

# *Il Cuore, oggi e domani 2017*

*XX Corso Nazionale di Aggiornamento  
in Medicina Cardiovascolare*

*promosso dalla*

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

## *ATTI*

*Editor  
Giovanni Gregorio*

*CENTRO CONGRESSI HOTEL ARISTON  
PAESTUM 12 - 13 OTTOBRE 2017*



## PRESENTAZIONE

*“Il Cuore, Oggi e Domani” giunge quest’anno alla sua XX 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, caratterizzato 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 si muove nel solco della tradizione. I lavori si articolano infatti in Sessioni di Letture – sintesi su punti critici della cardiologia moderna -, Sessioni di Cardialoghi con relazioni e discussioni su temi di attualità, e Forum su argomenti di attualità, mantenendo 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, garantiscono 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. 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

007 • Indice per relatore

## 1. ARITMOLOGIA

011 • L' AICD in prevenzione primaria: in quale patologia ? **M. SANTOMAURO**

022 • Fibrillazione atriale e scompenso cardiaco **A. BOCCANELLI**

027 • I NAO nella Fibrillazione Atriale : similitudini e differenze **G. SIBILIO**

035 • Nursing ed Eletrostrimolazione **A. C. ELIA**

## 2. IPERTENSIONE POLMONARE - SCOMPENSO CARDIACO

041 • Ipertensione Arteriosa Polmonare: dalle linee guida alla pratica clinica **I. ENEA**

046 • Scompenso cardiaco e innovazioni terapeutiche: quando e perché utilizzare Sacubitril/Valsartan **D. GABRIELLI**

051 • la problematica ricerca di un percorso appropriato nello scompenso cardiaco  
**V. PALMIERI**

054 • Terapia di Resincronizzazione e performance cardiaca **M. SANTORO**

059 • Terapia di Resincronizzazione e modalità di stimolazione - **V.DUCCESCHI**

## 3. PROBLEMATICHE PROFESSIONALI

063 • Importanza di una correta documentazione sanitaria. **Q. TOZZI**

075 • La responsabilità professionale . **G. ROSATO**

084 • Nursing e Lavoro di Equipe **E. GNARRA**

## **4. IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA**

- 089 ● Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. La Programmazione **G.GREGORIO**
- 093 ● Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. La Transizione in sanità **G.GREGORIO**
- 101 ● Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. Il paziente e la malattia **G.GREGORIO**
- 106 ● Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. L'infermiere. **G.GREGORIO**
- 108 ● Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. Il Medico **G.GREGORIO**
- 111 ● Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. L'Ospedale **G.GREGORIO**
- 121 ● Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. La Cardiologia **G.GREGORIO**
- 130 ● Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. Modelli organizzativi : la Rete, la UACC, il Dipartimento C.V. **G.GREGORIO**
- 135 ● Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. Verso il Domani **G.GREGORIO**

## **5.TERAPIA**

- 139 ● Eparine e fondaparinux nelle S.C.A. **B. LICCARDO**
- 153 ● Un farmaco spesso non considerato in cardiologia: il mezzo di contrasto  
**R. ROTUNNO**
- 160 ● Duplice Antiaggregazione e Anticoagulanti orali quando e per quanto tempo  
**P. CALDAROLA**
- 166 ● Cardiopatia Ischemica Cronica e oltre: nuovi orizzonti per la Ranolazina  
**N. MAUREA**
- 168 ● Nursing e Follow-up dei pazienti in terapia con NAO **G. GALLO**

## 6. CARDIOPATIA ISCHEMICA

- 173 • I Test provocativi nella Cardiopatia ischemica cronica **B. GOLIA**
- 175 • Quando, come e perchè rivascularizzare **F. PIEMONTE**
- 180 • Lo STEMI dopo la dodicesima ora. La problematica ricerca di un percorso appropriato **G. BELLIZZI**

## 7. COLESTEROLO, ACIDO URICO E RISCHIO CARDIOVASOLARE

- 187 • Aderenza e persistenza della terapia: utilità e limiti delle “polipillole” **D. MICELI**
- 192 • Il trattamento della ipercolesterolemia in prevenzione primaria: dubbi e certezze **V. CAPUANO**
- 197 • Iperuricemia e Rischio Cardiovascolare **O. SILVESTRI**
- 201 • Che cosa abbiamo imparato dallo Studio IMPROVE-IT e dal Position Paper ANMCO sulla gestione clinica della ipercolesterolemia nelle SCA **P.SILVESTRI**

## 8. PROBLEMATICHE DIVERSE

- 227 • Gestione degli accessi venosi centrali e periferici e del catetere vescicale: indagine sul livello di adesione alle best practices **E. SIMONETTI**
- 237 • Profilassi della endocardite **B. SCARDOVI**
- 246 • Eco e infezioni in cardiologia **P. CASO**
- 258 • Eco e ricerca delle fonti emboligene **R. CITRO**

## 9. STENOSI AORTICA DELL' ANZIANO

- 265 • Storia naturale della stenosi aortica dell'Anziano **A. PANZA**
- 273 • La diagnostica per immagini nella stenosi aortica dell'Anziano **A. D'ANDREA**
- 291 • Stenosi Aortica ell'Anziano. Il Trattamento Interventistico **R. VIOLINI**

## INDICE PER RELATORI

BELLIZZI	GENNARO	Pag.	180
BOCCANELLI	ALESSANDRO	Pag.	22
CALDAROLA	PASQUALE	Pag.	160
CAPUANO	VINCENZO	Pag.	192
CASO	PIO	Pag.	246
CITRO	RODOLFO	Pag.	258
D'ANDREA	ANTONELLO	Pag.	273
DUCCESCHI	VALENTINO	Pag.	59
ELIA	CARMINE ANTONIO	Pag.	35
ENEA	IOLANDA	Pag.	41
GABRIELLI	DOMENICO	Pag.	46
GALLO	GERARDO	Pag.	168
GNARRA	ENRICO	Pag.	84
GOLIA	BRUNO	Pag.	173
GREGORIO	GIOVANNI	Pag.	89
LICCARDO	BIAGIO	Pag.	139
MAUREA	NICOLA	Pag.	166
MICELI	DOMENICO	Pag.	187
PALMIERI	VITTORIO	Pag.	51
PANZA	ANTONIO	Pag.	265
PIEMONTE	FRANCESCO	Pag.	175
ROSATO	GIUSEPPE	Pag.	75
ROTUNNO	RAFFAELE	Pag.	153
SANTOMAURO	MAURIZIO	Pag.	11
SANTORO	MICHELE	Pag.	54
SCARDOVI	ANNA BEATRICE	Pag.	237
SIBILIO	GEROLAMO	Pag.	27
SILVESTRI	OSVALDO	Pag.	197
SILVESTRI	PAOLO	Pag.	201
SIMONETTI	ELISABETTA	Pag.	227
TOZZI	QUINTO	Pag.	63
VIOLINI	ROBERTO	Pag.	291



# 1. ARITMOLOGIA

- L' AICD in prevenzione primaria: in quale patologia? **M. SANTOMAURO**
  - Fibrillazione atriale e scompenso cardiaco **A. BOCCANELLI**
- I NAO nella Fibrillazione Atriale : similitudini e differenze **G. SIBILIO**
  - Nursing ed Elettrosolmolazione **A. C. ELIA**

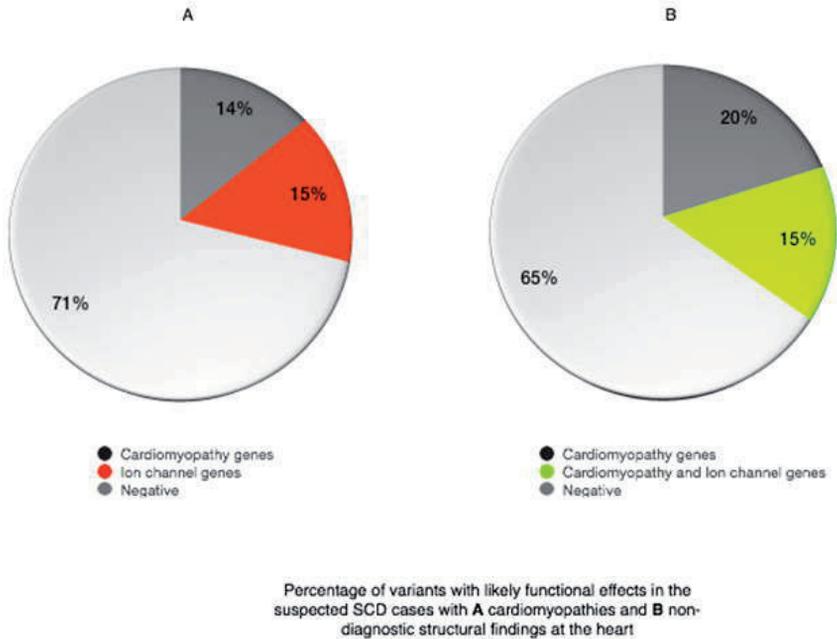


## L'AICD INPREVENZIONE PRIMARIA: IN QUALE PATOLOGIA?

**M.Santomauro, M. Mottola, G. Palma, G. Comentale, A. Mariniello, R. Tozzi,  
C. Riganti \*, G . Castellano, C. Liguori, V. de Amicis, G. Iannelli**  
*U.O.C. di Cardiochirurgia adulti e pediatrica,  
DAI Cardiologia, Cardiochirurgia ed Emergenze Cardiovascolari,  
\*Direzione Sanitaria  
Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli  
[santomau@unina.it](mailto:santomau@unina.it)*

Negli ultimi venti anni la mortalità per malattie cardiovascolari è diminuita per le misure preventive adottate per ridurre il burden della cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco. Nonostante questi risultati incoraggianti, le patologie cardiovascolari sono ancora responsabili di 17 milioni di decessi annuali nel mondo; approssimativamente il 25% di queste è dovuto alla morte cardiaca improvvisa (MCI). Il rischio di MCI è maggiore negli uomini che nelle donne; nei giovani individui l'incidenza stimata è del 0.46-0.7 eventi per 100.000 persone-anno. La MCI nei soggetti giovani è dovuta prevalentemente a canalopatie, cardiomiopatie, miocarditi e uso di sostanze illecite, invece le cause responsabili di MCI nei soggetti adulti, sono riconducibile per lo più alla cardiopatia ischemica e valvolare, ed allo scompenso cardiaco. Le linee guida 2015 della Società Europea di Cardiologia (ESC) sul trattamento delle aritmie ventricolari e la prevenzione della morte improvvisa forniscono le raccomandazioni cliniche più recenti basate sull'evoluzione delle conoscenze. Tuttavia è necessario considerare che ancora oggi la morte cardiaca improvvisa (SCD) è tra le cause più frequenti di morte improvvisa "non spiegata" SUD, Sudden Unexplained Death, in pazienti di età < 50 anni. Da studi pubblicati è emerso come con l'autopsia sia possibile riscontrare anomalie strutturali del cuore in circa 2/3 dei casi e come, nella metà di questi, la causa della morte sarebbe attribuibile ad una malattia cardiaca geneticamente trasmissibile. Tuttavia non è sempre possibile formulare una chiara diagnosi post-mortem per l'assenza di anomalie cardiache diagnostiche, macroscopiche e/o ultrastutturali, nonostante la corretta esecuzione dell'autopsia. Nel caso di negatività della stessa, è indicata la così detta "autopsia molecolare", intesa come analisi genetica post-mortem che, se positiva per geni legati a cardiopatie ereditarie, renderebbe necessario uno screening sui familiari di primo grado della vittima. L'analisi genetica eseguita con tecniche di sequenziamento del DNA, oltre ad essere una procedura complessa, ha delle problematiche sostanzialmente legate ai costi e ai tempi di esecuzione della procedura stessa. Il primo grande investimento è stato lo Human Genome Project costato circa 3 miliardi di dollari,

terminato nel 2003 e durato 13 anni. La sempre maggiore richiesta di tecnologie



**Figura 1**

low-cost e con tempi di esecuzione brevi, hanno portato allo sviluppo di metodiche di “Next Generation Sequencing” o tecniche di sequenziamento di nuova generazione. Queste nuove tecnologie sono caratterizzate dall’aver elevata velocità di analisi ed elevate quantità di dati che la strumentazione può fornire in un periodo di tempo; questo rende possibile l’analisi di migliaia di sequenze (Gigabasi) anche in maniera contemporanea (sequenziamento in parallelo), riducendo i tempi di esecuzione dell’esame ed i costi del stesso. L’ autopsia “molecolare” (eseguita con tecniche di sequenziamento di seconda generazione (NGS), è sicuramente ottimo e pertanto dovrebbe essere applicato in larga scala, soprattutto ai soggetti nei quali la causa della morte resta non spiegata. Dai dati di letteratura, tuttavia, emerge come il numero totale di autopsie sia in netta riduzione, essendo eseguita in meno del 10% di tutti i pazienti deceduti negli USA ed in meno dell’1% in Italia. Le cause di ciò possono essere molteplici; motivazioni legislative (in alcuni paesi è obbligatorio il consenso dei parenti), motivazioni di tipo socio-culturali (l’autopsia, nell’immaginario collettivo, è ancora una procedura non del tutto accettata, specie dai familiari delle vittime), motivazioni legate al timore da parte del clinico di potersi trovare coinvolto in dispute di carattere medico-legale per diagnosi errate o mancate e, in ultimo ma non meno importante, motivazioni di carattere economico. Il superamento di tutti questi ostacoli, aumenterebbe probabilmente il numero di autopsie, consentendo così importanti passi in avanti nella diagnosi delle morti

**Tabella 1.** Le principali novità delle linee guida ESC 2015.

Innovazione/modifica	Classe di raccomandazione/ livello di evidenza
Autopsia "molecolare" e screening genetico nei familiari di soggetto vittima di morte improvvisa	Classe I C Il riscontro diagnostico (autopsia completa e analisi del DNA), in particolare nel soggetto giovane, può consentire la diagnosi di malattie ereditarie che possono spiegare il 15-25% dei casi di morte improvvisa aritmica.
Criteri più larghi per diagnosi di QT lungo	Classe I C QTc $\geq$ 480 ms in ECG a-12 derivazioni o score di rischio $>$ 3 in soggetti asintomatici e senza storia familiare. QTc $\geq$ 460 ms se associato ad episodio sincopale inspiegato.
Riconrollo della FEVS a 6-12 settimane dopo IMA con disfunzione VS	Classe I C Follow-up strutturato per tutti i pazienti con IMA e disfunzione VS.
Introduzione di nuove tecnologie	Classe IIa C – Defibrillatore sottocutaneo in alternativa al transvenoso in assenza di indicazioni concomitanti al pacing o alla resincronizzazione. Classe IIb C – Defibrillatore indossabile in condizioni di prevedibile "transitorietà" dell'aumentato rischio aritmico.
Upgrade dell'ablazione in TV monomorfe	Classe I B - Trattamento della TV monomorfa incessante o in presenza di tempesta aritmica in miocardio cicatriziale. Classe IIa B - Considerare intervento ablativo già a seguito di un singolo episodio di TV sostenuta.

FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; IMA, infarto miocardico acuto; TV, tachicardia ventricolare; VS, ventricolare sinistra.

inspiegate, a beneficio soprattutto dei parenti di primo grado delle vittime. Se poi all'autopsia tradizionale si associano anche metodiche di "autopsie molecolari" veloci e relativamente poco costose (sequenziatori di terza generazione, Single-Molecule Sequencing,), questo beneficio sarebbe ovviamente ancora maggiore. Le nuove linee guida ESC del 2015 introducono una raccomandazione di classe I (livello di evidenza C) per l'esecuzione di un riscontro autoptico che risponda a specifici standard diagnostico-scientifici in tutti i soggetti vittima di morte improvvisa. Una novità è rappresentata dalla raccomandazione (in classe IIa) che l'esame autoptico debba comprendere la raccolta di campioni biologici per l'analisi del DNA. In particolare in relazione alla morte improvvisa giovanile, l'analisi del DNA costituisce la base imprescindibile per l'avvio dello screening familiare secondo specifici protocolli diagnostici. (Fig 1- Tab I)

### **Utilizzo dell'ICD in prevenzione primaria nella CAD**

Grazie all'evoluzione tecnologica dei materiali e alla miniaturizzazione della sua componentistica il defibrillatore impiantabile (AICD o ICD), nato come dispositivo salvavita solo per interrompere aritmie mortali, ha avuto una rapida e continua evoluzione nel tempo. La miniaturizzazione dei componenti, batterie e circuiti, ha permesso di ridurre il peso e le dimensioni dei dispositivi passando dai 281 gr del 1989 ai 37 cc dei giorni nostri. Questa riduzione di peso e dimensioni si è accompagnata ad un allungamento della vita della batteria (circa 10 anni) e le funzioni sono sempre più elaborate al fine di garantire un ottimale funzionamento del dispositivo. I miglioramenti apportati sono talmente importanti e sicuri che le indicazioni all'impianto dell'ICD nel tempo sono progressivamente aumentate fino ad essere consigliato anche in prevenzione primaria. L'impianto dell'ICD è comunemente usato per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa in pazienti che sopravvivono ad un arresto cardiaco (Classe IA) oppure che sono ad alto rischio di morte cardiaca improvvisa (Classe I A/B). Tuttavia nonostante le terapie elettriche erogate dal defibrillatore possano trattare efficacemente le aritmie ventricolari, non sono "curative" cioè non eliminano il substrato aritmico responsabile dell'insorgenza dell'aritmia. Inoltre il defibrillatore non è privo di complicanze, fra cui l'erogazione di shock inappropriati, particolarmente frequente nei bambini. Un recente studio su oltre 3000 pazienti portatori di ICD o CRT-D ha riportato una incidenza cumulativa di eventi avversi a 12 anni del 20% (IC 95% ) per gli shock inappropriati, del 6% (IC 95% ) per le infezioni correlate al dispositivo e del 17% (IC 95% ) per malfunzionamento dell'elettrocattetero. Tuttavia le linee guida ESC del 2015 riportano i significativi vantaggi anche in prevenzione primaria. Due grandi trial hanno fornito dati sull'utilizzo dell'ICD in prevenzione primaria della MCI in pazienti con CAD e HFrEF: il SCD-HeFT e il MADIT-II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II). Nel SCD-HeFT, l'uso dell'ICD è risultato associato ad una riduzione del rischio di morte del 23% (hazard ratio [HR] 0.77, IC 95% 0.62-0.96; p=0.007) e ad una riduzione assoluta della mortalità del 7% a 5 anni (da 29% a 22%). Nel braccio sottoposto ad impianto di ICD è stata documentata una riduzione degli eventi di morte improvvisa del 60% . Gli effetti sulla mortalità da ogni causa in base all'eziologia ischemica o non ischemica dello SC sono stati analoghi, mentre sono emerse delle differenze in rapporto alla classe NYHA, dove la terapia con ICD si è dimostrata estremamente efficace nei pazienti in classe II ma non ha determinato benefici in termini di mortalità nei pazienti in classe III. Nel MADIT-II, nei pazienti che hanno ricevuto un ICD è stata osservata una riduzione della mortalità da ogni causa del 31% (HR 0.69, IC 95% 0.51-0.93; p=0.016) e, ad una analisi successiva dello studio, gli effetti favorevoli della terapia con ICD sono risultati tempo-dipendenti, registrandosi un maggiore beneficio nei pazienti che erano andati incontro ad un primo infarto miocardico a distanza di più tempo dalla randomizzazione.

### **Utilizzo dell'ICD in prevenzione primaria nella Cardiomiopatie**

Così come esistono dati a supporto dell'utilizzo dell'ICD nei sopravvissuti ad infarto miocardico (quindi ad evento di natura ischemica), esistono anche evidenze che dimostrano una riduzione della mortalità per tutte le cause e della mortalità

aritmica in pazienti con HF<sub>r</sub>EF di origine non ischemica. Nello studio DEFINITE (Defibrillator in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation) è stato osservato un trend verso una riduzione della mortalità nel gruppo sottoposto a terapia con ICD (HR 0.65, IC 95% 0.40-1.06; p=0.08) accompagnato, invece, da una riduzione significativa della MCI (HR 0.20, IC 95% 0.06-0.71; p=0.006). Lo studio SCD-HeFT ha evidenziato un trend verso una riduzione della mortalità per tutte le cause (HR 0.73, IC 95% 0.50-1.07; p=0.06) nei pazienti senza pregresso infarto miocardico (e con SC ad eziologia non ischemica), mentre in quelli con cardiopatia di origine ischemica è stato documentato solo un trend verso una riduzione della mortalità da ogni causa (HR 0.79, IC 95% 0.60-1.04; p=0.05), lasciando intendere che verosimilmente il numero di pazienti inclusi nei due gruppi fosse troppo piccolo per raggiungere la significatività statistica. In maniera analoga, in una metanalisi condotta da Desai et al. che ha incluso 5 studi di prevenzione primaria per un numero complessivo di 1854 pazienti con SC di origine non ischemica, l'uso dell'ICD è risultato associato ad una riduzione della mortalità totale pari al 31% (HR 0.69, IC 95% 0.55-0.87; p=0.002). La terapia con ICD non è raccomandata nei pazienti con SC terminale (classe NYHA IV) e in quelli con un'aspettativa di vita <1 anno. Allo stato attuale non esistono Trial che abbiano dimostrato l'utilità dell'ICD in pazienti asintomatici (classe NYHA I) con disfunzione sistolica (FEVS ≤35-40%) o in pazienti con HF<sub>p</sub>EF (FEVS >40-45%), pertanto in queste categorie di pazienti la terapia con ICD in prevenzione primaria non è raccomandata. Non sono disponibili dati derivati da studi randomizzati a supporto dell'uso dell'ICD nei pazienti in classe NYHA IV, ma in linea generale è opinione condivisa che la terapia con ICD non è raccomandata nei pazienti con sintomatologia severa e refrattaria al trattamento farmacologico non candidabili a CRT, ad impianto di dispositivo di assistenza ventricolare o a trapianto cardiaco. Tuttavia, la situazione può essere diversa per i pazienti ambulatoriali in classe NYHA IV che sono in lista per trapianto cardiaco, in quanto spesso i tempi di attesa sono di almeno 1 anno e il rischio di morte improvvisa è elevato. Per quanto riguarda la terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore per la prevenzione primaria della morte improvvisa in pazienti in ritmo sinusale con scompenso cardiaco lievemente sintomatici (classe NYHA II) due studi controllati hanno randomizzato 3618 pazienti con SC lieve a terapia medica ottimizzata associata ad ICD o a CRT-D. Lo studio MADIT-CRT ha arruolato 1820 pazienti con sintomatologia lieve (classe NYHA I/II), FEVS ≤30% e una durata del QRS ≥130 ms. Nel primo report è stata documentata una riduzione del 34% dell'endpoint primario di morte per tutte le cause o eventi di SC (25.3 vs 17.2% per ICD vs CRT-D; HR 0.66, IC 95% 0.52-0.84; p=0.001); in una successiva analisi a lungo termine (follow-up medio di 7 anni), il trattamento con CRT-D è risultato associato ad una significativa riduzione della mortalità (HR 0.59, IC 95% 0.43-0.80; p<0.001) rispetto alla sola terapia con ICD, limitatamente tuttavia ai soli pazienti con BBS in condizioni basali, mentre non si osservava alcun beneficio in quelli senza BBS (p<0.001). Lo studio RAFT ha arruolato 1798 pazienti con SC lieve moderato (classe NYHA II/III), FEVS ≤30% e una durata del QRS ≥120 ms (o ≥200 ms se elettroindotto). Rispetto ai pazienti randomizzati a solo ICD, il gruppo CRT-D ha mostrato una riduzione del 25% del RR di mortalità da ogni

causa (HR 0.75, IC 95%0.62-0.91; p=0.003), deponendo quindi per l'uso sistematico della CRT nei pazienti con HF<sub>r</sub>EF lievemente sintomatici. Gli studi randomizzati (CAT [Cardiomyopathy Trial], AMIOVIRT [Amiodarone Versus Implantable Cardioverter-Defibrillator: Randomized Trial in Patients with Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy and Asymptomatic Non-Sustained Ventricular Tachycardia], DEFINITE e SCD-HeFT ) hanno valutato gli effetti della terapia con solo ICD nella prevenzione primaria della MCI. Un ulteriore studio (COMPANION) ha confrontato la terapia con CRT-D, CRT-P e amiodarone in pazienti con SC avanzato (classe NYHA III/IV) e una durata del QRS >120ms. Questi studi differivano per disegno: il CAT, l'AMIOVIRT e il DEFINITE hanno arruolato solo pazienti con CMD non ischemica, mentre il SCD-HeFT e il COMPANION hanno incluso pazienti con disfunzione VS ad eziologia ischemica e non ischemica. Solamente nel COMPANION l'impianto di ICD è risultato associato ad una riduzione significativa della morte improvvisa rispetto alla terapia medica ottimizzata. I pazienti sottoposti a CRT-D hanno mostrato tassi inferiori di mortalità per tutte le cause rispetto ai pazienti trattati con terapia farmacologica (HR 0.50, IC 95% 0.29-0.88; p=0.015), a fronte tuttavia di un rischio significativamente più elevato di eventi avversi totali moderato-severi (69 vs 61%; p=0.03). Un'analisi raggruppata dei 5 studi di prevenzione primaria (per un totale di 1854 pazienti con CMD non ischemica) ha evidenziato una riduzione significativa della mortalità per tutte le cause del 31% a favore della terapia con ICD vs terapia medica (RR 0.69, IC 95% 0.55-0.87;p=0.002) . Questo beneficio persisteva anche dopo l'esclusione dall'analisi del COMPANION (RR 0.74, IC 95% 0.58-0.96;p=0.02).

### **Utilizzo dell'ICD in prevenzione primaria nella Cardiomiopatia ipertrofica**

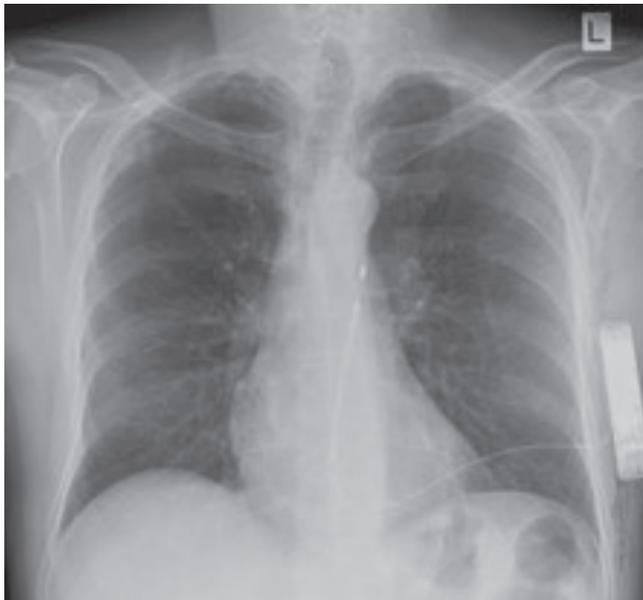
Nelle linee guida ESC si raccomanda di sottoporre i pazienti con CMI a valutazione clinica standardizzata che, deve comprendere anamnesi clinica e familiare, ECG ambulatoriale delle 48h, ecocardiografia transtoracica (o RMC in caso di scarsa qualità dell'imaging ecocardiografico) e test da sforzo limitato dai sintomi. Le raccomandazioni per la terapia con ICD sono basate sul rischio a 5 anni di MCI stimato mediante il modello HCM Risk-SCD, tenendo in considerazione anche l'età e le condizioni di salute generali del paziente.

