuto: l'iperuricemia.
Il ruolo dei nuovi farmaci **BIAGIO LICCARDO**

284 ● Il punto sulla responsabilità professionale **GIUSEPPE ROSATO**

289 ● RCT e stimolazione multiarea **VALENTINO DUCCESCHI**

291 ● La Chirurgia nello Scopenso Cardiaco Refrattario **SEVERINO IESU**

SINDROMI CORONARICHE ACUTE: IL PUNTO SULLA RIVASCOLARIZZAZIONE MIOCARDICA

Antonio Panza

S.C. Cardiocirurgia, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

Le sindromi coronariche acute (SCA) hanno un'incidenza di 3 nuovi casi su 1.000 abitanti all'anno. Nell'ultima decade si è osservata una riduzione dei casi di Infarto Miocardico ST Elevato (STEMI) ed un lieve incremento percentuale dei pazienti affetti da Infarto Miocardico Non-ST elevato (NSTEMI) ed angina instabile (UA).

DIAGNOSI

Nella definizione di SCA-NSTE è incluso un ampio spettro di presentazioni cliniche e sintomi con severità della malattia ed outcome diversi. La diagnosi precoce e la stratificazione del rischio sono aspetti cruciali per iniziare una terapia "salva-vita" personalizzata. In questo contesto, le attuali linee guida (LG) 2015, rispetto alle precedenti del 2011, pongono maggiore attenzione al ruolo delle troponine ad alta sensibilità (hsTrop). Tali marker, infatti, individuando livelli circolanti di troponine inferiori, hanno un valore predittivo negativo più elevato e riducono l'attesa per 'rule-in o rule-out' dei pazienti. In sintesi, le nuove LG raccomandano, dove possibile, l'uso delle hsTrop rispetto alle troponine convenzionali (classe di raccomandazione I, A), ed introducono un nuovo algoritmo diagnostico più breve basato sul dosaggio delle hsTrop alla presentazione e dopo 1 ora (oltre quello classico basato sul dosaggio a 3 ore). Questo nuovo algoritmo dovrebbe ridurre i tempi di permanenza dei pazienti nel Pronto Soccorso permettendo ai soggetti a basso rischio con valori di hs-cTn negativi di essere dimessi entro un'ora con il consiglio di effettuare successivamente un test ergometrico.

NSTEMI

Farmaci "facilitatori"

Gran parte delle LG sono dedicate ai due aspetti fondamentali della terapia del NSTEMI: terapia farmacologica antitrombotica e rivascolarizzazione. La duplice terapia antiaggregante (DAPT), basata sull'associazione di aspirina ed un inibitore di P2Y12, è raccomandata in tutti i pazienti affetti da SCA. I nuovi inibitori di P2Y12 (ticagrelor, prasugrel) sono preferiti al clopidogrel poiché dimostrati superiori sugli outcome ischemici (I, B). Un hot topic di tali LG riguarda il giusto timing di somministrazione degli inibitori di P2Y12 ai pazienti affetti da SCA-NSTE programmati all'esame coronarografico. Le precedenti LG del 2011 consigliavano l'assunzione degli antiaggreganti appena posta la diagnosi, indipendentemente da quando il paziente sarebbe entrato nella sala di emodinamica (il cosiddetto pretrattamento). Il primo studio, che ha valutato l'impatto del pretrattamento con prasugrel in questo subset di pazienti, ha dimostrato che il carico di prasugrel prima della coronarografia aumentava i sanguinamenti in laboratorio di emodinamica durante la procedura, senza ridurre gli eventi ischemici

(trial ACCOAST: Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes). Pertanto, attualmente, il pretrattamento con prasugrel nei pazienti in SCA-NSTE non è raccomandato (III, B). Riguardo il pretrattamento con ticagrelor e clopidogrel, nessun trial ha individuato il giusto timing di somministrazione in caso di strategia invasiva programmata: pertanto, resta un "gap in evidences" non colmato che richiede ulteriori approfondimenti. Entrano a far parte dell'armamentario terapeutico antiaggregante nel NSTEMI per via endovenosa cangrelor (nuovo inibitore di P2Y12) e, per via orale, il vorapaxar (inibitore selettivo del recettore della trombina PAR-1). Entrambi hanno recentemente ricevuto l'autorizzazione dall'EMA ma mentre il primo "potrebbe essere considerato" al momento dell'intervento coronarico percutaneo (PCI) nei pazienti naïve (IIb, A), il secondo non è ancora "ufficialmente" inserito nella flow-chart terapeutica degli antiaggreganti delle nuove LG a causa dei dati sull'incremento dei sanguinamenti nei pazienti già in duplice terapia antiaggregante. Inoltre, tra le novità sul trattamento farmacologico, fondaparinux (COR I, LOE B) e rivaroxaban entrano a pieno titolo tra gli anticoagulanti nel management del NSTEMI. Quest'ultimo a basse dosi può essere considerato dopo aver sospeso la terapia anticoagulante parenterale nei pazienti ad elevato rischio ischemico e basso rischio emorragico che non hanno storia di TIA/ictus ed hanno ricevuto aspirina e clopidogrel (IIb, B). Escono definitivamente di scena gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa in pretrattamento (III, A) nei pazienti nei quali non è nota l'anatomia coronarica, il cui ruolo resta confinato all'utilizzo in sala di emodinamica durante PCI. La giusta durata della DAPT resta argomento di discussione e dovrebbe esser basata sulla valutazione individuale del rischio ischemico versus quello emorragico (cosiddetta tailored duration). L'estensione della DAPT oltre i convenzionali 12 mesi dovrebbe essere considerata nei pazienti a basso rischio di sanguinamento con alto rischio ischemico fino a 30 mesi (con prasugrel o clopidogrel) o fino a 48 mesi (con ticagrelor, preferibilmente riducendo dopo un anno la posologia a 60 mg bid) in base ai risultati recenti dei trial DAPT (Dual Antiplatelet Therapy) e PEGASUS (Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin) (IIb, A). Inoltre, è enfatizzata l'importanza di poter ridurre la DAPT nei pazienti ad alto rischio di sanguinamento a 3-6 mesi (IIb, A), alla luce dei miglioramenti tecnologici degli stent medicati e della drastica riduzione dei casi di trombosi intrastent.

Rivascolarizzazione

Le LG evidenziano l'importanza della coronarografia ai fini della rivascolarizzazione come approccio di routine nelle SCA-NSTE, particolarmente nei pazienti a rischio intermedio e alto. Il corretto timing dipende dalla severità della malattia e dal rischio individuale. La strategia invasiva immediata è consigliata entro 2 ore dalla presentazione nei pazienti ad elevatissimo rischio (cioè in caso di shock, arresto cardiaco, aritmieù maggiori, ecc.) (I, C). Un approccio invasivo precoce (entro 24 ore dalla presentazione) è raccomandato in assenza delle condizioni sopradescritte ma in presenza di uno qualsiasi dei seguenti criteri di elevato rischio: livelli di troponina "fluttuanti", nuove modifiche della

ripolarizzazione e/o GRACE score >140 (I, A). L'approccio radiale è da preferirsi rispetto a quello femorale in visione dei nuovi dati derivanti dagli studi RIVAL (The Radial Vs femoral access for coronary intervention) e MATRIX (Minimizing Adverse Haemorrhagic Events by Transradial Access Site and Systemic Implementation of angioX). Pertanto, nei pazienti SCA-NSTE le attuali LG raccomandano (I, A) l'accesso arterioso radiale se effettuato da un operatore sufficientemente esperto.

La scelta della giusta tecnica di rivascularizzazione (PCI versus chirurgia) dipende dal quadro clinico del paziente, dalle comorbilità e dalla severità della malattia coronarica. Comunque, al momento nessun trial randomizzato ha mai messo a confronto PCI versus rivascularizzazione chirurgica (CABG) in tale setting. In caso di malattia multivasale, la strategia rivascularizzante (trattamento ad hoc della culprit-lesion con PCI, CABG mirato, PCI multivasale, CABG multivasale) dovrebbe essere discussa dall'heart-team secondo il protocollo locale (I, C).

Tabella 1: Indicazioni alla rivascularizzazione nei pazienti con NSTEMI

	Classe	Livello di evidenza
Coronarografia urgente (<2h): è raccomandata in pazienti ad alto rischio (angina refrattaria, scompenso cardiaco, shock cardiogeno, aritmie ventricolari maligne, instabilità emodinamica, Grace Score>140)	I	C
Strategia Invasiva Precoce (<24h): è raccomandata in pazienti con almeno un fattore di rischio primario (Importante aumento o caduta dei valori di troponina, Cambiamenti dinamici del tratto ST o dell'Onda T (sintomatici o silenti).	I	A
Strategia Invasiva (<72h dopo la presentazione dei sintomi): è raccomandata in pazienti con almeno un criterio di alto rischio o sintomi ricorrenti	I	A
Valutazione non invasiva (ischemia inducibile): è raccomandata in pazienti a basso rischio senza sintomi ricorrenti prima di stabilire una eventuale strategia invasiva	I	A
La strategia di rivascularizzazione (culprit lesion PCI o multivessel PCI o CABG) è raccomandata sulla base dello stato clinico comorbilità e severità della malattia (per es distribuzione e caratteristiche angiografiche delle lesioni (SINTAX score), in accordo con l'Heart Team locale	I	C
I DES di nuova generazione sono indicati nel trattamento percutaneo delle lesioni nei pazienti con SCA	I	A

STEMI

Nel setting delle sindromi coronariche acute STEMI, il tempo entro cui avviene la riperfusione miocardica è una questione chiave dal momento che il maggior beneficio si verifica entro le prime 2-3 ore dalla comparsa dei sintomi.

Indicazioni e gestione logistica dell'angioplastica primaria per la riperfusione miocardica nelle SCA-STEMI

- La terapia di riperfusione è indicata in tutti i pazienti in cui il tempo dall'insorgenza dei sintomi è inferiore a 12 ore con sopraslivellamento del tratto ST o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza (presunta). [Classe I livello di evidenza A].
- L'angioplastica primaria è la raccomandata come terapia di riperfusione se effettuata tempestivamente. [Classe I livello di evidenza A].
- Nei pazienti in cui il tempo dall'insorgenza dei sintomi è maggiore di 12 ore, l'angioplastica primaria è indicata in presenza di ischemia persistente, aritmie maligne o se si ripresentano dolore e modifiche ECGrafiche. [Classe I livello di evidenza C].
- L'angioplastica primaria è indicata per pazienti con scompenso cardiaco acuto severo o di shock cardiogeno secondario a STEMI indipendentemente dal tempo di insorgenza dei sintomi [Classe I livello di evidenza B].
- La terapia di riperfusione con angioplastica primaria dovrebbe essere considerata in pazienti che si presentano tardivamente (12-48 ore) dall'insorgenza dei sintomi. [Classe I livello di evidenza B].

Gestione dei pazienti con insufficienza cardiaca acuta nel contesto delle Sindromi Coronariche Acute (SCA)

Nei pazienti con shock cardiogeno secondario a STEMI o NSTEMI, è indicato effettuare PCI in emergenza se l'anatomia coronarica è favorevole o CABG in emergenza se l'anatomia coronarica non rende possibile la PCI. [Classe I livello di evidenza B].

L'intervento chirurgico in emergenza per il trattamento delle complicanze meccaniche dell'infarto miocardico acuto è indicato in caso di instabilità emodinamica [Classe I livello di evidenza C]. Il posizionamento del contropulsatore aortico (IABP) dovrebbe essere considerato nei pazienti con emodinamica instabilità/shock cardiogeno dovuto a complicanze meccaniche. [Classe IIa livello di evidenza C] mentre ne è sconsigliato l'uso routinario in pazienti con shock cardiogeno [Classe III livello di evidenza A].

Nei pazienti con SCA e shock cardiogeno può essere considerato il supporto circolatorio meccanico a breve termine. [Classe IIb livello di evidenza C]. E' possibile effettuare la riparazione percutanea del difetto interventricolare dopo discussione da parte dell'heart team [Classe IIb livello di evidenza C].

Raccomandazioni per la formazione e la competenza dell'operatore-istituzione per effettuare CABG e PCI

- Va considerato che il cardiocirurgo effettui un training di almeno 200 procedure di by-pass sotto supervisione prima di essere un operatore indipendente [Classe IIa Livello di evidenza C].
- Deve essere eseguito un volume annuo per istituzione di almeno 200 casi di CABG [Classe IIa Livello di evidenza C].
- I medici dovrebbero effettuare un training in Cardiologia Interventistica di 1-2 anni presso centri che eseguono almeno 800 PCI all'anno e un servizio h 24 stabilito per il trattamento di pazienti con SCA [Classe IIa Livello di evidenza C].
- I medici in formazione in Cardiologia Interventistica dovrebbero aver effettuato almeno 200 procedure di PCI come primo o unico operatore con un terzo delle procedure di PCI in emergenza sotto supervisione prima di diventare indipendenti [Classe IIa Livello di evidenza C].
- La PCI per SCA deve essere eseguita da operatori esperti, con un volume annuo di almeno 75 procedure in strutture che effettuano almeno 400 PCI all'anno, con un servizio h 24 stabilito per il trattamento dei pazienti con SCA [Classe IIa Livello di evidenza C].
- Le strutture con un volume annuo inferiore a 400 PCI dovrebbero prendere in considerazione la collaborazione in reti con strutture ad alto volume (più di 400 PCI all'anno), con protocolli scritti e condivisi di scambio di operatori e del personale di supporto [Classe IIa Livello di evidenza C].

Inoltre, le procedure di PCI ad alto rischio non effettuate in emergenza, come le lesioni del tronco comune distale, stenosi complesse delle biforcazioni, ultimo vaso rimanente e occlusioni totali croniche complesse, devono essere eseguite in modo adeguato da operatori esperti presso i centri che possano offrire supporto circolatorio e cura in terapia intensiva, e che hanno la chirurgia cardiovascolare in loco [Classe IIa Livello di evidenza C].

Raccomandazioni procedurali per effettuare CABG

- È indicato l'uso dell'arteria mammaria sinistra (rispetto alla vena safena)
- È indicato l'uso di condotti arteriosi soprattutto nei pazienti di età inferiore a 70 anni (arteria mammaria e radiale)
- Si consiglia la tecnica del cuore battente nei pazienti fragili: diabetici, con malattia renale, polmonare o vascolare
- Ridurre al minimo la manipolazione dell'aorta
- Il prelievo della vena safena endoscopico
- Eseguire la valutazione del graft prima che il paziente lasci la sala operatoria con esame doppler

Infine, le LG enfatizzano l'importanza della prevenzione secondaria per migliorare la sopravvivenza e prevenire ulteriori eventi cardiovascolari. Tra le raccomandazioni risaltano le modifiche dello stile di vita, l'attività fisica, la

cessazione del fumo e la terapia con farmaci in grado di modificare la prognosi, quali le statine ad alte dosi. In caso di mancato raggiungimento dei livelli di LDL target con la sola terapia con statine, l'ezetimibe, in base ai dati dello studio IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) dovrebbe esser aggiunto in terapia (I, B)

BIBLIOGRAFIA

- ESC Guidelines for the coronary syndromes in management of acute patients presenting without persistent ST-segment elevation, European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054
- 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization, European Heart Journal (2014) 35, 2541–2619
- 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation – Web Addenda, European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehv320

IL PUNTO SULLA CARDIOMIOPATIA IPERTROFICA

Antonello D'Andrea, Filomena Colimodio, Raffaella America, Andreina Carbone, Giuseppe Limongelli, Maria Giovanna Russo, Giuseppe Pacileo, Raffaele Calabro'

*UOD Diagnostica Cardiologica Integrata – UOC Cardiologia SUN –
Azienda dei Colli – Monaldi – Napoli*

*"I have seen three cases of rhabdomyoma of the myocardium
causing sudden death in young and healthy adults.....".*

Sir Robert Donald Teare (St George's Hospital Medical School Archives - 1959).

*Prima descrizione moderna di cardiomiopatia ipertrofica,
definita come un "tumore cardiaco".*

Tra le varie cardiomiopatie la cardiomiopatia ipertrofica (CMI) si caratterizza per l'aumento degli spessori di parete e/o della massa del ventricolo sinistro, in assenza di alterate condizioni di carico (1). Ha una prevalenza dello 0.2% nella popolazione adulta. In età pediatrica la prevalenza non è nota, studi di popolazione riportano una incidenza annuale di 0.3-0.5 per 100.000. Nella maggior parte dei casi è una conseguenza di mutazione dei geni che codificano le proteine del sarcomero, negli altri casi riconosce come cause errori congeniti del metabolismo, malattie mitocondriali, sindromi malformative, malattie da accumulo, malattie neuromuscolari, farmaci inclusi steroidi anabolizzanti.

Sulla base della complessità e i limiti della valutazione clinica nella cardiomiopatia Ipertrofica, un Imaging integrato offre un largo spettro di informazioni dalla diagnosi alla gestione dei principali profili clinici della malattia (morte improvvisa, scompenso cardiaco, fibrillazione atriale/stroke) (2) fino al monitoraggio della terapia e alla stratificazione del rischio di morte improvvisa.

Le caratteristiche della malattia che è necessario studiare con l'Imaging sono l'ipertrofia del ventricolo sinistro, l'ostruzione al tratto di efflusso del ventricolo sinistro, la fibrosi miocardica, l'ischemia microvascolare e il bridging miocardico.

Le metodiche che abbiamo a disposizione sono: ecocardiografia, risonanza magnetica, tomografia computerizzata e Imaging nucleare. Tra queste l'ecocardiografia ha la migliore risoluzione temporale, la TC la migliore risoluzione spaziale e la risonanza il migliore rapporto contrasto-rumore

Nei criteri di appropriatezza solitamente si raccomanda un ecocardiogramma transtoracico (TTE) ogni 1-2 anni nei pazienti clinicamente stabili e una risonanza magnetica cardiaca (CMR) almeno una volta dopo la diagnosi di cardiomiopatia ipertrofica.

HCM: Imaging Phenotypes & Clinical Profiles

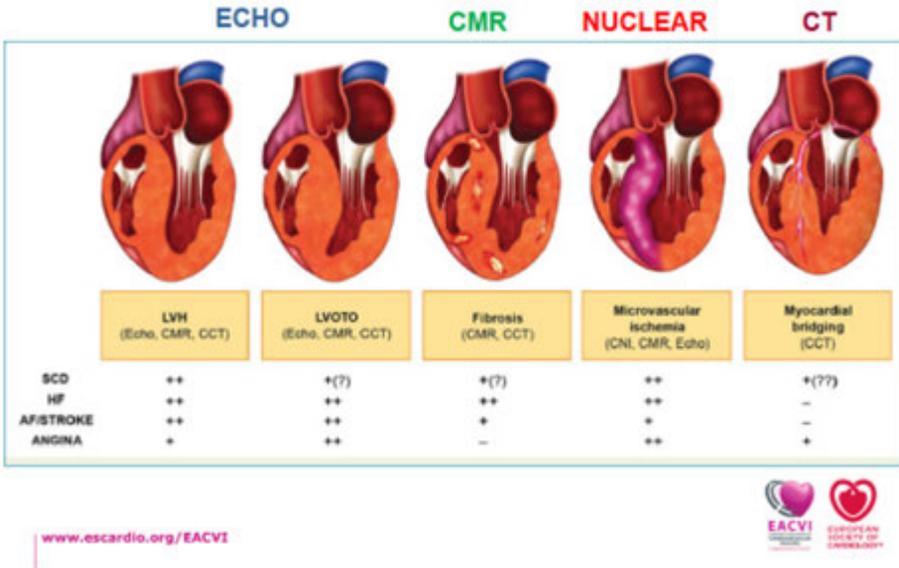


Figura 1: il ruolo delle diverse tecniche di Imaging nella Cardiomiopatia Ipertrofica.

VALUTAZIONE DELL'ANATOMIA CARDIACA

1) IPERTROFIA VENTRICOLARE SINISTRA

L'ipertrofia è un processo dinamico nella CMI. E' rara nell'infanzia (e' presente solo in fenocopie), compare nell'adolescenza e nell'età adulta si stabilizza, spesso con una lieve regressione degli spessori. In presenza di un aumento dell'ipertrofia è importante escludere altre cause (obesità, sport, ipertensione, stenosi aortica e infiltrazione). Nella CMI l'ipertrofia è spesso segmentale, puo' interessare da uno a tutti i segmenti del ventricolo sinistro, ma in genere il setto interventricolare basale è la regione in gran parte interessata (4)

ECOCARDIOGRAFIA

Rappresenta la prima metodica di Imaging per la valutazione dell'ipertrofia(5)

I criteri diagnostici sono:

-spessore massimo di parete >15 mm (o > 2 deviazioni standard per età, sesso e peso) in qualsiasi segmento del miocardio in assenza di altre cause di ipertrofia. Nei parenti di primo grado di pazienti con diagnosi stabilita il cut off e' ≥ 13 mm (6). L' ipertrofia asimmetrica del setto(rapporto setto/parete posteriore >1.3 nei pazienti normotesi, >1.5 negli ipertesi) è un reperto comune ma non specifico di CMI (è presente anche nella cardiopatia ipertensiva in fase precoce, ipertrofia del ventricolo destro, infarto miocardico inferiore). L'aggiunta di contrasto per opacizzare la cavità del ventricolo

puo' essere utile per diagnosticare altre forme localizzate di ipertrofia (a livello della parete laterale e dell'apice) quando le immagini sono subottimali.

La morfologia del setto interventricolare è stata correlata con la probabilità di un test genetico positivo per mutazioni dei geni sarcomerici (7). E' necessario un corretto allineamento del fascio ultrasonoro al fine di evitare sezioni oblique che possono sovrastimare gli spessori. Le misure vanno fatte in telediastole e in short axis a livello della valvola mitrale, dei muscoli papillari e dell'apice. Inoltre l'inclusione di strutture del ventricolo destro nelle misurazioni possono portare alla definizione di una falsa ipertrofia. In questo contesto l'eco 3D potrebbe fornire piu' accurate informazioni sulla geometria e la massa del ventricolo sinistro (8), ma il suo valore incrementale non e' ancora noto. Gli spessori del ventricolo destro devono essere misurati, in sezione sottocostale o parasternale long axis a livello delle corde della tricuspide. I valori normali sono uno spessore < 5 mm.