### **Utilizzo dell'ICD in prevenzione primaria nella Cardiomiopatia aritmogena dei ventricoli**

Definire le raccomandazioni per la terapia con ICD in prevenzione primaria risulta problematico, stante la diversità degli studi che hanno valutato l'outcome nel contesto della CAVD, ma sulla base dei dati disponibili il consenso è che l'impianto di ICD deve essere preso in considerazione per i pazienti con sincope inspiegata, mentre in quelli senza sincope potrebbe costituire un'opzione terapeutica solo dopo accurata valutazione clinica che tenga conto dell'anamnesi familiare, della severità della disfunzione del ventricolo destro e sinistro, del rischio permanente di complicanze.

## **Utilizzo dell'ICD in prevenzione primaria nelle sindromi aritmiche primarie ereditarie**

Nella Sindrome del Q-T lungo la terapia con ICD a scopo profilattico può essere presa in considerazione, su base individuale, nei soggetti ad alto rischio come le donne con LQT2 e QTc >500 ms, i pazienti con QT>500 ms e segni di instabilità elettrica e i pazienti con profilo genetico ad alto rischio (portatori di due mutazioni, tra cui la sindrome di Jervell e Lange-Nielsen o la sindrome di Timothy). Nella sindrome del Q-T corto in considerazione della mancanza di fattori di rischio indipendenti per arresto cardiaco, inclusa la sincope, resta ancora da definire chiaramente quale sia la strategia ottimale di prevenzione primaria. Non sono disponibili dati che consentano di quantificare il rischio di eventi aritmici durante attività fisica agonistica in questa categoria di pazienti. L'impianto di ICD può essere preso in considerazione su base individuale nei pazienti affetti da SQTS con anamnesi familiare fortemente positiva per MCI e con evidenza di QTc breve in almeno alcuni dei soggetti, ma non esistono sufficienti dati per poter formulare delle raccomandazioni generali. Nella Sindrome di Brugada la terapia con ICD è il solo trattamento in grado di ridurre il rischio di MCI, pertanto l'impianto di questo dispositivo è raccomandato in tutti i pazienti con TV/FV documentata o che presentano un pattern ECG di tipo 1 spontaneo e storia di episodi sincopali. Nella Tachicardia ventricolare polimorfa catecolaminergica l'impianto di ICD deve essere preso in considerazione anche nei pazienti che non rispondono alla terapia con betabloccanti e flecainide. L'ICD deve essere programmato prevedendo l'erogazione degli shock ad intervalli prolungati, in quanto gli shock dolorosi possono aumentare il tono simpatico e innescare ulteriori episodi aritmici, portando a ripetuti e dannosi shock dell'ICD, fino anche alla morte.



**Figura 2**

## **Il defibrillatore sottocutaneo**

Le evidenze in tema di efficacia e sicurezza sono supportate da 9 studi clinici che includono 1200 pazienti, entra nelle linee guida -con una raccomandazione di classe IIa – come alternativa al defibrillatore transvenoso quando non vi siano indicazioni concomitanti al pacing o alla resincronizzazione, e con una raccomandazione di classe IIb in presenza di accesso venoso difficile, dopo un espianto settico o in previsione di una terapia a lungo termine nei soggetti giovani.(Fig 2) La terapia con ICD sottocutaneo sembrerebbe indicata nella prevenzione primaria della MCI, ma non sono disponibili ampi studi a lungo termine in questo contesto e resta da definire con esattezza la prestazione a lungo termine del dispositivo. In una recente metanalisi su 852 pazienti, non sono stati riportati casi di malfunzionamento dell'elettrocattetero, la sostituzione del dispositivo è stata eseguita solamente in 3 pazienti che hanno necessitato di stimolazione VD e il tasso di shock inappropriati è stato <5% nell'ultimo quartile di pazienti arruolati . Sono attualmente in corso studi prospettici di confronto per valutare l'efficacia e le complicanze correlate all'ICD sottocutaneo vs l'ICD convenzionale.

## **Il defibrillatore indossabile**

Le linee guida ESC pongono una indicazione di classe IIb per il WCD per il quale l'evidenza non si fonda ancora su trial randomizzati, ma su una serie di casi clinici e registri. Le raccomandazioni ora codificate riguardano una serie di condizioni caratterizzate da una prevedibile “transitorietà” dell'aumentato rischio aritmico, fra le quali il tempo di recupero della funzione ventricolare sinistra nel post-infarto precoce o in corso di miocardite, o il tempo di attesa del trapianto o dell'impianto transvenoso. Il WCD trova potenziale indicazione in tutti quei pazienti a rischio di tachiaritmie ventricolari maligne, nei quali l'impianto di ICD andrebbe per qualsiasi motivo posticipato. La grande maggioranza di questi pazienti rientra in una o più di queste categorie: 1) pazienti con indicazione a impianto o reimpianto di ICD, che hanno momentanee controindicazioni alla procedura (ad es. infezioni sistemiche, oppure indicazione a terapia antibiotica prolungata in seguito ad estrazione di elettrocatteteri infetti); 2) pazienti con severa riduzione degli indici di funzione sistolica globale da cause potenzialmente reversibili (cardiomiopatia di primo riscontro, pazienti post-SCA, post-rivascolarizzazione, ecc.); 3) pazienti ancora in fase di valutazione per ICD, ma con rischio aritmico elevato (arresto cardiocircolatorio di natura non chiara, storia di arresto cardiocircolatorio da cause reversibili, studio genetico in corso); 4) pazienti con severo scompenso cardiaco in attesa di trapianto cardiaco (con possibilità di trapianto a breve), o in valutazione per assistenza ventricolare sinistra; 5) disfunzione ventricolare sinistra transitoria, che quindi espongono il paziente ad un temporaneo aumento del rischio di MCI, come la miocardite acuta, la sindrome tako-tsubo, la cardiomiopatia post-partum, le alterazioni strutturali idiopatiche, le anomalie genetiche, la tossicità da farmaci nei



**Figura 3**

pazienti oncologici, le alterazioni ormonali, metaboliche e i disordini autoimmuni;6) sincope di incerta eziologia, ma con sospetta causa tachiaritmica, ad esempio nelle sospette canalopatie, nelle TV idiopatiche o in quelle catecolaminergiche. Nel 2013 è stata pubblicata un'ampia casistica retrospettiva americana su oltre 8000 pazienti portatori di WCD per disfunzione ventricolare sinistra precoce dopo SCA .Tale studio ha documentato il corretto intervento del WCD in 133 pazienti (1.6%). Fra i pazienti trattati, il 75% ha ricevuto il trattamento nel primo mese e il 96% entro i primi 3 mesi, il successo dello shock ai fini della sopravvivenza si è avuto nell'84% dei pazienti non rivascolarizzati e nel 95% di quelli rivascolarizzati; 34 morti (0.4%) sono state imputate a bradicardia o asistolia, mentre in 99 pazienti ci sono state scariche inappropriate, senza sequele significative. La sopravvivenza complessiva era del 96% a 3 mesi e del 93% a 12 mesi (nei pazienti trattati con shock appropriati rispettivamente del 73% e del 65%). (Fig 3)

### **Considerazioni particolari: aspetti psicologici e disattivazione dell'ICD**

Studi randomizzati hanno dimostrato che i pazienti sottoposti ad impianto di defibrillatore presentano una qualità di vita preservata o migliore rispetto ai soggetti di controllo anche se manifestano spesso ansia (8-63%) e depressione (5-41%) , in particolare se ricevono shock inappropriati e/o frequenti (es. più di 5 shock). Molte volte questi problemi non vengono riconosciuti o trattati nella pratica clinica. Oltre ad identificare immediatamente la causa dell'erogazione ripetuta degli shock, il trattamento dello stress psicologico rappresenta un'importante azione complementare . Il grado di disagio è variabile, ma alcuni pazienti possono soffrire di forme più gravi, come disturbi da stress post-traumatico, per effetto di una precedente terapia elettrica o di stress pre-impianto. Coloro che si dimostrano seriamente preoccupati nella fase pre-impianto sono maggiormente inclini a sviluppare problemi dopo l'intervento e, in questa categoria di pazienti, i sintomi depressivi possono rivelarsi estremamente nocivi . Pertanto,

una valutazione adeguata e il trattamento dello stress psicologico devono costituire parte integrante della gestione clinica. Tutti i pazienti portatori di ICD, in particolar modo quelli che manifestano condizioni di stress, necessitano di assistenza per imparare a convivere con il dispositivo allo scopo di migliorare l'outcome. L'impianto di ICD può condizionare diversi ambiti della vita quotidiana, compresa l'idoneità alla guida di autoveicoli o può compromettere definitivamente l'idoneità alla guida di mezzi commerciali, i rapporti sessuali, la qualità del sonno, l'apprensione per l'aspetto fisico (specie nelle donne più giovani) e la partecipazione a gare sportive (specie nei bambini e negli adolescenti). I malati terminali spesso sviluppano condizioni che predispongono all'insorgenza di aritmie (ipossia, dolore e squilibri elettrolitici) e il 20% dei pazienti portatori di ICD riceve shock nelle ultime settimane di vita. Discutere con il paziente ed i suoi familiari circa l'opportunità di disattivare l'ICD allo scopo di risparmiare stress e dolore inutili a chi è in fin di vita è un aspetto importante ma spesso trascurato. Occorre tenere in considerazione i desideri del paziente, acquisendo, per quanto riguarda la responsabilità medico-legale, al contempo il consenso e il rifiuto informato. Quando un paziente non è in grado di decidere autonomamente, devono essere interpellati i familiari o il tutore o, quando disponibile, deve essere rispettato il testamento biologico. La disattivazione dell'ICD può essere effettuata mediante il sistema di programmazione del dispositivo o, se non disponibile, mediante l'applicazione di un magnete direttamente sulla cute sovrastante il dispositivo impiantato. Può essere preferibile sospendere solamente la terapia antitachicardica e mantenere la stimolazione antibradicardica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Marcus FI, et al. (2010) Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia proposed modification of the task force criteria. *Eur Heart J* 31(7):806–814
2. Maron BJ, et al. (2003) Relationship of race to sudden cardiac death in competitive athletes with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 41(6):974–980.
3. Da Hertz CL, et al, (2015) Next-generation sequencing of 100 candidate genes in young victims of suspected sudden cardiac death with structural abnormalities of the heart, *Int J Legal Med* 9;1261-8
4. Richards S, et al. (2015) Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med : Off J Am Coll Med Genet* 17(5):405–423.
5. Allegue C, et al. (2011) Prevalence of HCM and long QT syndrome mutations in young sudden cardiac death-related cases. *Int J Legal Med* 125(4):565–572.
6. Zhang M, et al. (2012) PKP2 mutations in sudden death from arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy (ARVC) and sudden unexpected death with negative autopsy (SUDNA). *Circ J* 76(1):189–194.

7. Larsen MK, et al. (2012) Molecular autopsy in young sudden cardiac death victims with suspected cardiomyopathy. *Forensic Sci Int* 219(1–3):33–38.
8. Papadakis M, et al. (2013) Sudden cardiac death with autopsy findings of uncertain significance potential for erroneous interpretation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 6(3):588–596.
9. Skinner JR, et al. (2011) Prospective, population-based long QT molecular autopsy study of postmortem negative sudden death in 1 to 40 year olds. *Heart Rhythm* 8(3):412–419.
10. Basso C, et al (2010) Sudden cardiac death with normale heart: molecular autopsy. *Cardiovascular Pathology* 19; 321-325
11. D'Amati G, et al. (2009) Tre buoni motivi per richiedere sempre un'autopsia nei casi di morte improvvisa giovanile, *G Ital Cardiol* 10 (4): 209-215
12. Epstein AE, et al. (2013) Wearable cardioverter-defibrillator use in patients perceived to be at high risk early post-myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 62:2000-7.
13. Priori S G et al (2016) Linee guida ESC 2015 per il trattamento dei pazienti con aritmie ventricolari e la prevenzione della morte cardiaca improvvisa *G Ital Cardiol* 17(2):108-170
14. Gabrielli D et al (2015) Prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa mediante defibrillatore indossabile *G Ital Cardiol* 16(7-8):418-425
15. Gold M , Boersma L (2017) Understanding Outcomes With the EMBLEM™ S-ICD in Primary Prevention Patients With Low Ejection Fraction (UNTOUCHED) This study is currently recruiting participants

## IL COMPLESSO RAPPORTO TRA FIBRILLAZIONE ATRIALE E SCOMPENSO CARDIACO

**Alessandro Boccanelli**

*Roma*

Fibrillazione atriale (FA) e scompenso cardiaco (SC) sono legati frequentemente in un complesso rapporto reciproco di causa/effetto.

Lo scompenso cardiaco si può complicare con fibrillazione atriale nel 5,4% per anno (54% in 10 anni) e la comparsa di FA nei pazienti con scompenso cardiaco comporta un aumento di mortalità dell'1,6% negli uomini e del 2,7% nelle donne. A sua volta, la fibrillazione atriale si può complicare con scompenso cardiaco nel 3,3% per anno (33% in 10 anni) e la comparsa di scompenso cardiaco nei pazienti con FA comporta un aumento di mortalità del 2,7% negli uomini e del 3,1% nelle donne (1).

Nella coorte di 17.924 pazienti con FA arruolati nello studio ATRIA (2) lo SC veniva diagnosticato nel 29,2% dei casi (Tab.1)

**Tab.1 Prevalenza di SC nella coorte dello studio ATRIA (2)**

<b>Characteristic</b>	<b>ATRIA Cohort (n = 17 974)</b>
Age, mean (SD), y	71.2 (12.2)
≥80 y	25.4
Women	43.4
Race†	
White	84.7
Black	3.6
Hispanic or Latino	2.5
Other or multiple	9.1
Known valvular heart disease	4.9
Previous ischemic stroke	8.9
<b>Diagnosed heart failure</b>	<b>29.2</b>
Hypertension	49.3
Diabetes mellitus	17.1
Previous coronary heart disease	34.6
Angina	21.8
Myocardial infarction	9.4

A sua volta, la FA era presente, nei principali trial storici sulla terapia dello SC, in misura crescente in relazione alla classe funzionale NYHA dei pazienti arruolati, fino al 49,8% dei casi nello studio CONSENSUS (3) che arruolava pazienti in IV classe funzionale.

La presenza di FA, nei pazienti con SC, aumenta la mortalità per tutte le cause, sia nei pazienti con frazione di eiezione ridotta che in quelli con FE conservata, ma in misura maggiore in quelli con riduzione della FE (4).

Il rischio di comparsa di FA nel corso della vita, per gli uomini al disopra di 40 anni è pari al 26% e per le donne al 23%; al di là dei 55 anni questa probabilità diventa, rispettivamente, del 23,8% e del 22%. Questo vuol dire che la probabilità di andare incontro a FA, nella vita, è di circa 1:4 (5,6)

Si stima che nel 2050 la prevalenza della FA sarà raddoppiata, sia in assoluto che in relazione all'aumento dell'attesa di vita, e questo contribuirà notevolmente all'aumento dello SC nella popolazione.

La FA e lo SC condividono, non a caso, la prevalenza in relazione all'età e si può affermare che i fattori di rischio e le cause della FA coincidono ampiamente con quelli per SC. La FA è presente in forma permanente nel 4,8% della popolazione fra 70 e 79 anni e nell'8,8% in quella tra 80 e 89 anni (7). Secondo lo studio di Framingham (8) lo SC è presente nel 10% circa della popolazione tra 70 e 79 anni e nel 20% tra 80 e 89 anni. Secondo uno studio condotto dai medici di medicina generale in Gran Bretagna (9) la prevalenza della FA negli ultraottantacinquenni è del 13,8% .

**Tab. 2 Classificazione EHRA della FA in base ai sintomi**

<b>Classificazione EHRA</b>	<b>Definizione</b>
EHRA I	Nessun sintomo
EHRA II	Sintomi lievi; nessuna influenza sulle attività quotidiane
EHRA III	Sintomi severi; influenza sulle attività quotidiane
EHRA IV	Sintomi invalidanti; interruzione delle attività quotidiane

Se si riflette sulla classificazione sintomatologica della FA (Tab.2) si comprende come i sintomi dell'aritmia e quelli dello SC possano ampiamente coincidere, rendendo talvolta difficoltosa l'attribuzione alla FA piuttosto che allo SC e questo può essere molto importante ai fini delle scelte di trattamento.

La causa più frequente di FA parossistica è la forma idiopatica, che interessa generalmente individui di giovane età (< 60 anni) in assenza di patologia cardiopolmonare, ipertensione arteriosa e qualsiasi altra causa nota ed identificabile di FA. Questa forma più raramente si complica con SC rispetto alla FA secondaria, ovvero in presenza di cardiopatia o altre condizioni patologiche. Più frequentemente la FA secondaria tende a cronicizzarsi; le sue cause più frequenti sono le valvulopatie, la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa e le cardiomiopatie. Queste sono tutte condizioni che, di per sé, possono complicarsi con scompenso cardiaco, ma anche con FA, che aggrava il decorso dello SC. D'altro canto, in queste patologie, lo SC può manifestarsi nel corso della comparsa di FA.

I fattori di rischio per FA sono principalmente l'età avanzata e, tra le malattie cardiovascolari, l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, l'insulino-resistenza, l'infarto miocardico, lo SC, le valvulopatie e i pregressi interventi di cardiocirurgia. A questi si aggiungono l'abuso di alcool, la familiarità e il sesso femminile (10, 11). L'ipertensione arteriosa, l'infarto miocardico il diabete mellito, l'angina pectoris, le valvulopatie e l'ipertrofia ventricolare sinistra costituiscono i maggiori fattori di rischio per SC. I fattori di rischio per SC e FA, che coincidono ampiamente, sono largamente presenti nella popolazione al disopra dei 65 anni (12), per cui è lecito attendersi la comparsa nel tempo di FA e/o SC.

La riduzione della gittata cardiaca che si osserva nella FA può precipitare lo scompenso cardiaco, inducendo sintomi caratteristici, come edemi periferici, dispnea, edema polmonare, affaticabilità, dolore toracico, riduzione del picco di flusso diastolico.

Le conseguenze emodinamiche della FA sono legate alla riduzione della gittata sistolica, alla alterata chiusura delle valvole atrio-ventricolari, all'aumento delle dimensioni atriali, alla dilatazione ventricolare, all'attivazione del sistema neuroormonale e al rimodellamento elettrico. L'aumento della frequenza cardiaca comporta aumento della pressione di riempimento, aumento della pressione telesistolica, aumento del volume telediastolico, aumento della pressione arteriosa polmonare, aumento delle resistenze vascolari sistemiche e riduzione della riserva contrattile. Una prolungata esposizione alla tachicardia può comportare lo sviluppo di tachicardiomiopatia che, qualora non ci siano sostanziali anomalie strutturali del cuore, può essere reversibile con la cessazione della tachiaritmia. Il recupero di ritmo sinusale o una opportuna bradicardizzazione possono essere molto utili nel mantenimento di condizioni di compenso in caso di FA. La cardioversione e il recupero di ritmo sinusale comportano abitualmente un consistente miglioramento sintomatologico (cardiopalmo, astenia, dispnea, malessere generale) con importante aumento della tolleranza allo sforzo. La decisione sulla opportunità del recupero di ritmo sinusale in caso di FA passa attraverso una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, prendendo in considerazione la probabilità di recidive e la tollerabilità/tossicità dei farmaci antiaritmici. Il rischio di recidive è

basso in caso di FA < 1 mese, qualora ci sia una causa rimuovibile e non ci siano precedenti recidive precoci. E' da considerare al contrario elevato in caso di FA > 1-3 anni, se l'atrio sinistro è molto dilatato (> 55 mm) o ci siano precedenti recidive malgrado profilassi farmacologica. Le situazioni intermedie vanno attentamente valutate.

Le terapie per il controllo della frequenza hanno l'obiettivo di raggiungere una frequenza cardiaca a riposo compresa fra 60 e 80 battiti al minuto, utilizzando farmaci beta-bloccanti, calcio-antagonisti non diidropiridinici o digitale o farmaci in associazione. In caso di controllo inadeguato della frequenza cardiaca con persistenza di segni e sintomi di SC può essere presa in considerazione l'ablazione del nodo atrio-ventricolare con impianto di pacemaker.

Per quanto riguarda la procedura di ablazione della FA, questa può essere gravata da un'alta probabilità di recidive nelle fasce di età più avanzate. Il recente studio CASTLE-AF, comunque, presentato all'ultimo congresso della Società Europea di Cardiologia di Barcellona (ESC Congress 27 August 2017) dimostra che l'ablazione migliora l'esito dei pazienti con FA e ridotta funzione sistolica in termini di mortalità e riospedalizzazioni.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Wang T.J.; Larson M.G.; Levy D. :Temporal Relations of Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure and Their Joint Influence on Mortality The Framingham Heart Study Circulation. 2003;107:2920-2925
- 2) Go A.S.; Hylek E.M.; Phillips K.A.; et al : Prevalence of Diagnosed Atrial Fibrillation in Adults National Implications for Rhythm Management and Stroke Prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study JAMA. 2001;285(18):2370-2375.
- 3)The Consensus Trial Study Group: Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure N Engl J Med 1987; 316:1429-1435 June 4, 1987
- 4)Olsson LJ et al.:ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation J Am Coll Cardiol 2006; 47: 1997-2004
- 5)Lloyd-Jones DM et al.Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study Circulation (2004) 110: 1042-1046
- 6)Heeringa J et al.Prevalence, incidence and lifetime risk of atrial fibrillation: the Rotterdam study Eur Heart J (2006) 27: 949-953)
- 7)Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991 Aug;22(8):983-8

- 8) Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Oct;22(4 Suppl A):6A-13A
- 9) Collerton J. Health and disease in 85 year olds: baseline findings from the Newcastle 85+ cohort study *BMJ* 2009;339:b4904
- 10) Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A., et al Low Serum Thyrotropin Concentrations as a Risk Factor for Atrial Fibrillation in Older Persons *N Engl J Med* 1994; 331:1249-1252 November 10, 1994
- 11) Kannel WB & Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation *Med Clin North Am* 2008;92:17-40
- 12) Mureddu GF, Agabiti N., Rizzello V, et al Prevalence of preclinical and clinical heart failure in the elderly. A population-based study in the central Italy *Eur J Heart Fail*. 2012 Jul;14(7):718-29
- 13) Marrouche N.F. CASTLE-AF: Catheter Ablation vs. Conventional Therapy For Patients With AFib and LV Dysfunction ESC Congress 2017 August 27

## I NAO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: SIMILITUDINI E DIFFERENZE

**G.Sibilio\*, R. Ancona\*,L.Ioffredo\*,G. Tagliamonte \*,G. Napolitano §, M. Bocalatte \*, L.Cavuto\***

*\*U.O. Utic-Cardiologia con Emodinamica- P.O. S. Maria delle Grazie - Pozzuoli  
§ U.O. Utic-Cardiologia -P.O. S. Giuliano- GiuglianoASL Na2 Nord*

### **Introduzione**

Gli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NAO) hanno dimostrato, in studi clinici randomizzati e nel *real-world*, nel *setting* di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV), una efficacia almeno sovrapponibile agli antagonisti della vitamina K (AVK), nella prevenzione del rischio tromboembolico ed un migliore profilo di sicurezza, con una riduzione dei *sanguinamenti maggiori*. (1)

Le linee-guida internazionali raccomandano l'utilizzo di tutti i NAO (dabigatran, rivaroxaban, apixaban e edoxaban) nei pazienti con FANV, come farmaci di prima scelta.

Come conseguenza i clinici hanno al momento più opzioni farmacologiche e necessitano di più dati per selezionare la scelta terapeutica, al fine di "bilanciare" i rischi ed i benefici nel singolo paziente.

### **Prevenzione del tromboembolismo nella FANV: similitudini tra i vari NAO**

#### **Trials clinici**

Nei trials clinici randomizzati di confronto con il warfarin, nel trattamento della FANV, i NAO hanno dimostrato, come "*gruppo*" di farmaci:

- una riduzione relativa del 19% (RR 0.81, intervallo di confidenza del 95% 0.73-0.91;  $p < 0.0001$ ) dell'endpoint primario (ictus ed embolia sistemica);
- un'ulteriore riduzione del 10% del rischio combinato di morte per tutte le cause (0.90, intervallo di confidenza del 95% 0.85-0.95;  $P < 0.0003$ );
- una riduzione del 52% del rischio di emorragia cerebrale (RR 0.48, intervallo di confidenza del 95% 0.39-0.59;  $P < 0.0001$ );
- una riduzione cumulativa del 14% delle *emorragie maggiori* (RR 0.86, intervallo di confidenza del 95% 0.73-1.00;  $p = 0.06$ ), ai limiti della significatività statistica;
- un incremento complessivo del rischio di emorragie digestive, che è ai limiti della significatività statistica (RR 1.25, intervallo di confidenza del 95% 1.01-1.55;  $P = 0.04$ ). (2-3)

Non c'è stata una rilevante riduzione, relativa ai *sanguinamenti maggiori*, con i NAO quando il TTR dei pazienti trattati con warfarin è stato  $>66\%$  rispetto a quando il TTR è stato  $<66\%$  (RR 0.69, intervallo di confidenza del 95% 0.59 – 0.81 vs RR 0.93, intervallo di confidenza del 95% 0.76 – 1.13;  $p < 0.022$ ).

La definizione di *sanguinamento maggiore* è stata in genere quella proposta dalla Società Internazionale di Emostasi e Trombosi. (4)

Le caratteristiche dei sanguinamenti maggiori erano 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.

In ogni caso, l'efficacia e la sicurezza dei NAO sono state simili per tutti i pazienti, indipendentemente dalle ampie differenze delle caratteristiche di arruolamento che si possono riscontrare negli studi che sono stati analizzati.

Il beneficio complessivo dei NAO sull'*endpoint* primario era determinato principalmente da un decremento del 52% nell'incidenza di emorragie intracraniche e di ictus emorragico, risultando un *effetto di classe*.

I NAO agiscono in maniera diretta e selettiva su un fattore della cascata emocoagulativa e sono definiti anche come "*anticoagulanti orali diretti*".

Studi sperimentali su modelli animali hanno suggerito che la riduzione dei sanguinamenti cerebrali possa essere collegata al mancato effetto farmacologico dei NAO sulla via estrinseca della cascata emocoagulativa.

In particolare è stato enfatizzato che il TissueFactor(TF),*espresso* nella parete dell'arteriola del topo, utilizzato come animale da esperimento, è un recettore transmembrana per il Fattore VII/VIIa: l'esposizione del TF alla corrente plasmatica, in seguito a microlesioni endoteliali, può determinare una rapida attivazione della cascata emocoagulativa (attraverso l'attivazione del Fattore VII/VIIa) a livello cerebrale, come meccanismo protettivo riparativo. (5)

Gli antagonisti della vitamina K agendo su più fattori della coagulazione (nella fattispecie anche sulla via estrinseca, attraverso un'inibizione del FVII) avrebbero una minore *safety* rispetto ai NAO, in termini di sanguinamenti cerebrali, in quanto non consentirebbero l'attivazione della "cascata" emostatica.

Questa peculiarità di classe contribuisce molto alla *safety*, dimostrata nei *trials* clinici e confermata nei dati del *real-world*.

A questo punto è lecito domandarsi se i risultati dei 4 trials randomizzati di fase III e considerati globalmente in una nota meta-analisi, siano egualmente applicabili tra i vari NAO nelle differenti tipologie di pazienti con FANV che si presentano nella realtà clinica quotidiana. (3) Di converso sorge spontanea la domanda se ci siano specifici NAO da preferire ad altri, in caso di pazienti con diverse comorbidità e differente rischio trombo-embolico ed emorragico.

## Prevenzione del tromboembolismo nella FANV: differenze tra i vari NAO

### Trials clinici

In assenza di studi clinici randomizzati, che confrontino *head- to- head* i vari NAO, potrebbe non essere corretto esprimere giudizi comparativi tra i differenti farmaci. L'utilizzo di sofisticate metodologie statistiche (*propensity matching score*), nell'analisi dei dati del *real-world* (i cosiddetti *claims data*), al fine del confronto indiretto tra le varie molecole, pur "omogeneizzando" le popolazioni esaminate, presenta vari *bias* (selezione e numerosità del campione esaminato, errata codifica dei DRG, mancanza di dati clinici, non conoscenza delle associazioni farmacologiche, in specie degli antiplatestrinici) e rappresenta, al momento una buona fotografia dell'utilizzo dei NAO, senza poter discriminare con certezza, a nostro giudizio, tra le varie possibilità terapeutiche.

Infatti e' bene rimarcare che i confronti tra i differenti NAO presuppongono un'identità tra i vari *trials* clinici.

Le valutazioni comparative, pur rappresentando un esercizio concettuale interessante, possono essere pericolose, in quanto i vari studi registrativi sono eterogenei per quanto concerne:

- le metodologie ed i protocolli;
- le definizioni utilizzate per i vari endpoint primari;
- i profili di rischio della popolazione inclusa;
- la prevalenza delle comorbidità.

Occorre sottolineare, ad esempio, che nello studio ROCKET-AF sono stati randomizzati pazienti con un profilo di rischio cardio-embolico più elevato, con punteggio CHADS2 medio di 3.5, a differenza degli studi RELY ed ARISTOTLE in cui erano presenti pazienti con un CHADS medio di 2.1 e dello studio ENGAGE-AF in cui erano arruolati pazienti con un rischio intermedio (CHADS di 2.8). (6-9) I risultati dell'outcome principale (ictus ed embolia sistemica) dei 4 trials di fase III, "scomposti" per i differenti NAO, hanno evidenziato delle differenze:

- lo stroke ischemico veniva ridotto in maniera significativa solo dal dabigatran 150 mg (risk ratio 0.77);
- l'embolia sistemica veniva ridotta dal rivaroxaban (risk ratio 0.23).

In una valutazione della *safety* dei NAO, nei confronti con il warfarin, si è palesato un eccesso di sanguinamenti gastrointestinali con dabigatran 150 mg, con rivaroxaban ed edoxaban 60 mg, laddove tale complicanza non ha mostrato differenze significative con dabigatran 110 mg e apixaban. L'edoxaban nello studio Engage-AF, nel "braccio" randomizzato al dosaggio di 30/15 mg, evidenziava una maggiore *safety*, rispetto al warfarin, per tale endpoint, determinando tuttavia un'eccesso di ictus ischemico. Per tale motivo tale posologia non è stata approvata dalle Autorità Regolatorie Internazionali e Nazionali (FDA, EMA ed AIFA), ai fini dell'inserimento in commercio.

L'insufficienza renale cronica, soprattutto se associata ad un'età > 75 anni può determinare maggiori variabilità della concentrazione plasmatica dei differenti NAO, in virtù della differente escrezione renale (dabigatran 80%; edoxaban 50%; rivaroxaban 33%; apixaban 27%). Ciò si può tradurre in una *safety* proporzionalmente maggiore, riscontrata nei trials clinici, per i NAO inibitori del Fattore Xa, soprattutto per l'apixaban.

La funzione renale del paziente con FANV, congiuntamente al rischio emorragico di una procedura chirurgica differenzia i NAO inibitori del Fattore Xa dal dabigatran. (10)

Le tempistiche degli interventi chirurgici programmati prevedono la sospensione di 24 ore degli inibitori del Fattore Xa, da estendere alle 48 ore in caso di funzionalità renale ridotta (clearance del 30-50 ml/min), prima della procedura. (10)

Nel caso del dabigatran sono consigliati tempi di sospensione più lunghi (48 ore fino a 96 ore), in rapporto ai parametri di funzionalità renale ed alla tipologia dell'intervento chirurgico.(10)

In caso di necessità di dialisi, è opportuno considerare delle differenze specifiche tra i NAO. Il dabigatran è “legato” infatti 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.

La tripla terapia, cioè doppia terapia antiplastrinica (ASA+ clopidogrel) + NAO è stata utilizzata nell'ambito dei suddetti *trials* solo nello studio Rely di confronto tra dabigatran e warfarin.

Un recente studio, quali il PIONEER-AF ha confermato la *safety* del rivaroxaban in un contesto di pazienti con FANV abbisognevoli, in una fase successiva, di DAPT per eventi coronarici acuti (stimabili nella realtà clinica in circa il 30%), proponendo tra l'altro la possibilità *ab initio* di una doppia terapia con NAO (rivaroxaban 15 mg) + un farmaco antiplastrinico (preferibilmente clopidogrel). (11)

Il recentissimo *trial* RE-DUAL presentato al Congresso ESC 2017 ha ribadito, in tale setting di pazienti, la sicurezza in termini di sanguinamenti e di efficacia del dabigatran nelle posologie di 150mg e 110 mg bis in die, in associazione ad un antiplastrinico, rispetto alla tripla terapia con warfarin + DAPT.(12) Di rilievo che in tale *trial* è stato utilizzato come anti-aggregante plastrinico, oltre al clopidogrel, anche il ticagrelor in una percentuale più elevata di pazienti.

In tali sottogruppi di pazienti (con FANV + stenting coronarico) sono in corso analoghi trials con Apixaban (Augustus) e con Edoxaban (ENTRUST-AF PCI).

In attesa dei risultati degli studi dei NAO nei pazienti oncologici, non è meno importante, nel management clinico quotidiano, considerare, al momento, le differenze nel metabolismo epatico dei differenti NAO (rivaroxaban, apixaban ed edoxaban sono metabolizzati dai citocromi a differenza di dabigatran), che potrebbero influenzare endpoint di efficacia di alcuni farmaci chemioterapici.

### **Similitudini e differenze dei NAO: considerazioni farmacologiche e cliniche**

Le più recenti linee-guida internazionali considerano i NAO come farmaci di prima scelta, con una Classe di indicazione Ia, senza privilegiare un farmaco rispetto ad un altro, nel setting di pazienti con FANV. (13-14)

Anche riguardo alla tripla terapia (NAO+ DAPT), in un contesto di FANV in presenzadi sindrome coronarica acuta, le suddette linee-guida omologano l'utilizzo di tutti i NAO (a dosaggio basso), in maniera indistinta, a quello del warfarin (Classe di indicazione IIa), per un periodo di 1-6 mesi, a seconda del profilo di rischio emorragico del singolo paziente. (13)

Allora i NAO sono tutti eguali? Oppure si rassomigliano tutti? Nel trattamento dei pazienti con FANV li dobbiamo considerare qualiuna classe omogenea, cui attingere, *casualmente*, nella pratica clinica giornaliera?

I NAO, presentano, a nostro parere, delle differenze.

Il meccanismo d'azione è diverso:

- ildabigatran è un inibitore della trombina
- ilrivaroxaban, l'apixaban e l'edoxaban sono inibitori del fattoreX attivato

Le principali caratteristiche farmacocinetiche evidenziano differenze sostanziali in rapporto a:

- biodisponibilità
- effetto del cibo
- volume di distribuzione
- legame proteico
- metabolismo epatico (CYP)
- eliminazione renale
- eliminazione con emodialisi
- frequenza di somministrazione(15)

Un elemento importante è altresì l'aderenza e la persistenza terapeutica, in quanto ovviamente tali parametri hanno un inevitabile impatto prognostico.

Un'altra peculiarità, che al momento differenzia i vari NAO, è la disponibilità di un *antidoto* (meglio definito come *reversal o inattivatore specifico*).

E' tuttavia doveroso sottolineare che la emivita dei NAO con un rapido *onset* ed *offset* dell'azione farmacologica (nei confronti con il warfarin) è un elemento che limita molto la necessità della presenza di un *antidoto*. 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 mono-somministrazione). (10,14)

Tale intervallo temporale potrebbe essere più ampio in presenza di insufficienza renale.

E' importante pertanto distinguere 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).

Non è superfluo sottolineare che, in un contesto *di medicina difensiva*, la mancanza di un *antidoto* ha sicuramente rappresentato una delle ostative psicologiche, soprattutto nella fase iniziale all'implementazione dei NAO nella pratica clinica.

Al momento attuale l'unico presente in commercio è l'idarucizumab, *reversal* dell'attività farmacologica del dabigatran, approvato dopo lo studio REVERSE-AD, da FDA e EMA nel 2015. (16)

La attuale disponibilità di un *antidoto*, in caso di sanguinamenti gravi pericolosi per la vita e /o in caso di necessità di interventi chirurgici in urgenza-emergenza, ha sicuramente ampliato le possibilità prescrittive, in un setting di pazienti ad elevato rischio emorragico. Altri agenti *reversal* degli altri NAO, in via di sviluppo, ma non presenti attualmente in commercio, sono l'andexanet alfa (un ricombinante umano modificato del fattore Xa) ed 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). (10)

Nei pazienti "*fragili*" che riteniamo a rischio di bassa aderenza o inadeguata persistenza terapeutica, a cause di molte comorbidità, con la necessità di ripetute somministrazioni giornaliere di farmaci, i NAO attualmente in commercio mostrano delle differenze: in tali casi è da considerare la possibilità di preferire un farmaco, assunto in monodose giornaliera.

Recentemente un Documento di Esperti ha proposto dei criteri guida nella pratica clinica. Tale Documento ha il pregio di rimarcare i migliori risultati di *efficacy* e di *safety* dei vari NAO, al fine di effettuare una *tailored therapy*. (17)

Tuttavia va comunque sottolineato che tali raccomandazioni risultano delle valutazioni ("inferenze" dei vari *subset* di pazienti esaminati nei *trials* randomizzati di fase III), non supportate da studi clinici randomizzati.

## **Conclusioni**

I NAO complessivamente risultano molto efficaci come *classe di farmaci* ed hanno modificato il paradigma del trattamento farmacologico della FANV in termini di trombo-profilassi, in paragone 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.

Le più recenti linee-guida internazionali considerano i NAO come farmaci di prima scelta, nella profilassi trombo-embolica dei pazienti con FANV, senza privilegiare una molecola specifica, in assenza di studi di confronto *head-to-head*.

Le *app* funzionanti per *smartphone* e *tablet*, introdotte in commercio, di facile e rapida consultazione, considerano i NAO in commercio tutti simili e possono aiutare soltanto nella scelta del giusto dosaggio, senza discriminare tra i vari farmaci in commercio.

Tuttavia la scelta tra i differenti NAO non può essere ricondotta ad un meccanismo decisionale casuale.

Pur riconoscendo delle similitudini, che, al momento, li rendono farmaci omogenei nel trattamento della FANV, risulta importante rimarcare alcune differenze tra i vari NAO, in termini di caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche.

E' importante, a nostro giudizio, tenere conto dei risultati degli studi registrativi, al fine di individuare, in quali categorie di pazienti, i vari NAO hanno dimostrato i migliori risultati di efficacia e di *safety*, nel confronto con il warfarin.

Le proprietà farmacologiche (in termini di farmacocinetica e farmacodinamica), congiuntamente alla valutazione del profilo di rischio ischemico ed emorragico del paziente ed alla presenza di un *inattivatore specifico*, sono peculiarità che

differenziano le varie molecole e possono essere importanti ai fini del *decision-making* terapeutico.

Elementi non meno importanti nella scelta terapeutica possono essere rappresentati dalla fragilità, dalle comorbidità, dalle condizioni socio-economiche e dalle preferenze espresse dai pazienti.

## 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, Tzolakis 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. 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
4. 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.
5. Mackman, et al. N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth Analg*. 2009 May;108(5):1447-52. doi: 10.1213/ane.0b013e31819bceb1. Review.
6. 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)
7. 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.
8. 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.
9. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104
10. 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.

11. Gibson CM, Mehran R, Bode C, Halperin J, Verheugt FW, Wildgoose P, Birmingham M, Ianus J, Burton P, van Eickels M, Korjian S, Daaboul Y, Lip GY, Cohen M, Husted S, Peterson ED, Fox KA. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2016 Dec 22;375(25):2423-2434. doi:10.1056/NEJMoa1611594. Epub 2016 Nov 14.
12. Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Stephen G. Ellis, M.D., Takeshi Kimura, M.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Bela Merkely, M.D., Uwe Zeymer, M.D., Savion Gropper, M.D., Ph.D., Matias Nordaby, M.D., Eva Kleiner, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Jenny Manassie, B.Med.Sc., James L. Januzzi, M.D., Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators\* Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J med* 2017 August 27 DOI: 10.1056/NEJMoa1708454 [Epub ahead of print]
13. 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
14. 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
15. Ferri N., Corsini A. Nuovi anticoagulanti orali: considerazioni di farmacologia clinica. *G. Ital Cardiol* 2015; 16 (Suppl 1): 3S-16S
16. Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. *N Engl J Med.* 2015 Aug 6;373(6):511-20.
17. Diener HC, Aisenberg J, Ansell J, Atar D, Breithardt G, Eikelboom J, Ezekowitz MD, Granger CB, Halperin JL, Hohnloser SH, Hylek EM, Kirchhof P, Lane DA, Verheugt FW, Velthuis R, Lip GY. Choosing a particular oral anticoagulant and dose for stroke prevention in individual patients with non-valvular atrial fibrillation: part 2. *Eur Heart J.* 2016 Feb 4. pii: ehw069. [Epub ahead of print] Review

## NURSING ED ELETTROSTIMOLAZIONE

**Antonio Carmine Elia, Aniello Tancredi, Alessandro Laurito, Lucio Carotenuto,  
Gianfranco Lerro, Gianluca Di Sevo, Adriano Cirillo, Giuseppina Guzzo,  
Anna Citera, Giovanni Gregorio**  
*U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania ASL Salerno*

In genere nell'ambito di una U.O. di CARDIOLOGIA vengono gestiti distintamente i pazienti con problematiche aritmologiche in ambulatorio, in Day Hospital, in reparto e presso il laboratorio di cardiologia interventistica (elettrofisiologia).

- Ambulatorio: per le aritmie, per il controllo dei pazienti portatori di pacemaker e/o defibrillatori e per il follow-up dei pazienti che hanno eseguito procedure di aritmologia interventistica;
- Day Hospital : coloro che accedono al D.H. sono sia pazienti che eseguono un iter diagnostico per problematiche aritmologiche (soggetti con anamnesi di cardiopalmo o di sincope, che hanno eseguito procedure complesse di aritmologia e sono a rischio elevato di recidiva etc.) o terapeutico (cardioversione elettrica etc);
- Ricovero in Reparto : accedono al Reparto i pazienti con aritmie complesse che necessitano di definizione diagnostica, o interventi terapeutici farmacologici ovvero di aritmologia interventistica.

### ***La gestione del paziente nel laboratorio di aritmologia interventistica***

Generalmente le attività di aritmologia si svolgono in un laboratorio nel quale presta servizio personale appositamente dedicato.

Le attività di interventistiche consistono in:

- studi elettrofisiologici endocavitari
- procedure di ablazione transcatetere
- impianti di Pace Maker
- impianti di ICD

Il laboratorio di elettrofisiologia ed elettrostimolazione è una struttura sicuramente complessa, che esegue procedure sia **diagnostiche** che **interventistiche**, in condizioni sia di elezione sia di tipo emergenza-urgenza.

All' Infermiere che presta la propria opera in tale realtà sono richieste capacità professionali multiple:

- Capacità di eseguire correttamente le manovre di rianimazione cardio-polmonare di base;
- Flessibilità operativa: passare rapidamente dal semplice supporto fisico al paziente alla gestione di apparecchiature anche complesse;
- Conoscenza dei tempi e delle modalità delle diverse procedure eseguite dal personale medico e delle tecnologie utilizzate;
- Capacità di utilizzare le apparecchiature informatiche e i loro programmi specifici;

- Propensione e dedizione all'aggiornamento professionale, indispensabile per fronteggiare il progredire delle conoscenze;
- Disponibilità a collaborare con le altre figure professionali dell'equipe (medico, tecnico perfusionista, ecc.) e consentire che ciascuno dei suoi membri sia in grado, se necessario, di attivare il laboratorio e di collaborare all'esecuzione di una procedura 24 ore su 24.

***Il ruolo dell'infermiere nell'attuale laboratorio di aritmologia e cardiologia invasiva può essere schematizzato nei seguenti 3 punti qualificanti:***

- *Ruolo infermieristico in senso stretto*
- *Ruolo più squisitamente tecnico*
- *Ruolo che di "gestione"*

***Ruolo infermieristico in senso stretto:***

L'infermiere si occupa della preparazione alla procedura, in termini di vera e propria cura materiale del paziente prima, durante e dopo l'esame. Perciò egli dovrà occuparsi della tricotomia, provvedere all'incannulamento di una vena periferica, alla disinfezione dei siti di accesso vascolare, alla preparazione del campo operatorio, e all'esecuzione di terapie estemporanee se richieste dal medico.

L'infermiere si assicura che il paziente sia digiuno e che non abbia protesi mobili.

Se vengono riferite allergie - presunte o accertate - ci si accerta della avvenuta desensibilizzazione con cortisone ed antiistaminico nei tre giorni precedenti l'esame.

L'infermiere provvede all'informazione dettagliata al paziente delle diverse fasi dell'esame e delle eventuali sensazioni spiacevoli che potrebbe avvertire.

L'infermiere non trascura, inoltre, l'assistenza emotiva alla persona, che va rassicurata e confortata per migliorare l'intervento.

La figura infermieristica, all'interno del laboratorio di elettrofisiologia, è deputata anche al controllo dell'adeguato funzionamento delle apparecchiature sanitarie (qualità delle tracce elettrocardiografiche e pressorie) e all'istituzione di un diario infermieristico relativo all'esame eseguito, da cui attingere informazioni utili da parte del personale infermieristico del reparto di degenza, che dovrà assumere l'assistenza del paziente dopo la procedura.

***Ruolo più squisitamente tecnico:***

L'infermiere deve essere in grado di:

- controllare il funzionamento delle apparecchiature sanitarie in uso e provvedere alla loro manutenzione ordinaria;
- riconoscere e segnalare l'eventuale malfunzionamento degli strumenti;
- essere in grado di attivare le procedure amministrative necessarie per gli interventi tecnici di riparazione o di manutenzione programmata e straordinaria.

***Compiti gestionali:***

Per compiti "gestionali" dell'infermiere nell'ambito del laboratorio di aritmologia si intendono:

- Il controllo delle scorte dei farmaci e dei materiali di consumo (carta per elettrocardiografo, mezzo di contrasto);

- la sorveglianza sulle attività di pulizia e di disinfezione/sterilizzazione degli ambienti operatori e di supporto;
- l'annotazione sui vari registri dei dati anagrafici dei pazienti e del tipo di procedura eseguita.

Una citazione a parte merita l'approvvigionamento dei presidi sanitari medico-chirurgici: è assolutamente indispensabile poter disporre di un'ampia gamma di materiali di idonea foggia e dimensioni (basti pensare alla notevole varietà di cateteri per studio elettrofisiologico e ablazione) adatti alla richiesta dalle moderne procedure diagnostiche e interventistiche.

Assume quindi grande rilevanza strategica il corretto ed efficace rifornimento dei materiali in via di esaurimento e quindi della figura professionale che ha il compito di provvedere ad esso.

Dal punto di vista pratico è opportuno che di un servizio di aritmologia interventistica e di elettrostimolazione debbano far parte almeno due infermieri: uno sterile al campo operatorio, che coadiuvi l'operatore medico, porgendogli i cateteri e tutto l'altro strumentario necessario, e un secondo, circolante, che fornisca il materiale richiesto, provveda alla somministrazione di farmaci e collabori alle eventuali manovre mediche di emergenza.

Da quanto esposto appare chiaro che considerando la complessità attualmente raggiunta dai laboratori di cardiologia interventistica vi è assoluta necessità che in essa operi una figura infermieristica capace di affrontare compiti e situazioni complesse che travalichi la semplice e comunque inderogabile assistenza materiale al paziente e che eserciti la propria attività lavorativa evolvendosi verso mansioni più complesse di assistenza sanitaria nella sua accezione più ampia

L'infermiere di oggi è un professionista che incrementa sempre più le proprie competenze e conoscenze nell'ambito assistenziale aritmologico e cardiologico, per giungere ad un futuro di piena e consapevole autonomia in un panorama sanitario che sta cambiando e che impone grandi mutamenti avendo come obiettivo un incremento della qualità dell'assistenza erogata ai pazienti.



## **2. IPERTENSIONE POLMONARE - SCOMPENSO CARDIACO**

- Iperensione Arteriosa Polmonare: dalle linee guida alla pratica clinica **I. ENEA**
- Scompenso cardiaco e innovazioni terapeutiche: quando e perché utilizzare Sacubitril/Valsartan **D. GABRIELLI**
- La problematica ricerca di un percorso appropriato nello scompenso cardiaco  
**V. PALMIERI**
  - Terapia di Resincronizzazione e performance cardiaca **M. SANTORO**
  - Terapia di Resincronizzazione e modalità di stimolazione **V. DUCCESCHI**



## **IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE: DALLE LINEE GUIDA ALLA PRATICA CLINICA**

**Iolanda Enea,**

*U. O. C. Medicina d'Urgenza A. O. R. N. S. Anna e S. Sebastiano, Caserta.*

L'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) è una condizione clinica caratterizzata da modifiche strutturali dei vasi polmonari, da incremento delle resistenze vascolari polmonari, che, se non diagnosticata e trattata, conduce a scompenso cardiaco destro e morte a medio termine (1). La IAP è una malattia rara: si calcola che la prevalenza sia di 15-50 casi per milione di abitanti in Europa e che l'incidenza vari tra 1.1 e 7.6 casi per milione di abitanti/anno (2,3).

Come tutte le malattie rare pone dei problemi: scarsa conoscenza capillare della patologia sul territorio, disomogenea disponibilità tecnologica in rapporto alle diverse aree geografiche, potenziale disuguaglianza tra i cittadini in termini di accesso ai servizi, alle cure, ai farmaci sul territorio nazionale con possibili ricadute sulla sopravvivenza (4).

Il tipo di patologia richiede adeguate competenze scientifiche, elevato grado di professionalità e di organizzazione; d'altro canto, le linee guida europee (5), stabiliscono quali debbano essere le caratteristiche di un centro di riferimento: 1) presenza di un team multidisciplinare; 2) collegamento con altri servizi, per esempio centri di cardiocirurgia e/o di trapianti; 3) almeno 50 pazienti con IAP o ipertensione polmonare tromboembolica cronica, due nuove diagnosi al mese; 4) esecuzione di almeno 20 procedure di cateterismo destro con test di vasoreattività per la diagnosi di IAP; 5) partecipazione a studi clinici di fase II-III; 6) impegno nella costituzione di network di centri "minori" a livello nazionale.

E' noto che, mentre in altri paesi europei (2,3) e negli USA (6) esistono dei network definiti, altrettanto non può dirsi in Italia dove, al di là di alcuni, pochi, centri di eccellenza, esiste un interesse a "macchia di leopardo" per la patologia.

In effetti stante la rarità della patologia, è giusto che esistano solo pochi centri specialistici, ma che esista un'organizzazione capillare sul territorio tale da garantire l'accesso alle cure.

L'Area Malattia del Circolo Polmonare ANMCO si è impegnata negli anni a valutare quale fosse la situazione in Italia prima con una indagine conoscitiva, l'INCIPIT1 (7) sulla incidenza del problema Ipertensione Polmonare in Italia, poi con la indagine INCIPIT2 (8) si è scesi nel dettaglio per valutare quale fosse la organizzazione di gruppi di lavoro dedicati alla ipertensione polmonare e, quindi, la loro aderenza al work up stabilito dall'allora riferimento delle linee guida ESC 2009 (9). L'indagine, estremamente significativa mostrava la presenza di un interesse diffuso verso la patologia e confermava una organizzazione estremamente variegata sul territorio nazionale.

Il passaggio dalle linee guida alla pratica clinica richiede il pensare alla possibilità di implementare le stesse attraverso la elaborazione di un PDT che possa essere calato poi nelle singole realtà ospedaliere a livello nazionale, questo l'impegno per il prossimo futuro dell'area malattie del circolo polmonare.

Tenendo presente questo impegno nella elaborazione di un PDT cercheremo di

valutare quali le principali novità delle linee guida ESC 2014 e quali i possibili comportamenti dei cardiologiche operano nelle più diverse realtà italiane nella pratica clinica quotidiana.