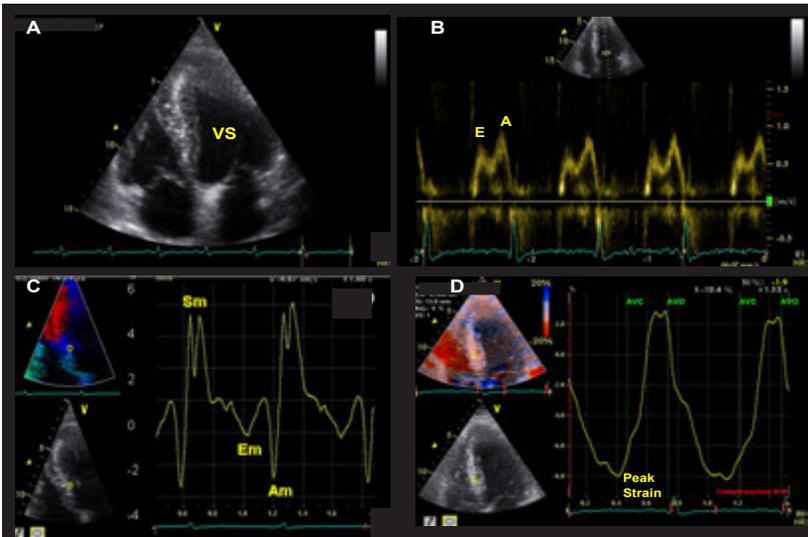


Figura 2: Ecocardiogramma standard e strain Imaging di un soggetto con cardiomiopia ipertrofica.

RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

Ha una elevata risoluzione spaziale e temporale. E' il gold standard per la valutazione degli spessori e dei volumi delle camere attraverso una chiara distinzione tra endocardio ed epicardio (9,10) e l'individuazione di strutture del ventricolo destro (trabecolature, banda moderatrice, cresta sopraventricolare) che potrebbero erroneamente essere incluse nella misura degli spessori del setto. Inoltre il rapporto spessore massimo di parete/ volume è stato proposto come parametro per differenziare l'ipertrofia fisiologica da quella patologica (<0.15 mm mq/mL nell'ipertrofia fisiologica) (11). A seconda del numero dei segmenti interessati l'ipertrofia può essere definita focale (1-2 segmenti ipertrofici), intermedia (3-7 segmenti) e diffusa (8-16 segmenti). Solitamente in presenza di ipertrofia focale la massa non è aumentata(12)

TC

Può essere utilizzata per valutare l'anatomia in presenza di immagini ecocardiografiche subottimali e di controindicazioni alla risonanza. Ha una maggiore risoluzione spaziale della risonanza ma il suo uso è limitato dall'esposizione alle radiazioni

IMAGING NUCLEARE

A causa della bassa risoluzione spaziale e delle radiazioni il suo uso non è indicato

2) APPARATO VALVOLARE MITRALICO

Più del 50% dei pazienti con CMI presentano anomalie dei lembi mitralici, più del 25% delle corde tendinee e dei muscoli papillari. Le anomalie includono ridondanza dei lembi per eccesso di tessuto, displasia e prollasso, allungamento e lassità delle corde tendinee (13). In alcuni pazienti le dimensioni dei lembi e delle corde sono aumentate in termini assoluti, come espressione fenotipica primaria della CMI; in altri pazienti sono aumentate relativamente in rapporto ad una cavità ventricolare piccola, contribuendo in tal modo all'ostruzione

ECOCARDIOGRAFIA

E' necessaria una valutazione di tutte le componenti. IL SAM è un determinante importante nel LVOT, è comune ma non specifico essendo presente anche in altre condizioni con o senza ipertrofia come ipovolemia, farmaci inotropi, pazienti ipertesi con piccoli ventricoli e riparazione chirurgica della valvola mitrale (2). E' meglio documentato con M mode, può essere incompleto se non vi è contatto con il setto interventricolare, lieve o severo a seconda della durata in rapporto alla diastole (14). L'allungamento del lembo anteriore e la sua aumentata mobilità determinano una insufficienza con un jet eccentrico, posteriore e laterale la cui entità viene quantificata secondo le raccomandazioni per le valvulopatie (15) e la sua componente dinamica valutata con lo sforzo. Se le immagini 2D al TTE sono insufficienti il 3D e l'eco trans esofageo può essere considerato

RISONANZA MAGNETICA

La risonanza magnetica (RMC) permette di studiare l'apparato valvolare mitralico e quantificare l'insufficienza, può essere determinante nella selezione di terapie invasive di riduzione del gradiente (16)

Le informazioni anatomiche fornite dalla RMC sono paragonabili o migliori rispetto all'eco, tuttavia i piani di immagine sono relativamente sottili conducendo ad un parziale effetto volume e i dati sono la media di parecchi cicli cardiaci, di conseguenza strutture molto piccole possono non essere visualizzate. I protocolli per la CMI dovrebbero includere la valutazione della valvola mitrale con tagli di sezione perpendicolari al valvolare insieme a sezioni dell'orifizio valvolare. In aggiunta l'Imaging velocity encoded permette di studiare le anomalie di flusso. La lunghezza del lembo mitralico valutata con la RMC è un fattore determinante per l'ostruzione del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (17)

TC

In questo setting è indicata solo se le immagini ecocardiografiche (incluso l'uso del contrasto dell' ecocardiografia trans esofagea) sono sub ottimali e la RMC è controindicata

3) OSTRUZIONE INTRAVENTRICOLARE

Puo' essere a livello del LVOT o medio ventricolare. E' definita da un gradiente di picco > 30 mmHg a riposo o dopo manovre provocative (Valsalva, ortostatismo, esercizio) (18). In un terzo dei pazienti l'ostruzione del LVOT è presente a riposo ed è un fattore indipendente di prognosi avversa (19); in un altro terzo di pazienti compare a seguito di manovre provocative. L'ipotesi comunemente accettata per spiegare il meccanismo dell'ostruzione è l'ipertrofia del setto interventricolare e il movimento sistolico anteriore (SAM) della mitrale (20) Inoltre il grado di ostruzione del LVOT puo' mostrare una spontanea variabilità di carico e della contrattilità del miocardio (21)

ECOCARDIOGRAFIA

Permette di descrivere il meccanismo e il livello anatomico dell'ostruzione. L'ostruzione del LVOT causa una parziale chiusura mesosistolica della valvola aortica. La severità viene valutata con il Doppler continuo dalla sezione apicale ottenendo una curva con un picco tardivo. Tra i test per l'induzione di un gradiente l'ecocardiografia da sforzo usando lo sforzo al treadmill e' una tecnica sicura, semplice fisiologica (22,23) che permette una integrazione clinica dell'ostruzione con la tolleranza allo sforzo, la pressione arteriosa, i sintomi, le aritmie. Risulta di grande utilità clinica in pazienti sintomatici nei quali altre manovre non hanno evidenziato un gradiente > a 50 mmHg e nei pazienti asintomatici per i quali ostruzione è significativa ai fini del migliore trattamento medico (1) L'ostruzione medio ventricolare è dovuta ad una ipertrofia medio ventricolare o una anomala inserzione dei muscoli papillari. IL ventricolo sinistro è a forma di clessidra ed un aneurisma apicale è comune

RISONANZA MAGNETICA

Permette una precisa definizione della morfologia del VS, della mitrale, del LVOT, della localizzazione e del meccanismo dell'ostruzione. Inoltre è possibile studiare il flusso attraverso l'LVOT con piani di sezione velocity-encoded allineati lungo l'LVOT, preferibilmente perpendicolari alla massa velocità del jet

TC

Essendo una tecnica cross-sectional tutte le strutture cardiache possono essere teoricamente studiate, compresa l'ostruzione (24,25,26). Tuttavia queste informazioni possono essere considerate delle aggiunte quando si effettua una TC per altri motivi, ad esempio nel sospetto di una coronopatia (CAD) o quando le immagini ecocardiografiche sono subottimali e la RMC è controindicata

IMAGING NUCLEARE

L'uso è limitato al rilevamento di un ventricolo sinistro iperdinamico con obliterazione della cavità durante l'angiografia

4) CARATTERIZZAZIONE TISSUTALE

La risonanza magnetica cardiaca è la tecnica principale nella caratterizzazione tissutale, sebbene l'ecocardiografia e l'Imaging nucleare possono fornire informazioni indirette

RMC

Il metodo del late enhancement del gadolinio (LGE) si basa sul principio che uno spazio extracellulare espanso rappresenta un maggiore volume di distribuzione per il mezzo di contrasto. Alcuni minuti dopo la somministrazione si accumula nello spazio extracellulare prima di essere eliminato mettendo in risalto le differenze tra tessuti con volumi normali ed espansi. Questa metodica ha una elevata risoluzione spaziale e elevato rapporto contrasto/rumore permettendo di svelare piccole aree di miocardio fibrotico. La fibrosi è presente in 1/3 dei pazienti con CMI (27,28). Due principali pattern di distribuzione sono stati messi in evidenza: pattern intramurale, all'interno dei segmenti ipertrofici, e a livello dei punti di inserzione del ventricolo destro che corrisponde alla fibrosi interstiziale e al disarray (29). In un recente studio è stata evidenziata una relazione tra la quota di LGE (in termini di massa miocardica) ed il rischio di morte improvvisa (MI) e di sviluppo di disfunzione sistolica a lungo termine (30). Questi dati non sono confermati in un altro studio (31) da cui si evince che la quota di fibrosi è un forte predittore di MI all'analisi univariata ma non correggendo il dato per la frazione di eiezione. Sebbene il LGE è considerato il gold standard per la valutazione della fibrosi, la sua utilità è ancora oggetto di studio poiché sottostima la fibrosi interstiziale diffusa (32). Nuovi promettenti metodi includono le sequenze T1 mapping che permettono una diretta quantificazione del segnale su una scala standardizzata per ogni voxel miocardico e forniscono una stima della frazione del volume extracellulare (33,34). Tuttavia, al momento, le evidenze per il T1 mapping sono limitate nella CMI

TC

Viene usata raramente per la valutazione della fibrosi, quando la risonanza è controindicata. In questo setting è necessaria una seconda acquisizione tardiva per valutare un potenziale late enhancement nelle aree fibrotiche. Il principio è lo stesso della risonanza in quanto il mezzo di contrasto iodato si accumula nelle aree senza una regolare struttura dei miociti, ad esempio fibrosi, portando ad una maggiore densità (35)

L'aggiunta delle radiazioni limita l'applicazione clinica

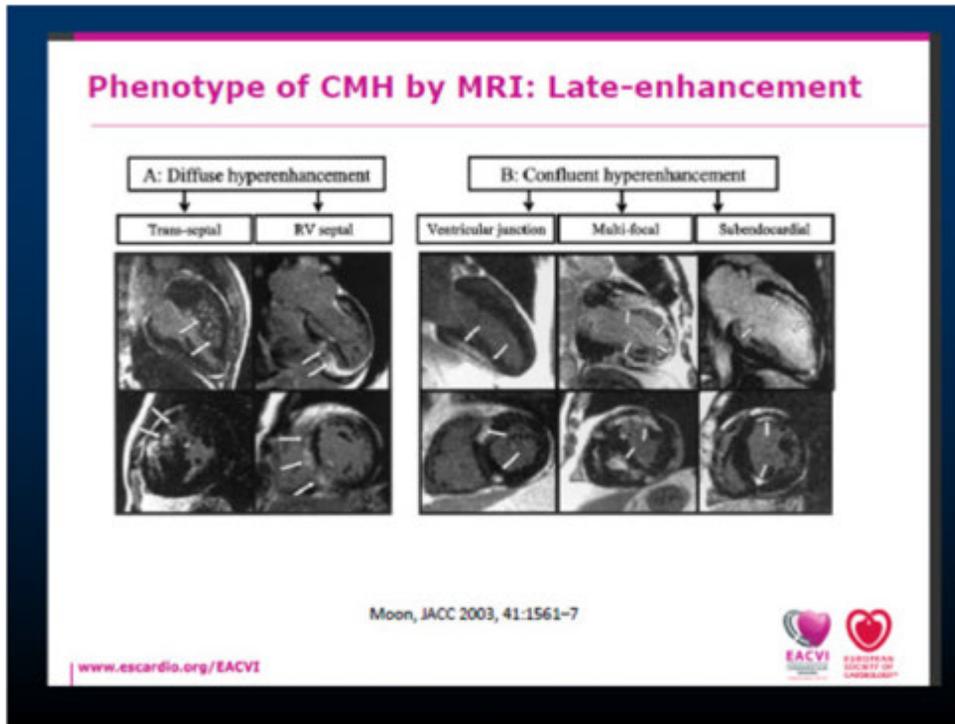


Figura 3: differenti pattern di scar miocardica evidenziabili con cardio-RMN nella cardiomiopia ipertrofica.

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONE CARDIACA

FUNZIONE SISTOLICA

ECOCARDIOGRAFIA

Attraverso metodi volumetrici e di flusso con le metodiche M-mode, 2D e Doppler pulsato (PW) è possibile valutare i parametri di funzione sistolica: frazione di accorciamento (FAC), frazione di eiezione (FE), stroke volume (SV). La FE ha dei limiti in presenza di ipertrofia (36) Poiche' riflette in gran parte l'ispessimento radiale che compensa la ridotta funzione longitudinale, e' spesso conservata. Tuttavia una funzione sistolica normale o supernormale può anche risultare da una pseunormalizzazione degli indici volumetrici sistolici. Lo stroke volume è spesso ridotto a causa della piccola cavità del ventricolo sinistro.

Il Doppler tissutale (DTI) e il 2D speckle tracking si prefiggono di superare questi limiti (37). I pazienti mostrano basse velocità sia a livello del piano valvolare che regionale nei segmenti ipertrofici e non ed una aumentata asincronia sistolica. Una velocità sistolica < 4 cm/s a livello dell'anello mitralico è un predittore indipendente di prognosi peggiore e disfunzione sistolica latente (38,39). In un altro studio un ritardo intraventricolare maggiore di 45 ms tra sei segmenti basali è associato con un aumentato rischio di aritmie e morte improvvisa (40). Lo strain derivato dal Color DTI e lo strain rate ma come tutte le metodiche Doppler è influenzato dall'angolo dipendenza e ha una bassa riproducibilità (41,42). Inoltre queste misure di deformazione risentono del movimento di traslazione del cuore e del tethering dai

segmenti adiacenti. Lo speckle tracking 2D fornisce una misura dello strain, indipendente dall'angolo di inclinazione, valutando la funzione circonferenziale, radiale e longitudinale così come il movimento di rotazione/twist (43,44)

Un segno precoce di disfunzione sistolica è una riduzione dello strain globale e regionale prima della alterazione della FE. Una diminuzione dello strain longitudinale maggiore del -10% è stato associato ad una suscettibilità per aritmie ventricolari (45). Alcuni studi hanno paragonato lo strain alla risonanza magnetica per quanto riguarda la capacità di identificare la fibrosi miocardica. Tuttavia sono necessari studi su campioni più estesi di pazienti (48). Lo strain circonferenziale ha portato risultati inconsistenti in quanto può essere ridotto come conseguenza dell'interessamento delle fibre circonferenziali della parete media del ventricolo o aumentato come meccanismo compensatorio di una alterazione longitudinale. I meccanismi di rotazione sono alterati e il twist del ventricolo sinistro è spesso prolungato (49). L'eco 3D fornisce ulteriori dati sulla funzione del ventricolo sinistro, mostrando una buona correlazione con la risonanza

RISONANZA MAGNETICA

Fornisce una reale e riproducibile quantificazione della FE nella cardiomiopatia ipertrofica e può aiutare nella valutazione della funzione del ventricolo sinistro, laddove la qualità di immagine con l'ecocardiografia è subottimale o in presenza di varianti atipiche (50). Potrebbe anche essere utile nella valutazione della funzione regionale, usando il tagging miocardico, ma questa tecnica non ha ancora trovato larga applicazione clinica (51-52). La presenza e l'estensione della fibrosi sono correlate ad una progressiva dilatazione e disfunzione del ventricolo sinistro e l'evoluzione verso la disfunzione sistolica dipende dall'estensione del late enhancement (10%) della massa del ventricolo sinistro (53)

TC

Fornisce una accurata valutazione dei volumi e della FE ma mancano dati sulla sua applicazione nella cardiomiopatia ipertrofica e il suo uso è limitato dalle radiazioni.

IMAGING NUCLEARE

La sua applicazione per la valutazione della FE non è necessaria, data l'accuratezza e l'accessibilità dell'eco e della risonanza

FUNZIONE DIASTOLICA

La CMI è classicamente definita come una 'malattia diastolica' e il segno distintivo di uno scompenso cardiaco diastolico (54-57)

ECOCARDIOGRAFIA

TTE è la tecnica di scelta per la valutazione della funzione diastolica del ventricolo sinistro nella CMI. Tuttavia, questa valutazione è difficile e complessa (58-61) che riflettendo la natura multifattoriale della disfunzione. Nessun parametro

ecocardiografico singolarmente e'completamente accurato nella valutazione delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro (LV-FP) nella CMI. Sorprendentemente il profilo del flusso transmitralico mostra correlazioni deboli con misure invasive e non dovrebbe essere utilizzato da solo per quantificare LV-FP (62,63). Tuttavia la differenza tra la durata dell'onda atriale inversa del flusso venoso Ar e la durata dell'onda atriale del flusso transmitralico A ($Ar-A \geq 30$ ms) sembra essere associato con elevata LV-FP in CMI (64). Inoltre, altri due parametri, la dilatazione dell'atrio sinistro e il PHT, possono indirettamente riflettere aumentate LV-FP nella CMI (64). Il volume dell'atrio sinistro con l'eco 2D indicizzato per la superficie corporea (LAVI mL / m², in sezione quattro camere) è un parametro semplice e obbligatorio per valutare la funzione diastolica nei pazienti con CMI. Esso fornisce informazioni a lungo termine di cronicamente elevate LV-FP, in particolare in assenza di una significativa insufficienza mitralica e di fibrillazione atriale. Inoltre, LAVI predice la capacità di esercizio nella CMI non-ostruttiva e quando ≥ 34 ml / m² è associata ad un aumento LV-FP, scompenso, aumento della mortalità (65-67). Con l'uso sistematico del LAVI i metodi classici di flusso e volumetrici per la valutazione dell'atrio sinistro hanno perso importanza clinica (68-70). Inoltre l'analisi strain si sta diffondendo. Lo strain 2D mostra che il LS dell'atrio sinistro è ridotto in tutte e tre le fasi (68). Il parametro più studiato è lo strain di picco durante la fase di reservoir (corrispondente alla sistole del ventricolo sinistro)

La funzione diastolica è anormale nella CMI, e diversi studi sul DMI hanno mostrato ridotte velocità miocardiche (E') in segmenti con e senza ipertrofia (72,73). Si è visto che la velocità settale è un predittore indipendente di aritmie ventricolari e morte nei bambini con CMI (74). Il ruolo del DMI nella valutazione delle LV-FP è controverso, poiché la correlazione E / E' con le pressioni di riempimento del ventricolo sinistro trovata in un solo studio (63) non è stata confermata(75) Nonostante questi risultati, il rapporto E / E' è stato correlato con la tolleranza all'esercizio nella CMI (76,74). In conformità con le raccomandazioni EAE / ASE consigliamo un approccio basato sull'integrazione di quattro criteri per la valutazione delle LVPR: $E / e' \geq 10$; $Ar-A \geq 30$ ms; $LAVI \geq 34$ ml / m², e la pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) > 35 mmHg. Il ruolo del 2D-STE sulla valutazione della diastole è promettente, e gli studi preliminari con campioni di piccole dimensioni hanno mostrato un ritardato e prolungato untwist del VS che si estende oltre l'iniziale 25% della diastole (49) e basso rotazione inversa dell'apice. Tuttavia, la fattibilità per la valutazione del twist e untwist è scarsa. La valutazione del LS diastolico è anche promettente

RISONANZA MAGNETICA

La risonanza magnetica permette la valutazione dell'afflusso mitralico, del profilo del flusso delle vene polmonari e delle velocità a livello dell'anello.

TC

Non ci sono dati convincenti sull'utilità della TC nel setting della CMI ed è raro aver bisogno della TC per questo tipo di valutazione

IMAGING CARDIACO NUCLEARE

Data la grande disponibilità dell'ecocardiografia l'RA non è più utilizzato per valutare la funzione diastolica. Tuttavia gli studi hanno mostrato che RA potrebbe valutare il riempimento diastolico nei pazienti con CMI. Il picco della velocità di riempimento e il tempo al picco erano i parametri più comunemente misurati. Usando l'RA è stato visto un miglioramento della funzione diastolica con il verapamil 131. Anche la TC ad emissione di singolo fotone (SPECT) è stata usata per valutare la funzione diastolica 111.

IDENTIFICAZIONE DI ISCHEMIA MIOCARDICA E VALUTAZIONE DEL METABOLISMO MIOCARDICO E DEI RECETTORI BETA ADRENERGICI

L'ischemia miocardica in assenza di coronopatia ostruttiva è comune nella CMI (77) e può essere responsabile dei sintomi e delle complicanze della malattia(78,79). L'ischemia microvascolare causa necrosi seguita da sostituzione fibrosa e rimodellamento del ventricolo sinistro con disfunzione sistolica. Quindi la valutazione dell'ischemia aggiunge un valore incrementale di chiarimento dei sintomi, stratificazione del rischio e definizione della prognosi

ISCHEMIA MIOCARDICA: IMAGING FUNZIONALE

ECOCARDIOGRAFIA

La ridotta riserva di flusso coronarico (CFR) legata alla disfunzione microvascolare è il maggiore determinante dell'ischemia miocardica nella CMI (80,81).La CFR valutata al eco transtoracico campionando con il Doppler pulsato la discendente anteriore è spesso diminuita nei pazienti con CMI con e senza sintomi ed una CFR anormale ($CFR < 2$) è un forte predittore indipendente di outcome sfavorevole (82). In aggiunta la concomitante presenza di malattia ostruttiva delle coronarie epicardiche (CAD) può contribuire all'ischemia (83). L'ecostress è utile nella distinzione tra malattia delle coronarie epicardiche e disfunzione del microcircolo attraverso l'analisi contemporanea della cinesi regionale e della CFR usando alti dosaggi di diripidamolo (0.84 mg/Kg ev in 6 minuti o adenosina). I pazienti con CAD mostrano sia una riduzione della CFR che anomalie indotte della cinesi, laddove i pazienti con isolata disfunzione del microcircolo mostrano solo una ridotta CFR. Il ruolo dell'ecocardiografia da sforzo nella valutazione delle anomalie del movimento di parete è controverso ma in un solo studio è predittivo di out come avverso.