Sebbene le ultime linee guida ESC/ ERS siano ormai datate (2014) e siamo ormai in attesa del sesto simposio mondiale sulla Ipertensione Polmonare del 2018, mi piace sottolineare alcuni punti messi in evidenza: 1) La definizione di ipertensione polmonare rimane immodificata come incremento della pressione arteriosa polmonare media (PAPm) stimata al cateterismo destro  $\geq 25$  mmHg a riposo, rimanendo non chiaro il significato da attribuire a una PAPm tra 21 e 24 mmHg; 2) viene introdotta la misurazione del Gradiente Diastolico Polmonare (DPG), dalla combinazione con le resistenze polmonari (RVP) e la portata cardiaca per distinguere, 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. Così 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; 3) La classificazione rimane immodificata nella struttura rispetto quella di Dana Point 2008, Si è ampliato in maniera consistente il gruppo della Malattia Venocclusiva Polmonare; 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 4 è stato rinominato con il termine di ipertensione polmonare cronica tromboembolica e altre forme di ostruzione arteriosapolmonare; 4) viene sottolineata l'importanza del cateterismo destro e del test di vasoreattività per la diagnosi di certezza, 5) viene sottolineata l'importanza della definizione del rischio, della stratificazione prognostica ai fini della scelta terapeutica; 6) viene introdotto un innovativo approccio terapeutico, che si ribadisce esclusivo dei pazienti in classe I o IV senza indicazione alla terapia chirurgica, con l'utilizzo nei pazienti a rischio intermedio basso che non rispondono al test di vasoreattività la possibilità 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 ev; 7) si sottolinea l'importanza della rivalutazione del paziente ogni 3-6 mesi per valutare il raggiungimento del goal terapeutico fissato nel "basso rischio"; 8) si sottolinea di evitare la gravidanza nei pazienti con diagnosi di certezza; 9) si sottolinea l'importanza del lavoro in team; 10) si sottolinea l'importanza della terapia chirurgica nella CTEPH.

Nel passaggio dalle linee guida alla pratica clinica il principale impegno del cardiologo clinico deve essere quello di escludere tutte le forme più comuni della condizione fisiopatologica IP e di indirizzare correttamente il paziente con sospetto di IAP al centro di eccellenza.

Tali obiettivi possono essere raggiunti attraverso 1) la definizione del rischio di malattia; 2) la definizione della probabilità pre-test di malattia; 3) la valutazione dei tests di imaging a disposizione nella struttura in cui si opera con i relativi target; 4) la definizione della corretta terapia per le forme di classe II e III; 5) indirizzo delle forme sospette I e IV ai centri specialistici; 6) eventuale collegamento con i centri specialistici per il follow up.

La definizione del rischio di malattia passa per il sospetto clinico basato su sintomi sicuramente specifici quali astenia, dispnea, sincope, integrati con gli esami di

laboratorio (emocromo, esami di funzionalità tiroidea, epatica, renale, HIV test, profilo autoimmunitario) dati presenti alla radiografia del torace, ECG, EAB (10,11,12).

Tali gli esami di I livello che fanno avanzare l'ipotesi di Ipertensione sistolica polmonare.

La radiografia del torace ha una sensibilità del 96.9% e una specificità del 99.1% nel caso di ipertensione polmonare almeno moderata; i segni classici di dilatazione dell'arteria polmonare, l'aspetto ad "albero potato" dei vasi polmonari con riduzione della evidenza dei vasi periferici, fanno avanzare l'ipotesi di ipertensione polmonare, inoltre, la presenza di evidenti segni di interstiziopatia polmonare o di enfisema polmonare indirizzano verso le forme di classe III, mentre la negatività dell'RX torace non esclude, naturalmente, la presenza di ipertensione polmonare; l'ECG ci indirizzerà verso l'ipertensione polmonare (P polmonare, BBDX, ipertrofia, sovraccarico del ventricolo destro presenza di F.A. etc. ) e, talvolta più specificatamente, all'ipertensione polmonare classe IV (S1Q3TIII). Anche in questo caso un ECG negativo non esclude la presenza di ipertensione polmonare soprattutto in forma lieve; l'esecuzione di un emogasanalisi può indirizzare verso una forma di ipertensione polmonare classe III specificatamente oppure verso altra forma di ipertensione polmonare in cui sia coinvolto il parenchima per esempio nel caso di una connettivopatia con interstiziopatia. Naturalmente i test di funzionalità polmonare(13), unitamente a una TAC polmonare ad alta risoluzione (14) indirizzeranno in maniera specifica la diagnosi.

Una volta che sia avanzata l'ipotesi diagnostica di ipertensione polmonare sulla base della clinica e dei test diagnostici di I livello, l'utilizzo dell'ecocardiogramma transtoracico con una sensibilità del 79-100% e una specificità del 68-98% ci consente di giungere alla probabilità clinica di ipertensione polmonare a bassa, intermedia o alta semplicemente integrando la misura del gradiente ventricolo atriale destro con altri segni di ipertensione polmonare interessanti la VCI, l'arteria polmonare e il rapporto ventricolo destro/ventricolo sinistro (15). A questo punto i pazienti con probabilità clinico ecocardiografica alta di ipertensione polmonare devono proseguire il work up diagnostico fino all'esecuzione di un cateterismo destro; i pazienti a bassa probabilità possono essere seguiti, su giudizio clinico, con follow up ecocardiografico; i pazienti a probabilità intermedia, se in assenza di fattori di rischio, saranno seguiti ecocardiograficamente e, se con altri fattori di rischio, proseguiranno l'iter diagnostico anche fino al cateterismo destro.

Inoltre, l'esecuzione di un ecocardiogramma transtoracico ci consentirà di escludere le forme classe II e di avanzare l'ipotesi di ipertensione polmonare di altra natura.

Esclusa una eventuale cardiopatia congenita, valvulopatia o cardiomiopatia (classe II), esclusa una forma di pneumopatia (classe III), sarà utile la esecuzione di una scintigrafia ventilo/perfusoria per escludere una forma classe IV e avanzare l'ipotesi di una forma classe I. La scintigrafia ha una sensibilità tra il 96% e il 97.4% e una specificità tra il 90 e il 95% nel diagnosticare le forme classe IV; le forme più moderne di CTPA a 40-60 slice riescono tuttavia ad avere una sensibilità e una specificità tra il 99 e il 100% (16,17). Escluse le forme II, III, IV, l'indirizzo diagnostico sarà quello di una forma classe I e/o associate. Posto che le forme

associate a connettivopatie, le forme portopolmonari e in corso di malattia da HIV devono la loro diagnosi anche al quadro clinico laboratoristico strumentale di presentazione, tutte loro comprese le forme idiopatiche o familiari richiedono, per giungere alla diagnosi definitiva, l'esecuzione di un cateterismo destro, unico esame utile per la conferma diagnostica (18).

Gran parte del lavoro del cardiologo clinico ospedaliero territoriale è quello di escludere, curare tutte le altre forme di ipertensione polmonare e indirizzare opportunamente le forme di I classe.

Per queste ultime le linee guida prevedono, inoltre, un complesso approccio terapeutico che deve essere seguito dai centri di riferimento eventualmente in collegamento con i centri satellite.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9.
2. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:104-9.
3. Humbert M, Sitbon o, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-30.
4. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev* 2012; 21:8-18.
5. Galiè N, Humbert M et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart J* 2016 (37): 67-119
6. Thenappan T, Shah SJ, Rich S, Gomberg-Maitland M. A USA-based registry for pulmonary arterial hypertension: 1982-2006. *Eur Respir J* 2007;30:1103-10
7. Enea I, Ghio S, Bongarzone A, Casazza F, D'Armini AM, Favretto G, Roncon L, Rubboli A, Serafini O, Zonzin P, D'Agostino C. Alterazioni ecocardiografiche suggestive di ipertensione polmonare nei laboratori italiani di ultrasonografia. Dati epidemiologici dello studio INCIPIT (*INCidenzaG Ital Cardiol* 2010;11(5):402-407
8. Enea I, Roncon L, Azzarito M, Bongarzone A, Casazza F, D'Agostino C, Favretto G, Rubboli A, Zonzin P. Diagnosi e terapia dell'ipertensione arteriosa polmonare nelle Cardiologie italiane: risultati dell'indagine conoscitiva INCIPIT2G (*Ital Cardiol* 2014;15(12):710-716
9. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30:2493-537

10. Miniati M, Monti S, Airo E. et al. Accuracy of chest radiography in predicting pulmonary hypertension: a case control study. *Thromb. Research* 2014; 133: 345-51.
11. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:944–950.
12. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;167:2300–2305.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005;26:948–968.
14. Pena E, Dennie C, Veinot J, Muniz SH. Pulmonary Hypertension: how the radiologist can help. *Radiographics* 2012;32:9-32
15. Taleb M, KhuderS, Tinkel J, Khouri SJ. The diagnostic accuracy of doppler echocardiography in assessment of pulmonary artery systolic pressure: a meta-analysis. *Echocardiography* 2013;30: 258-65
16. Tunariu N, Gibbs SJ, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48: 680-4
17. Ley S, Ley-ZaporozhanJ, Pitron MB, et al. Diagnostic performance of atate of the art imaging technique for morfological assessment of vascular abnormalities in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *EUR Radiol* 2012;22: 607-16,
18. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experiencedcenters. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2546-52.

## **SCOMPENSO CARDIACO E INNOVAZIONI TERAPEUTICHE: QUANDO E PERCHE' UTILIZZARE SACUBITRIL/VALSARTAN**

**D. Gabrielli, M. Benvenuto, A. Marziali, L. Pennacchietti, E. Savini**  
*UO Cardiologia-UTIC, Ospedale A. Murri, Fermo (FM)*

### **INTRODUZIONE**

Lo scompenso cardiaco è una sindrome clinica complessa che colpisce circa l'1-2 % della popolazione in Italia (circa 1 milione di persone), causando 190 mila ricoveri l'anno e generando una spesa di circa 3 miliardi di euro/anno.

La prevalenza dello scompenso cardiaco e il numero di ospedalizzazioni correlate con le riacutizzazioni sono in continuo aumento e nonostante gli sforzi fatti negli ultimi decenni a livello terapeutico, la morbilità e la mortalità rimangono ancora molto elevate, sia per le forme di scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta, che per quelle a frazione di eiezione preservata o lievemente ridotta.

La causa principale della progressione della malattia è rappresentata da un persistente squilibrio neuro-ormonale: la prolungata iperattivazione del sistema renina angiotensina aldosterone (RAAS) e del sistema nervoso simpatico, iniziale meccanismo compensatorio messo in atto per mantenere adeguata la gittata cardiaca e la perfusione di organi periferici, determina a lungo andare un effetto dannoso per l'intero organismo.

I notevoli progressi ottenuti negli ultimi decenni, in termini di miglioramento della mortalità e della morbilità, sono stati resi possibili soprattutto grazie all'utilizzo di farmaci ad azione diretta su tale sistema neurormonale, quali Ace Inibitori/Sartani (ACEI/ARBs), Beta bloccanti (BB) e antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi (MRA).

Molti tentativi sono stati fatti al fine di riuscire a ottimizzare ulteriormente la terapia farmacologica cercando di potenziare tutti meccanismi attivati in grado di contrastare la progressione dello scompenso.

Tra i vari meccanismi coinvolti un ruolo centrale è sicuramente svolto dai peptidi natriuretici (NP), ormoni prodotti a vari livelli in risposta a sofferenza cardiaca, dotati di effetto neurormonale positivo, che regolano l'omeostasi dei fluidi attraverso la natriuresi e la vasodilatazione ; l'aumento degli stessi provoca un reverse remodeling del sistema, tali peptidi hanno infatti azione antifibrotica, antiproliferativa e antitrombotica, la loro emivita è però molto breve, poiché sono rapidamente degradati dalla neprilisina, un enzima di degradazione specifico per peptidi natriuretici, per le bradichinine e per l'Angiotensina II.

## **Una nuova classe farmacologica: gli ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor):**

Dopo le iniziali ricerche non andate a buon fine per le importanti complicanze prodotte, recentemente è stata sviluppata una nuova classe farmacologica, denominata ARNI (Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor) il cui capostipite è un farmaco di sintesi che associa in un'unica molecola un inibitore del recettore dell'angiotensina (valsartan) con un inibitore del recettore della neprilisina (sacubitril). LCZ696 è l'identificativo della molecola testata. Tale molecola si è dimostrata in grado di ripristinare l'equilibrio neuroormonale attraverso un duplice effetto: da una parte inibendo selettivamente il sistema RAAS, limitandone gli effetti dannosi, dall'altro favorendo l'accumulo dei peptidi natriuretici, attraverso il blocco della loro degradazione, aumentandone gli effetti benefici. La neprilisina, come detto sopra, è un enzima responsabile della degradazione dei peptidi natriuretici (NP) e la sua inibizione, ottenuta attraverso il blocco del suo recettore, determina una riduzione della degradazione dei peptidi natriuretici con conseguente aumento della loro concentrazione plasmatica, il concomitante aumento, in seguito a vari meccanismi di feed-back, della attività della Angiotensina è contrastato dal blocco recettoriale ottenuto dal Valsartan.

Lo studio clinico che ha prodotto i dati di efficacia e sicurezza di tale farmaco nel trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica è il PARADIGM-HF, uno studio multinazionale, randomizzato, in doppio cieco, eseguito su 8442 pazienti adulti, affetti da insufficienza cardiaca cronica a frazione di eiezione ridotta (FEVS <40% poi emendata a <35%), in classe NYHA II-IV, già in terapia medica ottimizzata per lo scompenso cardiaco con diuretici, Ace inibitori/Sartani, Beta bloccanti e MRA, secondo le linee guida internazionali di riferimento per i tempi. L'obiettivo primario dello studio era un obiettivo composito di morte per cause cardiovascolari o di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Lo studio è stato precocemente interrotto, dopo circa 27 mesi di follow up, per evidenza di un eccesso di beneficio nel gruppo di pazienti trattati con Sacubitril/Valsartan rispetto a quelli trattati con Enalapril, considerato il gold standard per il trattamento. Tale beneficio si è tradotto in una riduzione del 20% della mortalità per cause cardiovascolari e del 16% della mortalità per tutte le cause. Per quanto riguarda la riduzione della mortalità per cause cardiovascolari, questa è da intendersi sia in termini di riduzione di morte improvvisa che di morte per peggioramento della funzione contrattile del ventricolo sinistro. Questi risultati sono stati inglobati dalle linee guida ESC 2016 sullo scompenso cardiaco, traducendoli in una indicazione in classe IB all'utilizzo di ARNI in associazione a BB e MRA in pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta con aritmie ventricolari, per ridurre il rischio di morte improvvisa. Nello studio PARADIGM-HF il beneficio sopra descritto è stato osservato in tutte le classi di età, anche se in proporzione è

stato meno evidente nei pazienti con età superiore ai 75 anni e non è risultato direttamente correlato con la frazione di eiezione, è stato altresì registrato in tutti i pazienti, indipendentemente dalla classe NYHA (anche in questo caso però è risultato meno evidente nei pazienti in classe NYHA più avanzata), non è risultato correlato con il valore assoluto di NTproBNP ed è risultato indipendente dalla restante terapia cardiovascolare.

Alla luce dei risultati del PARADIGM-HF, considerando il miglioramento clinico del paziente in trattamento con ARNI (miglioramento della capacità funzionale, della qualità di vita, nonché della riduzione di ospedalizzazioni e di morte improvvisa), questa nuova classe farmacologica è stata immediatamente inserita nelle linee guida per lo scompenso cardiaco sia americane (dopo circa 10 mesi dalla sua approvazione) che europee (addirittura dopo soli 6 mesi dall'approvazione). Le linee guida americane ed europee, sono sostanzialmente ben allineate nella indicazione all'utilizzo di tale farmaco. ARNI è raccomandato in tutti i pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (FE <35%) in terapia medica ottimizzata da almeno 4 settimane, con diuretici, ACE inibitori/ARBs, beta bloccanti e MRA, ancora sintomatici (classe NYHA II-IV). Ovviamente è necessario che i pazienti siano tolleranti ad ACE inibitori e/o ARBs (almeno a una dose di Enalapril di 20 mg/die o di un altro ACEI o ARBs a dose equivalente). Per quanto riguarda la modalità di somministrazione, nei pazienti in terapia con ARBs è possibile sostituire direttamente tale farmaco con LCZ696. Nei pazienti in terapia con ACE I è invece necessaria una sospensione di tale terapia per almeno 36 ore, prima di somministrare la prima dose di LCZ696.

Uno dei principali problemi connessi con il suo utilizzo è correlato con la tollerabilità. Ha un potente effetto ipotensivo che ne può limitare la titolazione della dose per il raggiungimento del target terapeutico, necessitando di attenzione nel dosaggio comparativo di diuretici. Inoltre la neprilisina, così come gli ACE-inibitori, blocca la degradazione delle bradichinine, con conseguente aumento della loro concentrazione plasmatica e in soggetti predisposti, può essere causa di angioedema.

Il beneficio di tale farmaco non è stato testato in alcune tipologie di pazienti e, per tale motivo, in attesa di ulteriori studi, al momento non è indicato per il trattamento in acuto, cioè in pazienti instabili o con un recente evento cardiovascolare risalente ad un periodo di meno di 3 mesi, nei pazienti nei quali non siano stati ancora utilizzati ACEI e/o ARBs, nei pazienti intolleranti a dose di enalapril di 20 mg/die o a una dose equivalente di altri ACE I, nei pazienti non ancora trattati con beta bloccanti. In considerazione del meccanismo farmacologico, tale farmaco è controindicato nei pazienti affetti da severa insufficienza renale o epatica, in caso di iperkaliemia, nei pazienti ipotesici (con PAS < 95-100 mmHg) e nei pazienti con storia di angioedema.

Ci sono evidenze in letteratura di schemi di titolazione più cauti rispetto a quello utilizzato nel Paradigm-HF , che a parità di efficacia, consentono un minor rischio di ipotensione; in ogni caso, il tasso di ipotensione con sacubitril/valsartan, confrontato con enalapril, nello studio PARADIGM-HF non ha portato ad una significativa differenza in termini di sospensione del farmaco. Viene inoltre raccomandata una correzione della deplezione di volume e di sodio prima di iniziare terapia con Sacubitril/valsartan, per limitarne l' effetto ipotensivo.

***Conclusioni:***

Lo scompenso cardiaco rappresenta un importante problema di salute pubblica ed è destinato a diventarlo sempre più a causa dell'invecchiamento della popolazione e del progressivo aumento delle malattie cardiovascolari croniche che sono alla base del suo sviluppo. E' la prima causa di morte tra le patologie cardiovascolari in Italia ed è gravato da una elevata percentuale di mortalità. In questo contesto certamente un farmaco caratterizzato da una riduzione del 20% di mortalità per cause cardiovascolari, risultato che non si verificava da parecchio tempo, rappresenta indubbiamente una strategia terapeutica innovativa e indiscutibilmente valida sia in termini clinici che socio-economici.

Necessitano sicuramente più informazioni circa l'utilizzo di LCZ696 nella pratica clinica, soprattutto in termini di sicurezza ed efficacia nel gruppo dei pazienti non inclusi nello studio PARADIGM HF (ad esempio pazienti con scompenso cardiaco in fase di instabilizzazione, o nel paziente in classe NYHA avanzata – i pazienti in classe NYHA IV rappresentavano solo 0,8% della popolazione dello studio PARADIGM HF-, pazienti molto anziani, con ipertensione resistente, nefropatici; pazienti trattati con una dose maggiore di enalapril 20 mg/die o pazienti trattati con soli ARBs).

Sicuramente tali risposte arriveranno dai trial clinici in corso e futuri, ma questo non deve rappresentare un motivo per rallentare la implementazione clinica di un farmaco che ha dimostrato, nelle popolazioni di studio, una così importante efficacia e ottima sicurezza di impiego , quando utilizzato nei pazienti eleggibili correttamente al trattamento.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Ponikowski et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eu Heart J 2016.
2. Paker M. Kicking the tyres of a heart failure trial: physician response to the approval of sacubitril/valsartan in the USA. Eu J heart Fail 2016; (18): 1211-1219.

3. Yancy CW et al. ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guidelines for the management of heart failure. JACC 2016.
4. Yancy CW, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of 2013 ACCF/AHA Guidelines for the management of heart failure. JACC 2017.
5. Antman E, et al. Updated clinical practice guidelines on heart failure. Circ 2016; 134.
6. Tavazzi L, et al. Lo studio PARADIGM-HF; GIC 2014; 15(12): 651-655
7. McMurray J, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. NEJM 2014; 371: 993-1004.
8. Lillyblad PM. Dual Angiotensin receptor and neprilysin inhibition with sacubitril/valsartan in chronic systolic heart failure: understanding the new PARADIGM. Annals of pharmacotherapy 2015; 49: 1237-1251.
9. Mendez JT. The mechanism of action of LCZ696. cardiac failure Rev 2016; 2(1): 40-6.
10. Senni M. Sacubitril/valsartan, una nuova ed efficace terapia dello scompenso cardiaco a funzione sistolica ridotta. GIC 2017; 18(1Suppl 2): S3-S11.

## LA PROBLEMATICA RICERCA DI UN PERCORSO APPROPRIATO NELLO SCOMPENSO CARDIACO

**Vittorio Palmieri, Antonio Palermo**

*S.C. Cardiologia, AO "S.G. Moscati" – Avellino*

*S.C. Cardiologia, AO "San Sebastiano e Sant'Anna" - Caserta*

L'appropriatezza delle cure nello scompenso cardiaco riguardano non solo aspetti terapeutici farmacologici e non, ma anche organizzativi. Senza l'appropriatezza organizzativa, l'efficacia complessiva dell'assistenza sanitaria ai pazienti affetti da scompenso cardiaco rischia di essere inefficace. Infatti, i costi assistenziali nello scompenso cardiaco non sono meramente determinati dal costo pro-capite per i farmaci ed i dispositivi, o per le prestazioni clinico-diagnostiche, ma soprattutto dai costi per ricoveri ospedalieri, e costi sociali per la disabilità e la gestione della fragilità individuale<sup>1</sup>. In ogni caso, per giudicare fino in fondo il valore del costo sostenuto dalla comunità per l'assistenza nello scompenso cardiaco, i costi medi per paziente medio vanno rapportati alla qualità della vita che in media si riesce ad assicurare ai pazienti assistiti, meglio se rappresentati in rapporto all'incremento di qualità della vita ottenuta o ottenibile: tale approccio consente di confrontare tra loro costi che in valore assoluto sono molto differenti, e giudicare in un'ottica più corretta, la sostenibilità della spesa sanitaria, rapportandola in effetti ad una parte degli esiti ottenibili<sup>2</sup>.

Dalla pubblicazione, nel 2006, della Consensus multi-societaria sui percorsi assistenziali del paziente con scompenso cardiaco<sup>3</sup>, lo sviluppo di linee guida regionali per la gestione integrata dello scompenso cardiaco è stato molto eterogeneo sul territorio nazionale<sup>4</sup>: una significativa quota di regioni non ha formalmente adottato linee d'indirizzo specifiche, né ha legiferato per la costituzione di reti assistenziali per la gestione dello scompenso cardiaco. Ma ancor più interessante è la scarsa correlazione tra eterogeneità degli esiti dell'assistenza ospedaliera (mortalità o ri-ospedalizzazioni a 30 giorni dopo dimissione per scompenso cardiaco) ed eterogeneità organizzativa<sup>4</sup>, rivelando un livello di complessità aggiuntivo sul tema del rapportare percorsi assistenziali agli esiti. Il documento della Consensus del 2006<sup>3</sup>, nella sua complessità, sviluppa raccomandazioni cliniche, assistenziali ed organizzative, partendo dallo scenario clinico con cui i pazienti si presentano (*de novo*, riacutizzati, cronici-avanzati), e costruendo intorno a tali scenari raccomandazioni per l'ospedale come per il territorio, elencando anche i fattori chiave del successo e dell'insuccesso: si fa emergere il ruolo chiave del medico di medicina generale nella gestione territoriale del paziente. Nel 2016 è stato pubblicato un nuovo documento di consenso multi-societario sul tema degli ambulatori dello scompenso cardiaco, dove alla tabella 3 si sintetizzano obiettivi sfidanti quanto realizzabili ed attuali: connessione con la medicina convenzionata di base organizzata nel sistema delle cure primarie, e maggior volume di attività degli ambulatori indirizzata verso gli acuti ed i *de novo*, a modifica della fotografata attitudine degli ambulatori scompenso a gestire in prevalenza casi cronici fidelizzati: la linea guida accompagna i suggerimenti per la modifica organizzativa con indicazioni organizzative e strutturali dettagliate. Ma

ancora una volta, le soluzioni che vengono distillate in un processo di consenso, e che rappresentano in media le realtà assistenziali, si scontrano con l'eterogeneità culturale ed organizzativa del mondo reale, e rischiano di restare lettere su carta.

Nella ricerca di un metodo per lo sviluppo di percorsi appropriati nella gestione integrata dello scompenso cardiaco, A.N.M.C.O. Campania ha voluto seguire un approccio originale: pur avendo a disposizione le linee guida, ha ritenuto di sviluppare una serie di indagini spontanee, tra il 2009 ed il 2017, sui comportamenti assistenziali e prescrittivi (in primis lo studio Campanai Scompenso CA.SCO.), nonché sui livelli organizzativi e sui fabbisogni formativi nello scompenso cardiaco a vari livelli, ottenendo una serie di dati utili per conoscere il mondo reale. In una recentissima ricerca, ad esempio, emerge che quasi nessun ospedale campano ha nella propria articolazione una unità semplice per lo scompenso cardiaco; gli ambulatori-scompenso sono prevalentemente generalisti e non specialistici, senza personale dedicato, e raramente articolati per priorità clinica, dunque poco inclini a rispondere alle urgenze; pochissimi centri forniscono servizi di day-hospital per gestire i pazienti noti riacutizzati in alternativa al Pronto Soccorso o al ricovero ordinario. I punti cruciali della proposta di linea guida per la gestione integrata dello scompenso cardiaco sviluppata da ANMCO Campania, prevede: 1) collaborazione con i vari livelli organizzativi coinvolti tra ospedali e territorio, coinvolti mediante gli Ordini dei Medici-Chirurghi e degli Odontoiatri, e con le esigenze del paziente rappresentato dal Tribunale dei Diritti del malato; 2) organizzare la rete assistenziale classificando i pazienti in base allo stadio dello scompenso cardiaco, definendo gli standard e gli obiettivi assistenziali stadio per stadio; 3) identificare l'unità-scompenso cardiaco quale nodo della rete, per organizzare l'erogazione dell'assistenza specialistica; 4) distinguere le unità-scompenso cardiaco in territoriali ed ospedaliere, per erogare un'appropriata risposta assistenziale: al territorio viene assegnata la gestione dello scompenso cardiaco negli stadi A-B e C a rischio non alto di recidiva, valorizzando le cardiologie ospedaliere ad indirizzo riabilitativo, i servizi specialistici delle ASL, le unità complesse per le cure primarie (UCCP) e le aggregazioni funzionali territoriali (AFT); alle unità-scompenso ospedaliere, l'erogazione di prestazioni di ricovero ed ambulatoriali di pazienti complessi con specifiche esigenze di trattamento e follow-up (trattamento della dissincronia cardiaca o delle aritmie e prevenzione della morte improvvisa, di patologie coronariche e valvolari, per interventistica o cardio-chirurgia, disponibilità del day-hospital terapeutico per gestire le riacutizzazioni); 5) avere un centro regionale di riferimento sia per le assistenze ventricolari a medio-lungo termine sia per il trapianto di cuore con attività di consulenza a distanza; 6) costruire un sistema chiaro di relazioni tra i nodi della rete (le unità scompenso), per l'affidamento e la presa in carico dei casi per complessità, ma secondo standard condivisi e rapportabili agli esiti da monitorare mediante un apposito osservatorio epidemiologico; 6) costruire un sistema di formazione continuo nel campo dello scompenso cardiaco. La sfida della proposta è vinta; ma resta da convincere il legislatore regionale della necessità di varare la rete dello scompenso cardiaco, con i suoi obiettivi qualitativi e quantitativi assistenziali ed organizzativi, e misurare l'impatto che tutto ciò potrà avere sugli esiti e sui costi sanitari.

## **Bibliografia**

- (1) Maggioni AP, Van Gool K, Biondi N et al. Appropriateness of Prescriptions of Recommended Treatments in Organisation for Economic Co-operation and Development Health Systems: Findings Based on the Long-Term Registry of the European Society of Cardiology on Heart Failure. *Value Health* 2015;18:1098-1104.
- (2) Palmieri V, Baldi C, Di Blasi PE et al. Impact of DRG billing system on health budget consumption in percutaneous treatment of mitral valve regurgitation in heart failure. *J Med Econ* 2015;18:89-95.
- (3) Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol (Rome)* 2006;7:387-432.
- (4) Scardovi AB, De Maria R, De Feo S et al. The Italian Network for Heart Failure five years after the publication of the Italian "Consensus conference on the management of heart failure". *Monaldi Arch Chest Dis* 2012;78:40-48.

## TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE E PERFORMANCE CARDIACA

**Michele Santoro, Francesco Giordano, Genny Rinaldi, Giovanni Gregorio**

*U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania ASL Salerno*

L'insufficienza cardiaca costituisce la causa principale di mortalità, morbilità e ospedalizzazioni nei pazienti di età  $\geq 60$  anni e in termini di costi rappresenta l'1-2% della spesa sanitaria. Malgrado siano stati compiuti significativi progressi nel campo della terapia medica dell'insufficienza cardiaca, i tassi di morbilità e di mortalità sono rimasti alti. La terapia di resincronizzazione cardiaca (Cardiac Resynchronization Therapy, CRT), introdotta dal 1995 in poi, consente di applicare una stimolazione sincrona a entrambi i ventricoli con notevole recupero di contrattilità e miglioramento della performance cardiaca. I benefici sono simili sia nei pazienti con insufficienza cardiaca su base ischemica sia in quelli con insufficienza cardiaca su base non ischemica e non possono prescindere da una terapia farmacologica ottimizzata. Il 20% circa dei pazienti con insufficienza cardiaca grave ha un'aumentata durata del QRS ( $\geq 120$  msec), suggestiva di un disturbo della conduzione intra- e/o interventricolare. Molti di questi pazienti hanno asincronia di contrazione tra il ventricolo destro e il ventricolo sinistro e/o tra le diverse pareti del ventricolo sinistro.

La CRT si propone di ristabilire un adeguato sincronismo contrattile interventricolare e intraventricolare, stimolando, per mezzo di un pacemaker/ICD tricamerale programmato in modalità atrio-sincronizzata, simultaneamente, l'apice del ventricolo destro e il sito più ritardato del ventricolo sinistro. La CRT, riducendo l'asincronia ventricolare, migliora la performance cardiaca, riduce il rigurgito mitralico, riduce le pressioni di riempimento ventricolare e determina un rimodellamento inverso (reverse remodeling) del ventricolo sinistro.

È noto che la CRT implica effetti elettromeccanici che si verificano "in acuto" all'atto della stimolazione sincrona dei due ventricoli ed effetti adattativi, che si verificano "in cronico" in seguito al processo di reverse remodeling indotto dal pacing. Il reverse remodeling ventricolare è un fenomeno complesso che dipende primariamente dal recupero ottimale del fisiologico sincronismo di attivazione dei due ventricoli e, secondariamente, da altri fattori, quali il pacing stesso, l'effetto continuativo dei farmaci e anche il miglioramento spontaneo che si manifesta in alcuni pazienti con insufficienza cardiaca nel corso del follow-up.

La CRT è stata approvata dalla Food and Drug Administration nel 2001 ed è stata inserita nelle linee guida / / del 2002 con indicazione di classe IIA, con i seguenti criteri di inclusione: (1) cardiomiopatia dilatativa sintomatica (classe NYHA III o IV), idiopatica o post-ischemica; (2) terapia medica ottimale; (3) depressione grave della funzione sistolica (FE  $\leq 35\%$ ); (4) diametro telediastolico del ventricolo sinistro  $> 55$  mm e (5) QRS  $\geq 130$  msec all'ECG di superficie. Per quanto concerne il miglioramento funzionale e i benefici nei primi sei mesi, numerosi trial hanno dimostrato che la CRT migliora i sintomi, la capacità di esercizio e la qualità della vita. Questi favorevoli risultati funzionali si correlano al processo adattativo di reverse remodeling e sono responsabili di una

riduzione delle riospedalizzazioni per scompenso e degli eventi cardiaci . Sono stati, inoltre, recentemente dimostrati benefici effetti della CRT sulla mortalità . L'effettiva necessità di un impianto di CRT passa attraverso una serie di valutazioni cliniche che consentono al medico di avere un quadro clinico completo del paziente, sia dal punto di vista dell'asincronia elettrica che meccanica.

La durata del QRS all'ECG di superficie è un parametro semplice e facilmente misurabile per valutare il grado di asincronia elettrica e attualmente rappresenta ancora il principale parametro utilizzato negli studi clinici randomizzati per la diagnosi di asincronismo e, quindi, per la selezione dei pazienti da sottoporre a CRT. Trial prospettici e randomizzati hanno riportato benefici consistenti nei pazienti trattati con CRT, indipendentemente dai differenti cut-off di durata del QRS utilizzati per l'arruolamento . Infatti, se inizialmente il pacing era riservato ai pazienti con consistente incremento di durata del QRS ( $>150$  msec), successivamente, per i favorevoli risultati ottenuti, le indicazioni alla CRT sono state estese ai pazienti con durata del QRS inferiore a 150 msec ( $>130$  msec, CARE HF e COMPANION  $>120$  msec). Tuttavia, il 20-30% dei pazienti non risponde alla CRT (*non responder*) e da questo dato significativo è scaturita la necessità di trovare criteri addizionali di selezione dei potenziali responder. Inoltre, l'asincronia elettrica non si correla necessariamente con l'asincronia meccanica e la presenza di significativa asincronia meccanica rappresenta il principale fattore predittivo di risposta alla CRT. Infatti, alcuni pazienti con un ampio QRS non mostrano asincronia di contrazione ventricolare, mentre alcuni pazienti con QRS stretto mostrano asincronia ventricolare. Ciò suggerisce che l'ECG di superficie non può rappresentare l'unico marcatore per la selezione dei pazienti candidati alla CRT ma deve essere correlato da un esame ecocardiografico. Attualmente, la ricerca clinica sta verificando quali criteri ecocardiografici siano più specifici di asincronia rispetto alla durata del QRS, nell'intento di estendere i benefici della CRT a tutti i candidati che idealmente ne potrebbero trarre giovamento. Numerosi studi hanno dimostrato che la concordanza del sito di pacing con la parete più ritardata del ventricolo sinistro può dare risultati migliori rispetto alla scelta casuale del sito di stimolazione. La parete più ritardata del ventricolo sinistro è localizzata nel 58% dei casi a livello della parete posterolaterale, nel 26% a livello della parete anteriore e nel 16% a livello del setto o della parete inferiore . Pertanto, il riconoscimento preliminare della parete caratterizzata dal maggior grado di ritardo e/o disfunzione miocardica, se associato alla stimolazione selettiva della stessa, consentirebbe di migliorare l'efficienza del pacing, indipendentemente dalla durata del QRS.

Per questo motivo nella selezione del paziente gioca un ruolo fondamentale anche l'esame ecocardiografico.

I pazienti candidati alla CRT devono, quindi, essere valutati con l'ecocardiogramma utilizzando anche le nuove tecnologie come il Doppler tissutale (TDI) e l'eco tridimensionale. Le modalità espressive del TDI sono il Doppler spettrale pulsato (PW-TDI) e i metodi con i quali l'informazione si ricava direttamente dall'immagine a colori (color M-mode, gradienti di velocità, strain e strain rate). L'utilità dello studio della funzione miocardica con il TDI risiede, infatti, nella possibilità di valutare la meccanica cardiaca in termini sia di

movimento (velocità e spostamento) sia di deformazione (strain e strain rate) delle pareti miocardiche. Il PW-TDI consente di caratterizzare il movimento di ogni segmento miocardico ventricolare ponendo il volume campione nello spessore del muscolo cardiaco. Lo strain rate è espressione del gradiente di velocità tra due punti; è indipendente dalle altre velocità presenti ed esprime la velocità a cui avviene la deformazione, correlandosi al  $dP/dT$ . Lo strain, invece, rappresenta l'integrale dello strain rate, esprime la deformazione assoluta di un segmento e si correla alla frazione di eiezione. L'ecocardiografia Doppler, sia tradizionale sia basata sulle nuove tecnologie, può quindi svolgere un ruolo fondamentale nella valutazione dei pazienti candidati alla CRT e la combinazione degli indici di asincronia inter- e intraventricolare predice accuratamente il reverse remodeling del ventricolo sinistro dopo CRT.

La corretta selezione del paziente candidato alla CRT è il primo aspetto fondamentale da valutare, ma non l'unico. Negli anni infatti le aziende produttrici di device hanno impegnato i loro dipartimenti di ricerca e Sviluppo per cercare di ridurre al minimo la percentuale dei pazienti non responder alla CRT, e sicuramente gli ultimi 7 anni sono stati anni di grandi innovazioni nel settore.

Con l'obiettivo comune di migliorare la qualità di vita dei pazienti sono state introdotte delle innovazioni tecnologiche, che contribuiscono alla migliore risposta dei pazienti a questa terapia.

Nel 2010 è stato infatti introdotto il primo elettrocetere quadripolare, che contribuisce ad una maggiore facilità di impianto, una riduzione notevole dei tempi di impianto e di esposizione ai raggi X per l'operatore, oltre che riduzione di necessità di reintervento per diverse cause (spostamento dell'elettrocetere, stimolazione nervo frenico, soglie di stimolazioni alte) e riduzione della mortalità. Da 5 anni, inoltre è stata introdotta una nuova modalità di erogazione della terapia CRT. Si tratta della stimolazione Multisito che, come dimostrato da numerosi studi clinici, conferisce una migliore risposta alla CRT in termini di attivazione elettrica, meccanica ed emodinamica. La stimolazione multisito, consiste nella stimolazione simultanea (o con ritardo programmato) da due differenti siti dell'elettrocetere ventricolare sinistro al fine di coinvolgere una maggior porzione del tessuto cardiaco (sia esso ischemico o non) e quindi migliorare la risposta del paziente. L'introduzione di queste nuove tecnologie, associato a numerosi altri algoritmi che provvedono ad ottimizzare la risposta del paziente fanno della stimolazione biventricolare un settore decisamente affascinante anche se estremamente complesso, in continua evoluzione e dalle mille sfaccettature. Il cui vero successo risiede nella perfetta collaborazione tra diversi attori e la cui massima espressione si realizza nei follow up successivi all'impianto del dispositivo, in quanto il trattamento deve essere continuamente modulato ed ottimizzato al fine di ottenere la migliore performance cardiaca ottenibile e garantire una buona qualità di vita al paziente.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force for Practice Guidelines ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation*2002;106:2145-2161.
2. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Clinical efficacy of one year cardiac resynchronization therapy in heart failure patients stratified by QRS duration: results of the PATH-CHF II trial (abstract). *Eur Heart J* 2003;24:363.
3. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.; for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heartfailure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith LA, et al.; for the MIRACLE Study Group.Cardiac resynchronization in chronic heart failure.*N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer JB, et al.; for the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure.*N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
6. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al.; for the CardiacResynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators.The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure.*N Engl J Med* 2005;352(159):1539-1549.
7. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al.; on behalf of the CARE-HF study Steering Committee and Investigators. The CARE-HF study (Cardiac Resynchronization in Heart Failure study): rationale, design and end-points. *Eur J Heart Failure*2001;3:481-489.
8. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status on cardiac resynchronization.*J Am CollCardiol* 2002;39:194-201.
9. Leclercq C, Kass DA. Retiming the failing heart: principles and current clinical status on cardiac resynchronization.*J Am CollCardiol*2002;39:194-201
10. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing.*J Am CollCardiol*2002;39:489- 499.

11. Garcia Fernandez MA, Azevedo J, et al. Regional diastolic function in ischaemic heart disease using pulsed wave Doppler Tissue Imaging. *Eur Heart J* 1999;20(7):496-505.
12. Bax JJ, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use. *J Am CollCardiol* 2004;44:1-9.
13. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by Tissue Doppler Imaging Echocardiography. *Circulation* 2004;109:978-983.

## TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE E MODALITA' DI STIMOLAZIONE

**Valentino Ducceschi, Michele Santoro, Iliaria De Crescenzo, Antonietta Sacco,  
Aniello Carbone, Gerardo Passaro, Giovanni Gregorio**  
*ASL Napoli Centro - ASL Salerno*

Per quanto riguarda i parametri di stimolazione nella terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), le più recenti Linee Guida ESC Pacing & CRT (1,2) indicano ancora una “modalità standard di funzionamento” in DDD-CRT con ritardo AV fisso a 120ms e ritardo VV=0ms.

Tuttavia ancora oggi circa il 40% dei pazienti trattati con CRT non risponde alla terapia e la principale causa di questa mancata risposta è stata recentemente ricondotta alla mancata ottimizzazione della programmazione dei dispositivi (3). Ciò nonostante, ad oggi, non viene riconosciuto in modo universale un potenziale beneficio alla ottimizzazione (personalizzazione) dei parametri di stimolazione; le stesse linee guida, infatti, sottolineano che le evidenze disponibili non supportano in modo robusto la performance degli algoritmi di ottimizzazione routinaria per tutti i pazienti CRT.

Il motivo per cui non esiste raccomandazione forte ad usare i metodi di ottimizzazione della stimolazione CRT, è che mancano ancora alcune evidenze: in particolare mancano evidenze relative al beneficio clinico a lungo termine, vi sono evidenze forti solo per specifici sottogruppi (pazienti *non responder*), ed infine manca un consenso sui metodi più efficaci di ottimizzazione. (4,5,6,7)

Tuttavia un recente consenso di esperti, pubblicato a Febbraio 2016 (8) ha posto raccomandazione di classe IIb all'utilizzo di algoritmi AUTOMATICI per la riprogrammazione AVD / VVD nei pazienti trattati con CRT allo scopo di migliorarne l'outcome clinico.

Per la prima volta dunque è stato riconosciuto in modo chiaro un beneficio clinico a questi algoritmi ed al fatto che l'ottimizzazione possa essere molto utile qualora venga fatta adeguatamente e la CRT venga adeguatamente rilasciata (stimolazione BiV prossima al 100%).

In aggiunta a questo recentemente sono stati presentati i risultati dello studio randomizzato multicentrico internazionale RESPOND-CRT, che ha esaminato la performance di un algoritmo di ottimizzazione basato su metodo automatico ed emodinamico (9).

I risultati dello studio hanno mostrato come attraverso tale metodologia di ottimizzazione dei parametri di stimolazione si possa ottenere un incremento del tasso di risposta alla CRT (portandolo al 75% a 12 mesi) e allo stesso tempo riducendo in modo significativo il rischio di ospedalizzazioni dei pazienti (-30% a 2 anni).

Riassumendo il percorso storico possiamo dunque concludere che l'ottimizzazione CRT impatta sulla risposta clinica come segue:

- se non ottimizziamo (pratica clinica standard), otteniamo un 60% di risposta alla terapia CRT.
- se facciamo un echo in predimissione (aggiustiamo i parametri), possiamo salire al 67% di risposta.
- se usiamo il device impiantato con metodo elettrico di ottimizzazione solo alla visita di FU (come Quickopt o Smart-Av), registriamo circa 68% (come ottimizzazione eco-guidata)
- se usiamo un metodo AUTOMATICO di tipo elettrico, il tasso di risposta sale oltre il 70% (Adaptiv-CRT)
- se infine usiamo un metodo AUTOMATICO ed EMODINAMICO (SonR), può superare il 75% a 12 mesi.

### **BIBLIOGRAFIA**

- 1- European Heart Journal 2013; 34:2281-2329
- 2- Europace 2013;15:1070-1118
- 3- Mullens, JACC 2009; Vol. 53, No. 9, 2009
- 4- Cuoco FA, Gold MR, JCE 2012 Clinical Review
- 5- Gras D & al. FREEDOM survey, PACE 2009
- 6- Ponikowski P & al. LG ESC HF 2016
- 7- Antonini L & al. Europace 2012 - background & critical review
- 8- Wilkoff B et al. Heart Rhythm 2016;13(2):e51-e78
- 9- Brugada J, et al.. Am Heart J , 2014 ; Vol 167 (4):429-435

### **3. PROBLEMATICHE PROFESSIONALI**

- **Importanza di una corretta documentazione sanitaria. Q. TOZZI**
  - **La responsabilità professionale . G. ROSATO**
    - **Nursing e Lavoro di Equipe E. GNARRA**



## IMPORTANZA DI UNA CORRETTA DOCUMENTAZIONE SANITARIA

**Quinto Tozzi**

*Agenas Roma*

E' dai tempi di Ippocrate che in qualche modo si parla di documentazione sanitaria e troppe parti d'Italia purtroppo solo oggi si inizia finalmente a capire che è un argomento non di moda ma che ha delle ripercussioni molto concrete per tutti (pazienti, infermieri, medici e amministratori compresi).

La documentazione sanitaria è la trascrizione fedele e veritiera, su un apposito supporto cartaceo o informatico, di tutto ciò che viene fatto al paziente con l'obiettivo di far capire rapidamente e con il minor rischio di commettere errori cosa, è stato fatto al paziente, cosa si sta facendo e cosa si farà e tutto quanto a questi aspetti collegato. Ma questo non basta perché è altrettanto necessario anche far capire correttamente ed interamente a chi legge come si è giunti alle decisioni assistenziali, cliniche ed organizzative.

Un tipico, diffuso e pericolosissimo (soprattutto per chi lo fa) ragionamento è che per paura di essere accusati di qualche cosa meno si scrive e meglio è; questo atteggiamento è facilitato anche al concetto che scrivere è sovente una grossa seccatura perché si ritiene a torto che quello che conta è fare ciò che si reputa meglio per il paziente e scrivere rientra in quelle incombenze "burocratiche" da cui tutti o quasi vogliono stare alla larga. Tipica e diffusa l'espressione "io voglio fare il medico (o l'infermiere) e non il burocrate"; la diffusione di questo pensiero anomalo non lo giustifica affatto e chi lo fa farebbe bene (anche per il suo stesso interesse) a capire che, oggi nel 2017, alcuni aspetti ritenuti falsamente burocratici (e redigere la cartella clinica non lo è affatto) fanno ineluttabilmente parte del "mestiere" di medico e di infermiere e che anche molte delle vere incombenze burocratiche (classico gli esempi della codifica alla dimissione, delle prescrizioni on line, delle linee guida e protocolli organizzativi, il budget, ecc.) oggi, sono indispensabili per fare meglio la nostra professione in un contesto complesso, costoso e rischioso come quello ospedaliero che necessita anche di nuove regole di gestione; il fatto che alcuni anni fa, in un contesto completamente diverso, non si facevano non significa che oggi sia sbagliato farlo.

Ragionamenti questi, e conseguenti comportamenti che, dopo venti anni che si parla di prevenzione degli errori clinici ed organizzativi e di medicina difensiva, ancora persistono diffusamente e, di fatto, sono un inconfutabile ed evitabilissimo strumento di autolesionismo.

Cerchiamo ora di capire perché sono purtroppo vere queste affermazioni.

Tutto ciò potrebbe facilmente sembrare un dettaglio o una inutile pignoleria ma in realtà le nostre idee, le nostre opinioni e, conseguentemente, i nostri stessi comportamenti (oltre che la nostra stessa libertà di pensiero) dipendono dalla qualità delle informazioni che abbiamo a nostra disposizione ed in particolare se esse sono vere, se sono complete, se sono attendibili, se le abbiamo disponibili al momento giusto, se sono utilizzabili, se sono comprensibili, ecc.. E dato che la documentazione sanitaria (cartella clinica e non solo) contiene

essenzialmente informazioni è evidente che se queste sono distorte ed incomplete generano inevitabilmente idee inconsapevolmente sbagliate su cui, tutti noi, prenderemo decisioni altrettanto sbagliate convinti di essere nel giusto.

La qualità delle informazioni di cui disponiamo è quindi un tema sostanziale e non marginale perché incide concretamente e molto più di quanto immaginiamo sul nostro lavoro e quindi anche sulla nostra vita e su quella dei pazienti di cui siamo responsabili. Il fatto che l'argomento, per ignoranza, non sia dai più percepito nella sua reale importanza lo rende ancora più insidioso e pericoloso. Anche il rischio clinico e le organizzazioni sanitarie sono, come visto, affette da questa patologia informativa. Cambiare questo stato di cose è molto difficile ma l'unica possibilità concreta di farlo è in mano agli operatori sanitari (medici ed infermieri essenzialmente ma non solo) perché sono loro che hanno il dovere (e non la scelta), ad esempio, di redigere correttamente tutta la documentazione sanitaria relativa al paziente.

Come detto in precedenza molti medici ed infermieri hanno inconsapevolmente poche idee e spesso anche non corrette sul problema degli errori ed è quindi indispensabile per prima cosa chiarire alcuni concetti. Prima di tutto è necessario sapere che è un campo trasversale a tutte le attività sanitarie sia cliniche che organizzative ovvero quasi tutto in sanità (aspetti amministrativi e gestionali compresi) può essere letto in un'ottica di sicurezza e di rischio con ricadute dirette o indirette sulla sicurezza dei pazienti. Tantissimi credono che l'errore in medicina sia qualche cosa da nascondere ed esorcizzare nella speranza che non capitino e, se proprio dovesse capitare, che tocchi a qualcun altro oppure che la responsabilità sia sempre di qualcun altro.

L'etiologia lontana e profonda di questo modo di vedere e vivere (male) alcuni aspetti importanti del mondo che ci circonda è multifattoriale e, in vario modo e misura, come professionisti, essi ci riguardano tutti:

- La medicina non è una scienza esatta ma *probabilistica*: di questo dobbiamo ricordarci sempre e ricordarlo, anche e soprattutto, ai nostri pazienti. La certezza assoluta nella previsione degli eventi sanitari quindi, per definizione e salvo isolate eccezioni, non esiste. Questo concetto deve essere sempre correttamente trasmesso ai pazienti; dovremmo essere inoltre noi stessi a correggere quei colleghi che per vari motivi danno certezze che non ci possono essere ed alimentano il falso ma per alcuni lucroso mito di una medicina infallibile ed onnipotente che da origine ad aspettative irrealizzabili da parte dei pazienti. L'errore è una delle conseguenze intrinseche e concettualmente ineliminabili dell'incertezza delle umane cose prima e della medicina poi. La stessa malattia non è altro che un errore del funzionamento del nostro corpo. L'errore concettualmente e per definizione si può solo ridurre e mai eliminare completamente agendo sull'organizzazione e sui singoli operatori sanitari. Nella gestione degli eventi dopo un errore ha ben altro significato (morale e medico legale) se è accaduto in una struttura che può dimostrare di aver messo in atto delle iniziative concrete per prevenirlo da un'altra struttura che non lo ha fatto affidandosi solo alla buona sorte; l'ambito della documentazione sanitaria è quello che viene sempre preso in attenta

considerazione in caso di vero o presunto errore (da tener presente che per affermare e dimostrare che un errore è presunto la certezza viene solo dalla documentazione sanitaria). La medicina e le organizzazioni sanitarie sono oggi talmente complesse che la questione reale non è “*se*” l’errore accadrà ma “*quando*” accadrà; la cosa più razionale è quindi prevenirlo e comunque prepararsi adeguatamente per quando, prima o poi inevitabilmente, accadrà al fine di ridurre (sotto tutti i punti di vista) le sue conseguenze. E’ stridente il contrasto logico tra il grande impegno che tutti noi mettiamo nel prevenire, ad esempio, le malattie cardiovascolari e lo scarso interesse che abbiamo nel prevenire alcuni banali, frequenti e pericolosi errori sanitari (ad esempio quelli legati alla documentazione sanitaria) il cui accadimento ci potrebbe rovinare la vita (oltre ovviamente quella del paziente). E quando l’esito di una nostra azione o non azione è la salute o la vita di qualcuno il farlo o non farlo non è, neppure dal punto di vista etico oltre che medico legale, una scelta ma un obbligo invalicabile (oltre che ingiustificabile e indifendibile).

- La documentazione sanitaria è uno degli elementi che *sempre* viene chiamata in causa in caso di errore e dovrebbe quindi essere (in un approccio razionale e non istintivo ed improvvisato) la prima cosa su cui intervenire (anche perché sono oggettivamente interventi ad elevata fattibilità ed a costi praticamente nulli; bisogna solo volerlo veramente fare). In genere le resistenze (prive di logica elementare e supportate da miopi e sterili ostilità al cambiamento) manifestate da alcuni operatori sanitari a seguito delle innovazioni introdotte da una documentazione sanitaria più sicura sono dovute al fatto che non sono stati chiaramente spiegati loro i rischi gravi, inutili ed eliminabili che corrono a non voler cambiare. Un aspetto molto concreto ma che non viene in genere ben preso in considerazione è che se in una organizzazione complessa come quella sanitaria ad esempio di una UO ospedaliera una minoranza di operatori compila male la parte di sua pertinenza le ricadute negative non saranno solo a loro carico ma coinvolgeranno tutti compreso quelli che hanno correttamente fatto quanto dovuto; sconcerta quindi come, a fronte di questo pesante coinvolgimento di responsabilità, molte persone professionalmente corrette permettano a poche altre di coinvolgerli in errori non da loro provocati.