RISONANZA MAGNETICA CARDIACA

La risonanza magnetica da stress farmacologico con vasodilatatori conferma che i pazienti affetti da CMI hanno un flusso miocardico sia nei segmenti ipertrofici che non, maggiore nel subendocardio (84). La risonanza permette di intuire la fisiopatologia dell'ischemia confrontando le aree di anomala perfusione con le anomalie morfologiche come l'ipertrofia del ventricolo sinistro e il late enhancement (85). Tuttavia i dati sull'impatto prognostico di queste caratteristiche mancano.

TC

Non ha nessun ruolo nella valutazione funzionale dell'ischemia nella CMI

IMAGING NUCLEARE

Sebbene la SPECT non sia il test di prima linea per la valutazione dell'ischemia nella CMI, in qualche centro viene utilizzata per tale scopo. Le immagini SPECT di perfusione mostrano spesso difetti reversibili e fissi (suggerendo ischemia e scar) perfino in assenza di CAD (86). Così uno studio SPECT positivo ha un basso valore predittivo positivo per il rilevamento di CAD e uno studio negativo un alto valore predittivo negativo per CAD. La presenza di ischemia e scar è stata associata con una prognosi peggiore (rimodellamento inverso, disfunzione sistolica, sincope, aritmia e morte improvvisa(87). Il rilievo di ostruzione post miocotmia era associato con miglioramento e normalizzazione della perfusione (88). Tuttavia un'attenta interpretazione delle immagini è necessaria perché le aree con ipertrofia appaiono più brillanti (maggiore assorbimento) portando ad una falsa diagnosi positiva di ischemia nei segmenti non ipertrofici (89,90,91). La PET è stata usata per misurare il flusso assoluto di sangue nei pazienti con CMI. Contrariamente alla SPECT la PET permette una diretta quantificazione del flusso di sangue al miocardio ed è il più affidabile metodo quantitativo per la valutazione dell'ischemia miocardica nella CMI. Nonostante la diffusione della PET è ancora limitata dagli alti costi delle camere e dei radiotraccianti le preziose informazioni fornite da questa tecnica contribuiranno a diffondere il suo uso nella pratica clinica. Gli studi PET di perfusione miocardica nei pazienti senza malattia ostruttiva delle coronarie epicardiche ha mostrato che il flusso miocardico può essere normale in basale, ma non incrementare significativamente in risposta ai farmaci vasodilatatori (92,93,94) con un impatto prognostico avverso. Studi di perfusione della PET con diripidamolo mostrano una ischemia miocardica selettiva subendocardica che migliora con il verapamil.

IMAGING ANATOMICO DELLE ARTERIE CORONARIE

L'Imaging delle coronarie nella CMI si basa sull'angiografia, ma in centri specializzati è utilizzata la TC. Il bridging miocardico è una anomalia congenita con un decorso intramurale dell'arteria epicardica, generalmente il segmento medio della discendente anteriore. La sua precisa prevalenza nella popolazione generale non è

nota, variando dallo 0.5 al 16% all'angiografia ed un recente studio autoptico ha mostrato che è molto comune nella CMI (41% dei pazienti). Dal momento che il flusso coronarico deriva dalla diastole, il bridging è spesso asintomatico ma a causa della compressione sistolica della arteria coronarica sono stati descritti angina, infarto miocardico acuto, aritmie e morte improvvisa. Uno screening routinario per il bridge miocardico non è appropriato.

TC

In presenza di un dolore toracico non chiaro, la TC è utile per valutare la presenza di coronopatia nei pazienti con probabilità intermedia (95.97).La TC è anche accurata nella valutazione del bridging consentendo di avere immagini dinamiche attraverso la ricostruzione dei vasi in diastole e in sistole. Sebbene l'angiografia coronarica rimane la tecnica piu' indicata, un'altra possibile indicazione puo'essere la valutazione della anatomia coronarica, specialmente se un trattamento invasivo e' pianificato



Figura 4: cardioTC di un soggetto con bridge intramiocardico

RISONANZA MAGNETICA

Mancano studi sull'origine e sui segmenti prossimali delle arterie coronariche epicardiche mancano nella CMI

IMAGING DEL METABOLISMO, DEI RECETTORI MIOCARDICI E INNERVAZIONE

Anche se ancora in gran parte sperimentale, l'Imaging nucleare e la risonanza sono potenti strumenti di ricerca su questi argomenti, non avendo ancora un chiaro ruolo nella pratica clinica

ECOCARDIOGRAFIA

Non ha nessun ruolo nella valutazione del metabolismo

RISONANZA MAGNETICA

Qualche studio ha dimostrato un alterato metabolismo usando la spettroscopia con isotopo del fosforo (98,99) nonostante il grado di ipertrofia

TC

Non è utile per questa indicazione nella CMI

IMAGING NUCLEARE CARDIACO

In questo setting l'Imaging nucleare svolge un ruolo chiave. La SPECT con il ¹²³BMIPP può valutare il metabolismo degli acidi grassi e l'uptake del tracciante sembra ridotto nella CMI, specialmente nel subendocardio dei segmenti ipertrofici (100,101). La PET con ¹⁸F-FDG e C-11-acetato ha mostrato una alterazione nel metabolismo ossidativo e del glucosio, soprattutto nel miocardio ipertrofico (102).

BIBLIOGRAFIA

- 1-Elliott P, Anastakis A, Borger M, Borggrefe MF, Cecchi F, Charron P et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2014;35:2733–79.
- 2-Nagueh SF, Bierig SM, Budoff MJ, Desai M, Dilsizian V, Eidem B et al. American Society of Echocardiography Clinical Recommendations for multimodality cardiovascular imaging of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:473–98
- 3-O'Mahony C, Jichi F, Pavlou M, Monserrat L, Anastakis A, Rapezzi C et al. A novel clinical risk prediction model for sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy (HCM Risk-SCD). *Eur Heart J* 2014;35:2010–20

- 4-Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buross J, Gibson CM, Olivetto I et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:2208.
- 5- Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, Dearani JA, Fifer MA, Link MS et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:e212–60.
- 6-McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart* 1997;77:130–2
- 7-Bos JM, Towbin JA, Ackerman MJ. Diagnostic, prognostic, and therapeutic implications of genetic testing for hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:201–11.
- 8- Chang S-A, Kim H-K, Lee S-C, Kim E-Y, Hahm S-H, Kwon O Met al. Assessment of left ventricular mass in hypertrophic cardiomyopathy by real-time threedimensional echocardiography using single-beat capture image. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:436–42
- 9-Moon JCC. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non-diagnostic echocardiography. *Heart* 2004;90:645–9.
- 10-Maron BJ, Haas TS, Lesser JR. Diagnostic utility of cardiac magnetic resonance imaging in monozygotic twins with hypertrophic cardiomyopathy and identical pattern of left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2007;115:e627–8.
- 11-Petersen SE, Selvanayagam JB, Francis JM, Myerson SG, Wiesmann F, Robson MD et al. Differentiation of athlete’s heart from pathological forms of cardiac hypertrophy by means of geometric indices derived from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2005;7:551–8.
- 12-Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, Buross J, Gibson CM, Olivetto I et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:220–8.
- 13-Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:40–7.
- 14-Cavalcante JL, Barboza JS, Lever HM. Diversity of mitral valve abnormalities in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:517
- 15- Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pie´rard LA et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:611–44.
- 16-Maron MSM. The current and emerging role of cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Trans Res* 2009;2:415–25.
- 17- Maron MS, Olivetto I, Harrigan C, Appelbaum E, Gibson CM, Lesser JR et al. Mitral valve abnormalities identified by cardiovascular magnetic resonance

represent a primary phenotypic expression of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2011;124:40–7

18- Maron B. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J* 2003;24:1965–91.

19- Maron MS, Olivotto I, Betocchi S, Casey SA, Lesser JR, Losi MA et al. Effect of left ventricular outflow tract obstruction on clinical outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2003;348:295–303

20- Levine RA, Vlahakes GJ, Lefebvre X, Guerrero JL, Cape EG, Yoganathan AP et al. Papillary muscle displacement causes systolic anterior motion of the mitral valve. Experimental validation and insights into the mechanism of subaortic obstruction. *Circulation* 1995;91:1189–95

21- Kizilbash AM, Heinle SK, Grayburn PA. Spontaneous variability of left ventricular outflow tract gradient in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:461–6.

22- Shah JS, Esteban MTT, Thaman R, Sharma R, Mist B, Pantazis A et al. Prevalence of exercise-induced left ventricular outflow tract obstruction in symptomatic patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2007;94:1288–9

23- Maron MS, Olivotto I, Zenovich AG, Link MS, Pandian NG, Kuvin JT et al. Hypertrophic cardiomyopathy is predominantly a disease of left ventricular outflow tract obstruction. *Circulation* 2006;114:2232–9.

24- Williams TJ, Manghat NE, McKay-Ferguson A, Ring NJ, Morgan-Hughes GJ, Roobottom CA. Cardiomyopathy: appearances on ECG-gated 64-detector row computed tomography. *Clin Radiol* 2008;63:464–74

25- Takx RAP, Moscariello A, Schoepf UJ, Barraza JM Jr, Nance JW Jr, Bastarrica Get al. Quantification of left and right ventricular function and myocardial mass: comparison of low-radiation dose 2nd generation dual-source CT and cardiac MRI. *Eur J Radiol* 2012;81:e598–604.

26- Grbic S, Ionasec R, Vitanovski D, Voigt I, Wang Y, Georgescu B et al. Complete valvular heart apparatus model from 4D cardiac CT. *Med Image Comput Comput Assist Interv* 2010;13(Pt 1):218–26.

27- Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM et al. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:875–87.

28- O'Hanlon R, Grasso A, Roughton M, Moon JC, Clark S, Wage R et al. Prognostic significance of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:867–74.

29- Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, Butany J, Williams L, Ralph-Edwards A et al. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2013;6:587–96.

30- Chan RH, Maron BJ, Olivotto, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the

evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014;130:484–95

31- Ismail TF, Jabbour A, Mallorie A, Cowling T, Das B, Gulati A et al. Role of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in the risk stratification of hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2014;100:1851–8.

32- ToAC Y, Dhillon A, Desai MY. Cardiac magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Imaging* 2011;4:1123

33- Won S, Davies-Venn C, Liu S, Bluemke DA. Noninvasive imaging of myocardial extracellular matrix for assessment of fibrosis. *Curr Opin Cardiol* 2013;28:282–9.

34- Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM et al. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation* 2010;122:138–44.

35- Zhao L, Ma X, Delano MC, Jiang T, Zhang C, Liu Y et al. Assessment of myocardial fibrosis and coronary arteries in hypertrophic cardiomyopathy using combined arterial and delayed enhanced CT: comparison with MR and coronary angiography. *Eur Radiol* 2013;23:1034–43

36- MacIver DH. A new method for quantification of left ventricular systolic function using a corrected ejection fraction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:228–34.

37- Ho CYC, Solomon SDS. A clinician's guide to tissue Doppler imaging. *Circulation* 2006;113:e396–8

38- McMahon CJ. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:1756–62.

39- Bayrak F, Kahveci G, Mutlu B, Sonmez K, Degertekin M. Tissue Doppler imaging to predict clinical course of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Echocardiogr* 2008;9:278–83.

40- D'Andrea A. Prognostic value of intra-left ventricular electromechanical asynchrony in patients with mild hypertrophic cardiomyopathy compared with power athletes * Commentary. *Br J Sports Med* 2006;40:244–50. Discussion 244–50.

41- Edvardsen T. Quantitative assessment of intrinsic regional myocardial deformation by Doppler strain rate echocardiography in humans: validation against three-dimensional tagged magnetic resonance imaging. *Circulation* 2002;106:50–6.

42- Sengupta PP, Mehta V, Arora R, Mohan JC, Khandheria BK. Quantification of regional nonuniformity and paradoxical intramural mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by high frame rate ultrasound myocardial strain mapping. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:737–42

43- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:789–93

- 44-Serri K, Reant P, Lafitte M, Berhouet M, Le Bouffos V, Roudaut R et al. Global and regional myocardial function quantification by two-dimensional strain. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1175–81.
- 45-Thaman R. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2005;91:920–5.
- 46-Popovic' ZB, Kwon DH, Mishra M, Buakhamsri A, Greenberg NL, Thamilarsan M et al. Association between regional ventricular function and myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy assessed by speckle tracking echocardiography and delayed hyperenhancement magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:1299–305.
- 47-Saito M, Okayama H, Yoshii T, Higashi H, Morioka H, Hiasa G et al. Clinical significance of global two-dimensional strain as a surrogate parameter of myocardial fibrosis and cardiac events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012;13:617–23
- 48-Almaas VM, Haugaa KH, Strøm EH, Scott H, Smith H-J, Dahl CP et al. Noninvasive assessment of myocardial fibrosis in patients with obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Heart* 2013;100:631–8.
- 49-Pacileo G, Baldini L, Limongelli G, Di Salvo G, Iacomino M, Capogrosso C et al. Prolonged left ventricular twist in cardiomyopathies: a potential link between systolic and diastolic dysfunction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:841–9.
- 50-Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, Casey SA, Panse P, PanseNet et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005;112:855–61
- 51-Ennis DB, Epstein FH, Kellman P, Fananapazir L, McVeigh ER, Arai AE. Assessment of regional systolic and diastolic dysfunction in familial hypertrophic cardiomyopathy using MR tagging. *Magn Reson Med* 2003;50:638–42.
- 52-Kim YJ, Choi BW, Hur J, Lee H-J, Seo JS, Kim TH et al. Delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: comparison with myocardial tagging MRI. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:1054–60.
- 53-Moon JCC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1561–7.
- 54-Spindler M, Saupé KW, Christe ME, Sweeney HL, Seidman CE, Seidman JG et al. Diastolic dysfunction and altered energetics in the alphaMHC403/+ mouse model of familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1998;101:1775–83
- 55-Ohsato K, Shimizu M, Sugihara N, Konishi K, Takeda R. Histopathological factors related to diastolic function in myocardial hypertrophy. *Jpn Circ J* 1992;56:325–33.
- 56-Rakowski H, Carasso S. Quantifying diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy: the ongoing search for the Holy Grail. *Circulation* 2007;116:2662–5.
- 57-Maron BJ, Ferrans VJ, Henry WL, Clark CE, Redwood DR, Roberts WC et al. Differences in distribution of myocardial abnormalities in patients with obstructive and nonobstructive asymmetric septal hypertrophy (ASH): light and electron microscopic findings. *Circulation* 1974;50:436–46

- 58-**Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226–33.
- 59-**Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254–61
- 60-**Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702–8.
- 61-**Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2008;10:165–93.
- 62-**Nishimura RA, Appleton CP, Redfield MM, Ilstrup DM, Holmes DR, Tajik AJ. Noninvasive Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular filling pressures in patients with cardiomyopathies: a simultaneous Doppler echocardiographic and cardiac catheterization study. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1226–33
- 63-**Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Spencer WH, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1999;99:254–61
- 64-**Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2008;10:165–93
- 65-**Nistri S, Olivotto I, Betocchi S, Losi MA, Valsecchi G, Pinamonti B et al. Prognostic significance of left atrial size in patients with hypertrophic cardiomyopathy (from the Italian Registry for Hypertrophic Cardiomyopathy). *Am J Cardiol* 2006;98: 960–5.
- 66-**Olivotto I, Cecchi F, Casey SA, Dolaro A, Traverse JH, Maron BJ. Impact of atrial fibrillation on the clinical course of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2001; 104:2517–24
- 67-**Yang H, Woo A, Monakier D, Jamorski M, Fedwick K, Wigle ED et al. Enlarged left atrial volume in hypertrophic cardiomyopathy: a marker for disease severity. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18:1074–82.
- 68-**Paraskevaidis IA, Panou F, Papadopoulos C, Farmakis D, Parissis J, Ikonomidis I et al. Evaluation of left atrial longitudinal function in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a tissue Doppler imaging and two-dimensional strain study. *Heart* 2009;95:483–9.
- 69-**Nagueh SF, Lakkis NM, Middleton KJ, Killip D, Zoghbi WA, Quinones MA et al. Changes in left ventricular filling and left atrial function six months after nonsurgical septal reduction therapy for hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1123–8.

- 70-**Anwar AM, Soliman O II, Nemes A, Geleijnse ML, Cate ten FJ. An integrated approach to determine left atrial volume, mass and function in hypertrophic cardiomyopathy by two-dimensional echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;24: 45–52.
- 71-**Rosca M, Popescu BA, Beladan CC, Cașlin A, Muraru D, Popa EC et al. Left atrial dysfunction as a correlate of heart failure symptoms in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1090–8.
- 72-**Severino S, Caso P, Galderisi M, De Simone L, Petrocelli A, de Divitiis O et al. Use of pulsed Doppler tissue imaging to assess regional left ventricular diastolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998;82:1394–8.
- 73-**Matsumura Y, Elliott PM, Virdee MS, Sorajja P, Doi Y, McKenna WJ. Left ventricular diastolic function assessed using Doppler tissue imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy: relation to symptoms and exercise capacity. *Heart* 2002;87:247–51
- 74-**McMahon CJ. Characterization of left ventricular diastolic function by tissue Doppler imaging and clinical status in children with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109:1756–62.
- 75-**Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007;116:2702–8.
- 76-**Kwon DH, Smedira NG, Popovic ZB, Lytle BW, Setser RM, Thamilarasan M et al. Steep left ventricle to aortic root angle and hypertrophic obstructive cardiomyopathy: study of a novel association using three-dimensional multimodality imaging. *Heart* 2009;95:1784–91
- 77-**Cannon RO, Rosing DR, Maron BJ, Leon MB, Bonow RO, Watson RM et al. Myocardial ischemia in patients with hypertrophic cardiomyopathy: contribution of inadequate vasodilator reserve and elevated left ventricular filling pressures. *Circulation* 1985;71:234–43.
- 78-**Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796–804.
- 79-**Basso C. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol* 2000;31:988–98.
- 80-**Schwartzkopff B, Mundhenke M, Strauer BE. Alterations of the architecture of subendocardial arterioles in patients with hypertrophic cardiomyopathy and impaired coronary vasodilator reserve: a possible cause for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1089–96
- 81-**McKenna WJ, Behr ER. Hypertrophic cardiomyopathy: management, risk stratification, and prevention of sudden death. *Heart* 2002;87:169–76
- 82-**Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. Prognostic implications of coronary flow reserve on left anterior descending coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;102:1718–23.
- 83-**Lazzeroni E, Picano E, Dodi C, Morozzi L, Chiriatti GP, Lu C et al. Dipyridamole echocardiography for diagnosis of coexistent coronary artery disease in hypertrophic

cardiomyopathy. Echo-Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group—subproject hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995;75: 810–3.

84-Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007; 115:2418–25.

85-Knaapen P, van Dockum WG, Goette MJ, Broeze KA, Kuijper JP, Zwanenburg JJ et al. Regional heterogeneity of resting perfusion in hypertrophic cardiomyopathy is related to delayed contrast enhancement but not to systolic function: a PET and MRI study. *J Nucl Cardiol* 2006;13:660–7.

86-O’Gara PT, Bonow RO, Maron BJ, Damske BA, Van Lingen A, Bacharach SL et al. Myocardial perfusion abnormalities in patients with hypertrophic cardiomyopathy: assessment with thallium-201 emission computed tomography. *Circulation* 1987; 76:1214–23.

87-Dilsizian V, Bonow RO, Epstein SE, Fananapazir L. Myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy is frequently related to cardiac arrest and syncope in young patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:796–804

88-Cannon RO, Dilsizian V, O’Gara PT, Udelson JE, Tucker E, Panza JA et al. Impact of surgical relief of outflow obstruction on thallium perfusion abnormalities in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1992;85:1039–45

89-Shirani J, Dilsizian V. Nuclear cardiac imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2011;18:123–34

90-Elliott PM, Reith S, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ (eds). *Cardiology*. London: Mosby, 2004

91-Chen J, Nagaraj H, Bhambhani P, Kliner DE, Soman P, Garcia EV et al. Effect of alcohol septal ablation in patients with hypertrophic cardiomyopathy on left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of gated SPECT myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:1375–84.

92-Olivetto I, Cecchi F, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and ischemia in hypertrophic cardiomyopathy. Mechanisms and clinical consequences. *Ital Heart J* 2004;5:572–80

93-Choudhury L, Rosen SD, Lefroy DC, Nihoyannopoulos P, Oakley CM, Camici PG. Myocardial beta adrenoceptor density in primary and secondary left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 1996;17:1703–9.

94-Petersen SE, Jerosch-Herold M, Hudsmith LE, Robson MD, Francis JM, Doll HA et al. Evidence for microvascular dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy: new insights from multiparametric magnetic resonance imaging. *Circulation* 2007; 115:2418–25.

95-Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, Burgstahler C, Cademartiri F, de Feyter P et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: report of a writing group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:531–56

96-Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O’Gara P et al. ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 Appropriate Use

Criteria for Cardiac Computed Tomography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 2010;122:e525–55

97-Menke J, Unterberg-Buchwald C, Staab W, Sohns JM, Hosseini ASA, Schwarz A. Head-to-head comparison of prospectively triggered vs retrospectively gated coronary computed tomography angiography: meta-analysis of diagnostic accuracy, image quality, and radiation dose. *Am Heart J* 2013;165:154–63.e3

98-Jung WI, Sieverding L, Breuer J, Hoess T, Widmaier S, Schmidt O et al. 31P NMR spectroscopy detects metabolic abnormalities in asymptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1998;97:2536–42.

99-Crilley JG, Boehm EA, Blair E, Rajagopalan B, Blamire AM, Styles P et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1776–82

100-Zhao C, Shuke N, Okizaki A, Yamamoto W, Sato J, Ishikawa Y et al. Comparison of myocardial fatty acid metabolism with left ventricular function and perfusion in cardiomyopathies: by 123I-BMIPP SPECT and 99mTc-tetrofosmin electrocardiographically gated SPECT. *Ann Nucl Med* 2003;17:541

101-Amano Y, Kumita S, Takayama M, Kumazaki T. Comparison of contrast-enhanced MRI with iodine-123 BMIPP for detection of myocardial damage in hypertrophic cardiomyopathy. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:312–8.

102-Shiba N, Kagaya Y, Ishide N, Otani H, Takeyama D, Yamane Y et al. Heterogeneity of myocardial fluoro-18 2-deoxyglucose uptake in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1997;61:223–30

IL PUNTO SULLA SINDROME TAKOTSUBO.