- La *medicina difensiva* prassi (istintiva, spesso inconsapevole e solo apparentemente razionale) costante e comune prassi di (quasi) tutti i medici è il frutto avvelenato della ricerca di una sicurezza professionale che può essere trovata solo nel suo esatto opposto: l’appropriatezza diagnostico terapeutica. La medicina difensiva infatti è, per definizione, la prescrizione (o, peggio ancora, la non prescrizione) di procedure inappropriate a scopo “difensivo”, cioè inutili. Ragionando in termini di prevenzione delle denunce la massima tutela dei medici è in realtà l’appropriatezza delle loro decisioni professionali (che significa adesione alle linee guida, a protocolli ed alla buona pratica clinica) e l’appropriatezza della loro organizzazione (esiste infatti, ed è parimenti importante, anche se quasi nessuno la prende

in considerazione anche l'appropriatezza organizzativa). Di tutto ciò deve restare traccia chiara e precisa (cioè non interpretabile soggettivamente) nella documentazione sanitaria ove come noto, ai fini legali, esiste solo ed esclusivamente ciò che è stato scritto. La medicina difensiva quindi in realtà non difende nessuno ma spesso accentua addirittura i rischi ed i problemi. La nostra sicurezza di operatori sanitari passa solo ed esclusivamente attraverso e dopo la sicurezza dei nostri pazienti (non è infatti razionalmente possibile pensare di essere noi al sicuro se non lo sono "prima" i nostri pazienti che subiscono le conseguenze degli errori).

- Il mondo intorno a noi *cambia* inesorabilmente anche se non vorremmo e non ci fa piacere perché sovente abbatte dolorosamente le nostre certezze e quindi le nostre sicurezze. Non accettare i cambiamenti (in ambito sanitario come nella vita) realmente necessari è forse il più grave, irrazionale ed inutile degli errori perché significa stare fermi quando tutto intorno a noi si muove; l'unico modo di convivere e sopravvivere decentemente nel mondo reale non è rifiutare a priori i cambiamenti perché non ci piacciono o perché non li capiamo (qualità, aziendalizzazione, management, rischio clinico, ecc.) ma conoscerli oggettivamente ed apprendere gli strumenti per gestirli e, se serve, contrastarli se male applicati. Non è oggi più possibile che i sanitari accettino facilmente solo i cambiamenti tecnologici della medicina che ci fanno essere più bravi a curare le malattie ma di fatto rifiutano tutto quello che oggi serve a gestire altrettanto meglio il sistema complesso che ne è alla base e lo rende possibile e sicuro. Pochi razionalizzano il concetto che idee ormai stantie e un'organizzazione vecchia ed inefficace vanificano e riducono la nostra qualità professionale e l'esito stesso delle cure; tra cui forse in primis la documentazione sanitaria.

Il cambiamento che però ha colto quasi tutti impreparati è stato il cambiamento dei pazienti o meglio del rapporto medico paziente (ma anche infermiere paziente). La maggior parte di noi è stato formato quando era pienamente in atto il vecchio rapporto di tipo paternalistico in cui il paziente aveva un ruolo assolutamente passivo ed il medico era al centro di ogni decisione. Il passaggio ad un rapporto di tipo paritario ha rotto un equilibrio millenario e, a volte, messo in crisi molti di noi perché spesso vissuto nel modo sbagliato come una sorta di limitazione alla autonomia e della figura professionale. Oggi vige il concetto sacrosanto che nessuno, salvo casi eccezionali, può decidere per qualcun altro. Di questo bisogna prendere atto e comportarsi di conseguenza. Forse per meglio comprendere bisognerebbe ribaltare i termini del ragionamento: in precedenza decideva sempre il medico perché il paziente non era sufficientemente informato e di fatto non aveva neppure i diritti legali per cui delegava implicitamente ogni decisione al medico senza però avere di fatto un reale diritto o possibilità di rivalsa in caso di errore conclamato. Oggi la realtà oggettiva ed inconfutabile è che il paziente ha diritto all'ultima parola ed il medico lo deve supportare in ogni modo in questa decisione. Non accettare questo stato di cose non serve a nulla, è molto pericoloso ed indifendibile dal punto di vista etico e medico legale. Il concetto nuovo è

invece la *condivisione delle scelte*: il medico informa correttamente e consiglia ma chi decide è e deve essere il paziente e, ove richiesto dal paziente, il medico. Tutto questo processo decisionale deve risultare chiaramente nella documentazione sanitaria altrimenti, in caso di contenzioso, anche se tutto ciò è stato correttamente fatto non esiste ai fini di prova. Il medico quindi (è questo il passaggio concettuale cruciale ma spesso misconosciuto o sottovalutato da molti) non è più *solo* di fronte alle scelte ma le *condivide* con il paziente. Rifiutare una terapia, una procedura diagnostico terapeutica o il ricovero è un diritto inalienabile ma noi dobbiamo fare in modo che il paziente sia effettivamente cosciente dei rischi e delle conseguenze che tale scelta comporta; non basta cioè solo informare e far mettere una (in questi casi praticamente inutile) firma ma essere certi che il paziente abbia effettivamente capito l'informazione trasmessagli per farlo scegliere liberamente. Ovviamente tutto ciò deve essere sempre accuratamente documentato in cartella ed è oggi parte costitutiva dell'atto diagnostico terapeutico e quindi (sempre oggi) informare correttamente ed essere certi che il paziente abbia ben capito non è un optional culturale od una sorta di buona azione facoltativa ma un obbligo formale. E' quindi evidente che asserire che non c'è il tempo materiale per ottemperare anche a questi obblighi non strettamente clinici è un'argomentazione indifendibile ed un alibi meno che debole; ove ciò fosse vero è necessario raccogliere dati concreti che lo dimostrino ed usarli al fine di migliorare la sicurezza di tutti (compresa sempre anche la stessa organizzazione e struttura sanitaria). La documentazione sanitaria, ed in particolare la cartella clinica, è il luogo privilegiato e formale dove tutto ciò deve trovare adeguato e completo riscontro. Un grave errore ancora troppo spesso commesso da non pochi medici è ostinarsi a credere che oggi per essere un buon medico ci si debba occupare, come in passato, solo della clinica; è comprensibile che gli aspetti organizzativi e gestionali possono per molti essere una noiosa seccatura ma è altrettanto evidente che ciò è, sempre oggi, tanto più inevitabilmente necessario quanto maggiori sono le responsabilità e rilevanti gli incarichi del medico e dell'infermiere.

Circa la metà degli errori commessi in ambito sanitario derivano in modo più o meno diretto, da un problema di comunicazione. La documentazione sanitaria è lo strumento più utilizzato per comunicare in modo ufficiale in ambito sanitario; è l'interfaccia con il mondo interno ed esterno all'ospedale ma è anche l'unico strumento che abbiamo per documentare cosa abbiamo fatto e come lo abbiamo fatto (cioè la qualità delle nostre attività professionali). Tutto ciò che è stato fatto ma non trova documentazione adeguata e coerente nella cartella clinica non è dimostrabile e quindi ai fini formali, di fatto, non esiste. La documentazione sanitaria è però (se mal utilizzata come strumento di comunicazione) anche un frequente mezzo con cui vengono commessi alcuni errori. Specularmente è però, per questo stesso motivo, anche un altrettanto efficace strumento per prevenirli. Una corretta documentazione sanitaria è quindi un validissimo strumento per la gestione del rischio clinico.

Per documentazione sanitaria si intende comunemente la cosiddetta cartella clinica e, anche se ancora in alcuni ambiti non diffusissima, la cartella infermieristica e le schede di varia natura e funzione che sono utilizzate in ambito extra ospedaliero.

In realtà non ci dovrebbe essere la distinzione tra cartella medica ed infermieristica ma si dovrebbe parlare di “*cartella integrata*” cioè un contenitore dove ogni professionista (anche fisioterapisti, biologi, farmacisti, tecnici di varie branche, ecc.) documenta ciò che è di sua competenza.

Un concetto oggi fondamentale ma anche questo ancora poco noto è che la documentazione sanitaria legalmente non è né del medico né dell’infermiere ma del paziente che delega implicitamente il personale sanitario a compilarla per suo conto.

Da ciò consegue che se un paziente durante il ricovero chiede di vedere tutta o parte della sua cartella, o un referto che lo riguarda e che andrà in cartella, è un suo pieno diritto che non può essere assolutamente negato. Ovviamente è buona norma che in questi casi assista anche un sanitario onde poter spiegare gli aspetti che non comprende. Caratteristica mediamente comune della documentazione sanitaria è la sua frequente cattiva compilazione sia in termini di completezza dei dati sia come possibilità di una sua corretta interpretazione. La causa principale è che i medici, mediamente, ritengono marginale e burocratica (cioè sostanzialmente poco utile e seccante) la sua importanza e pongono poca attenzione alla sua corretta compilazione. Sempre mediamente gli infermieri sono molto più scrupolosi nel descrivere le loro attività e ciò che accade al paziente; questa discrepanza può creare, in alcune condizioni di confronto diretto, anche dei seri problemi; ovviamente non si può chiedere agli infermieri di scrivere di meno ma ciò dovrebbe essere un forte incentivo per i medici a scrivere il dovuto.

Un aspetto poco preso in considerazione in questi casi è che la documentazione sanitaria è l’unico elemento che ha valore legale per dimostrare che un qualsiasi atto clinico assistenziale è stato fatto o non è stato fatto. La cartella clinica serve quindi a documentare le condizioni del paziente e (dato che il fine del ricovero è cercare di guarire) le sue variazioni o l’insuccesso dei tentativi messi in atto per farlo e, in molti casi, anche il razionale delle scelte. E’ sempre bene ricordare che, come più volte detto, ai fini legali ha valore solo ed esclusivamente ciò che è stato scritto e null’altro; in altri termini ciò che è stato fatto ma non è scritto correttamente semplicemente *non esiste*. Andrebbero quindi riportate tutte le attività svolte e quello programmate, le informazioni raccolte, le ipotesi diagnostiche terapeutiche se particolarmente dubbie e, nei casi complessi o dubbi, il perché ci si è orientati verso una scelta invece di un’altra e la valutazione delle attività che sono state svolte (se cioè sono state efficaci oppure no). Un elemento particolarmente importante ai fini del corretto passaggio delle informazioni e medico legale è infatti far capire rapidamente e chiaramente a chi legge il ragionamento che è stato fatto per giungere alle decisioni ed eventualmente, in alcuni casi, anche i dubbi e le ipotesi alternative prese in considerazione (descrivere cioè il ragionamento clinico, le ipotesi diagnostiche, i dati oggettivi e l’ambito di incertezza). In caso di errore diagnostico terapeutico è infatti particolarmente utile far capire e dimostrare in caso di contenzioso che è stato fatto un ragionamento clinico e, nell’ambito di un’incertezza oggettiva, è stata presa una decisione ritenuta in quel momento con maggiori probabilità di esattezza. Essere estremamente “sintetici” ed essenziali può dare la sensazione di superficialità, frettolosità ed a volte anche di incompetenza; non scrivere potrebbe

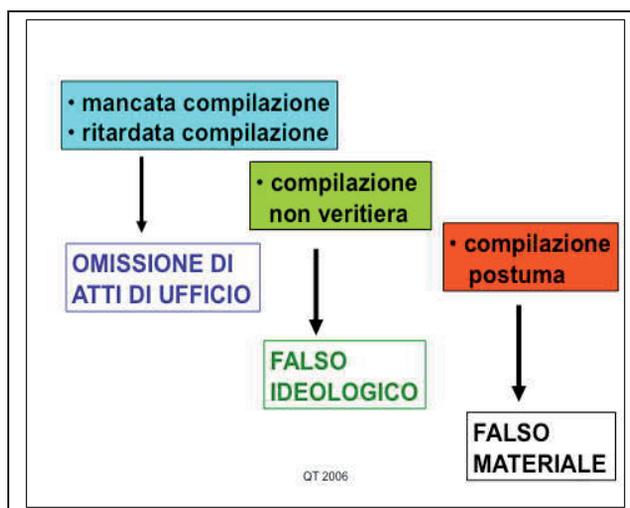
anche essere interpretato come non voler far sapere qualche cosa di negativo. Un grave ed evitabile errore di comunicazione, purtroppo frequentemente commesso, è descrivere l'accaduto ritenendo (erroneamente) che chi leggerà avrà le nostre stesse informazioni e conoscenze e, soprattutto, che seguirà il nostro stesso iter logico deduttivo; è invece necessario scrivere immaginando un lettore che non è a conoscenza di tutte le nostre informazioni e competenze cliniche. L'elemento più critico è infatti l'interpretazione soggettiva che altri potrebbero fare delle nostre informazioni.

La documentazione sanitaria di un ricovero in ospedale o in strutture sanitarie accreditate ha valore legale ed è un atto pubblico (i reati commessi per una sua non corretta compilazione sono descritti nella Figura N.: 1).

Scopi principali della documentazione sanitaria sono:

- identificare il paziente
- facilitare la cura dei pazienti
- documentare le attività cliniche ed assistenziali
- valutazione delle attività sanitarie
- trasmissione di informazioni tra gli operatori sanitari
- attività statistica
- attività amministrativa
- attività scientifica
- formazione
- attività medico legale
- favorire la continuità assistenziale
- Ecc.

Una delle funzioni principali della cartella clinica è registrare con precisione e rendere facilmente *reperibili* e *comprensibili* le informazioni. Particolarmente importanti questi due concetti; la reperibilità delle informazioni cliniche principali è molto importante nel caso delle urgenze / emergenze particolarmente quando chi non conosce bene il paziente (ad esempio un medico di guardia o di un altro reparto in consulenza) deve essere messo nelle condizioni di potersi immediatamente orientare individuando le informazioni essenziali per un'assistenza corretta; queste informazioni inoltre debbono essere chiare e non lasciare spazio ad interpretazioni personali sempre foriere di errori. L'interpretazione delle informazioni (che può essere molteplice, soggettiva, diversa) è infatti un frequente elemento che facilmente conduce a considerazioni sbagliate e quindi ad errori perché, soprattutto in ambito sanitario, ognuno interpreta un'informazione in base alla sua conoscenza, competenza, esperienza e a molti altri fattori. La rapidità di accesso alle informazioni e la chiarezza sono due rilevanti fattori di sicurezza e di qualità che incidono direttamente sulla sicurezza dei pazienti ma anche, ovviamente, su quella degli stessi operatori sanitari sia direttamente, per chi la compila, sia indirettamente per chi ne usufruisce (per la possibilità di essere indotti involontariamente in errore).



**Figura 1: tipi di reati che possono essere commessi nella cattiva compilazione della documentazione sanitaria.**

Principali requisiti di qualità della documentazione sanitaria:

- Chiarezza
- Completezza
- Tracciabilità
- Tempestività
- Accuratezza
- Permanenza
- Confidenzialità
- Concisione
- Veridicità
- Ordinamento cronologico
- Pertinenza
- Ecc.

Vengono di seguito riportati alcuni suggerimenti che potrebbero essere utili nella stesura della documentazione sanitaria.

- Scrivere sempre in ogni pagina della cartella nome e cognome del paziente (può sembrare banale ma lo scambio di fogli è molto più facile e pericoloso di quanto si possa credere)

Usare inchiostro possibilmente nero e assolutamente mai la matita (essendo cancellabile non è ammessa) o l'evidenziatore (non si vede bene alle fotocopie).

- Descrivere appena possibile e con precisione il problema che ha portato al ricovero o intercorso nella degenza identificando le azioni che sono state compiute e, in caso di situazioni complesse, potenzialmente discutibili o non condivise, riportando anche il ragionamento clinico che le ha

supportate; partire dal presupposto che chi leggerà la cartella potrebbe non avere tutte le informazioni di cui disponiamo noi, che segua il nostro filo logico e che abbia le nostre stesse conoscenze tecniche o del paziente o della struttura. E' imperativo che chi legge debba sempre e comunque essere messo nelle condizioni di afferrare rapidamente i concetti principali senza dare adito ad interpretazioni personali che possono essere soggettive; ciò, come detto, è valido soprattutto in caso di urgenze / emergenze e se vengono dei consulenti nel nostro reparto. Evitare di tralasciare informazioni per aggiungerle successivamente (aggiungere informazioni o quant'altro successivamente senza specificare che è postumo è un reato; nel caso lo si ritenga necessario rendere la cosa esplicita, chiara e identificabile).

- In alcuni reparti è di uso comune un foglio di lavoro informale (che viene alla fine del ricovero cestinato e non inserito in cartella) ma di grande utilità pratica su cui vengono riportate informazioni sintetiche, impressioni diagnostiche, informazioni da trasmettere ai colleghi, richiami di attenzione informali, dubbi, ecc. Esso non dovrebbe far parte della cartella clinica.

- La descrizione dei fatti deve essere fatta appena possibile compatibilmente con l'urgenza dell'assistenza che deve sempre essere privilegiata ma annotando anche questo fatto in cartella clinica.

- Scrivere tutto ciò che viene fatto al paziente e le sue reazioni; ricordare sempre che ciò che non è scritto in cartella ai fini pratici e legali non esiste; riportare sempre le reazioni positive o negative ad un trattamento cioè la sua efficacia. Il concetto è che se non è scritto nulla non è accaduto nulla (ad esempio se una terapia è stata o non è stata fatta e, in alcuni casi, se ha funzionato e se non ha avuto complicazioni).

- In caso di errore di scrittura o se si voglia modificare cosa è stato già scritto si devono correggere gli errori tracciando una riga sopra e controfirmare; la cancellazione e la copertura con l'inchiostro o con il "bianchetto" non è accettabile (vale il concetto che si deve poter leggere ciò che si vuole cancellare). E' molto meno grave ed accettabile ammettere di aver fatto un errore di scrittura e correggerlo correttamente che cercare di nascondere.

- Scrivere sempre, oltre al giorno, anche l'ora in cui si compila e si aggiungono informazioni ad una parte della cartella clinica. L'ora ha un grande valore, anche medico legale, per la ricostruzione dei fatti; il timing di quando è stata fatta o si è deciso di non fare una certa attività può essere fondamentale per la ricostruzione dei fatti (ciò vale anche per le consulenze nel nostro reparto o che facciamo in altri reparti). In alcuni casi, come ad esempio in emergenza, l'ora esatta dei fatti è assolutamente fondamentale. Parimenti sempre in caso di emergenza è molto importante descrivere adeguatamente, oltre all'ora, le condizioni cliniche del paziente al nostro arrivo, cosa hanno già fatto gli altri colleghi (Es. manovre rianimatorie, terapie, prelievi, ecc.) e quale è stato l'esito dei nostri interventi.

- Usare con accortezza abbreviazioni e simboli perché possono essere

facile fonte di errate interpretazioni; utilizzare solo simboli ed abbreviazioni concordate con tutti i membri dell'quipe e conosciuti all'esterno (uno specialista di altra branca potrebbe non conoscere alcune sigle tipiche della cardiologia come NSTEMI, AICD, PTCA, PFO, ecc).

- Scrivere in modo leggibile (chi non riesce a farlo deve almeno scrivere in stampatello o meglio al computer). La cattiva scrittura è una delle maggiori cause di errori di terapia o di interpretazione di un referto o di una consulenza. La cattiva scrittura è sovente interpretata negativamente (e quasi sempre a ragione) come fretteolosità, scarsa accuratezza, mancanza di rispetto per quelli che debbono poi leggere. Avere una cattiva calligrafia non è una scusante accettabile ed è un evidente rischio aggiuntivo personale.

- Scrivere solo quello che è stato fatto ed osservato *personalmente* e non scrivere *mai* per un'altra persona (pericolosissimo dal punto di vista medico legale e della responsabilità). La responsabilità è soggettiva e scrivendo per altri si condivide anche la responsabilità di tutto. Quando per qualche rarissimo motivo imprescindibile lo si deve fare esprimere chiaramente che lo si fa per qualcun altro realmente impossibilitato e con il suo consenso.

- Non aggiungere informazioni dimenticate utilizzando spazi ristretti (nel caso fosse necessario aggiungere qualche cosa mettere data e ora e scrivere ad esempio "integrazione successiva" ed eventualmente il motivo del ritardo). Non è un errore ripensare criticamente e rivalutare le decisioni prese e cambiare idea a patto che lo si faccia chiaramente.

- Il rifiuto da parte del paziente di medicinali, procedure o dello stesso ricovero è legittimo ma va sempre riportato in cartella mettendone in evidenza i motivi (se necessario anche virgolettare ciò che riferisce il paziente; in alcuni casi è utile avere anche un testimone). Descrivere sempre ciò che è stato fatto per spiegare al paziente le conseguenze del suo rifiuto (non basta cioè un rifiuto ma è nostro dovere far capire al paziente, ed accertarsi che abbia capito bene, il rischio della sua scelta. E' proprio questo il punto centrale che deve presidiare il medico e l'infermiere: informare il paziente, ed essere sicuri che questo abbia effettivamente compreso il rischio che corre scegliendo di rifiutare, (cioè non basta semplicemente "dire" per stare tranquilli dal punto di vista legale ed etico); il concetto di consenso o decisione "informata" si riferisce alla effettiva conoscenza del paziente del rischio inerente la sua scelta.

- Quanto scritto deve essere firmato dal medico e/o dall'infermiere (è un gesto fondamentale di assunzione di responsabilità che altrimenti sarebbe cumulata su tutto il personale presente senza che questo comunque riduca le conseguenze negative); può essere sufficiente anche la sigla purché sia sempre riconducibile alla persona. Questo aspetto spesso incontra ancora delle resistenze ma il problema dovrebbe cadere quando gli operatori sanitari realmente capiscono che la firma, in un contesto di lavoro di quipe e con personale tracciato sia nelle presenze che nei turni, oltre che a circoscrivere il proprio operato, non serve a incolpare qualcuno ma a tutelare tutti; cioè ognuno si assume la responsabilità del proprio lavoro e

non degli errori che possono commettere altri. E' ovviamente una sorta di suicidio medico legale firmare per qualcun altro. Firmare è quindi anche (indirettamente) un forte stimolo a porre maggiore attenzione a ciò che si fa. E' evidente che se la documentazione sanitaria è corretta e si è agito in buona fede e secondo la propria esperienza e le proprie conoscenze scientifiche non dovrebbe esserci alcun problema o remora a firmare quanto è stato fatto; ciò dovrebbe essere addirittura considerata una tutela della propria professionalità.

- La documentazione riferisce i fatti e non la loro *interpretazione* che deve essere sempre chiaramente identificabile come tale; se il paziente riferisce i sintomi e sensazioni, questi vanno riportati fra virgolette per significare che si tratta di parole del paziente. E' ovviamente possibile anche scrivere in cartella l'interpretazione ma ciò deve essere distinto e comprensibile. Interpretare un sintomo è un'attività in parte soggettiva e significa spesso fare anche diagnosi con tutto ciò che questo comporta.

- Chi legge la documentazione clinica non deve cercare di interpretare il ragionamento degli altri. Molti errori derivano dalla cattiva interpretazione di informazioni e da informazioni parziali. Tipico e sbagliato credere che gli altri facciano il nostro stesso ragionamento o che abbiano le nostre stesse informazioni e competenze. L'errore di interpretazione (della scrittura, dei fatti, dei comportamenti, ecc.) è uno degli aspetti più insidiosi, sottovalutati e pericolosi della pratica clinica in un ambito complesso e interdipendente come quello ospedaliero; una corretta documentazione sanitaria (che deve essere lo specchio anche di una adeguata cultura della sicurezza di tutti gli operatori sanitari) è lo strumento privilegiato per prevenire sia questo tipo di errori che le loro spiacevoli conseguenze.

- Le informazioni vanno sempre aggiornate; (non aggiornare un'informazione significa inesorabilmente e logicamente che le condizioni del paziente non sono cambiate o che non è stato controllato). Si torna quindi sempre al concetto che ai fini della documentazione esiste solo ciò che è scritto. Una eccezione a questa regola è, ad esempio, l'applicazione di un protocollo od una procedura di uso routinario, conosciuto da tutti e immediatamente disponibile nel reparto; in questi casi è possibile scrivere in cartella che alle ore x è stato applicato il protocollo y anche se è comunque meglio aggiungere eventuali considerazioni personali.

Un concetto da mettere chiaramente in evidenza e ricordare è che agire sulla documentazione sanitaria è una delle azioni più efficaci e più facili da attuare di prevenzione degli errori perché, dopo una immancabile e quasi fisiologica resistenza iniziale, gli operatori sanitari in genere capiscono che è una iniziativa che porta *anche a loro* grandi vantaggi.

Il costo in termini di risorse è quasi sempre praticamente nullo.

In genere è solo una questione di volerlo veramente fare.

Continuare ad utilizzare una documentazione sanitaria di altri tempi adagiandosi sulla comoda ma letale inerzia di non cambiare è un rischio elevatissimo per se stessi e per gli altri ed oggi del tutto inutile ed evitabile e quindi non intelligente.

## LA NUOVA LEGGE SULLA RESPONSABILITÀ SANITARIA

**Giuseppe Rosato**

*Presidente Ordine Medici di Avellino*

Finalmente una legge sulla responsabilità sanitaria. Bene la nuova legge 24, ma non basta. Scioglie alcuni nodi sulla responsabilità professionale per chi lavora nella sanità, ma restano ancora tanti punti da chiarire, a partire dai decreti attuativi di cui il provvedimento approvato a marzo ha bisogno per diventare realmente efficace. Provvedimenti su cui, per ora, non c'è certezza di tempi: non si sa se e quando saranno varati. Senza di loro la legge è zoppa.

Ma in ogni caso il provvedimento costituisce “ un deciso passo avanti” malgrado i tanti dubbi emersi dagli esperti.

E' una buona legge perché è culturalmente orientata, evita interventi settoriali ed a macchia di leopardo, cerca di operare un riordino complessivo della materia, si pone un problema e cerca, in buona parte di risolverlo ed infine perché riesce a contemperare i due grandi temi che sono in realtà tra di loro connessi ed interdipendenti: il diritto alla salute del paziente e dunque il diritto ad ottenere le migliori cure possibili e il diritto dei medici e del personale sanitario a svolgere con serenità, senza paura, la loro difficile attività professionale. Lo stesso Gelli ha evidenziato un aspetto molto importante. Ha detto “è una legge che va giudicata nella sua complessità, non nei dettagli se poi ci sarà da intervenire si provvederà. I dettagli andranno revisionati dopo che le nuove norme inizieranno a produrre i loro effetti.” Eppure si trovano già volumi interi di controdeduzioni sulle problematiche che la legge non risolve.

La legge disciplina aspetti cruciali del “Sistema Sanità” con l'intento di:

- Prevenire il rischio clinico
- Ridurre il contenzioso sulla responsabilità medica
- Arginare la fuga delle assicurazioni dal settore sanitario
- Contenere gli ingenti costi della cosiddetta medicina difensiva.