**Angelo Silverio, Costantina Prota, Donatella Ferraioli, Michele Bellino,
Ilaria Radano, Rodolfo Citro**

Dipartimento Cuore. A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno.

Risale al 1980 l'impiego del termine *stress-cardiomyopathy* per spiegare la morte in seguito ad un assalto omicida di una giovane donna al cui esame autoptico fu riscontrata una "necrosi a bande di contrazione", tipica dei pazienti deceduti per crisi da feocromocitoma ¹. Dieci anni dopo, nel 1990, Sato impiegò per la prima volta la terminologia *Takotsubo like left ventricular dysfunction* per descrivere un caso di disfunzione miocardica acuta reversibile occorso in una giovane donna in seguito ad uno stress emotivo ². Nel 1998 in un *images in cardiology* su *Circulation* fu utilizzato il termine *broken heart syndrome* ³. Negli anni 2000, nonostante tra gli autori nordamericani si andasse diffondendo il termine *apical ballooning* e si sia fatto ricorso (negli oltre 2000 articoli fra casi clinici, studi di coorte e registri comparsi in letteratura) a più di 70 diverse definizioni per identificare questa entità clinica, il termine "Takotsubo", a distanza di 25 anni, è sopravvissuto come dominante ^{4,5}. L'incremento esponenziale di nuovi casi diagnosticati ha aggiunto alla confusione tassonomica anche quella derivante dal riconoscimento di questa patologia in contesti clinici estremamente variabili ⁶. Questo ha contribuito a rendere le decisioni cliniche complicate, anche per la mancanza di studi randomizzati finalizzati a valutare la gestione di questi pazienti. L'attuale livello di evidenza delle informazioni disponibili corrisponde al "livello C" delle linee guida convenzionali, pertanto è emersa la necessità di un *position statement* dell'Heart Failure Association (HFA) della Società Europea di Cardiologia (ESC) al fine di sottolineare le evidenze correnti e le linee di indirizzo sulla *best practice* a partire dalla diagnosi per finire alla gestione clinica dei pazienti con sindrome Takotsubo (TTS) secondo il parere di una *task force* di esperti internazionali ^{7,8}.

DEFINIZIONE E CRITERI DIAGNOSTICI

Innanzitutto è apparso opportuno definire questa entità clinica come **sindrome** perché non è identificabile una forma paradigmatica ma piuttosto un fenotipo clinico comune nel quale probabilmente convergono molteplici processi fisiopatologici. Vi sono altresì diversi motivi che non giustificherebbero l'adozione del termine cardiomiopatia: 1) la *restitutio ad integrum* del miocardio disfunzionante nella fase acuta con il conseguente recupero completo della funzione contrattile a distanza, nonché, una volta superata la fase acuta, la prognosi favorevole a distanza 2) le evidenze fisiopatologiche che sono più a favore di una disfunzione del microcircolo coronarico, attraverso vari meccanismi aventi in comune un aumento di attività delle catecolamine, che a favore di una malattia primitiva del muscolo cardiaco, in genere associata a disordini primitivi del miocardio di origine genetica o sconosciuta ⁹⁻¹⁶.

Tabella I Criteri diagnostici della sindrome Takotsubo

1. Anomalie transitorie della cinetica segmentaria del miocardio del VS o VDx precedute frequentemente, ma non sempre, da un evento stressante (fisico o emotivo).
2. Le anomalie della cinetica segmentaria solitamente^a si estendono oltre il territorio di distribuzione di un singolo vaso epicardico, e spesso esitano in una disfunzione circonferenziale dei segmenti ventricolari coinvolti.
3. Assenza di coronaropatia aterosclerotica colpevole comprendente rottura acuta di placca, trombosi e dissezione coronarica o altre condizioni patologiche atte a spiegare la temporanea disfunzione ventricolare osservata (ad esempio cardiomiopatia ipertrofica, miocardite virale).
4. Anomalie elettrocardiografiche (ECG) di nuova insorgenza e reversibili (sopraslivellamento del tratto ST, sottoslivellamento ST, blocco di branca sinistra^b, inversione dell'onda T e/o prolungamento del QTc) durante la fase acuta (3 mesi).
5. Innalzamento significativo dei livelli sierici di peptide natriuretico (BNP o NT-proBNP) durante la fase acuta.
6. Incremento presente ma relativamente lieve della troponina cardiaca misurato con metodo convenzionale (disparità tra i livelli di troponina e l'entità della disfunzione miocardica presente).^c
7. Recupero della funzione contrattile evidente all'imaging cardiaco nel corso del follow-up (3-6 mesi).^d

^a E' stata riportata la disfunzione acuta e reversibile di un singolo territorio coronarico.

^b Il blocco di branca sinistro può essere permanente in seguito a sindrome Takotsubo, ma deve anche sollecitare il medico ad escludere la presenza di altre cardiomiopatie. Alterazioni dell'onda T e il prolungamento del QTc possono richiedere diverse settimane o mesi per normalizzarsi dopo il recupero della funzione contrattile.

^c Sono stati riportati casi con troponina negativa, ma sono atipici.

^d Sono stati riportati piccoli infarti apicali. Sono stati riportati infarti subendocardici coinvolgenti una piccola porzione del miocardio disfunzionante. Questi infarti non giustificano le anomalie della cinetica segmentaria osservate in acuto.

E' importante tener presente che, sebbene la TTS si presenti nel 90% dei casi in donne, generalmente in epoca post-menopausale ma anche in età fertile, non può essere considerata in assoluto una malattia di genere, essendo stata riscontrata in soggetti di sesso maschile in circa il 10% dei casi ¹⁷. Un altro aspetto interessante è l'accostamento della TTS, piuttosto che alle sindromi coronariche acute come accaduto in passato, all'**insufficienza cardiaca acuta** (reversibile) in considerazione della sua complicità con maggiore incidenza che è l'edema polmonare acuto in presenza di uno *stunning* miocardico verosimilmente

catecolaminergico ma in assenza di una coronaropatia aterosclerotica significativa¹⁸. I criteri clinici sono stati riformulati in considerazione di quelli proposti dalla Mayo Clinic modificati nel 2008, di quelli proposti da autori giapponesi, svedesi e dal Takotsubo Italian Network (TIN)^{4,10,19,20}. Questi criteri sono stati rivisti e rieditati per generare i nuovi criteri dell'HFA della Società Europea di Cardiologia (Tabella 1). Tra le novità dell'algoritmo diagnostico proposto è opportuno sottolineare l'importanza della coronarografia per escludere i pazienti con una sindrome coronarica acuta secondaria ad aterosclerosi coronarica con evidenza di "lesioni colpevoli". Va altresì sottolineato che il riscontro di coronarie non propriamente "immacolate" ma con evidenza di stenosi coronariche seppur critiche non ritenute "lesioni colpevoli" non porta necessariamente all'esclusione della diagnosi di TTS, specie in presenza di un'area estesa di disfunzione miocardica che supera il territorio di distribuzione anatomico di una arteria coronarica epicardica^{21,22}. Pertanto è possibile che la TTS possa comparire in un paziente con storia di sindrome coronarica acuta e viceversa. L'algoritmo diagnostico prevede, per i casi in cui la diagnosi sia rimasta incerta nonostante la valutazione della presentazione clinica e dei consueti esami strumentali e laboratoristici, di ricorrere all'utilizzo nel follow up di metodiche di imaging (ecocardiografia, RMN con LGE) per verificare il completo recupero della funzione miocardica e della morfologia ventricolare e quindi confermare la diagnosi in maniera definitiva.

CLASSIFICAZIONE: FORMA PRIMITIVA E SECONDARIA

Di particolare rilievo è l'introduzione di due sottotipi clinici che distinguono la TTS in una forma primitiva ed in una secondaria a seconda della natura dei fattori scatenanti (*triggers*). La **Takotsubo primaria** è quella che si associa molto spesso ad un *trigger* emotivo; classicamente rappresentato da eventi drammatici (morte del coniuge, paura per una rapina, etc.) ma anche da eventi banali legati alla vita quotidiana (litigi, controversie o disappunto generanti rabbia e collera, etc.)⁸. E' opportuno sottolineare come questi eventi possano fungere da fattori scatenanti specie in pazienti con condizioni predisponenti come: disturbi del tono dell'umore, disturbi tiroidei, disturbi respiratori, ecc.

La **Takotsubo secondaria** va, invece, considerata come una forma in cui il quadro clinico è innescato da patologie differenti che evocano condizioni di dolore acuto come: pneumotorace, colecistite, pancreatite, fratture ossee, travaglio del parto etc. oppure da patologie che evocano stress catecolaminergico come: il feocromocitoma, la tireotossicosi, le crisi asmatiche acute, etc. o ancora da condizioni iatrogene come: interventi chirurgici o invasivi, pratiche anestesilogiche, etc. Fra le forme secondarie dovute a condizioni iatrogene vi sono quelle legate a somministrazione di catecolamine (ecostress con dobutamina, terapie intensive, terapie psichiatriche, pratiche ostetriche, etc.)²³⁻²⁸. La novità è rappresentata dall'inclusione del feocromocitoma nelle forme secondarie; mentre tra i criteri di esclusione vanno annoverate miocardite e cardiomiopatia ipertrofica, da considerare in diagnosi differenziale.

E' stato introdotto anche un elenco delle possibili varianti morfologiche che includono oltre alla classica forma apicale anche la forma medio-ventricolare, la forma ad esclusivo coinvolgimento basale del ventricolo sinistro (o takotsubo

invertita), la forma medio-basale con apice ipercontrattile (*apical sparing*) e la forma bi-ventricolare cioè con contemporaneo coinvolgimento del ventricolo destro. Molto più rare e di incerta interpretazione sono la forma globale, quella focale e quella ad esclusivo coinvolgimento del ventricolo destro.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

La TTS è comunemente ritenuta un'entità clinica "benigna" essendo la prognosi a lungo termine, una volta superato l' episodio acuto, favorevole e condizionata soprattutto dall' eventuale coesistenza di comorbidità. Di fatti l'unico evento a distanza da porre in relazione alla TTS è la possibilità di recidiva riportata dalle varie casistiche con un'incidenza variabile tra il 4 ed il 10%. E' importante sottolineare però l'incidenza considerevole di complicanze in fase acuta e la mortalità intraospedaliera tutt' altro che trascurabile (1-4,5%). Le complicanze cliniche maggiori in fase acuta sono rappresentate da: scompenso cardiaco (12-45%), shock cardiogeno (6-20%), aritmie ventricolari maggiori (tachicardia/fibrillazione ventricolare 4-9%), tamponamento cardiaco (<1%) e rottura di parete (<1%)²⁹⁻³². Talvolta si possono verificare alterazioni meccaniche come l'ostruzione dinamica reversibile del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOTO) che ha un'incidenza dal 10 al 25% dei casi ed è presente specie in cuori di piccole dimensioni con ipertrofia asimmetrica circoscritta al setto interventricolare medio-basale. Un gradiente superiore a 25 mmHg è considerato significativo mentre un gradiente superiore a 40 mmHg è in genere associato a grave compromissione emodinamica specie se associato a ipotensione e shock cardiogeno³³. E' opportuno sottolineare che il riconoscimento dell'LVOTO ha importanti implicazioni terapeutiche, infatti in questi casi l'impiego di nitrati e/o inotropi può risultare deleterio poiché può incrementare il grado di ostruzione intraventricolare precipitare l'equilibrio emodinamico già precario. Al contrario, in assenza di ipotensione estrema, il ricorso ai beta-bloccanti può indurre la riduzione del gradiente e migliorare le condizioni cliniche. La risoluzione dell' LVOTO è associata alla ripresa anche parziale della funzione miocardica. Nei casi in cui l'attività ipercinetica dei segmenti basali si associ a movimento sistolico anteriore (SAM) del lembo anteriore della mitrale e ad LVOTO può comparire insufficienza mitralica di grado moderato-severo. L' insufficienza mitralica acuta è anch'essa reversibile e regredisce con la risoluzione dell' LVOTO³⁴. Essa rappresenta un'altra potenziale temibile complicanza della TTS e può essere dovuta, oltre che al SAM, anche a *tethering* apicale dell'apparato sottovalvolare mitralico. In genere si associa a frazione di eiezione (FE) più bassa ed induce con maggiore frequenza edema polmonare. Nell' esperienza del TIN, l'LVOTO, l'insufficienza mitralica funzionale di grado moderato-severo insieme all' elevato rapporto E/è ed all' età > 75 anni sono associate alla comparsa di complicanze cliniche maggiori³⁰. Questi risultati sottolineano l'importanza di una valutazione ecocardiografica sistematica e frequente dei pazienti con TTS, specie in fase acuta, enfatizzando il contributo additivo incrementale dei reperti ecocardiografici nella stratificazione prognostica. Su questa base è stata introdotta una classificazione che distingue **forme a rischio maggiore** e **forme a rischio minore**. Le caratteristiche che si associano al più alto profilo di rischio sono: l' età avanzata > 75 anni, una pressione

sistolica < 110 mmHg, l' edema polmonare acuto, la comparsa di sincope o aritmie ventricolari maggiori, la severa disfunzione sistolica (LVEF < 35%), la presenza di LVOTO > 40 mmHg, l' insufficienza mitralica moderata - severa, la trombosi intraventricolare sinistra, la comparsa di rottura del setto interventricolare o di parete libera. Sebbene il coinvolgimento del ventricolo destro sia stato incluso fra le forme a rischio minore, una recente *research letter* di Citro et al. sottolinea come questo rappresenti un predittore indipendente di prognosi avversa in un'ampia popolazione di pazienti con TTS arruolati nel TIN ³⁵. Probabilmente l'impatto sull'*outcome* della disfunzione ventricolare destra dovrà essere riconsiderato in futuro.

GESTIONE DEL PAZIENTE

In linea di massima la terapia dovrebbe essere di supporto al fine di perseguire il recupero spontaneo della funzionalità del miocardio stordito e minimizzare le complicanze durante il ricovero. La TTS è considerata una patologia benigna con un rapido recupero spontaneo della funzione di pompa del ventricolo sinistro; tuttavia complicanze di vario tipo possono verificarsi persino nel 52% dei pazienti. La stratificazione del rischio risulta quindi essenziale al fine di pianificare il percorso terapeutico più opportuno e di evitare interventi eccessivi in pazienti a basso rischio di complicanze. Dato l'alta incidenza di complicanze nella fase acuta è consigliabile che i pazienti con TTS siano ammessi inizialmente ad un'unità di terapia intensiva coronarica con monitoraggio ECG continuo almeno per le prime 24 ore. Una volta orientata la diagnosi i **pazienti considerati a basso rischio** possono essere trasferiti al reparto di degenza con un ridotto monitoraggio. Nei casi con FE del ventricolo sinistro superiore al 45% e nessuna complicanza il paziente potrebbe essere dimesso precocemente. Nel caso che la FE sia compresa fra il 35% ed il 45% dovrebbe essere considerato l'utilizzo dei beta bloccanti. Il metoprololo ed il carvedilolo sembrano avere benefici ed andrebbero utilizzati a meno che non siano presenti controindicazioni specifiche ³⁶.

Alcuni esperti consigliano nei pazienti con FE normale di evitare gli ACE inibitori poiché una scarsa resistenza vascolare sistemica potrebbe scatenare un'alterata attività nervosa simpatica in soggetti predisposti. I pazienti con TTS appartenenti alla categoria a basso rischio andrebbero seguiti per 3/6 mesi dopo la dimissione ospedaliera. Nel caso, invece, di diagnosi dubbia è opportuno indagare in riferimento ad eventi *trigger* che avrebbero potuto scatenare l'insorgenza dei sintomi. Se la diagnosi rimane incerta occorre considerare l'utilizzo della scintigrafia miocardica con MIBG ³⁷. Infine, in alcuni casi una diagnosi definitiva potrebbe essere effettuata solo al follow-up a 3 mesi documentando l'assenza di *late gadolinium enhancement* (LGE) alla risonanza magnetica cardiaca (cardio RM) ³⁷. I **pazienti ad alto rischio** andrebbero trattenuti presso un'unità di terapia intensiva coronarica con monitoraggio ECG continuo per almeno le 72 ore successive alla presentazione del quadro clinico; quelli con FE ridotta dovrebbero essere valutati regolarmente tramite ecocardiografia ^{30,33}. Nei casi severi, complicati da un' alterazione emodinamica o uno shock cardiogeno, la ventilazione meccanica e l'adozione di una terapia di supporto inotropo o meccanico alla circolazione potrebbe risultare un valido atteggiamento terapeutico.

I farmaci simpaticomimetici andrebbero evitati. Nei pazienti con LVOTO in fase acuta e compromissione emodinamica fino allo shock cardiogeno andrebbero utilizzati farmaci beta bloccanti allo scopo di ridurre la frequenza cardiaca e aumentare il riempimento ventricolare sinistro. D'altra parte, l'impiego di questi farmaci può peggiorare il già precario equilibrio emodinamico di questi pazienti, specie in quelli con ipotensione più spiccata. Pertanto può essere utile saggiare la risposta ai beta bloccanti utilizzando in prima istanza l'esmololo, che ha un'emivita di pochi minuti per poi eventualmente proseguire con beta bloccanti classici a più lunga emivita (metoprololo), una volta verificata la tolleranza³⁸. Nel caso sia sospettato un feocromocitoma è opportuno escluderne la presenza prima dell'utilizzo dei betabloccanti. Nei pazienti con TTS complicata da shock cardiogeno (la cui incidenza dai dati recentemente pubblicati di un registro internazionale che ha arruolato oltre 1700 pazienti è del ben 10%) è raccomandata la sospensione di catecolamine esogene³⁹. Alternativamente possono essere utilizzati agonisti alfa 1 selettivi (fenilefrina) al fine di favorire la vasocostrizione periferica ed aumentare il post carico. L'uso di inotropi classici è generalmente sconsigliato poiché va a determinare l'attivazione dei recettori catecolaminergici e dei loro *pathways* molecolari peggiorando il decorso dei pazienti.

In pazienti TTS e shock cardiogeno l'impiego del contro pulsatore aortico (IABP) non è raccomandato in considerazione dei risultati non francamente favorevoli nell'*IABP – SHOCK II trial* e del possibile peggioramento dell'ostruzione dinamica intraventricolare sinistra⁴⁰. Il ricorso a sistemi di assistenza meccanica ventricolare (LVAD e ECMO) potrebbe essere una soluzione "ponte" in attesa del recupero spontaneo della funzione miocardica ventricolare. Qualora non siano disponibili tali supporti meccanici ed in assenza di insufficienza mitralica può essere preso in considerazione il levosimendan. Questo farmaco, stabilizzando il legame del calcio alla troponina C durante la sistole, prolunga l'interazione fra i filamenti di actina e miosina inducendo effetto inotropo positivo per via non catecolaminergica e senza aumentare il consumo di ossigeno. Considerando il ruolo chiave delle catecolamine nella patogenesi della TTS il levosimendan, dunque, andrebbe preferito ad altri inotropi come dobutamina ed epinefrina, anche se ulteriori studi sono comunque necessari per definirne i reali vantaggi⁴¹. La TTS potrebbe inoltre associarsi ad ipercoagulabilità legata alla vasocostrizione, all'attivazione piastrinica o all'effetto protrombotico secondario agli alti livelli di catecolamine⁴². Per tale motivo l'incidenza di complicanze tromboemboliche è descritta perfino nel 4% dei casi. Nella pratica clinica quotidiana questi pazienti vengono gestiti secondo le linee guida per il trattamento delle Sindromi Coronariche Acute e quindi sottoposti a doppia antiagggregazione almeno fino a quanto la coronarografia non escluda la presenza di coronaropatia. La successiva sospensione degli antiaggreganti, unitamente alla persistenza di acinesia apicale, rappresenta una condizione favorevole alla possibile insorgenza di trombosi intraventricolare sinistra. Questa evenienza va pertanto esclusa con ecocardiografia o, nei casi dubbi, con cardio-RM. La conferma di trombosi intraventricolare induce al ricorso di terapia anticoagulante che andrà sospesa solo dopo il raggiungimento del recupero della funzione del ventricolo sinistro e la dissoluzione del trombo.

E' importante sottolineare che tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a follow-up a 3/6 mesi per confermare il completo recupero della contrattilità miocardica e la risoluzione del quadro patologico con *imaging* di primo livello come l' ecocardiografia, riservando la cardio-RM con LGE ai casi dubbi. Se la funzione del ventricolo sinistro è ripristinata è opportuno interrompere ACE inibitori e beta bloccanti in assenza di altre indicazioni.

Strategie preventive in riferimento alle possibili recidive di TTS (descritte con un'incidenza variabile dal 5 al 22% a cinque anni) non sono state ben identificate ⁷. Intuitivamente, i beta bloccanti dovrebbero proteggere contro successivi picchi catecolaminergici ma dati derivanti da una metanalisi sembrano non attribuire a questi farmaci alcun evidente beneficio in termini di prevenzione delle recidive ⁴³. Tuttavia potrebbero essere validi nei pazienti in cui si è riscontrato un elevato tono simpatico. Un opportuno *counseling* psicologico potrebbe essere vantaggioso specie in pazienti con disturbo del tono dell'umore e nei casi in cui gli stress psichici siano stati eventi *trigger* della sindrome stessa.

PROSPETTIVE FUTURE

La TTS resta un'affascinante sindrome caratterizzata da insufficienza cardiaca la cui incidenza sembra in aumento per via di più affinate capacità diagnostiche. Sebbene la letteratura sia ricca di manoscritti che si riferiscono a questa sindrome e che abbiano provato a svelarne perfino le caratteristiche peculiari di cronobiologia, studi prospettici su ampie popolazioni sono ancora molto limitati ⁴⁴. *Trials* randomizzati sono necessari al fine di identificare la migliore strategia diagnostica, i migliori parametri per la stratificazione del rischio e codificare i percorsi terapeutici più opportuni. In tale ottica il *network* italiano sulla Takotsubo è stato sin qui fondamentale ma uno sforzo ulteriore è necessario al fine di raccogliere il maggior numero di pazienti e di dati possibili utile a definire il quadro clinico della sindrome ed unitamente a ricerche di scienze di base, a chiarirne anche l'eziologia, la patogenesi e la suscettibilità genetica ^{45,46}.