### **La sicurezza delle cure**

Dichiarazione programmatica che qualifica l'intero impianto normativo. La sicurezza delle cure, parte costitutiva del diritto alla salute, perseguita nell'interesse dell'individuo e della collettività, acquista per la prima volta dignità normativa, non solo sul piano della tutela individuale garantita dalla Costituzione, ma come valore più ampio che deve indirizzare l'erogazione a ogni livello delle prestazioni sanitarie, diventando obiettivo prioritario di sanità pubblica. Ad essa devono concorrere tutte le attività finalizzate alla prevenzione del rischio sanitario (Clinical Risk management), un utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative, nonché il personale delle strutture sanitarie pubbliche e private, compresi i liberi professionisti convenzionati in conformità agli indirizzi europei in materia, che prevedono espressamente l'inserimento della sicurezza dei pazienti tra le priorità di tutti i programmi di politica sanitaria a livello nazionale, regionale e locale.

Però una legge non basta per prevenire serve cultura. Fatta la legge ora occorre creare le condizioni per favorire lo sviluppo della cultura della prevenzione.

### **Garanzie, Trasparenza e buone pratiche**

Sono previsti articoli che contengono alcune importanti novità di carattere organizzativo. L'art.2 istituisce presso le Regioni la funzione del Garante del Diritto alla Salute, da affidarsi all'ufficio del Difensore civico. L'Organo avrà il compito di intervenire a tutela degli interessati su segnalazione di disfunzioni nel sistema dell'assistenza socio-sanitario. Viene altresì prevista in ciascuna Regione un centro per la Gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente, che raccoglierà i dati sui rischi ed eventi avversi e sul contenzioso sanitario nel relativo ambito territoriale. Viene previsto l'Osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza in sanità, da istituire a livello centrale presso l'AGENAS, al quale andranno inoltrati annualmente, dai Centri per la gestione del rischio, i dati raccolti in ambito regionale, per l'individuazione di idonee misure per la prevenzione e gestione del rischio sanitario e il monitoraggio delle buone pratiche per la sicurezza delle cure, nonché per la formazione e aggiornamento del personale sanitario.

L'art.4 sancisce, poi, l'obbligo di trasparenza per tutte le prestazioni sanitarie erogate dalle strutture pubbliche e private, stabilendo che la direzione sanitaria, in caso di richiesta di accesso da parte degli interessati aventi diritto, deve fornire entro i successivi 7 giorni la documentazione sanitaria relativa al paziente, con ulteriore termine massimo di 30 giorni per eventuali integrazioni. Le strutture sanitarie dovranno pubblicare sul proprio sito internet i dati relativi a tutti i risarcimenti erogati nell'ultimo quinquennio, verificati nell'ambito dell'esercizio della funzione di monitoraggio, prevenzione e gestione del rischio sanitario. Bisogna poi affrontare, per quanto concerne l'ambito penalistico, il tema afferente le linee guida e le buone pratiche cliniche assistenziali così come emergono dal combinato disposto degli art 5 e 6 della legge Gelli-Bianco.

La valorizzazione e la modifica delle linee guida costituisce il cuore pulsante della riforma. “Gli operatori sanitari, nell'esecuzione delle prestazioni, debbono attenersi alle raccomandazioni previste dalle linee guida o, in mancanza alle buone pratiche clinico-assistenziali (salvo le specificità del caso concreto), da pubblicarsi in apposito elenco istituito e regolato con Decreto ministeriale e inserito nel Sistema nazionale per le linee guida, da aggiornarsi ogni due anni.” La previsione costituisce un ulteriore passo verso “ la codificazione” delle linee guida elaborate dalla comunità scientifica, le quali assumeranno precipuo rilievo per la valutazione, specie in sede penale, della condotta degli esercenti le professioni sanitarie. Tra gli aspetti da valutare con favore va annoverato lo sforzo di tipizzare le fonti di riferimento per gli esercenti le professioni sanitarie (ma anche, di riflesso, per i giudici). Ma il tema centrale è anche un altro:l'aver previsto delle linee guida codificate ne agevola la conoscenza prima che la condotta venga tenuta e, dunque, consente al sanitario di prevedere gli effetti della propria condotta avendo ben chiaro, sin dall'inizio, il discrimine tra lecito e illecito. Esistono tuttavia delle criticità emergenti dall'aver attribuito alle linee guida un ruolo così preponderante. Non sempre sarà semplice o possibile dar luogo a regole valide per tutti i casi. Ed ancora, seguire ed adeguarsi alle linee guida non sarà sempre agevole o addirittura

possibile in ospedali, cliniche, centri che non dispongono dei mezzi, delle strutture, delle risorse e delle apparecchiature necessarie per poter compiere quanto prescritto dalle linee guida e dalle buone pratiche. Vi è inoltre il rischio di rallentare l'applicazione dei processi scientifici, atteso che è presumibile che ciascun sanitario, pur ritenendo valida una nuova opzione diagnostica-terapeutica, sarà tentato di non utilizzarla in quanto ancora non inserita nelle linee guida. E' proprio sulla capacità di intervenire correttamente sulle linee guida, evitando confusioni, sovrapposizioni, eccessi di burocratizzazione e dando vita ad un reale e costante aggiornamento delle stesse, che si giocherà la buona riuscita della legge Gelli-Bianco. Per far sì che la riforma dia i suoi frutti occorrerà massima serietà e capacità organizzativo-culturale nell'elaborazione e nella pubblicazione delle linee guida, evitando che siano accreditate linee guida tra di loro antitetiche e contraddittorie. Se ciò dovesse accadere la nuova legge sarebbe di fatto completamente azzerata.

### **La Responsabilità penale**

L'articolo 6 introduce un nuovo articolo nel codice penale, l'art.590 sexies, rubricato "Responsabilità colposa per morte o lesioni in ambito sanitario". Noi ci attendevamo la depenalizzazione ma non ci siamo riusciti. La citata disposizione normativa recita: Se i fatti di cui agli articoli 589 e 590 sono commessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste salvo quanto disposto dal secondo comma.

"Qualora l'evento si sia verificato a causa di imperizia, la punibilità è esclusa quando sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida come definite e pubblicate ai sensi di legge, ovvero, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alla specificità del caso concreto. Per la prima volta si introduce una nuova norma del codice penale che disciplina esclusivamente e precipuamente l'omicidio e le lesioni colpose commesse nell'esercizio dell'attività sanitaria. Ciò ha rilevanza sotto un duplice angolo di visuale. Certifica e positivizza che la responsabilità penale del sanitario per morte o lesioni di un paziente presenta caratteristiche del tutto peculiari. L'attività medica ha un evidente rischio intrinseco costituito dal fatto che il medico interviene in contesti patologici, dovendo risolvere situazioni di crisi dell'organismo e quasi sempre prestare attenzione ad una molteplicità di fattori che interagiscono tra loro in modo differente da individuo a individuo. In altri termini, nell'esercizio della professione sanitaria l'evento infausto è una possibilità tutt'altro che infrequente e sovente indipendente da eventuali errori del sanitario, ragione per la quale occorre utilizzare con particolare cautela lo strumento penale. La legge introduce una nuova causa di non punibilità prevista nel caso in cui l'evento (morte o lesioni) si sia verificato a causa di imperizia ed il sanitario abbia rispettato le raccomandazioni previste dalle linee guida. Scompare completamente ogni connotazione del grado di colpa. La legge Balduzzi pur partendo da una premessa condivisibile (scriminare la colpa lieve), aveva prodotto una serie di problemi interpretativi che ne avevano limitato l'efficacia. Nel diritto penale non esiste una chiara e codificata gradazione della colpa né esistono validi approdi normativi per

distinguere chiaramente ed in astratto quando la colpa sia lieve, media o grave. Altro elemento di novità, non positivo, è rappresentato dalla circostanza che nella legge Gelli-Bianco la causa di non punibilità è limitata esclusivamente ai casi di imperizia. Nel Decreto Balduzzi, di contro, non si faceva espresso richiamo al concetto di imperizia. E' innegabile che le linee guida trovino il loro terreno di elezione all'interno del concetto di imperizia, tuttavia io mi chiedo, siamo sicuri che non possano esistere linee guida che, in qualche modo, dettino anche regole di prudenza e di attenzione? Inoltre non è sempre facile distinguere in concreto tra una condotta imperita (eventualmente scriminata) ed una condotta negligente o imprudente (che, invece, non rientra nell'ambito di applicazione della nuova legge). Vi è poi un altro aspetto che occorre considerare: nella prassi giudiziaria quasi sempre ci si trova dinanzi a capi di imputazione in cui al sanitario è addebitata una condotta colposa definita, nello stesso tempo, negligente ed imperita. Ciò è determinato in parte dal fatto che non sempre è facile distinguere in concreto tra una condotta imperita ed una condotta negligente/imprudente ed in parte dalla circostanza che, sinora, la differenziazione terminologica della condotta non aveva alcun rilievo pratico. Nessuna norma reca in sé una funzione taumaturgica o miracolistica, agli interventi legislativi deve sempre accompagnarsi una rivoluzione culturale che consenta la piena esplicazione di quella norma. Occorrerà che gli operatori del diritto: giudici, pubblici ministeri e avvocati si adeguino e recepiscano realmente gli elementi di novità che scaturiscono dalla norma. Un altro aspetto su cui vale la pena di soffermare l'attenzione riguarda la clausola di salvaguardia posta all'esito della norma: la punibilità, in caso di imperizia, è esclusa quando il sanitario si attiene alle indicazioni delle linee guida, sempre che le raccomandazioni previste dalle predette linee guida risultino adeguate alle specificità del caso concreto. V'è il rischio che, attraverso un uso troppo elastico di tale eccezione, si possano riproporre quei problemi che esistevano prima dell'approvazione della Legge. In tali ipotesi, rimane aperta per il Giudice ed ancora prima per il P.M., unico titolare della contestazione, un'ampia finestra di valutazione-discrezionalità in ordine all'adeguatezza delle linee guida rispetto al caso concreto e, con essa, la possibilità di una valutazione "autonoma" in termini di rimproverabilità. Il timore è che la valutazione sull'adeguatezza al caso concreto, anziché essere effettuata ex ante, finisca per essere attratta in un giudizio ex post. Per ristabilire le corrette coordinate di rimproverabilità per colpa, si dovrà dunque sensibilizzare gli interpreti ad operare il giudizio di adeguatezza in una prospettiva rigorosamente ex ante, tenendo conto cioè delle specifiche circostanze del caso concreto, conosciute o conoscibili dal medico curante all'atto della presa in carico del paziente e alla luce del quadro clinico esistente in quel momento, sulla base delle quali ha ritenuto la rispondenza delle linee guida. Rispetto alla tematica penalistica vi è un ultimo aspetto riportato all'art.16 della disposizione in oggetto che ha grande importanza e che stabilisce che " i verbali e gli atti conseguenti all'attività di gestione del rischio clinico non possono essere acquisiti o utilizzati nell'ambito di procedimenti giudiziari". La scelta del legislatore è condivisibile e, soprattutto coerente con le generali finalità di istituire un sistema di prevenzione degli errori fondato sulla gestione e lo studio del rischio.

E' risaputo che il risk management e il diritto penale hanno approcci opposti quanto all'indagine degli errori. Il primo, in caso di evento avverso, si ripromette di comprendere a fondo la genesi e le dinamiche dell'errore sanitario e, per farlo, necessita della collaborazione dei protagonisti, gli unici che possono contribuire a spiegarne determinati profili. Tale collaborazione spesso passa per l'ammissione dell'errore, o, quantomeno comporta il rischio che all'esito delle verifiche emerga un errore di colui che ha cooperato per far luce sull'accaduto. Nel procedimento penale, invece, i protagonisti dell'incidente vengono accusati di aver cagionato l'evento avverso. Non hanno alcun obbligo di collaborazione, ma anzi il diritto di difendersi dalle contestazioni. L'accertamento, in quest'ottica di contrapposizione, perde gran parte delle informazioni disponibili per comprendere al meglio l'incidente, quelle in possesso del sanitario. Appare coerente con una legislazione sempre più improntata alla gestione e prevenzione del rischio la previsione che gli atti sorti in quel contesto non possano rivestire un ruolo probatorio e accusatorio nei processi penali.

### **La Responsabilità Civile**

In ambito civile, la nuova legge pare decisamente più favorevole per il personale sanitario rispetto alla tradizionale impostazione consolidata in sede giurisprudenziale. L'art.7, infatti, introduce espressamente una differente qualificazione delle responsabilità della struttura sanitaria e dell'esercente la professione per i danni derivanti dalle prestazioni rese ai pazienti: contrattuale la prima, in base agli artt.1218 e 1228 "(che regola la responsabilità per fatto degli ausiliari)";

Extracontrattuale quella del medico e del personale sanitario ai sensi dell'art.2043 cc, salvo il caso di obbligazione contrattuale assunta con il paziente. Indubbi i vantaggi che tale impostazione comporta per la categoria, considerato che, nell'azione intentata per responsabilità contrattuale, al paziente danneggiato basterà provare il titolo (il ricovero o il trattamento) e allegare l'inadempimento (la lesione subita) spettando alla struttura convenuta la dimostrazione di aver correttamente adempiuto la prestazione o l'impossibilità di adempierla. Mentre nel caso di domanda ex art.2043 c.c., l'onere della prova si estende a tutti gli elementi costitutivi della pretesa risarcitoria, ovvero l'esistenza del danno, il nesso di causalità con la condotta e la colpa- o il dolo - dell'agente. Altro consistente beneficio è dato, poi, dal più breve termine di prescrizione della azione extracontrattuale (cinque anni), rispetto all'ordinario termine decennale di quella contrattuale. Viene quindi previsto un regime di doppia responsabilità civile tendendo a canalizzare le richieste risarcitorie nei confronti delle strutture sanitarie, pubbliche o private, attraverso la previsione di un doppio binario che implica diversi titoli di responsabilità per la struttura e per il medico inserito al suo interno con ricadute sul piano dell'onere della prova e del termine di prescrizione. La legge prevede per la struttura sanitaria la responsabilità contrattuale sia per i fatti colposi o dolosi del personale sanitario e degli ausiliari di cui la struttura si sia avvalsa per garantire il processo di cura del paziente, sia in relazione all'inadempimento di obbligazioni proprie ed esclusive, ad esempio di natura organizzativa, strutturale o gestionale, fonte di responsabilità autonoma e distinta

rispetto alla responsabilità per il fatto illecito commesso dal medico o dal personale sanitario. Da segnalare, infine, il richiamo alle tabelle del danno biologico quale criterio uniforme di valutazione del risarcimento, il cui aggiornamento è disposto annualmente con decreto del Ministero dello sviluppo economico.

### **La deflazione del contenzioso**

Nell'intento di ridurre il contenzioso da responsabilità sanitaria la legge introduce un tentativo obbligatorio di conciliazione quale condizione di procedibilità della domanda risarcitoria, da attuarsi nelle forme del ricorso ex art.696 bis c.p.c per l'espletamento di una consulenza tecnica preventiva o, in alternativa, in quelle del procedimento di mediazione ai sensi dell'art.5, comma 1-bis, d.lgs 28/2010. Se la conciliazione non riesce o il procedimento non è concluso entro il termine perentorio di sei mesi, la domanda diventa procedibile. Sono previsti meccanismi procedurali volti a rendere improcedibile la domanda ove non sia stato esperto il tentativo di conciliazione. La mancata partecipazione delle parti, comprese le Assicurazioni, al procedimento di consulenza tecnica preventiva obbliga il giudice a condannarle al pagamento delle spese di consulenza e di lite, a prescindere dall'esito del giudizio, oltre che ad una pena pecuniaria in favore della parte che è comparsa alla conciliazione.

### **Azione di rivalsa e di responsabilità amministrativa**

Ulteriore argomento che merita di essere segnalato è quello afferente l'azione di rivalsa o di responsabilità amministrativa che la struttura sanitaria può esercitare nei confronti del sanitario.

L'azione di rivalsa o responsabilità amministrativa può essere esercitata solo in caso di dolo o colpa grave.

Se il sanitario non è stato parte del giudizio di risarcimento del danno l'azione di rivalsa può essere esercitata solo dopo che il danno è stato effettivamente risarcito ed entro un anno (termine previsto a pena di decadenza) dall'avvenuto pagamento. La decisione pronunciata nel giudizio di risarcimento promosso contro la struttura sanitaria o contro l'assicurazione non fa stato nel giudizio di rivalsa se il sanitario non è stato parte nel giudizio.

In caso di accoglimento della richiesta risarcitoria nei confronti di una struttura pubblica, l'azione di responsabilità amministrativa nei confronti del sanitario è esercitata dal P.M. presso la Corte dei Conti.

L'importo della condanna per responsabilità amministrativa non può superare, in caso di colpa grave del sanitario, una somma pari alla retribuzione lorda percepita nell'anno di verifica dell'evento moltiplicata per tre.

Nei tre anni successivi al passaggio ingiudicato della decisione di accoglimento della domanda proposta dal danneggiato, il sanitario, nell'ambito di strutture pubbliche, non può assumere incarichi professionali superiori a quelli ricoperti ed, in ogni caso, il giudicato costituisce oggetto di specifica valutazione da parte dei commissari nei pubblici concorsi per incarichi superiori.

### **Obblighi di assicurazione**

La legge introduce precisi obblighi assicurativi in capo alle strutture sanitarie e agli esercenti la professione sanitaria allo scopo di rendere effettiva l'eventuale condanna di tali soggetti al risarcimento dei danni cagionati ai pazienti. Le strutture sanitarie e sociosanitarie, pubbliche e private, devono essere provviste di copertura assicurativa per la responsabilità civile verso terzi e verso i prestatori d'opera, anche per danni cagionati dal personale a qualunque titolo operante presso di esse e per le prestazioni svolte in regime di libera professione intramuraria o in regime di convenzione con il SSN o attraverso la telemedicina. Anche gli esercenti le professioni sanitarie hanno l'obbligo di stipulare una polizza assicurativa per la copertura della responsabilità extracontrattuale verso terzi con riferimento all'ipotesi in cui il danneggiato esperisca azione direttamente nei confronti del professionista. Sono contemplate misure di garanzia del funzionamento del sistema assicurativo per cui:

- Le strutture devono rendere note, mediante pubblicazione sul proprio sito INTERNET informazioni analitiche concernenti la copertura assicurativa prescelta.
- Il Ministro dello sviluppo economico, in concerto con il Ministro della salute, definisce i criteri e le modalità di vigilanza e controllo che l'IVASS (Istituto per la vigilanza sulle assicurazioni) è tenuto ad effettuare sulle compagnie assicuratrici che intendono contrarre polizze con le strutture e con i professionisti.
- Il Ministro dello sviluppo economico, di concerto con tante istituzioni organizzazioni sindacali e le associazioni di tutela dei cittadini, emana un decreto dove sono determinati i requisiti minimi delle polizze assicurative per le strutture sanitarie pubbliche e private e per gli esercenti le professioni sanitarie, prevedendo l'individuazione di classi di rischio a cui far corrispondere massimali differenziati. Vengono inoltre definiti i limiti temporali delle garanzie assicurative (retroattività e ultra attività) che dovranno prevedere l'operatività temporale estesa anche agli eventi accaduti nei 10 anni antecedenti la conclusione del contratto assicurativo, purchè denunciati all'assicuratore durante la vigenza temporale della polizza, nonché un periodo di ultra attività decennale nel caso di cessazione dell'attività professionale.

### **Azione diretta del danneggiato**

Viene prevista la possibilità per il danneggiato di esperire azione diretta, entro i limiti del massimale, nei confronti dell'impresa di assicurazione della struttura pubblica o privata in cui è stato eseguito il trattamento e di quella del sanitario che lo ha effettuato. Si prevede il litis consorzio, sia dei medici sia delle strutture sanitarie nelle cause di risarcimento intentate da danneggiati contro le imprese assicurative.

### **Obbligo di comunicazione**

L'art. 13 prevede che le strutture sanitarie e le compagnie di assicurazione comunicano ai professionisti l'istaurazione del giudizio promosso nei loro confronti dal danneggiato entro 10 giorni dalla ricezione della notifica dell'atto introduttivo, mediante posta elettronica certificata o lettera raccomandata con avviso di ricevimento contenente copia dell'atto introduttivo del giudizio. L'omissione, tardività o incompletezza di tali comunicazioni preclude l'ammissibilità delle azioni di rivalsa o di responsabilità amministrativa.

### **Fondo di garanzia**

Viene istituito il fondo di garanzia per i danni derivanti da responsabilità sanitaria, alimentato dal versamento di un contributo annuale dovuto dalle imprese autorizzate all'esercizio delle assicurazioni per la responsabilità civile per i danni causati da responsabilità sanitaria.

Il fondo di garanzia potrà operare nei seguenti casi:

- Qualora il danno sia di importo eccedente rispetto ai massimali previsti dai contratti di assicurazione stipulati dalla struttura pubblica o privata o dall'esercente delle professioni sanitarie;
- Qualora la struttura ovvero l'esercente risultino assicurati presso una impresa che al momento del sinistro si trovi in stato di insolvenza o di liquidazione coatta;
- Qualora la struttura ovvero l'esercente la professione siano sprovvisti di copertura assicurativa per recesso unilaterale dell'impresa assicuratrice o per la sopravvenuta inesistenza o cancellazione dall'albo dell'impresa assicuratrice stessa.

### **CTU e Periti nei giudizi di responsabilità sanitaria**

L'art.15 riforma la disciplina sulla nomina dei CTU in ambito civile e dei periti in ambito penale. Aspetto molto importante, perché le perizie sono fondamentali nell'ambito del contenzioso e dei giudizi sanitari. Sono rafforzate le procedure di verifica delle competenze e resi trasparenti i possibili conflitti di interesse, rendendo di fatto disponibili ai giudici tutti gli albi presenti a livello nazionale, da aggiornare ogni 5 anni. La legge impone che l'autorità giudiziaria debba affidare sempre la consulenza e la perizia a un collegio costituito da un medico specializzato in medicina legale e a uno o più specialisti aventi specifica e pratica conoscenza di quanto oggetto del procedimento e riferite a tutte le professioni sanitarie e che siano in possesso di adeguate e comprovate competenze nell'ambito della conciliazione, acquisite anche mediante specifici percorsi formativi. In sede di revisione degli albi è indicata, relativamente a ciascuno degli esperti, l'esperienza professionale maturata, con particolare riferimento al numero e alla tipologia degli incarichi e conferiti e di quelli revocati.

## **Conclusioni**

Fra i punti di merito della riforma vi è sicuramente la valorizzazione delle pratiche di risk management , con la sicurezza delle cure che diventa l'obiettivo primario dell'attività sanitaria. Importante, a tal fine, il divieto di utilizzare al di fuori delle procedure di gestione del rischio clinico i relativi atti, vincolandoli a una riservatezza interna che dovrebbe maggiormente tutelare gli operatori sanitari. Altro dato positivo è il tentativo di delimitare l'ambito della responsabilità penale medica sulla base di protocolli e indirizzi accreditati sul piano scientifico e, sul piano civile, lo spostamento del maggior rischio sul soggetto FORTE (la struttura sanitaria), la restrizione del margine temporale di coinvolgimento del medico (prescrizione quinquennale) e i vantaggi sul piano processuale (onere della prova; azione diretta).

Di contro, è da verificare se la valorizzazione delle linee guida e l'attribuzione di responsabilità secondo criteri predeterminati troveranno l'avallo da parte della giurisprudenza, che è sempre stata molto restia ad accettare, in questo ambito, soluzioni meccanicistiche.

Per verificare l'effettiva portata riformistica della legge sarà necessario attenderne l'applicazione pratica, quotidiana, intervenendo eventualmente con le opportune modifiche che dovessero rendersi indifferibili.

Probabilmente il cammino verso la ricerca e la definizione del limite della responsabilità in materia sanitaria non è ancora concluso. Anche la legge Gelli-Bianco, lungi dal costituire un approdo definitivo, è solo uno STEP sia pure importante, poiché costituisce l'architrave, il nucleo di principi essenziali non negoziabili sulla base del quale saranno modulate le modifiche ritenute indispensabili.

## NURSING E LAVORO DI EQUIPE

**Enrico Gnarra, Aniello Tangredi, Donato Gatto, Sabina Marotta, Nives Maiese,  
Enzo Vassallo, Antonietta Di Palma, Francesca Passaro, Antonio Puglia,  
Francesca Curcio, Giovanni Gregorio**  
*U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo Della Lucania  
ASL Salerno*

*“ Il gruppo è il luogo dei transiti e delle trasformazioni.  
Il luogo, come scrive Ovidio nei boschi metaforici della Grecia classica,  
in cui regna un perenne mutamento,  
le cose nascono, periscono e si trasformano costrette da una forza arcaica  
incombente: le forme fluttuano e l'immagine che ne resta è testimone del loro  
breve passaggio.*

*I boschi lussureggianti, i prati ameni e odorosi sono popolati dai cervi e dagli altri  
animali selva-tici, preda di giovani cacciatori, ninfe, fauni, satiri, dèi e dee superni  
che dall'alto irrompono improvvisamente in questo mondo invidiato,  
provocando con le loro scorribande fatti straordinari, stupefacenti.”*

( Brunori L., 2008 )

### **La metamorfosi**

I mutamenti intervenuti in sanità in generale ed il mutato assetto delle Unità Operative ospedaliere, hanno cambiato in modo sostanziale non solo il rapporto tra Medico ed Infermiere, ma anche tra Infermiere ed Infermiere.

Il grande sviluppo tecnologico e professionale che ha fatto registrare il processo di modernizzazione della sanità, ha sicuramente determinato una profonda modifica del modo di essere dell'infermiere.

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

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

Gli obiettivi sono fondamentali, sono desideri, aspirazioni, situazioni collocati nell'avvenire che inconsciamente stimolano costantemente le nostre attività. Diciamo inconsciamente, perché sono pochi coloro che li definiscono in modo così chiaro e preciso da averli costantemente come guida e traguardo delle loro azioni. Avere una visione conscia, chiara e precisa dei propri obiettivi è indispensabile per:  
**concentrarsi sulle cose importanti; evitare sprechi di energie, vivere con entusiasmo.**

### **Lavoro di Equipe**

Il ruolo dell'equipe in un reparto è lavorare insieme per il paziente, porre al centro la persona malata e i suoi bisogni, agire sugli aspetti dell'agire della sofferenza totale.

Il lavoro dell'equipe è il passaggio di informazioni (consegne ad ogni inizio e fine servizio), riunioni periodiche (ascoltare ed analizzare il lavoro fatto anche dai

colleghi, discutere sul perché – come – quando anche su eventuali errori ), riconoscimento e rispetto delle competenze di ogni singolo operatore, comunicare con il collega, collaborare, organizzare e pianificare l'assistenza stabilendo le norme comuni, suddividendosi i compiti e ottimizzando l'utilizzo delle risorse a disposizione.

Questo snellerà anche il lavoro del singolo individuo: si ridurranno ripetitività inutili di prestazioni a volte anche dannose, che avvengono spesso per mancata comunicazione e suddivisione dei compiti.