BIBLIOGRAFIA

1. Cebelin MS, Hirsch CS. Human stress cardiomyopathy. Myocardial lesions in victims of homicidal assaults without internal injuries. *Hum Pathol* 1980;11:123-32
2. Sato H, Tateishi H, Uchida T. Takotsubo-type cardiomyopathy due to multivessel spasm. In *Clinical Aspect of Myocardial Injury From Ischemia to Heart Failure*. In: Ed. Kodama K., Haze K., Hon M., eds. *Clinical aspect of myocardial injury: from ischemia to heart failure*. Tokyo: Kagakuhyouronsha; 1990:56-64
3. Brandspiegel HZ, Marinchak RA, Rials SJ, Kowey PR. A broken heart. *Circulation* 1998;98:1349
4. Prasad A, Lerman A, Rihal CS. Apical ballooning syndrome (Tako-Tsubo or stress cardiomyopathy): a mimic of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2008;155:408-17

5. Sharkey SW, Lesser JR, Maron MS, Maron BJ. Why Not Just Call Tako-Tsubo Cardiomyopathy. A discussion of nomenclature. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1496-97
6. Bossone E, Savarese G, Ferrara F, et al. Takotsubo cardiomyopathy: overview. *Heart Fail Clin*. 2013;9:249-66
7. Lyon AR, Bossone E, Schneider B et al. Current state of knowledge on Takotsubo syndrome: a Position Statement from the Taskforce on Takotsubo Syndrome of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2015 [Epub ahead of print]
8. Novo S, Akashi Y, Arbustini E, et al. Takotsubo cardiomyopathy: a consensus document. *G Ital Cardiol* 2008;9(11):785-97
9. Citro R, Rigo F, Previtali M et al. Differences in clinical features and in-hospital outcomes of older adults with tako-tsubo cardiomyopathy. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:93-8
10. Omerovic E. How to think about stress-induced cardiomyopathy? -- Think "out of the box"! *Scand Cardiovasc J* 2011;45:67-71
11. Parodi G, Bellandi B, Del Pace S et al. Natural history of tako-tsubo cardiomyopathy. *Chest* 2011;139:887-892
12. Citro R, Galderisi M, Maione A, Innelli P, Provenza G, Gregorio G. Sequential transthoracic ultrasound assessment of coronary flow reserve in a patient with Tako-tsubo syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1402.e5-8
13. Rigo F, Sicari R, Citro R, Ossena G, Buja P, Picano E. Diffuse, marked, reversible impairment in coronary microcirculation in stress cardiomyopathy: a Doppler transthoracic echo study. *Ann Med* 2009;41:462-70
14. Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, et al Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in Apical Ballooning or Tako-Tsubo Syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:1319-27
15. De Caterina AR, Leone AM, Galiuto L, et al Angiographic assessment of myocardial perfusion in Tako-Tsubo syndrome. *Int J Cardiol* 2013;168:4717-22
16. Wittstein IS, Thiemann DR, Lima JA, et al. Neurohumoral features of myocardial stunning due to sudden emotional stress. *N Engl J Med*. 2005;352:539-48
17. Schneider B, Athanasiadis A, Stollberger C et al. Gender differences in the manifestation of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;166:584-8
18. Akashi YJ, Goldstein DS, Barbaro G, Ueyama T. Takotsubo cardiomyopathy: a new form of acute, reversible heart failure. *Circulation* 2008;118:2754-62
19. Kawai S, Kitabatake A, Tomoike H. Guidelines for diagnosis of takotsubo (apulla) cardiomyopathy. *Circ J* 2007;71:990-2
20. Parodi G, Citro R, Bellandi B, Provenza G, Marrani M, Bossone E. Revised clinical diagnostic criteria for Tako-tsubo syndrome: the Tako-tsubo Italian Network proposal. *Int J Cardiol* 2014;172:282-3.
21. Citro R, Rigo F, Ciampi Q et al. Echocardiographic assessment of regional left ventricular wall motion abnormalities in patients with tako-tsubo cardiomyopathy: comparison with anterior myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12:542-9
22. Parodi G, Citro R, Bellandi B et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and coronary artery disease: a possible association. *Coron Artery Dis* 2013;24:527-33

23. Citro R, Giudice R, Mirra M et al. Tako-tsubo syndrome soon after caesarean delivery: two case reports. *Int J Cardiol* 2012;161:e48-9
24. Citro R, Giudice R, Mirra M et al. Is Tako-tsubo syndrome in the postpartum period a clinical entity different from peripartum cardiomyopathy? *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2013;14:568-75
25. Bellandi B, Salvadori C, Parodi G et al. Epidemiology of Tako-tsubo cardiomyopathy: the Tuscany Registry for Tako-tsubo Cardiomyopathy. *G Ital Cardiol* 2012;13:59-66
26. Pelliccia F, Parodi G, Greco C, et al. Comorbidities frequency in Takotsubo syndrome: an international collaborative systematic review including 1109 patients. *Am J Med* 2015;128:654.e11-9
27. Citro R, Patella MM, Bossone E, Maione A, Provenza G, Gregorio G. Near-drowning syndrome: a possible trigger of tako-tsubo cardiomyopathy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008;9:501-5
28. Diletti R, Dominici M, Patella MM, Citro R, Boschetti E. ST-elevation during surgery in a young male: who would bet on inverted takotsubo syndrome? *Int J Cardiol* 2012;162:e6-7
29. Previtalli M, Repetto A, Camporotondo R, et al. Clinical characteristics and outcome of left ventricular ballooning syndrome in a European population. *Am J Cardiol.* 2011;107(1):120-5
30. Citro R, Rigo F, D'Andrea A et al. Echocardiographic correlates of acute heart failure, car- diogenic shock, and in-hospital mortality in tako-tsubo cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:119-29
31. Schneider B, Athanasiadis A, Schwab J et al. Complications in the clinical course of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2014;176:199 - 205
32. Madhavan M, Rihal CS, Lerman A, Prasad A. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1400-1
33. Citro R, Lyon AR, Meimoun P et al. Standard and advanced echocardiography in takotsubo (stress) cardiomyopathy: clinical and prognostic implications. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:57-74
34. Parodi G, Del Pace S, Salvadori C, Carrabba N, Olivotto I, Gensini GF. Left ventricular apical ballooning syndrome as a novel cause of acute mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:647-9
35. Citro R, Bossone E, Parodi G et al. Independent Impact of RV Involvement on In-Hospital Outcome of Patients With Takotsubo Syndrome. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015 in press
36. Izumi Y, Okatani H, Shiota M et al. Effects of metoprolol on epinephrine-induced takotsubo-like left ventricular dysfunction in non-human primates. *Hypertens Res* 2009;32:339–46.
37. Bossone E, Lyon A, Citro R et al. Takotsubo cardiomyopathy: an integrated multi-imaging approach. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:366-77
38. Doucet KM, Labinaz MX, Beauchesne LM, Burwash IG. Cardiogenic shock in Takotsubo cardiomyopathy: a focus on management. *Can J Cardiol* 2015;31:84-7.
39. Templin C, Ghadri JR, Diekmann J et al. Clinical features and outcomes of Takotsubo (stress) cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015;373:929-38

40. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ et al. Intraaortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013;382:1638-45
41. Santoro F, Ieva R, Ferraretti A et al. Safety and feasibility of levosimendan administration in takotsubo cardiomyopathy: a case series. *Cardiovasc Ther* 2013;31:e133-7.
42. Cecchi E, Parodi G, Giglioli C et al. Stress-induced hyperviscosity in the pathophysiology of takotsubo cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;111:1523-9
43. Santoro F, Ieva R, Musaico F et al. Lack of efficacy of drug therapy in preventing takotsubo cardiomyopathy recurrence: a meta-analysis. *Clin Cardiol* 2014;37:434-9
44. Citro R, Previtali M, Bovelli D, et al. Chronobiological patterns of onset of Tako-Tsubo cardiomyopathy: a multicenter Italian study. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(2):180-1
45. Citro R, d'Avenia M, De Marco M et al. Polymorphisms of the antiapoptotic protein bag3 may play a role in the pathogenesis of tako-tsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2013;168:1663-5
46. d'Avenia M, Citro R, De Marco M et al. A novel miR-371a-5p-mediated pathway, leading to BAG3 upregulation in cardiomyocytes in response to epinephrine, is lost in Takotsubo cardiomyopathy. *Cell Death Dis* 2015; 6:e1948

COLESTEROLO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

**Vincenzo Capuano, Federica Marchese, Marzia Manilia, Floriana Risi,
Roberta Fresa, Raffaella Sica, Stefania Pironti, Giuseppe La Sala,
Anna Grazia Iannone.**

*Unità Operativa di Cardiologia ed UTIC – Ospedale di Mercato S. Severino –
Azienda Ospedaliera Universitaria di Salerno.*

Le malattie cardiovascolari continuano ad essere la prima causa di morte in Italia, così come nel mondo⁽¹⁻²⁾. Il “ World Health Report 2002”⁽³⁾ ha stimato che, all’inizio del XXI secolo, circa l’ 8% di tutte le malattie sono causate dall’ipercolesterolemia ed in particolare, nei paesi industrializzati, più del 60% delle coronaropatie e circa il 40% degli stroke ischemici sono legati a valori eccessivi di colesterolemia.

Gli studi INTERHEART⁽⁴⁾ ed INTERSTROKE⁽⁵⁾ hanno evidenziato come la dislipidemia, nei paesi occidentali, rappresenti il fattore di rischio a maggior peso, in termini di Odds Ratio, per l’infarto del miocardio e un ruolo importante nel determinare gli ictus.

Nel corso del tempo variazioni qualitative favorevoli nella dieta, come la preferenza di cibi vegetali rispetto a quelli animali, hanno portato differenze della colesterolemia media nelle diverse popolazioni, ma solo l’avvento delle statine ha inciso in modo concreto sulla riduzione dei valori di colesterolemia.

Durante gli ultimi quindici anni le statine hanno ridotto in modo significativo gli eventi cardiovascolari. I grandi trial hanno dimostrato che esiste una correlazione diretta tra ipercolesterolemia-LDL ed eventi cardiovascolari e tra riduzione di colesterolemia-LDL e riduzione di mortalità e morbilità cardiovascolare⁽⁹⁾.

Pur essendoci ormai un’evidenza indiscussa delle capacità delle statine di ridurre gli eventi cardio-cerebro-vascolari non ci sono sufficienti dati che dimostrino se, e in che proporzioni, l’uso dei farmaci ipolipidizzanti abbia modificato l’epidemiologia della colesterolemia.

Lo scopo di questo lavoro è di verificare se l’uso, ormai consolidato, delle statine, abbia modificato l’epidemiologia della colesterolemia e il peso di questo fattore di rischio nei confronti degli eventi cardio-cerebro-vascolari.

In particolare analizziamo i dati relativi al “Progetto VIP”⁽¹⁰⁻¹²⁾ che ha osservato la prevalenza dei fattori di rischio in un’area dell’Italia Meridionale, la Valle dell’Irno, che appare di particolare interesse per i livelli di colesterolemia relativamente bassi rispetto al resto dei paesi industrializzati, frutto di abitudini alimentari particolarmente protettive, tanto da aver portato Ancel Keys all’intuizione della dieta mediterranea.

Il trend della colesterolemia

Nell’ultimo ventennio si è registrata una lieve riduzione dei valori ematici di colesterolo medio nella popolazione generale. Uno studio⁽¹³⁾, al quale hanno contribuito anche i dati del Progetto VIP, ha evidenziato come la colesterolemia media tra il 1980 e il 2008 si sia ridotta di meno di 0,1 mmol / L per decennio, sia

negli uomini che nelle donne. Ci sono state importanti differenze nelle diverse aree. Il colesterolo totale si è ridotto particolarmente nelle aree ad alto reddito come Australia, Nord America ed Europa. Nella nostra popolazione⁽¹⁴⁾ la riduzione media di colesterolemia è stata esclusivamente a carico della popolazione maschile. Nel passare dal 1988 al 2008 I valori medi degli uomini sono stati: 205,2 ± 47,1 mg/dl (1988/89), 200 mg dl ± 38,9 (1998/99) e 197,9 mg/dl± 40,2 (2008/09); nelle donne: 203,1 mg/dl ± 42,5 (1988/89), 198,9 mg/dl ± 37,9 (1998/99) e 203,3 mg/dl ± 39,3(2008/09). È evidente, nei maschi, una riduzione media di colesterolemia di 7,3 mg/dl mentre per le femmine i valori sono rimasti pressoché invariati. Questo è verosimilmente legato ad una maggiore aggressività da parte dei medici, in termini di intervento farmacologico, negli uomini rispetto alle donne. Nell'ambito del nostro progetto, infatti, la prevalenza dei pazienti ipercolesterolemici trattati con statine era del 48% nei maschi e del 39.1% nelle femmine così come la percentuale dei soggetti trattati a target era del 91% nei maschi e dell'80.2% nelle femmine. L'atteggiamento di maggiore attenzione da parte dei medici per il sesso maschile rispetto a quello femminile è ampiamente documentato in letteratura^(15,16). Questo atteggiamento ha fatto sì che la colesterolemia media oggi è più alta nelle donne rispetto agli uomini, viceversa in epoca pre-statine la colesterolemia media era più alta negli uomini, come dimostrano le nostre rilevazioni (figura 1) e gli studi condotti in Campania negli anni precedenti allo studio VIP (tabella 1).

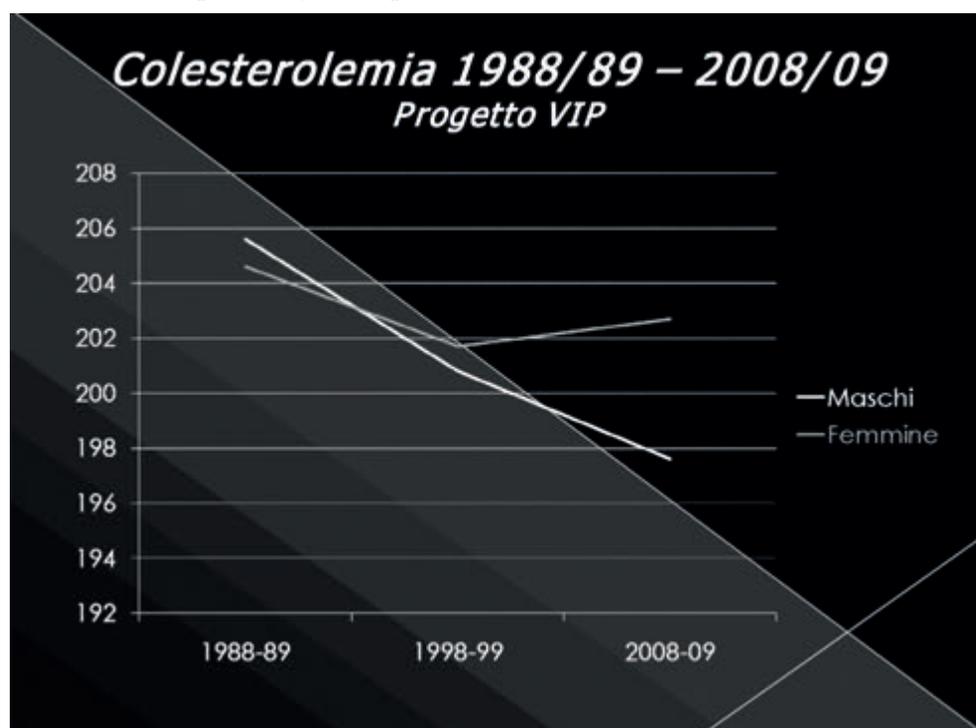


Figura 1: Valori medi di colesterolemia in entrambi I sessi negli anni 1988/89 – 2008/09

Tabella 1: Valori di colesterolemia in Campania negli anni settanta ed ottanta

		Maschi	Femmine
Studio ATS-RF2	1978-79	211,3	205,3
ATS-OB43	1983-84	212,1	204,6

Differenze tra le fasce età (Grafico 2)

Trattato l’andamento della colesterolemia media nell’ambito della popolazione generale ora vanno sottolineate le profonde differenze evidenziate tra le varie fasce d’età. Nel corso dei venti anni di osservazione, in entrambi i sessi i valori di colesterolemia sono incrementati nei soggetti 25-34 anni e si sono ridotti nei soggetti di età compresa tra i 45 e 74 anni. Questo verosimilmente viene spiegato dal fatto che la qualità della dieta è sostanzialmente peggiorata, in particolare tra i giovani, e solo l’uso delle statine (cosa che avviene nelle fasce di età più anziane) ha consentito una riduzione dei valori di colesterolemia nella fascia 45-74 anni.

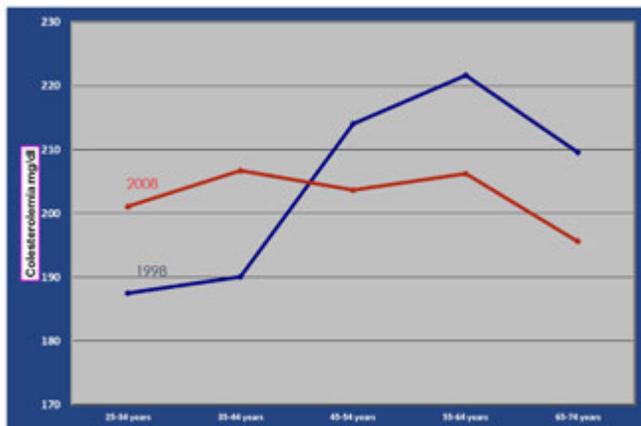


Figura 2. Valori di colesterolemia secondo l’età a venti anni di distanza. Dati Progetto VIP

Ma quanto “pesa” oggi il fattore di rischio ipercolesterolemia?

I dati da noi raccolti dimostrano che l’uso delle statine riduce notevolmente il peso della colesterolemia nel determinare gli eventi cardiovascolari. Ad una recente indagine mediante analisi multivariata⁽¹⁷⁾ dei fattori di rischio per eventi cardio-cerebro-vascolari a dieci anni (1998-2008) la colesterolemia, nella nostra popolazione, non è comparsa tra i fattori di rischio indipendenti. Si sono rivelati fattori indipendenti, oltre l’età, la pressione arteriosa sistolica, la glicemia, la creatininemia e l’uricemia.

Il Carico globale dell'ipercolesterolemia

Se in questi anni si è fatto molto per ridurre il numero di pazienti ipercolesterolemici veramente poco è stato fatto per ridurre il danno da “Carico Cumulativo di Colesterolemia”. Il Carico Cumulativo di un fattore è determinato dal valore di quel fattore di rischio e dal tempo durante il quale quel fattore di rischio incide. Per l'ipercolesterolemia è dimostrato che lo stesso livello di Carico Cumulativo di LDL-Colesterolemia che un soggetto con colesterolo-LDL normale raggiunge a 55 anni viene raggiunto a 35 anni da un individuo con ipercolesterolemia familiare eterozigote (a 12 anni se omozigote), ma se quel soggetto è trattato con statine ad alte dosi dall'età di 18 anni lo stesso Carico Cumulativo viene raggiunto a circa 48 anni, mentre se lo stesso paziente viene trattato con dosi minori di statine ma dall'età di 10 anni la differenza tra l'ipercolesterolemico e il soggetto sano si annulla⁽¹⁸⁾.

Questo ci fa capire che la nostra strategia futura deve focalizzarsi non solo sul raggiungimento dei target consigliati dalle linee guida ma soprattutto nell'intercettare gli ipercolesterolemici precocemente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55.000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370:1829-39 PMID:18061058 doi:10.1016/S0140-6736(08)60257-3
- 2) Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S, Murray CJ, the comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002;360:1347-60. PubMed: 2002;360.
- 3) World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life Geneva : WHO, 2002 .
- 4) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, McQueen M, Budaj A, Pais P, Varigos J, Lisheng L, on behalf of the INTERHEART Study Investigators; Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- 5) O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, Rangarajan S, Islam S, Pais P, McQueen MJ, Mondo C, Damasceno A, Lopez-Jaramillo P, Hankey GJ, Dans AL, Yusuf K, Truelsen T, Diener HC, Sacco RL, Ryglewicz D, Czlonkowska A, Weimar C, Wang X, Yusuf S. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376(9735):112-23.
- 6) Eliasson M, Janlert U, Jansson JH, Stegmayr B. Time trends in population cholesterol levels 1986-2004: influence of lipid-lowering drugs, obesity, smoking and educational level. The northern Sweden MONICA study. *J Intern. Med* 2006 PMID:17116006

- 7) Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, et al. Trends in serum lipids and lipoproteins of adults, 1960-2002. *JAMA* 2005; 294:1773-81.
- 8) Evans A, Tolomen H, Hense HW, Ferrario M, Sans S, Kuulasmaa K. Trends in coronary risk factors in the WHO MONICA project. *Int J Epidemiol* 2001; 30(suppl.1): S35-40.
- 9) Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K, Grobler M, Liew D.:The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther.* 2009 Feb;31(2):236-44.
- 10) Capuano V, Lamaida N, De Martino M, Punzi M, De Vita S, Riccio MD: Il Progetto Montecorvino Rovella: prevalenza dei fattori di rischio della cardiopatia ischemica in un'area della Campania. *G Ital Cardiol* 1994; 24: 399-408
- 11) Capuano V, D'Arminio T, Bambacaro A, Lanzara C, D'Antonio V: Il Progetto VIP: prevalenza dei fattori di rischio della cardiopatia ischemica in un'area della Campania. *Ital Heart J* 2001; 2:1201–1208.
- 12) Capuano V, D'Arminio T, La Sala G, Mazzotta G: The third component of the complement (C3) is a marker of the risk of atherogenesis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2006 Aug;13(4):658-60
- 13) Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, et al, on behalf of the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Cholesterol): National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3·0 million participants. *Lancet* 2011; 377: 578–586
- 14) Capuano V, Lamaida N, Capuano E, Borrelli MI, Capuano R, Notari E, Iannone AG, Marchese F, Sonderegger M, Capuano E.: Trend in prevalence of uncontrolled total serum cholesterol for cardio-cerebro-vascular disease in a mediterranean area, 1988/89-2008/09. *World J Cardiol.* 2013 Nov 26;5(11):420-5.
- 15) Krumholz HM, Douglas PS, Lauer MS, et al. Selection of patients for coronary angiography and coronary revascularization early after myocardial infarction: is there evidence for a gender bias? *Ann Intern Med* 1992; 116: 785-90.
- 16) Tofler GH, Stone PH, Muller JE, et al. Effects of gender and race on prognosis after myocardial infarction: adverse prognosis for women, particularly black women. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 473-82.
- 17) Capuano V, Marchese F, Capuano R, Torre S, Iannone AG, Capuano Ed, Lamaida N, Sonderegger M, Capuano Er: Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *Journal of Cardiovascular Medicine*, January 15, 2016

- 18) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Hovingh GK, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AF, Stroes E, Taskinen MR, Tybjærg-Hansen A; European Atherosclerosis Society Consensus Panel: Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013 Dec;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273. Epub 2013 Aug 15

IL MEZZO DI CONTRASTO IN CARDIOLOGIA

**Luigi Raffaele Elia^o, Crescenzo Materazzi^o, Davide D'andrea^o,
Mario Siniscalchi^o, Pietro Alinei^{oo}, Ciro Mauro^o.**

^o UOC Cardiologia con UTIC AORN A.Cardarelli

^{oo} UOC Nefrologia AORN A.Cardarelli

E' nota da tempo la possibilità che la somministrazione di mezzo di contrasto iodato (MDC) a scopo diagnostico possa determinare nelle 48/72 ore successive all'indagine un incremento dei valori di creatinemia determinando così una nefropatia da mezzo di contrasto altrimenti nota come CIN (Contrast Induced Nephropathy). (1)

Nella popolazione generale l'incidenza di CIN è piuttosto bassa (3%) ma in presenza di multipli fattori di rischio sale in maniera esponenziale. (2)

Nella definizione del Risk score alcuni fattori sono legati al paziente quali diabete, insufficienza renale cronica, età avanzata, scompenso cardiaco, altri non sono correlati al paziente (contrasto ad alta osmolarità, volume di contrasto, vie di somministrazione) e pertanto modificabili con una buona pratica clinica. (3)

Nei pazienti in procinto di praticare indagini contrastografiche il calcolo della funzione renale non deve limitarsi ai valori di creatinemia di base ma bisogna risalire (Tab. 1) alla Clearance della creatinina (Formula di Cockcroft-Gault) o alla stime del Filtrato Glomerulare (GFR) con il calcolo dell'equazione MDRD abbreviata. (4-5)

Dai dati della letteratura, in caso di somministrazione intra-arteriosa il cut-off del GFR nei confronti del rischio di CIN viene considerato al di sotto di 60 ml/min. e nei casi di somministrazione intravenosa al di sotto 45ml/min (6-7)

Il rischio di CIN aumenta in caso di contrastografie ripetute entro pochi giorni e nei pazienti che dopo contrastografia vanno incontro a rivascolarizzazione aorto-coronarica (danno renale aggiuntivo secondario a circolazione extracorporea). (8)

Nel decorso clinico della CIN i valori di creatinemia aumentano nella 24-48 h successive la contrastografia e dopo aver raggiunto il picco tendono a rientrare nella normalità nei 7gg successivi.

Un certo grado di compromissione renale resta in un 30% di pazienti mentre solo nel 7% vi è una tendenza evolutiva dell'insufficienza renale: una percentuale ridotta (< 1%) avrà come terminale la terapia dialitica. (9-10)

Nonostante questi dati, occorre sottolineare come i pazienti che hanno manifestato una CIN hanno un outcome ospedaliero e a distanza sfavorevole.

Nella degenza ospedaliera i pazienti che hanno presentato una CIN vanno più frequentemente incontro a complicanze extra cardiache (emorragie gastrointestinali, ictus, pseudo aneurismi) e cardiache con una probabilità più alta nello sviluppare una restenosi coronarica ed un reinfarto. (11)

Il rischio di morte è 5,5 volte più alto e sembra persistere nel tempo come dimostrato dallo studio CARE (12) e da altre osservazioni. (13)

Prevenzione della CIN

Di fondamentale importanza è la valutazione del rischio globale del paziente. (Fig.1) Sono state valutate numerose strategie farmacologiche con lo scopo di ridurre il rischio di CIN in pazienti affetti da Insufficienza Renale Cronica (IRC) ma i riscontri non sono del tutto positivi a parte l'idratazione e l'impiego di agenti antiossidanti. L'efficacia dell'idratazione ha il suo razionale nell'azione protettiva dell'espansione del volume circolante nei confronti della vasocostrizione secondaria al MDC e nell'aumento della diuresi che riduce la tossicità diretta da contatto del MDC sulle cellule tubulari renali.

Per quanto riguarda il tipo di idratazione, la soluzione salina isotonica sembra dare una migliore protezione rispetto alla soluzione ipotonica nei pazienti a basso rischio e con normale funzione renale per la sua capacità di espandere il volume intravascolare.

Notevole interesse ha destato l'uso del bicarbonato di sodio per la sua capacità di alcalinizzare il pH urinario e di ridurre la produzione di radicali liberi ossidativi (conseguenza della vasocostrizione da MDC).

A tal proposito, risultati non univoci vengono dalla letteratura per cui ad oggi la protezione renale del bicarbonato di sodio potrebbe essere legata ad altri meccanismi. (14)

In molti trials nella prevenzione della CIN in soggetti a rischio è stata utilizzata la N-acetilcisteina (NAC).

Si tratta di un agente antiossidante in grado di antagonizzare i radicali liberi dell'ossigeno generati dal MDC e di stabilizzare l'ossido nitrico tissutale con un effetto di vasodilatazione. (15)

Esistono segnalazioni che rendono ragione di un effetto protettivo della NAC dose dipendente.

Lo studio ACT sembra aver raffreddato gli entusiasmi nell'impiego routinario di questo antiossidante nella prevenzione della CIN. (16)

Ad oggi le linee guida KDIGO non confermano il beneficio derivante dalla somministrazione di NAC.

L'approccio non farmacologico della prevenzione della CIN rappresentato dalla emodialisi, emodiafiltrazione ed emofiltrazione nei pazienti affetti da insufficienza renale di grado avanzato non sembra modificare sostanzialmente il decorso della stessa, eccezione fatta per l'emofiltrazione metodica spesso sottoutilizzata. (17)

In conclusione nella prevenzione della CIN occorre valutare con attenzione lo score di rischio di ogni paziente procedendo ad una adeguata idratazione, utilizzando la minor quantità possibile di MDC ed evitando di assumere prima e dopo farmaci nefrotossici.

L'uso di nuovi MDC e di moderni agenti antiossidanti apre certamente nuove prospettive per la gestione dei pazienti a rischio.

Tabella 1: Formule utilizzate nella pratica clinica per il calcolo del filtrato glomerulare

Formola di Cockroft-Gault		
Creat. Cl = $(140 - \text{età}) \times \text{peso} / 72 \times \text{creat.}$		
Formola MRDD abbreviata		
	-1.154	-0.203
Clarence Cr: $186 \times (\text{Cr}) \times (\text{età})$		
X (0.742 se donna)		

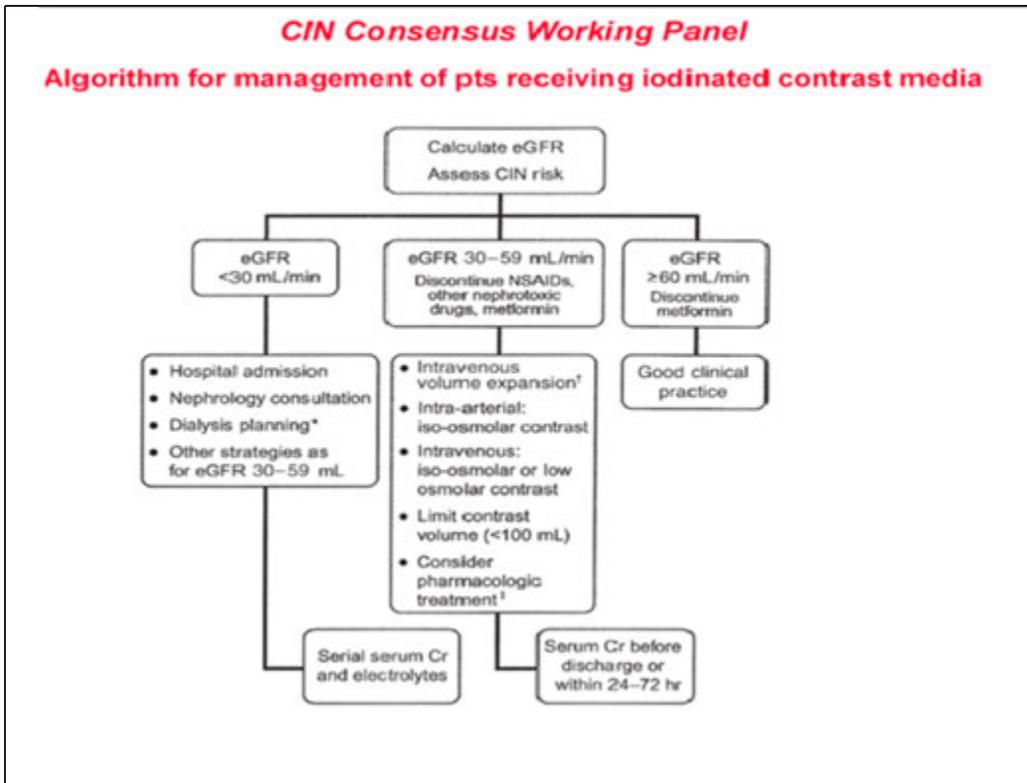


Figura 1: Flow-chart per le categorie di pazienti con insufficienza renale cronica da sottoporre a contrastografia

BIBLIOGRAFIA

- 1: Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical Practice Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354:379-86.
- 2: C. Guastoni, S De Servi, P. Covella, C. Turri, B. Gidaro, N. Bellotti, A. Stasi. La prevenzione dell'insufficienza renale acuta da MDC. *G Ital Nefrol* 2012;29 533-545.
- 3: Mc Cullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003;4 53-59.
- 4: Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
- 5: Levey AS, Bosh Jp, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
- 6: Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, et al. Background fluctuacion of kidney function versus contrast induced nephrotoxicity. *Am J Roentegenol* 2009;192:711-8.
- 7: Katzberg R, Lamba R. Contrast induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Rad Clin N Am* 2009;47:789-800.
- 8: Becker CR, Davdson C, Lameire N, et al. High-Risk situations and procedure. *Am J Cardiol* 2006;98:37-41.
- 9: McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O' Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-375.
- 10: Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role o fan aduste contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068-73.
- 11: Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization on patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Inter Med* 1990;150:1237-42.
- 12: Salomon R, Mehran R, Notarajan M, et al. Contrast induced nephopathy and long term adverse events: cause and effect. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1162-9.
- 13: Briguori C, Visconti G, Rivera N, et al. Cystatin C and contrast induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;121:2117-22.
- 14: Marenzi G. La prevenzione della nefropatia da mezzo di contrasto e la gestione del paziente a rischio. *G Ital Cardiol* 2009;10:88-96.
- 15: Tepel M, Van der Giet M, Schwarzfeld C, et al. Prevention of radiographic contrast agent induced reductions renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000;343:180-4.
- 16: Berwanger O, Cavalcanti A, Sousa A, et al. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography . Results from the randomized acetylcysteine for contrast induced nephropathy trial (ACT). *Circulation* 2011;124:1250-9.
- 17: Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J MED* 2003;349:1333-40.

Questa rassegna ha lo scopo di riassumere i principali studi condotti sul rapporto tra iperuricemia e le principali patologie cardio-metaboliche, quando intervenire, i farmaci di prima linea disponibili sul mercato con particolare attenzione agli effetti della terapia farmacologica sugli outcome cardiovascolari.

Iperuricemia ed ipertensione

Diversi studi sperimentali sostengono la possibilità che l'iperuricemia possa causare ipertensione. In alcuni di questi è riportato che l'ipertensione possa insorgere entro 5 anni e indipendentemente da altri fattori di rischio (15-30). L'iperuricemia è presente frequentemente negli stati di pre-ipertensione (31), soprattutto se coesiste microalbuminuria (32). Dato che l'iperuricemia è infrequente nell'ipertensione secondaria tale dato riduce la probabilità che sia l'ipertensione a determinare iperuricemia, avvalorando il ruolo di quest'ultima nella patogenesi dell'ipertensione essenziale (33). Uno studio in doppio cieco condotto su 30 adolescenti ipertesi e iperuricemici ha dimostrato una riduzione significativa della pressione arteriosa, normalizzatasi nell'86% dei soggetti trattati con allopurinolo, rispetto al 3% dei trattati con placebo (34). Il rischio di sviluppare ipertensione in presenza di valori alti di acido urico sierico sembra essere maggiore nelle donne e negli adolescenti (35). A livello endoteliale, inoltre, l'iperuricemia è associata ad aumento dei ROS con danno endoteliale ed arteriopatologia mediante obliterazione per ispessimento della parete vasale, con conseguente ipoperfusione; l'ischemia risultante rappresenta un forte stimolo infiammatorio e di fibrosi che può determinare ipertensione arteriosa (36,37). È anche possibile che polimorfismi genetici di enzimi implicati nel metabolismo dell'acido urico possano avere effetti sulla pressione arteriosa; in particolar modo si è osservata una correlazione tra l'ipertensione arteriosa e polimorfismi a carico dell'enzima xantina-ossidoreduttasi (38). Numerosi dati epidemiologici e sperimentali hanno recentemente permesso di formulare una suggestiva ipotesi patogenetica che correla l'elevato consumo di fruttosio, usato particolarmente nei Paesi occidentali, all'associazione fra ipertensione arteriosa ed iperuricemia (39, 40). Il fruttosio, rispetto ad altri zuccheri, determina un rapido consumo di ATP ed un aumento della sintesi di acido urico (41). L'incremento epidemico dell'ipertensione arteriosa e dell'iperuricemia, che si è osservato nei Paesi occidentali negli ultimi decenni, potrebbe quindi essere, secondo tale ipotesi, in parte dovuto all'aumento del consumo di fruttosio con la dieta (39).

Iperuricemia e coronaropatie

In letteratura sono diversi gli studi che hanno valutato la correlazione tra iperuricemia e malattia coronarica. In uno studio retrospettivo condotto su 936 pazienti sottoposti ad intervento di rivascolarizzazione miocardica mediante by-pass aortocoronario è stato dimostrato che l'iperuricemia è indipendentemente associata ad un maggior rischio di mortalità cardiaca tardiva ed infarto miocardico acuto non fatale (42). Inoltre l'iperuricemia rappresenta un predittore indipendente di mortalità intra-ospedaliera precoce in pazienti ricoverati per infarto del miocardio e sottoposti ad angioplastica coronarica (43). In uno studio condotto su circa 1.600 pazienti affetti da coronaropatia grave all'esame angiografico è stato dimostrato che aumentati livelli di acido urico sono associati ad elevata mortalità,

indipendentemente dai molteplici fattori di rischio cardiovascolare concomitanti (44). In presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare l'iperuricemia è associata ad un maggior rischio di coronaropatia acuta e di morte improvvisa in pazienti con sindrome metabolica (SM) rispetto ai pazienti normoureemici con SM (45).

Iperuricemia e diabete/sindrome metabolica

Sempre più evidenze suggeriscono un ruolo dell'acido urico nella sindrome metabolica (SM) e nel diabete. Evidenze su modelli animali hanno dimostrato come la diminuzione dei livelli di acido urico con l'utilizzo di allopurinolo può prevenire o invertire diverse caratteristiche della sindrome metabolica (46, 47). I meccanismi che spiegano il nesso tra iperuricemia e SM sono riconducibili all'aumentata produzione di ROS che determina infiammazione e fibrosi a carico degli adipociti (48) e la disfunzione endoteliale che ne consegue (37). Secondo alcuni studi l'iperuricemia rappresenta un marker di predittività di diabete e pre-diabete nei giovani adulti (49, 50). Il controllo routinario dei livelli di acido urico può essere utile sia per la predittività della SM che nella prevenzione dell'aterosclerosi associata al diabete mellito di tipo 2 (51). Altri studi, infatti, hanno dimostrato come l'abbassamento dei livelli sierici di acido urico siano associati ad una riduzione dell'insulino-resistenza e dello spessore medio-intimale carotideo, ritardando la progressione della malattia microvascolare tipica del paziente diabetico (52).

Iperuricemia ed insufficienza renale

A livello renale valori sierici di acido urico superiori rispetto alla norma sono correlati a danno endoteliale a livello arteriolare, con conseguente fibrosi ed infiammazione, anche in assenza di formazione di cristalli di urato (37, 53, 54). Dal punto di vista anatomopatologico le alterazioni che si riscontrano non sono dissimili a quelle che si ritrovano nella glomerulosclerosi o nelle nefropatie ereditarie (53, 54). Nei soggetti diabetici la concomitante presenza di iperuricemia accelera la progressione del danno renale rispetto alla popolazione normoureemica (55) e rappresenta un predittore di comparsa di microalbuminuria (32). Il trattamento dell'iperuricemia potrebbe ridurre la progressione dell'insufficienza renale cronica (IRC), soprattutto agli stadi iniziali (56); negli stadi avanzati di malattia, al contrario, la correzione dell'iperuricemia sembra avere un minor impatto sulla progressione dell'IRC (57). Nei soggetti affetti da scompenso cardiaco ed insufficienza renale, inoltre, l'iperuricemia è un fattore prognostico indipendente di disfunzione diastolica ventricolare sinistra (58). La terapia ipouricemizzante è associata anche ad un minor rischio di acidosi metabolica, che potrebbe, se presente, deteriorare ulteriormente la funzione endoteliale a livello renale, determinando l'incremento della pressione arteriosa (59).

Iperuricemia ed altre patologie cardio-metaboliche

E' stato dimostrato come l'aumento dei ROS sia correlato ad un aumento dello spessore medio-intimale (IMT) a livello carotideo (52). Uno spessore medio-intimale superiore a 0.9 mm è un fattore indipendente di rischio cardiovascolare (60) e la normalizzazione dei livelli di acido urico è associata ad una riduzione di tale spessore (52). Diversi studi hanno dimostrato il ruolo dell'iperuricemia nella

patogenesi della demenza vascolare, della pre-eclampsia e della dislipidemia (61-63). E' stato suggerito come l'attività ipolipidemizzante favorevole dell'atorvastatina possa dipendere anche dal suo ruolo ipouricemizzante, oltre che dall'inibizione dell'enzima idrossimetilglutaril-CoA reductasi (64).

Principi di trattamento: quando e come trattare.

Attualmente non esistono raccomandazioni univoche sulla necessità di intervento a scopo nefroprotettivo e/o preventivo cardiovascolare, soprattutto nei soggetti asintomatici, nonostante la sempre più chiara associazione tra iperuricemia ed aumento del numero dei fattori di rischio cardio-renale (65, 66). A tal proposito nei pazienti con IRC la prescrizione di inibitori delle xantina ossidasi è raccomandata solo in caso di gotta manifesta e/o urolitiasi (6). In considerazione del ruolo fisiopatologico e clinico sempre più evidente rivestito dalla iperuricemia nel contesto cardio-renale, sembra comunque necessario prendere atto delle nuove evidenze che suggeriscono la necessità di un intervento tempestivo nei confronti dell'innalzamento dei valori ematici di acido urico al fine di abbassare il rischio di patologia sia cardiaca che renale, intraprendendo una terapia che tenga conto della realtà clinica globale del paziente.

Opzioni terapeutiche

Il gold standard di trattamento prevede valori di uricemia al di sotto di 6,5 mg/dl nella popolazione generale (6), al di sotto di 6 mg/dl (spesso <5 mg/dl) nei pazienti affetti da gotta (6), ricordando che non sono a disposizione dati sufficienti in letteratura che stabiliscano con certezza che i valori espressi per il soggetto asintomatico garantiscano una adeguata nefro e cardioprotezione.

Stile di vita

Il raggiungimento di un Body Mass Index ideale, la cessazione del fumo di sigaretta, l'incremento dell'esercizio fisico e il mantenere una buona idratazione sono cardini terapeutici. Importante è la riduzione dell'uso di alcool (67), di cibi ricchi in purine ed il consumo di bevande edulcorate con fruttosio in quanto questo zucchero favorisce la produzione di acido urico. Come messo in evidenza dalla review del 2002 (67), nel contesto dell'iperuricemia asintomatica questi provvedimenti giocano un ruolo non poi così rilevante, potendo risultare in un abbassamento dell'uricemia di non più di 1,0 mg/dl.

Trattamento farmacologico.

Il trattamento farmacologico con inibitori delle xantina ossidasi (IXAO) va intrapreso quando i valori di uricemia sono > 7 mg/dl nell'uomo e > 5,0 mg/dl nella donna (68), malgrado la correzione dello stile di vita. Gli IXAO bloccano il metabolismo delle purine alla formazione di ipoxantina e xantina, intermedi metabolici che vengono eliminati come tali. A tale classe farmaceutiche appartengono l'allopurinolo ed il febuxostat.

Allopurinolo.

L'allopurinolo è un inibitore della xantina ossidasi usato da più di 50 anni per il trattamento della gotta (69), la cui azione ipouricemizzante si esplica anche in via

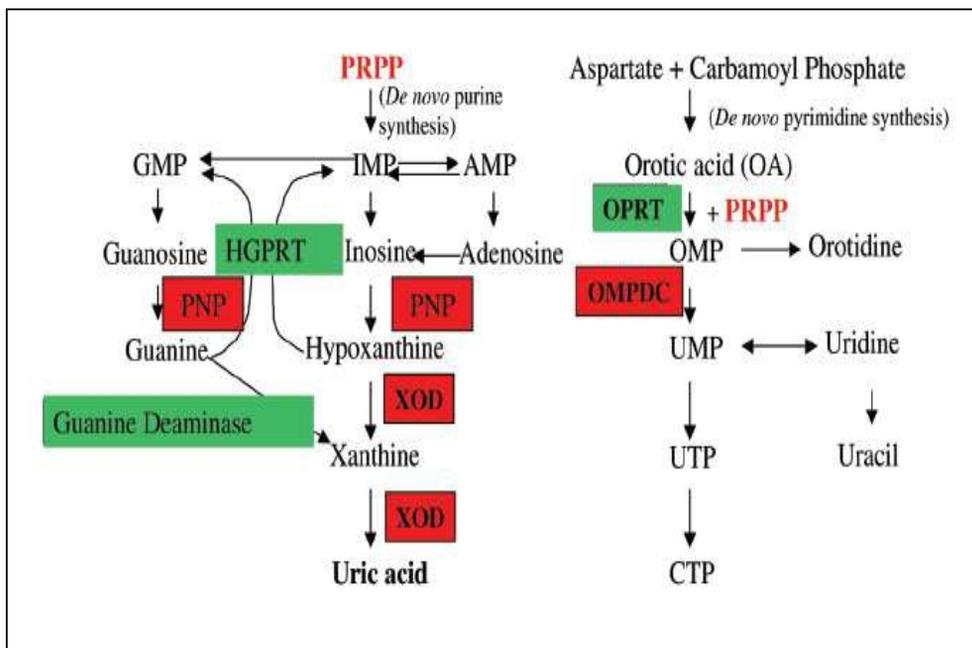


Figura 2

indiretta attraverso una riduzione della sintesi de novo delle purine (Fig. 2). La riduzione delle concentrazioni di acido urico/urato permette la mobilizzazione e la dissoluzione dei depositi di urati nella pelle, nelle ossa, nelle articolazioni e nel tessuto renale-interstiziale. L'allopurinolo è rapidamente assorbito nel tratto gastrointestinale superiore. Nell'uomo è rapidamente trasformato nel suo principale metabolita, l'ossipurinolo, anch'esso attivo. Sia l'allopurinolo sia l'ossipurinolo sono escreti principalmente per via renale. Gli effetti indesiderati più comuni sono prurito e rash (3-10% dei casi). Altri segni di tossicità al farmaco sono febbre, aumento delle transaminasi epatiche ed eventuale sviluppo dell'eosinofilia (67), eventi considerati piuttosto rari essendo generalmente il farmaco ben tollerato. L'evento più temuto, usando l'allopurinolo, è la c.d. sindrome da ipersensibilità all'allopurinolo (Allopurinolo Hypersensitivity Syndrome - AHS) che può essere ragione di una severa morbidità con una mortalità elevata (20-25%) (69). La sua incidenza è di 1 caso ogni 1000 trattati (70).

Le attuali raccomandazioni prescrittive (71) che prevedono una riduzione della posologia proporzionale alla clearance della creatinina hanno origine da uno studio di farmacocinetica del 1984 (72) per evidenza di un accumulo di ossipurinolo inversamente proporzionale alla funzione renale. Più recentemente è stato messo in evidenza come il trattamento con allopurinolo con dosi corrette per funzione renale fosse meno efficace rispetto al trattamento eseguito con titolazione basata sul raggiungimento di un'uricemia <6 mg/dl utilizzando dosi anche pari a 900 mg/dl, senza peraltro constatare una correlazione tra la posologia di allopurinolo ed eventi avversi (73, 74). Pertanto le linee guida dell'American College of Rheumatology (6)

pongono l'indicazione a trattare con IXAO tutti i pazienti con IRC di stadio 2-5 che abbiano avuto anche un singolo episodio di gotta (evidenza di classe C), correggendo in questi pazienti solo la dose di induzione, non imponendo alcun limite alla successiva dose di titolazione necessaria a raggiungere un target di uricemia <6 mg/dl. Tale consensus nasce dalla evidenza di un recente studio, per cui lo sviluppo della sindrome da ipersensibilità da allopurinolo era significativamente più elevata nei soggetti trattati con dose di induzione più elevata rispetto ai controlli (75). La dose necessaria può essere superiore a 300 mg/dl (6) anche nei soggetti con insufficienza renale cronica con monitoraggio della comparsa di segni di iniziale tossicità del farmaco.

Febuxostat

Febuxostat è un potente inibitore selettivo, non purinico e completo della XO (76,77), sia nella forma ridotta sia in quella ossidata (78), in grado di interferire con l'attività di altri enzimi coinvolti nel metabolismo di purine e pirimidine in meno del 4% dei casi (77).

Circola quasi esclusivamente legato all'albumina (~99%). Non sembra essere condizionato nella farmacocinetica dal consumo di cibo, dall'assunzione di antiacidi, dall'età e dal sesso (79, 80). Il suo metabolismo è affidato a reazioni coinvolgenti l'attività della uridin-difosfato-glucuronosil-transferasi (UGT), e solo in minima parte al metabolismo ossidativo operata dalla citocromo P450. Sono stati identificati quattro metaboliti idrossilici farmacologicamente attivi, tre dei quali si possono osservare nel plasma umano. Anche i metaboliti attivi di febuxostat mantengono la struttura non purinica e quindi quelle proprietà molecolari che caratterizzano l'innovazione di febuxostat. Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in pazienti con alterato metabolismo renale (81). Sebbene nei pazienti con insufficienza epatica la percentuale media di decremento dell'acido urico sembra minore rispetto ai soggetti sani, tale differenza non risulta clinicamente significativa (82). Il febuxostat non ha mostrato interazioni clinicamente significative con colchicina, indometacina, idroclorotiazide o warfarin (83). Sebbene la co-somministrazione di naprossene (500 mg 2 volte/die) e febuxostat (80 mg 1 volta/die) aumenti la Cmax e la biodisponibilità di febuxostat questo dato non appare clinicamente rilevante (82). Le reazioni avverse segnalate più comunemente negli studi clinici (4.072 soggetti trattati almeno con una dose da 10 mg a 300 mg) e nell'esperienza post-marketing sono attacchi acuti di gotta (per cui è indicata la profilassi), alterazioni della funzionalità epatica, diarrea, nausea, cefalea, eruzioni cutanee ed edema. Queste reazioni avverse sono state per lo più di lieve o moderata gravità (82). Rare reazioni gravi di ipersensibilità a febuxostat, alcune delle quali sono state associate a sintomi sistemici, si sono verificate nell'esperienza postmarketing, inclusa la sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica e reazioni anafilattiche/shock (82). Secondo le attuali linee guida ARC il febuxostat è farmaco di prima linea utilizzabile con le stesse indicazioni dell'allopurinolo senza criteri di preferenza per uno o l'altro agente farmacologico. Si sottolinea nelle stesse linee guida che ad ogni modo l'uso di febuxostat nei pazienti con IRC stadio 4 o 5 manca di dati definitivi in letteratura (6).

Iperuricemia e rischio cardiovascolare: ruolo dei farmaci ipouricemizzanti.

Il razionale di intervento nell'iperuricemia anche asintomatica si basa su una sempre più evidente correlazione tra variazioni dell'uricemia e ed eventi cardiovascolari quali ad esempio il rischio per ischemia cardiaca e stroke (84). Questo risultato introduce diverse ipotesi che andranno esaminate nelle future sperimentazioni. In primo luogo gli IXAO presentano delle proprietà antiossidanti potenzialmente nefro e cardioprotettive che sono indipendenti dalla loro funzione ipouricemizzante (85). Inoltre, in corso di trattamento con IXAO, è stata registrata anche una concomitante riduzione dei valori pressori (86,87,88, 34,54). Il danno renale indotto dall'iperuricemia sembra essere almeno in parte mediato dall'attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone (SRRA) (89). Dati preliminari suggeriscono che via sia un'analogia interazione anche nell'uomo (90). L'abbassamento della uricemia in corso di trattamento con losartan (farmaco antipertensivo con proprietà uricosuriche) sembra associarsi ad una migliore prognosi renale e cardiovascolare come dimostrato da una analisi post-hoc (91,92). Si tratta tuttavia di dati derivati da analisi che non consentono di stabilire quale sia il peso conferito dalle variazioni di uricemia rispetto all'inibizione del SRAA nel conseguimento degli end point. Inoltre occorre ricordare che una recente metanalisi in cui è stato valutato l'impatto della terapia ipouricemizzante su sopravvivenza ed eventi cardiovascolari (93) ha evidenziato risultati contrastanti in funzione del tipo di farmaco utilizzato nel gruppo di trattamento. In particolare, rispetto all'out-come combinato (eventi e mortalità cardiovascolare) il trattamento con farmaci anti-ipertensivi ha dimostrato un'azione protettiva mentre il trattamento con IXAO è risultato inefficace; inoltre non è stato possibile dimostrare una correlazione tra le variazioni dei livelli di uricemia e gli outcome cardiovascolari.

Allopurinolo Vs Febuxostat: confronto di efficacia e rischio cardiovascolare

L'efficacia ipouricemizzante di Febuxostat rispetto al placebo e all'allopurinolo è stata valutata in particolare nell'ambito di 6 principali studi clinici multicentrici, randomizzati, condotti su pazienti adulti con iperuricemia cronica con deposito di urato e iperuricemia $\geq 8,0$ mg/dl: studio 004 esteso allo studio FOCUS, studi FACT e APEX estesi allo studio EXCEL e il più recente studio CONFIRMS (2010) (82). L'endpoint primario di efficacia negli studi APEX e FACT era la percentuale di pazienti nei quali i livelli di acido urico sierico negli ultimi 3 mesi risultava $< 6,0$ mg/dL (357 $\mu\text{mol/L}$) (82). Nella fase addizionale dello studio CONFIRMS di fase 3, per il quale i risultati sono stati resi disponibili dopo che l'autorizzazione all'immissione in commercio di febuxostat è stata rilasciata la prima volta, l'endpoint primario di efficacia era la percentuale di pazienti in cui il livello sierico di urato era $< 6,0$ mg/dL alla visita finale (82).

Tabella 1**Percentuale di pazienti con Uricemia < 6 mg/dL.****Ultime tre visite mensili**

Studio	ADENURIC 80 mg una volta al di	ADENURIC 120 mg una volta al di	Allopurinolo 300/100 mg una volta al di ¹
APEX (28 settimane)	48%* (n=262)	65%*.# (n=269)	22% (n=268)
FACT (52 settimane)	53%* (n=255)	62%* (n=250)	21% (n=251)
Risultati (Somma)	51%* (n=517)	63%*.# (n=519)	22% (n=519)
¹ i risultati ottenuti da soggetti trattati con 100 mg una volta al di (n=10: pazienti con creatinina sierica >1,5 e ≤2,0 mg/dL) o con 300 mg una volta al di (n=509) sono stati raccolti insieme per le analisi. * p < 0,001 vs allopurinolo. # p < 0,001 vs 80 mg			

Nello studio CONFIRMS la proporzione di pazienti con livelli sierici di urato di <6,0 mg/dL (357 μmol/L) alla visita finale, è stata del 45% per 40 mg di febuxostat, 67% per 80 mg di febuxostat e del 42% per allopurinolo 300/200 mg, rispettivamente (82). Lo studio APEX ha valutato l'efficacia del medicinale in 40 pazienti con compromissione renale (creatinina sierica al basale >1,5 mg/dL e ≤2,0 mg/dL) (82). Febuxostat ha raggiunto l'endpoint primario d'efficacia rispettivamente nel 44% (80 mg una volta al di), 45% (120 mg una volta al di), e 60% (240 mg una volta al di) dei pazienti rispetto allo 0% riscontrato nei gruppi trattati con allopurinolo 100 mg una volta al di e placebo (82). Un'analisi in pazienti con gotta e compromissione renale è stata definita prospetticamente nello studio CONFIRMS, e ha dimostrato che febuxostat era significativamente più efficace nel ridurre i livelli sierici di urato di <6 mg/dL rispetto al allopurinolo 300 mg/200 mg in pazienti che avevano gotta con compromissione renale lieve o moderata (65% dei pazienti studiati) (82). Per quanto riguarda il rischio cardiovascolare è stata osservata un'incidenza numericamente maggiore di eventi cardiovascolari APTC (endpoint definiti dalla Anti-Platelet Trialists' Collaboration) segnalati dallo sperimentatore (compresa morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale) nel gruppo trattato con febuxostat rispetto a quello trattato con allopurinolo negli studi APEX e FACT (1,3 vs 0,3 eventi per 100 anni paziente), ma non nello studio CONFIRMS(82). L'incidenza degli eventi cardiovascolari APTC segnalati dallo sperimentatore negli studi combinati di fase 3 (APEX, FACT e CONFIRMS) è stata di 0,7 vs 0,6 eventi per 100 anni paziente (82). Negli studi di estensione a lungo termine, le incidenze degli eventi APTC segnalati dallo sperimentatore sono state 1,2 e 0,6 eventi per 100 anni paziente per febuxostat e allopurinolo, rispettivamente(82). Non è stata osservata alcuna differenza statisticamente significativa e non è stata stabilita alcuna relazione causale con febuxostat (82). I fattori di rischio individuati per questi pazienti sono stati una anamnesi clinica di malattia aterosclerotica e/o di infarto miocardico, oppure di insufficienza cardiaca congestizia (82).

BIBLIOGRAFIA

1. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet* 2010;375:318-328.
2. Nery RA, Kahlow BS, Skare TL, Tabushi FI, do Amaral e Castro A. *Arq Bras Cir Dig.* 2015 Nov-Dec;28(4):290-2.
3. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* 2008; 392: 1-7.
4. Li P¹, Zhang L², Zhang M¹, Zhou C³, Lin N³. *Int J Mol Med.* 2016 Apr;37(4):989-97.
5. Davis N. The cardiovascular and renal relations and manifestations of gout. *JAMA.* 1897; 29: 261-62.
6. American College of Rheumatology. *Arthritis Care & Research* Vol. 64, No. 10, October 2012, pp 1431–1446
7. Longo, Fauci, Kasper, Hauser, pp. A-4, 2005.
8. Chen S, Guo X, Yu S, Sun G, Yang H, Li Z, Sun Y. *Int J Environ Res Public Health.* 2016 Aug 24;13.
9. Li C, Hsieh MC, Chang SJ. *Curr Opin Rheumatol.* 2013 Mar;25(2):210-6.
10. Cannon PJ, Stason WB, Demartini FE, Sommers SC, Laragh JH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med.* 1966; 275: 457-464.
11. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.* 2008; 359: 1811-1821.
12. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *Curr Rheumatol Rep.* 2010; 12: 118-124.
13. Liu P¹, Chen Y¹, Wang B², Zhang F¹, Wang D¹, Wang Y². *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Oct;83(4):475-82.
14. Gerald Levy, T. Craig. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(6):933-935
15. Alper AB Jr, Chen W, Yau L, Srinivasan SR, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34-8.
16. Dyer AR, Liu K, Walsh M, Kiefe C, Jacobs DR Jr, Bild DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *J Hum Hypertens* 1999;13:13-21.
17. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-92.
18. Hunt SC, Stephenson SH, Hopkins PN, Williams RR. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah: a screening analysis. *Hypertension* 1991;17:969-76.
19. Imazu M, Yamamoto H, Toyofuku M, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii–Los Angeles–Hiroshima Study. *Hypertens Res* 2001;24:531-6.
20. Jossa F, Farinaro E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti Heart Study. *J Hum Hypertens* 1994; 8:677-81.
21. Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, Kuller L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303.

22. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, Ogihara T, Tuck ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and bloodpressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-80.
23. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Hypertension* 2006;48:1037-42.
24. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27:835-41.
25. Nakanishi N, Okamoto M, Yoshida H, Matsuo Y, Suzuki K, Tatara K. Serum uric acid and risk for development of hypertension and impaired fasting glucose or Type II diabetes in Japanese male office workers. *Eur J Epidemiol* 2003;18:523-30.
26. Perlstein TS, Gumieniak O, Williams GH, et al. Uric acid and the development of hypertension: the Normative Aging Study. *Hypertension* 2006;48:1031-6.
27. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. *Am J Epidemiol* 1990;131: 1017-27. [Erratum, *Am J Epidemiol* 1990; 132:589.]
28. Shankar A, Klein R, Klein BE, Nieto FJ. The association between serum uric acid level and long-term incidence of hypertension: population-based cohort study. *J Hum Hypertens* 2006;20:937-45.
29. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasan RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005;45:28-33.
30. Taniguchi Y, Hayashi T, Tsumura K, Endo G, Fujii S, Okada K. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: the Osaka Health Survey. *J Hypertens* 2001;19: 1209-15.
31. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007;25:1583-9.
32. Lee JE, Kim YG, Choi YH, Huh W, Kim DJ, Oh HY. Serum uric acid is associated with microalbuminuria in prehypertension. *Hypertension* 2006;47:962-7.
33. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42:247-52.
34. Feig DI, Soletsky B, Johnson RJ. Effect of allopurinol on the blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension. *JAMA* 2008;300:924-32.
35. Grayson PC1, Kim SY, LaValley M, Choi HK. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011 Jan;63(1):102-10.
36. Xu W1, Huang Y2, Li L2, Sun Z2, Shen Y2, Xing J2, Li M2, Su D3, Liang X4. *Metabolism*. 2016 Mar;65(3):73-83.
37. Sánchez-Lozada LG1, Tapia E, Santamaría J, Avila-Casado C, Soto V, Nepomuceno T, Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ, Herrera-Acosta J. *Kidney Int*. 2005 Jan;67(1):237-47.

38. Chaves FJ, Corella D, Blesa S, et al. Xanthine oxidoreductase polymorphisms: influence in blood pressure and oxidative stress levels. *Pharmacogenet Genomics* 2007;17:589-96.
39. Brown CM, Dulloo AG, Yepuri G, Montani JP. Fructose ingestion acutely elevates blood pressure in healthy young humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 294: R730-R737.
40. Johnson RJ, Segal MS, Sautin Y, et al. Potential role of sugar (fructose) in the epidemic of hypertension, obesity and the metabolic syndrome, diabetes, kidney disease, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr*. 2007; 86: 899-906.
41. Hallfrisch J. Metabolic effects of dietary fructose. *FASEB J*. 1990; 4: 2652-2660.
42. Dunkelgrun M, Welten GM, Goei D, et al. Association between serum uric acid and peri-operative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol*. 2008; 102: 797-801.
43. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, et al. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: its prognostic role and relation with inflammatory markers. A single centre experience. *Int J Cardiol*. 2010; 138: 206-209.
44. Madsen TE, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Serum uric acid independently predicts mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Nephrol*. 2005; 25: 45-49.
45. Brodov Y1, Behar S, Boyko V, Chouraqui P. *Am J Cardiol*. 2010 Dec 15;106(12):1717-20.
46. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005;67:1739-42.
47. Mercuro G, Vitale C, Cerquetani E, et al. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2004; 94:932-5.
48. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007;293:C584-C596.
49. Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, Marynchenko M, Wu EQ, Tawk R, Liu J, Shi L.QJM. 2013 Aug; 106(8):721-9. Epub 2013 Apr 24.
50. Krishnan E¹, Pandya BJ, Chung L, Hariri A, Dabbous O. *m J Epidemiol*. 2012 Jul 15;176(2):108-16.
51. Bonakdaran S, Kharaqani B¹. *Curr Diabetes Rev*. 2014 Mar;10(2):113-7.
52. Liu P¹, Wang H, Zhang F, Chen Y, Wang D, Wang Y. *Intern Med*. 2015;54(17):2129-37.
53. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, et al. A role for uric acid in the progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13:2888-97.
54. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension* 2001;38: 1101-6.
55. Bartáková V1, Kuricová K2, Pácal L2, Nová Z2, Dvořáková V2, Švrčková M2, Malůšková D3, Svobodová I3, Řehořová J4, Svojanovský J5, Olšovský

- J5, Bělobrádková J4, Kaňková K2. *J Diabetes Complications*. 2016 Sep-Oct;30(7):1300-7.
56. Rodenbach KE1, Schneider MF2, Furth SL3, Moxey-Mims MM4, Mitsniefes MM5, Weaver DJ6, Warady BA7, Schwartz GJ8. *Am J Kidney Dis*. 2015 Dec;66(6):984-92.
57. Nacak H1, van Diepen M1, Qureshi AR2, Carrero JJ2, Stijnen T3, Dekker FW1, Evans M2. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Dec;30(12):2039-45.
58. Gromadziński L1, Januszko-Giergielewicz B2, Pruszczyk P3. *Adv Clin Exp Med*. 2015 Jan-Feb;24(1):47-54.
59. Bayram D1, Tuğrul Sezer M2, İnal S3, Altuntaş A2, Kızı V2, Orhan H4. *Clin Exp Nephrol*. 2015 Jun;19(3):443-9. doi: 10.1007/s10157-014-1012-z. Epub 2014 Aug 1.
60. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* (2016) 37, 2315–2381.
61. Desideri G1,2, Gentile R1, Antonosante A1, Benedetti E1, Grassi D1, Cristiano L1, Manocchio A1, Selli S1, Ippoliti R1, Ferri C1, Borghi C3, Giordano A2,4, Cimini A1,2,5. *J Cell Physiol*. 2016 Jul 30.
62. *Curr Hypertens Rev*. 2015;11(2):110-5. Masoura S1, Makedou K, Theodoridis T, Kourtis A, Zepiridis L, Athanasiadis A.
63. *Biomed Res Int*. 2015;2015:127596. doi: 10.1155/2015/127596. Epub 2015 Jan 5. Peng TC1, Wang CC1, Kao TW2, Chan JY3, Yang YH4, Chang YW2, Chen WL5.
64. Athyros VG, Elisaf M, Papageorgiou AA, et al. Effect of statins versus untreated dyslipidemia on serum uric acid levels in patients with coronary heart disease: a subgroup analysis of the GREEK Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE).
65. *Viazzi F, Leoncini G, Parodi D et al. Impact of target organ damage assessment in the evaluation of global risk in patients with essential hypertension. Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2005 Mar;16 Suppl 1:S89-91 (full text)
66. *Viazzi F, Garneri D, Leoncini G et al. Serum uric acid and its relationship with metabolic syndrome and cardiovascular risk profile in patients with hypertension: insights from the I-DEMAND study. Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2014 Aug;24(8):921-7
67. Dincer HE, Dincer AP, Levinson DJ. Asymptomatic hyperuricemia: to treat or not to treat. *Cleve Clin J Med* 2002;69:594-608.
68. Akkineni R, Tapp S, Tosteson ANA, et al. Treatment of asymptomatic hyperuricemia and prevention of vascular disease: a decision analytic approach. *J Rheumatol* 2014;41:739-48.
69. Feigelson P, Davidson JD, Robins RK. Pyrazolopyrimidines as inhibitors and substrates of xanthine oxidase. *J Biol Chem*. 1957;226(2):993–1000.
70. Zineh I, Mummaneni P, Lyndly J, et al. Allopurinol pharmacogenetics: assessment of potential clinical usefulness. *Pharmacogenomics* 2011;12:1741-9.
71. Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G et al. Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1983 Nov;3(3):155-93

- 72 Hande KR, Noone RM, Stone WJ et al. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *The American journal of medicine* 1984 Jan;76(1):47-56
- 73 Thurston MM, Phillips BB, Bourg CA et al. Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease. *The Annals of pharmacotherapy* 2013 Nov;47(11):1507-16
- 74 Perez-Ruiz F, Alonso-Ruiz A, Calabozo M et al. Efficacy of allopurinol and benzbromarone for the control of hyperuricaemia. A pathogenic approach to the treatment of primary chronic gout. *Annals of the rheumatic diseases* 1998 Sep;57(9):545-9
- 75 Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis and rheumatism* 2011 Feb;63(2):412-21
76. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis and rheumatism* 2012 Aug;64(8):2529-36
- 77 Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H, et al. Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/ xanthine dehydrogenase. *Life Sci* 2005;76(16):1835-47.
- 78 Yamamoto T, Moriwaki Y, Fujimura Y, et al. Effect of TEI- 6720, a xanthine oxidase inhibitor, on the nucleoside transport in the lung cancer cell line A549. *Pharmacology* 2000; 60(1):34-40.
- 79 Okamoto K, Eger BT, Nishino T, et al. An extremely potent inhibitor of xanthine oxidoreductase. Crystal structure of the enzyme-inhibitor complex and mechanism of inhibition. *J Biol Chem* 2003;278(3):1848-55.
- 80 Becker MA, Kisicki J, Khosravan R, et al. Febuxostat (TMX- 67), a novel, non-purine, selective inhibitor of xanthine oxidase, is safe and decreases serum urate in healthy volunteers. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23(8-9): 1111-6.
- 81 Mukoyoshi M, Nishimura S, Hoshida S, et al. In vitro drugdrug interaction studies with febuxostat, a novel non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase: plasma protein binding, identification of metabolic enzymes and cytochrome P450 inhibition. *Xenobiotica* 2008;38(5):496-510.
- 82 European Medicines Agency. Adenuric (febuxostat): summary of product characteristics [online]. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/adenuric/H777-PI-en.pdf>
- 83 Hair PI, McCormack PL, Keating GM. Febuxostat. *Drugs* 2008;68(13):1865-74
- 84 Puddu P, Puddu GM, Cravero E et al. Relationships among hyperuricemia, endothelial dysfunction and cardiovascular disease: molecular mechanisms and clinical implications. *Journal of cardiology* 2012 May;59(3):235-42 (full text)
- 85 Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y et al. Effect of treatment of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *International urology and nephrology* 2007;39(4):1227-33
- 86 Kanbay M, Huddam B, Azak A et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomerular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011 Aug;6(8):1887-94 (full text)

- 87 Siu YP, Leung KT, Tong MK et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2006 Jan;47(1):51-9
- 88 Sezai A, Soma M, Nakata K et al. Comparison of febuxostat and allopurinol for hyperuricemia in cardiac surgery patients (NUFLASH Trial). *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society* 2013;77(8):2043-9 (full text)
- 89 Talaat KM, el-Sheikh AR The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *American journal of nephrology* 2007;27(5):435-40
- 90 Ito S, Naritomi H, Ogihara T et al. Impact of serum uric acid on renal function and cardiovascular events in hypertensive patients treated with losartan. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2012 Aug;35(8):867-73
- 91 Smink PA, Bakker SJ, Laverman GD et al. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post-hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials. *Journal of hypertension* 2012 May;30(5):1022-8
- 92 Miao Y, Ottenbros SA, Laverman GD et al. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial. *Hypertension* 2011 Jul;58(1):2-7 (full text)
- 93 Savarese G, Ferri C, Trimarco B et al. Changes in serum uric acid levels and cardiovascular events: a meta-analysis. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD* 2013 Aug;23(8):707-14

IL PUNTO SULLA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE

Giuseppe Rosato

L'argomento della responsabilità professionale è indiscutibilmente uno dei più dibattuti nel corso dell'ultimo decennio. In questo periodo è aumentato in maniera esponenziale il numero delle cause civili e delle denunce penali, tutte o quasi ispirate da istanze risarcitorie, tendenti ad una vantaggiosa transazione, protette dalla veridica motivazione dell'interesse del malato. L'impressione è che siamo circondati.

Questo tipo di contenzioso è diventato così importante da venire codificato come sindrome da risarcimento facile per presunti errori medici.

Ciò ha comportato un proporzionale aumento dei costi della copertura dei sinistri e molto spesso la fuga delle assicurazioni dal mercato sanitario.

Di fronte a tale drammatica situazione siamo rimasti finora inerti sia sul piano legislativo sia su quello delle proposte di avviare nuovi meccanismi operativi volti alla soluzione di dette problematiche.

Il tema della responsabilità professionale crea nei medici molta rabbia, frustrazione, paura e confusione.

Affrontare il tema della responsabilità, che è meglio codificare come "sanitaria", significa in primo luogo sottolineare che da tempo è stata superata la visione di un rapporto esclusivo tra medico-paziente, poiché si sono progressivamente affermati modelli organizzativi e gestionali complessi di cui il medico diviene solo un trait d'union.

Affrontare tale problema non rappresenta solo un interesse di sistema perché la malasana non solo pregiudica. Il rapporto medico-paziente e le caratteristiche del rapporto medico-paziente determinano una crescita dei costi, diretti ed indiretti, non solo economici, ma è il principale motivo della caduta di immagine e di consenso dei cittadini rispetto al S.S.N.

C'è assoluta necessità che se si legiferi su tale materia non possiamo andare avanti senza che il Parlamento si faccia carico di questo problema.

Finalmente il 6 marzo 2015, è stata istituita, con Decreto del Ministero della Salute, una "Commissione consultiva per le problematiche in materia di medicina difensiva e di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie" che ha concluso i lavori il 30 luglio 2015, dai quali si apprende che l'esercente dipendente risponde in sede civile esclusivamente ai sensi e per gli effetti dell'art. 2043 CC mentre la struttura sanitaria risponde sempre in sede civile per effetto del rapporto contrattuale con il paziente ex art. 1218 e 1228.

Lo stesso orientamento si riscontra nel testo unificato dal titolo "*Disposizioni in materia di responsabilità professionale del personale sanitario*", approvato dalla Camera dei Deputati e giunto in Senato il 29 gennaio 2016.

Tale disegno di legge parla di Sicurezza delle cure che si realizza anche mediante l'insieme di tutte le attività finalizzate alla prevenzione e alla gestione del rischio connesso all'erogazione di prestazioni sanitarie e l'utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative. Alle attività di prevenzione del rischio messe in atto dalle aziende sanitarie è tenuto a concorrere tutto il personale.

In ogni Regione è istituito il centro per la Gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente che raccoglie i dati regionali sugli errori sanitari e li trasmette all'Osservatorio nazionale.

Gli esercenti le professioni sanitarie si attengono, salve le specificità del caso concreto, alle buone pratiche clinico assistenziali e alle raccomandazioni previste dalle linee guida elaborate dalle società scientifiche. L'esercente la professione sanitaria che, nello svolgimento della propria attività, cagiona a causa di imperizia la morte o la lesione personale della persona assistita, risponde dei reati di cui agli articoli 589 e 590 solo in caso di colpa grave. È esclusa la colpa grave quando sono rispettate le buone pratiche clinico-assistenziali e le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge. La struttura sanitaria, che nell'adempimento della propria obbligazione si avvalga dell'opera di esercenti la professione sanitaria, risponde ai sensi degli articoli 1218 e 1228 CC. delle loro condotte colpose. L'esercente la professione sanitaria risponde del proprio operato ai sensi dell'art. 2043 del C.C..

Le Aziende del SSN che erogano prestazioni sanitarie devono essere previste di copertura assicurativa o di altre analoghe per la responsabilità civile verso terzi e per la responsabilità civile verso prestatori d'opera, per danni cagionati dal personale a qualunque titolo operante presso l'azienda, la struttura o l'Ente.

Da tutto quanto esposto si evince che il rapporto intercorrente tra struttura ospedaliera e paziente è qualificato come **CONTRATTO ATIPICO DI SPEDALITA'**, individuando a carico dell'Ente una obbligazione complessa, consistente sia nella prestazione medica che in prestazioni accessorie, ad esempio di natura organizzativa. La dottrina giuridica ha configurato una responsabilità autonoma della struttura sanitaria, caratterizzata da altre obbligazioni, espressioni del più complesso apparato organizzativo rispetto alla prestazione intellettuale del personale ivi operante. L'importanza degli aspetti organizzativi e gestionali della struttura ospedaliera erano sanciti fin dall'epoca della riforma del S.S.N.

Infatti, l'accreditamento della struttura è subordinato alla rispondenza dei servizi ai requisiti previsti per l'attività svolta e alla loro funzionalità rispetto agli indirizzi di programmazione regionale. Il legislatore ha così sancito la **"LICEITA' DELL'ASPETTATIVA"** e che la gestione delle strutture debba essere ispirata a parametri di efficienza organizzativa che riducano al minimo, o almeno a livello accettabile, il rischio cui è sottoposto il paziente durante il ricovero.

È utile a questo punto focalizzare l'attenzione su quanto la giurisprudenza ha individuato come obbligo dell'ente ospedaliero: omessa custodia del paziente, infezioni nosocomiali, obbligo di sterilizzazione delle sale operatorie, omessa vigilanza sui reparti protetti, trasfusione di sangue infetto, adozione di adeguati sistemi di sicurezza, mantenimento in buona efficienza delle apparecchiature, controllo di protocolli ecc.

È stata riconosciuta la responsabilità della struttura sanitaria, sotto il profilo dell'inadeguatezza organizzativa, in alcuni casi in cui la cartella clinica era incompleta o mancante o comunque insufficiente ai fini della ricostruzione dei fatti e della conseguente stima della sussistenza o meno della colpa in capo ai sanitari. L'orientamento giurisprudenziale in favore del paziente ha individuato una possibilità di ristoro anche nei casi di insufficiente informazione in merito alle

eventuali carenze strutturali e di prestazioni che richiedono una maggiore diligenza qualora la stessa dovesse svolgersi in una situazione ambientale difficile. La struttura sanitaria, pertanto, è tenuta a fornire al paziente un insieme di prestazioni che spaziano da spazi veri e propri - il posto letto, la struttura di Pronto Soccorso, il blocco operatorio, la sala parto la centrale di sterilizzazione, i percorsi, il laboratorio di analisi, alla tempestività di azione e dunque al disporre di personale sufficiente tecnicamente valido, a macchinari in linea con la tecnologia che un determinato momento è in grado di fornire. Questa particolare forma di rapporto, di natura mista, è denominata CONTRATIO DI SPEDALITA'.

Occorre chiarire che in caso di colpa del medico, sempre che la struttura non provi caso fortuito o forza maggiore, esiste una responsabilità solidale tra struttura sanitaria e professionista. Ciò si riscontra in particolar modo nelle strutture pubbliche, poiché opera l'ex art. 28 della Costituzione, il cosiddetto "PRINCIPIO DI IMMEDIASIMAZIONE ORGANICA": la struttura pubblica risponde per la condotta, salvo determinati limiti, dei propri dipendenti. Se poi, in corso di causa, dovesse emergere la chiara responsabilità del medico, allora la stessa potrà rivalersi nei confronti del professionista. La responsabilità della struttura sanitaria è sempre contrattuale e tale orientamento si basa sulla circostanza che l'accettazione del paziente in ospedale comporta la conclusione di un contratto atipico (contratto di ospedalità sanitaria) che comprende prestazioni accessorie quale vitto, alloggio, etc. Il soggetto struttura sanitaria assume nel campo della responsabilità medica molteplici aspetti: come datore di lavoro del personale coinvolto, come soggetto direttamente responsabile della vigilanza e del mantenimento decoroso e funzionale dello stato dei luoghi, è dotato di propria burocrazia, spesso indipendente dal medico accusato di mal practice, poiché tale soggetto può non essere direttamente legato da un rapporto di subordinazione.

Inoltre, la plurisoggettività che caratterizza Struttura organizzata porta inevitabilmente a riconoscere una responsabilità in soggetto preposto al controllo del buon andamento dell'Azienda, quale è il Direttore generale coadiuvato dal Direttore Amministrativo e coinvolge, nello specifico, anche chi è competente a dirigere i servizi sanitari ai fini organizzativi ed igienico-sanitari, cioè il Direttore Sanitario.

Estremizzando il discorso, potremmo dire che la responsabilità dell'Ente potrebbe prestarsi a una espansione: esso potrebbe essere chiamato a risarcire il danno per il solo fatto che questo è occorso all'interno della propria struttura.?

A questo punto, bisogna necessariamente porsi una domanda; cosa può o deve fare la Direzione Strategica per ridurre il rischio sanitario della propria struttura:

- Promozione di una cultura positiva della sicurezza :
- condivisione con gli operatori degli strumenti per il governo dei rischi nel contesto clinico;
- minimizzazione dei danni causati dagli eventi avversi;
- diminuzione del contenzioso con i pazienti;
- riduzione indiretta delle conseguenze economiche delle richieste di risarcimento ;
- miglioramento potenziale dell'outcome;
- riduzione degli oneri assicurativi.

Cosa chiede il professionista alla sua azienda?

- L'istituzione di una unità di valutazione e controllo del rischio sanitario;
- Una copertura assicurativa adeguata;
- La formazione professionale circa
 - l'implementazione degli strumenti di prevenzione degli errori clinici (scheda terapeutica, check-list chirurgiche, ecc.);
 - la comunicazione medico-paziente;
 - l'identificazione delle procedure a maggior rischio (Score, linee guida);
 - l'aggiornamento scientifico

con l'obiettivo di conseguire una riduzione del rischio complessivo con gli strumenti del RISK MANAGEMENT.

Ma il professionista non può e non deve chiamarsi fuori.

Bisogna pertanto gestire la malpractice con interventi strutturali, accertando con precisione origine, cause e concause di ogni evento. La gestione rischio sanitario diviene così un elemento essenziale della politica sanitaria aziendale per la promozione:

- dell'uso sistemico dell'analisi e del ridisegno dell'organizzazione;
- della ricerca;
- del confronto;
- della raccolta e dello studio dei dati

Diventa pertanto necessario per le azioni di contrasto del Rischio Clinico per tre fondamentali motivi:

- Rispettare il dovere etico di non nuocere ai pazienti;
- Garantire una maggiore tranquillità ai professionisti;
- Contenere i costi addizionali della spesa sanitaria e i costi sociali conseguenti agli incidenti nelle cure.

In conclusione, si può affermare che il rapporto professionista e azienda deve essere di tipo collaborativo per raggiungere il comune interesse di proteggere la salute dell'ammalato.

Solo così si può pensare di utilizzare al meglio il disegno di legge già nella forma licenziata dalla Camera dei Deputati e ora all'esame del Senato come un momento di sicuro progresso e di positiva innovazione della disciplina, che regola, sotto l'esclusiva egida del controllo giurisprudenziale, l'attività dei professionisti della sanità.

BIBLIOGRAFIA

Aleo S., De Matteis R., Vecchio G. La responsabilità in ambito sanitario Cedam, Padova, 2014

Chindemi D. Responsabilità del Medico e della struttura? i: - : - : + , ia pubblica e privata. 3^a Ed. Altalex editore 2011

De Matteis R, Colpa Medica e inadempimento della struttura sanitaria, Contratto impresa, 3, 555- 568, 2015

Indica G_Danno alla persona per insufficienza della struttura sanitaria. Resp. Civ. Prev., 1, 3, 3 - 12, 2nr· 1

Disegno di legge n. 2224 Approvato dalla Camera dei Deputati il 28/01/2016, in un testo risultante dalla unificazione dei disegni di legge n. 259, 262, 1312, 1324, 1581, 1769, 1902 e 2155 Disposizioni in materia di responsabilità professionale del personale sanitario_

CRT E STIMOLAZIONE MULTI AREA.

**Valentino Ducceschi*, Michele Santoro, Ilaria De Crescenzo,
Giovanni Gregorio.**

U.O. UTIC Cardiologia, Ospedale San Luca di Vallo della Lucania, ASL SA.

**U.O. UTIC - Cardiologia, Ospedale Pellegrini, Napoli, ASL Napoli 1.*

La terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), dal suo avvento nella pratica clinica, ha consentito quanto meno di stabilizzare, ma molto spesso anche di migliorare il quadro clinico oltre che la prognosi dei pazienti con cardiopatia ipocinetica, dissincronia inter- ed intraventricolare (presenza di blocco di branca sx o un più generico ritardo d' attivazione ventricolare - QRS pari ad almeno 150 msec), segni clinici di scompenso cardiaco cronico. Resta tuttavia aperta la problematica dei "non responders", in altri termini coloro che non mostrano alcun miglioramento grazie alla CRT, ma piuttosto una progressione della malattia, e dei pz con cardiopatia ipocinetica, segni clinici di scompenso ma senza evidenza di chiare zone dissinergiche.

La CRT multi area si basa sull' utilizzo di un dispositivo "triventricolare", ovvero sia munito di tre elettrocateri per la stimolazione ventricolare, oltre che naturalmente del catetere atriale. La presenza di un elettrocaterere ventricolare aggiuntivo rispetto ai dispositivi per la CRT tradizionale consente di effettuare a seconda del quadro clinico una stimolazione con doppio sito di una camera (ventricolare dx o ventricolare sx), col restante elettrocaterere ventricolare posizionato nell' altra. Lo scopo finale è quello di "reclutare" con la stimolazione quanta più massa miocardica possibile, così da effettuare una resincronizzazione più completa, specie in quei pazienti che per motivi vari (aree cicatriziali, cardiopatie strutturali particolari, cardiopatie congenite etc.) presentano più pareti dissinergiche.

Quando si sceglie il doppio sito dx, la posizione dei cateteri impiantati a dx sarà generalmente apice e tratto di efflusso, così da configurare, unitamente al catetere sx impiantato possibilmente nel ramo laterale del seno coronarico, un "triangolo" di vettori di depolarizzazione miocardica. Nel caso di doppio sito sx, saranno impiantati due elettrocateri in due differenti rami del seno coronarico, possibilmente laterale ed anteriore, così da realizzare anche in questo caso, assieme al catetere ventricolare dx, il "triangolo" di attivazione suddetto. In entrambi i casi c'è un vettore di depolarizzazione cranio-caudale che consente di "aggirare" la presenza di aree di fibrosi e/o cicatrice che determinano un rallentamento se non un vero e proprio ostacolo alla propagazione dell' attivazione proveniente dagli altri due elettrocateri. Si intuisce quindi l' effetto migliore sulla resincronizzazione.

Attualmente nella nostra pratica clinica questo dispositivo è stato impiantato in pazienti molto selezionati: pz con miocardio non compatto, per la presenza di molteplici aree di dissinergia distribuite "a macchia di leopardo"; pz da sottoporre ad "upgrading" da pmk ad AICD biventricolare (in questo caso si sfrutta il vecchio catetere ventricolare del pmk così da non doverlo abbandonare o estrarre); pz con cardiopatie congenite (destrocardia con dissincronia elettrica evidente al tracciato

ECG per la larghezza del QRS), pz con fibrillazione atriale ad alta risposta ventricolare refrattaria a terapia medica, complicata da cardiopatia ipocinetica e QRS stretto, da sottoporre ad "ablate and pace", allo scopo di preservare ancor meglio la sincronia elettromeccanica dei ventricoli.

LA CHIRURGIA NELLO SCOMPENSO CARDIACO REFRAATTARIO

Severino Iesu

S.C. Cardiocirurgia, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

INTRODUZIONE

Lo scompenso cardiaco cronico rappresenta una malattia in notevole espansione e ad elevatissimo costo sociale; la sua incidenza è di circa 10 casi ogni mille abitanti e si calcola che negli USA vi siano circa 400 mila nuovi casi ogni anno, con una mortalità di oltre 100 casi su 100.000 pazienti.

Sebbene il gold standard nel trattamento dello scompenso cardiaco refrattario sia costituito dal trapianto di cuore, la scarsa disponibilità di donatori e la presenza di rigorosi criteri di selezione dei candidati impongono la ricerca di terapie chirurgiche alternative al trapianto cardiaco. Tali tecniche atte a ristabilire un'adeguata perfusione miocardica, a eliminare il rigurgito valvolare e ristabilire la geometria ventricolare si stanno affermando come possibile approcci di prima linea al trapianto.

MATERIALI E METODI

La cardiopatia ischemica risulta essere la noxa patogenetica più frequente .

La rivascolarizzazione miocardica, attualmente, può essere attuata con successo nei pazienti con FE<30% con una mortalità <5%. Nella programmazione della strategia chirurgica è bene considerare che *ha* senso rivascolarizzare solo miocardio *vitale e disfunzionante* per ibernazione/stordimento e ischemia acuta transitoria dato che *la* sopravvivenza chirurgica migliora in rapporto alla *presenza ed estensione* del miocardio vitale. In questi pazienti il recupero della contrattilità si verifica spesso dopo un periodo di circa 4-6 mesi

Un'attenzione particolare deve essere data, inoltre, alla qualità dei vasi periferici: un intervento chirurgico prolungato per rivascolarizzare vasi di piccolo calibro o fortemente malati potrebbe essere controproducente.

Nelle basse FE la sopravvivenza chirurgica a distanza è nettamente superiore a quella medica ma i risultati della chirurgia di rivascolarizzazione sono fortemente condizionati dal valore preoperatorio di LVESVI. In presenza di notevole dilatazione Vsx (VTD >100ml/m²), infatti, la rivascolarizzazione non determina un sensibile miglioramento dei sintomi di scompenso e non condiziona positivamente la prognosi. In tali pazienti può essere presa in considerazione la *ventricoloplastica riduttiva*, rimodellando il ventricolo con o senza un patch sintetico in modo da ottenere un ventricolo di forma ellissoidale e del volume telediastolico di 60ml/m² riducendo pertanto lo stress di parete del ventricolo sinistro.

L'insufficienza mitralica funzionale, infine, rappresenta una complicanza significativa dello scompenso cardiaco sistolico avanzato in assenza di malattia organica intrinseca della valvola mitrale con un impatto negativo sulla sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con scompenso cardiaco.

L'anuloplastica riduttiva mediante l'impianto di un anello protesico sottodimensionato permette la ricostruzione della geometria valvolare, il ripristino della zona di coaptazione e la conservazione dell'apparato sottovalvolare (impedendo in questo modo l'ulteriore dilatazione ventricolare) soprattutto nei pazienti con LVEDD <65mm. Gli anelli protesici di nuova generazione che riducono anche il diametro AP (che deve essere <3,7 cm) si sono dimostrati predittori di assenza di recidiva di IM.

CONCLUSIONI I pazienti affetti da insufficienza cardiaca richiedono spesso una combinazione di procedure chirurgiche *convenzionali* attuate con *indicazioni estreme*

La rivascolarizzazione miocardica offre i migliori risultati quoad vitam e quoad valetudinem nei pazienti *più compromessi*

L'indicazione alla chirurgia *convenzionale estrema*, tuttavia, va posta dopo un'attenta valutazione clinico-strumentale che esamini globalmente il rischio operatorio in rapporto alla presenza di *comorbidità e fragilità* del paziente