### **Equipe Infermieristica ed Equipe Multidisciplinare**

Dal punto di vista funzionale, l'infermiere entra di diritto nell'equipe multidisciplinare in quanto portatore di uno specifico sapere e in quanto detentore di specifiche competenze riferite alla risoluzione dei bisogni di assistenza infermieristica.

Dall'integrazione che l'assistenza infermieristica offre all'assistenza medica, deriva un **completo intervento sanitario diretto alla persona**.

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".

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.

I professionisti sanitari, specie quelli che lavorano "in prima linea", hanno un costante contatto con la sofferenza. Questo aggiunge allo stress lavorativo anche un coinvolgimento emotivo tanto forte da rivelarsi, in certe condizioni, insostenibile.

### **Essere un gruppo primario aiuta nella gestione dello stress.**

Lavorare in equipe significa, invece, che la cura viene effettuata da un gruppo "integrato", cioè da persone che lavorano in modo armonico tra di loro e che condizionano il proprio compito attraverso una continua correlazione fatta di scambi, di confronti, di contributi, di suggerimenti, di pareri ...

La qualità dell'assistenza sanitaria è direttamente proporzionale alla qualità delle relazioni interpersonali tra le diverse figure professionali dell'equipe e delle relazioni con i pazienti e/o familiari. In conclusione, conoscere i limiti della propria professionalità e i confini del proprio ruolo è una prerogativa importante quanto l'apertura ad un autentico interesse nell'ascolto dell'altro nella sua dimensione personale e tecnica. La capacità di ascolto e di dialogo può essere definita un "dispositivo tecnologico" di grande rilevanza, non solo nella possibilità di integrazione all'interno dell'equipe multidisciplinare e nei rapporti con gli altri all'esterno, ma anche nella qualità del servizio offerto.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Vacca R., Comunicare come. Guizanti Milano 1990.
  - 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.
- Blancard K. Costruire gruppi di successo – Fianco Angeli Milano 1991.

## **4. IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA**

- Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. La Programmazione **G. GREGORIO**
  - Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. La Transizione in sanità  
**G. GREGORIO**
  - Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. Il paziente e la malattia  
**G. GREGORIO**
- Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. L'infermiere. **G. GREGORIO**
  - Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. Il Medico **G. GREGORIO**
- Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. L'Ospedale **G. GREGORIO**
- Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. La Cardiologia **G. GREGORIO**
  - Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. Modelli organizzativi:  
la Rete, la UCAC, il Dipartimento C.V. **G. GREGORIO**
- Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. Verso il Domani **G. GREGORIO**



## IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA. LA PROGRAMMAZIONE

Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato, Paola Mascia,  
Vittorio Gatto, Nicola Ragosa, Ermelinda Di Santi,  
ASL Salerno

**1 Programmazione sanitaria.** I profondi e radicali mutamenti in atto nella Sanità Italiana impongono ai cittadini in generale ed ai professionisti in particolare una profonda riflessione.

Nessuna altra epoca è stata segnata da tanti e rapidi cambiamenti così da imporre ai professionisti della sanità il dovere di partecipare e contribuire alla costruzione del Sistema Sanitario di domani

Costruire in Sanità è un'opera complessa che richiede, oltre ad analisi e programmi precisi, la partecipazione di numerosi attori, onestà intellettuale e metodi appropriati (Gregorio G., Tozzi Q., 2014 B; Lega F, 2002; Lega F., Mauri M., Prenestini A.: 2010; Lega F, 2013; AA.VV., 2014; AA.VV., 2010, Cergas, 2016, Gregorio G.,2017).

La programmazione sanitaria, prima di passare ad azioni concrete, deve rispondere ad una serie di domande:

1. *Quali sono i bisogni da soddisfare?*
2. *Cosa fare e come fare per soddisfarli?*
3. *In quale arco temporale devono essere soddisfatti?*
4. *Come valutare la bontà delle azioni intraprese?*

La risposta a queste domande si articola in azioni concrete che possono essere suddivise in varie fasi:

- **analisi e raccolta di informazioni:** è il momento della raccolta dei dati finalizzati alla conoscenza della realtà e delle necessità.
- **istruttoria di piano:** consiste nella valutazione degli elementi raccolti, nella formulazione delle ipotesi di intervento, nella identificazione delle risorse finanziarie necessarie.
- **decisione:** si identifica nella capacità di operare le scelte tra le alternative prospettate in fase istruttoria e nella allocazione delle risorse finanziarie necessarie. Questa fase si identifica con la predisposizione e approvazione del piano.
- **attuazione:** consiste nella realizzazione delle linee programmatiche e nel perseguimento degli obiettivi prefissati.
- **monitoraggio e verifica dei risultati:** si fonda sulla capacità di trarre dalla realtà gli indicatori che consentono di valutare il processo di costruzione e di verificare il raggiungimento degli obiettivi.

In estrema sintesi Il processo di programmazione non è altro che la costruzione di una vera e propria "casa sanitaria", caratterizzata dall'alternarsi di momenti a valenza tecnica e di momenti a valenza politica.

**2 Soggetti della Programmazione Sanitaria.** La programmazione sanitaria si realizza attraverso la interlocuzione di una serie di soggetti, rappresentati da Stato, Regioni e Aziende Sanitarie / Ospedaliere.

Lo **Stato** ha la responsabilità di definire la “missione” del Sistema Sanitario Nazionale, stabilendo i principi e gli assetti istituzionali, fissando gli obiettivi di salute della popolazione, coordinando l'attività sanitaria nazionale e ripartendo le risorse finanziarie, attraverso il Piano Sanitario Nazionale, che ha di norma durata triennale e definisce gli indirizzi generali, 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, attraverso il Piano Sanitario Regionale (PSR), che definisce indirizzi e obiettivi di medio e lungo periodo, in relazione agli obiettivi del PSN e alle risorse disponibili, articola l'organizzazione sanitaria territoriale per soddisfare i 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. Il Piano Attuativo è il 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 tutela della salute materia 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 dei livelli di assistenza e degli assetti organizzativi che sono responsabili di un autentico “arlecchino sanitario” (Gregorio G., 2008; Gregorio G., 2009).

**3 Programmazione verticale e orizzontale.** 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 ai quali la programmazione sanitaria dovrebbe uniformarsi. Il metodo adottato sin'ora è un classico modello top-down, dall'alto in basso, 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'obiettivo 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 sanitaria;  
Equità dell'accesso;  
Condivisione dei percorsi;  
Continuità assistenziale:

Appare evidente che la programmazione verticale risponde a criteri di conoscenza dei bisogni, delle condizioni socioeconomiche e della appropriatezza degli interventi.

Il processo di cura si basa su una reale attività di diagnosi precoce o prevenzione con sviluppo della **“Medicina di iniziativa”** e forte difesa della continuità assistenziale e implementazione di efficaci **“Chronic care model”**, con presenza di strutture intermedie capillarmente diffuse sul territorio: centri diurni, lungodegenze, case salute, RSA, residenze protette presa in carico permanente da parte delle strutture intermedie dei pazienti per specialità (Alzheimer, Diabete, salute mentale etc).

Sulla sanità si gioca una partita che si interseca con la riforma del Terzo settore, e che ha come sfondo i colossali interessi dell'intermediazione finanziaria e assicurativa nazionale e internazionale. Tutto questo avviene nel silenzio generale e ricorda l'immagine della **“rana bollita”**: una rana cade in una pentola d'acqua bollente, e subito schizza via. Un'altra entra in una pentola di acqua fredda. Qualcuno accende un piccolo fuoco sotto la pentola. La rana non si accorge che l'acqua via via si scalda... via via... gradualmente sempre più... finché muore bollita....

Ed è quello che sta accadendo al S.S.N. (Maciocco G., 2015).

## **BIBLIOGRAFIA**

AA.VV (2014) Summit per la Salute “Affrontare le sfide del futuro” Atti del Congresso Nazionale Cneto 2014 Camogli, 5-7 novembre 2014

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

CERGAS (2016) Rapporto OASI 2016 EGEA

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore

GREGORIO G( 2008), Cuore, Camici e Pigiama 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

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

MACIOCCO G. (2015) [http\\_salute internazionale. Info\\_2015\\_05.Laparabola-della-rana-bollita.](http://salute.internazionale.info/2015/05/Laparabola-della-rana-bollita)

## IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA. LA TRANSIZIONE IN SANITA'

Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato, Paola Mascia,  
Vittorio Gatto, Rosamaria Grompone  
ASL Salerno

**“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 (Gregorio G.,2016).

**Le 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 demografica;
- la epidemiologica;
- la socioculturale;
- la 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”*(Kelly D.T., 1997).

E JeremiahStamler 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.”* (Gregorio G, 2005).

La mutazione demografica inevitabilmente ha ripercussioni sui modelli assistenziali, sulla edilizia, sulla organizzazione sanitaria e sugli standards assistenziali. Di ciò occorre prendere coscienza nel ripensare l'offerta di servizi sanitari.

### **La Transizione Epidemiologica.**

La transizione epidemiologica ha fatto sì che al progressivo decremento delle patologie infettive facesse da contrappeso la esplosione della patologia degenerativa, cardiovascolare e neoplastica.

### **La Transizione sociale.**

Mutamenti profondi hanno interessato la struttura stessa della società: da società monoetnica e monofamiliare siamo passati ad una Società multietnica, plurifamiliare, da una società agricola ad una postindustriale.

### **La Transizione culturale.**

La globalizzazione e la rapida evoluzione dei saperi ci ha consegnato una medicina a tecnologia crescente

### **La Transizione assistenziale.**

Si sostanzia nella affermazione della complessità e dominio delle fragilità e nella esplosione delle tecnologie che hanno radicalmente mutato l'approccio alla malattia.

### **La 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.

**LaTransizione legislativa.** Si sostanzia nella epoca delle riforme istituzionali, nella mitigazione della legislazione concorrente, e nella costanza del fallimento della programmazione sanitaria ed affermazione dell'arlecchino sanitario con prevalenza della eterogeneità degli assetti e della organizzazione.

**Dualismi in Sanità.** *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 128.1968, collocava la cardiologia negli ospedali regionali unitamente alla cardiocirurgia, negli Ospedali Provinciali prevedendo negli Ospedali di zona i Servizi di Cardiologia. 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 è derivata dall'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*, stabilisce che nei DEA di II e I livello debba essere obbligatoria la presenza di Strutture di Cardiologia. La evoluzione tecnologica e culturale che ha investito la Cardiologia negli anni successivi 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, creandodall'inizio una separazione che si sarebbe protratta per anni. Come argutamente nota Sergio Dalla Volta *"Pare dunque di poter chiarire i motivi di fondo che hanno creato le premesse per l'incomprensione tra i vari corpi della Cardiologia... Il dissidio trova i suoi fondamenti nella nascita clandestina ed osteggiata della Cardiologia Assistenziale. Quando da un interesse puramente culturale, di ricerca e di diffusione delle conoscenze si passa all'allestimento di reparti ad hoc, gli ospedalieri credono di poter evitare un rapporto con l'Università e si muovono separatamente. Dall'altro un arroccamento di internisti con predilezioni culturali cardiologiche in una posizione insostenibile: " non faccio e quindi non si deve fare Cardiologia senza una dipendenza dalla Medicina Interna". La strada è preparata per un ritardo organizzativo, che poi diviene culturale, dell'Università sull'Ospedale. Quando l'Università si muove, la Cardiologia Ospedaliera è una realtà con la quale l'Università deve misurarsi. Non si cerca la composizione dei*

*motivi di dissidio, all'inizio ancora non profondi: si cerca la soluzione di forza da entrambe le parti, sulla scorta dei due meccanismi che da sempre generano la repressione; il profitto ed il controllo dei programmi, come direbbe Horkheimer : è l'eclissi della ragione(HorkheimerM.,1979). La volontà di dominare si associa ad una organizzazione burocratica ed impersonale. Burocratica attraverso una spartizione interna dei reparti in isole sempre più lontane e sempre meno facilmente comunicanti; impersonale perché la distinzione dei cardiologi in società "scientifiche" è in realtà il meccanismo della parcellizzazione della Cardiologia, cercando di evitare, nell'anonimato di decisioni prese da assemblee manovrabili e manovrate, che gli scontri siano considerati personali, ma mascherati dalla logica della difesa degli iscritti... Si cerca di superare questa angustia di visione con scambi di visione tra cultori delle due parti, ma non si cerca la soluzione ottimale, anzi per la sopravvivenza italiana: la riunificazione a costo di cedere qualche briciolo di un pseudo potere a vantaggio della cultura di tutti" (Dalla Volta S., 1988) La cardiologia 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 condizionando lo sviluppo di una organizzazione "degenziale" della cardiologia, con scarsa capacità di dialogo tra cardiologia ospedaliera e cardiologia extraospedaliera. Tanto è che i cardiologi extraospedalieri si sono uniti 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 dell'etica (o era 3) dopo aver attraversato, quella attuale, della responsabilità e dei controlli (o era 2), ed aver superato l'era 1, quella precedente, definita dalla 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 (BerwickDonald M.,2016).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 rappresentato 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 diequipèsmultiprofessionali, 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 alla 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 (Gregorio,2008).

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 oliis-poke , olii-hub e fast-hub, olii-spoke,oli-hub.In futuro l'assistenza in generale e quella cardiologia in particolare dovrà garantire:

- una reale continuità assistenziale tra ospedale e territorio,
- la comunicazione tra le diverse figure impegnate nella continuità assistenziale,
- risposte efficaci, appropriate ed efficienti, operando in un contesto di risorse limitate.

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 casa in quanto, come tutti sanno, i campionati si vincono soprattutto per quello che si fa in trasferta. *E' chiaro che i fattori in grado di condizionare l'evoluzione degli scenari sono molteplici e non sempre prevedibili.* In primo luogo vanno considerati i **fattori finanziari** e segnatamente il livello di crescita del PIL che condiziona la disponibilità di risorse. Vanno poi considerati i **rapporti istituzionali** sia a livello internazionale che nazionale in grado di determinare orientamenti e prescrizioni con ricadute sui livelli di spesa e sulla entità del decentramento organizzativo. Da non trascurare i **fattori Sociali e Culturali** in grado di influenzare sia l'offerta che la domanda sanitaria.

Gli scenari possibili possono essere così schematizzabili:

**1. Scenario “Sviluppo della sanità out of pocket” con risorse stabili o diminuite con incremento della spesa privata** ” (out of pocket), con affidamento del settore socio-sanitario e socio-assistenziale destrutturati e pagati con modalità out of pocket con sviluppo di forme assicurative integrative.

**2. Scenario “Sanità pubblica allargata e competitiva verso pubblico e privato”** con aumento delle risorse governate dal SSN, sia sul versante privato-privato con quote crescenti di prestazioni a pagamento.

**3. Scenario “SSN tradizionale”** con spesa per il SSN correlata alla crescita del PIL .

**4. Scenario “Maastricht del welfare”** con aumento delle risorse pubbliche complessive destinate al S.S.N., anche in virtù di politiche a livello europeo tendenti alla convergenza nella quota di spesa sanitaria sul PIL dei paesi UE con la istituzione di un patto europeo sul welfare ed un un progressivo aumento del livello quali -quantitativo dell'offerta sanitaria.

In tutte le trasformazioni si oscilla tra la *Metamorfosi di Kafka*, con la possibilità di dar vita ad un mostro, alla 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 (Grimm J.e W., 2015; Kafka F.,2005).

## BIBLIOGRAFIA

DALLA VOLTA SERGIO (1988) “perché i cardiologi universitari ed ospedalieri italiani non si vogliono bene. Conoscere e Curare il Cuore 88 Atti -371-377

GREGORIO G. (2016) La metamorfosi in Cardiologia Cardiologia negli Ospedali 211:39-42,

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. (2005), Intervista al prof JeremiahStamler Cardiologia negli Ospedali n 144 2005 , 46-50,

GRIMM JACOB e WILHELM (2015) Fiabe Einaudi ed.

KAFKA F. (2014) La metamorfosi Einaudi

KELLY D.T.(1997), Our future Society. Circulation1997,95:2459-2463. 1997

HORKHEIMER M. (1979) Eclisse della ragione. Critica della ragione strumentale. A cura di A. Vaccari Spagnol Einaudi, Torino, 1979

## IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA. IL PAZIENTE E LA MALATTIA

Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato, Paola Mascia,  
Vittorio Gatto  
*ASL Salerno*

**Il Paziente.** 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 caratterizzata dal passaggio 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.

**Paziente-Malattia.** Il quadro paziente-malattia agli inizi degli anni '50 è caratterizzato da una popolazione, a basso reddito, con scarsa protezione sanitaria e con malati spesso in giovane età, colpiti per lo più da malattie infettive e che raramente ricorrono al medico. Il mondo sanitario è fatto da pochi medici, con limitate conoscenze, con scarso spazio per le specializzazioni, in una realtà ospedaliera povera e con un patrimonio culturale dominato dalla concezione deterministica della malattia. L'evento morboso è sempre riconducibile ad una causa, generalmente infettiva identificabile e direttamente responsabile del danno. L'eliminazione dell'agente patogeno determina la vittoria sulla malattia. In tale contesto la malattia viene vissuta in modo fatalistico 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 danno inizio ai 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 determinano lo stato di salute dell'individuo.

Parimenti si è fatta 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 ad una buona alimentazione, l'epidemiologia sociale, le politiche sanitarie la sicurezza sul lavoro (Sen A.K., 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 l'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. (White P., 1973; Burchel H.B., 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, come parte integrante 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 I., 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), al medico attesta la malattia (disease) e alla 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 6 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 e 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. McGrawHill, pp. 33-35.

CAVICCHI IVAN (2014) quotidianosanita 06 settembre 2014

CIPOLLA C., MATURO A. (2005) Il malato e la sua malattia KEIRON,13: 42-50. 2005

KELLY D.T.(1997), Our future Society. Circulation1997,95:2459-2463. 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 SafHealth Care 2011; 23: 510-5

SEN A.K. (1999), "Uguali e diversi" davanti alla salute. Keyron 1, maggio 1999, 1999

SONTAG S. (1979), Malattia come metafora. Il cancro e la sua mitologia Einaudi ed 1979

STEWART M ET AL. (2000), The impact of patient-centered care on outcomes. J FamPract 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.

## **IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA. L'INFERMIERE.**

**Giovanni Grgoerio, Maria Serafino, Enrico Gnarra, Gerardo Gallo,  
Gennaro Falabella**

*ASL Salerno*

**L'Infermiere in Cardiologia.** 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 in 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.

La banca dati ANMCO sulla Struttura ed Organizzazione della Cardiologia Italiana, relativa al 2015, ha posto in evidenza grande disparità nelle dotazioni organiche delle Strutture Cardiologiche: nel 2015 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 al centro, 269,80 al Sud (Gulizia M.M., Gregorio G., Lucci D., Romeo F., 2017, Gregorio G., De Luca G., Gabrielli D., Moretti L., 2017); Gregorio G., Tozzi Q., 2014).

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, ostetriche, 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**

GREGORIO G., DE LUCA G., GABRIELLI D., MORETTI L., (2017) Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia Area Management e Qualità ANMCO

GULIZIA M.M., GREGORIO G., LUCCI D. , ROMEO F., (2017) Struttura ed Organizzazione della Cardiologia Italiana, 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche in Italia. G. Ital. Cardiol. 2017; 18(15): 337 – 459

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologica teoria e pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore

## **IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA. IL MEDICO.**

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Dimitri Christodoulakis, Vittorio Gatto,**

**Paola Lombardo,**

*ASL Salerno*

**Il Medico in Cardiologia.** 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. (Gulizia M.M., Gregorio G., Lucci D., Romeo F., 2017, Gregorio G., De Luca G., Gabrielli D., Moretti L., 2017); Gregorio G., Tozzi Q., 2014).

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) (Huxley A., 1933).

La sfida è quella di costruire un sistema che salvaguardi autonomia, competenze e professionalità secondo quanto indicato nella Carta della Professionalità Medica per come di seguito indicato (Fondazione ABIM, Fondazione ACP-

ASIM, Federazione Europea di Medicina Interna;2002):

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 caratterizzeranno il futuro del cardiologo ospedaliero sono:

- Modifica dei meccanismi di accesso al SSN con superamento dell'attuale farraginoso 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(3a Conferenza Nazionale della Professione Medica e Odontoiatrica;2016) 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 che 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, oltreché a dimostrarlo.

*“Oggi l'attualità chiede al medico tre cose:*

- di riorganizzare le prassi per ridurre i costi della regressività del sistema sanitario che dipendono da lui, quindi di ridurre diseconomie e antieconomie che dipendono dai suoi comportamenti e dai suoi atti;
- di imparare ad avere relazioni con i malati, i cittadini, la società ma soprattutto di imparare a servirsene per conoscere di più, per scegliere meglio, per fare una clinica più avanzata nella quale vale tanto la co-terapeuticità che la corresponsabilità;
- di aggiornare i suoi modi di conoscere, di fare e di ragionare per governare la complessità in tutte le sue forme e in tutti i suoi modi a qualsiasi livello, per imparare a ragionare in modo più ricco, per essere pragmatico nelle situazioni e nelle contingenze.” (Cavicchi I.,2015).

## **BIBLIOGRAFIA**

GREGORIO G., DE LUCA G., GABRIELLI D., MORETTI L., (2017) Il Domani dell’Ospedale e della Cardiologia Area Management e Qualità ANMCO

GULIZIA M.M., GREGORIO G., LUCCI D. , ROMEO F., (2017) Struttura ed Organizzazione della Cardiologia Italiana, 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche in Italia. G. Ital.Cardiol. 2017; 18(15): 337 – 459

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologica teoria e pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore

3° CONFERENZA NAZIONALE DELLA PROFESSIONE MEDICA E ODONTOITARICA (2016) “ Guardiamo al futuro: quale medico, quale paziente, quale medicina nel S.S.N. “ 21 maggio 2016

FONDAZIONE ABIM, FONDAZIONE ACP-ASIM, FEDERAZIONE EUROPEA DI MEDICINA INTERNA (2002) Carta della Professionalità Medica The Lancet 2002, 359:520-522 and Annals of Internal Medicine 2002, 136:243-246

HUXLEY ALDOUS (1933) Il mondo nuovo, Arnoldo Mondadori Editore, 1933

## IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA. L'OSPEDALE

Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Marianna Laurito, Susanna Poto,  
Giuseppe Mascia  
*ASL Salerno*

**L'Ospedale attraverso le epoche.** L'ospedale o nosocomio (dal greco νόσος, "malattia" e κομᾶν, "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 in templi e santuari. 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 fondamenta razionali. Il medico ippocratico inizialmente era un professionista itinerante, che si sposta di città in città esercitando in un ambulatorio "iatréion". Gli Ippocratici furono tenacemente avversati dai medici asklepiadi. 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 diffonda 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 degli 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.** L'importanza dell'Ospedale quale valore per la collettività si è andato affermando negli anni costituendo uno elemento del dibattito su come deve essere l'ospedale di domani (Cavicchi, 2004). A tale riguardo particolarmente illuminanti sono due Report sul sistema sanitario inglese (NHS), dell'Institute for Public Policy Research (IPPR).

Il primo Report "*The Future Hospital. The progressive case for change*" illustra i necessari cambiamenti nella rete ospedaliera. Gli obiettivi dell'Ospedale del futuro sono (Farrington-Douglas J, Brooks R, 2007A):

1. L'approccio di public value, *valore per la collettività*: si riconosce all'Ospedale un valore che riguarda sia il momento attuale che le generazioni future.

2. I risultati in termini di salute (outcomes), l'aumento dell'efficienza e dell'appropriatezza clinica e l' adeguamento della offerta alla evoluzione del panorama demografico ed epidemiologico.

3. La qualità e l'accessibilità dei servizi, con possibilità di scegliere e di personalizzare l'assistenza.

4. L'equità e la fiducia.

Il secondo Report "*The Future Hospital. The politics of change*" è il risultato di ricerche, meetings, ipotesi teoriche e dell'analisi di due case studies che hanno coinvolto stakeholders (managers, clinici, pazienti, pubblico, volontariato, Municipalità, Comitati di verifica) di due Istituzioni ospedaliere.

I case-studies sono analizzati attraverso una cornice teorica che identifica quattro possibili orientamenti in termine di "interesse pubblico" (il consumatore, l'elettore, il paziente, il contribuente).

Il report giunge a dieci risultati chiave:

"1. i processi di riorganizzazione ospedaliera devono avere come prima finalità quella di ridisegnare i servizi piuttosto che tagliarli.

2. Il coinvolgimento e l'accordo sui principi del cambiamento sono possibili, ma sono minacciati dal sospetto che ciò si attui al fine di ridurre i costi, fornendo così una elemento di forza a chi si oppone ai cambiamenti.

3. Gli obiettivi del cambiamento sono condivisi, ma non vi è accordo sulla loro interpretazione: in particolare non vi è sufficiente conoscenza, da parte della popolazione, dei problemi connessi alla sicurezza del paziente; la popolazione tende quindi ad orientare la propria attenzione su tematiche meno prioritarie. Ciò è dovuto anche a una "omertà" (conspiracy of safety) da parte dei clinici sul tema della sicurezza.

4. Mentre vi è stato un buon coinvolgimento dei clinici nel promuovere il cambiamento, ciò ha coinvolto meno sia i politici che gli operatori che hanno un primo contatto con gli utenti (frontline staff).

5. Il coinvolgimento e la discussione si sono concentrati sui principi del cambiamento, ma c'è stata una forte opposizione quando si è trattato di discutere di scelte a livello locale, assistendo, analogamente a quanto accade in caso di scelte impopolari relative alla localizzazione di impianti pubblici (discariche, inceneritori, centri per soggetti in marginalità etc.), a posizioni definibili come "NIMBY" (Not In My Back Yard, "non nel mio cortile"). Nel caso dell'ospedale si assiste invece all'effetto HIMBY (Hospital in My Back Yard).

6. "Paradosso di consultazione": il processo di consultazione e scelta della localizzazione ospedaliera è percepito come proceduralmente iniquo, se non addirittura una finzione.

7. I Comitati di verifica delle autorità locali (HOSC) sono stati coinvolti sui principi del cambiamento ma non sulla scelta della localizzazione.

8. Le Municipalità si sono trovate in una posizione difficile accettando spesso i principi del cambiamento nei tavoli di confronto riservati, opponendosi poi a

livello locale, minando il processo di cambiamento, dichiarando che le modifiche erano motivate dai tagli e non evidenziando i miglioramenti nei servizi.

9. I politici locali hanno avuto un'opportunità politica, anche in termini di difesa dell'esistente, un potere ambiguo e nessuna responsabilità.

10. C'è stato un gap di responsabilità a livello locale, le decisioni e le regole sono state definite a livello centrale e poi riportate alla popolazione locale, che si è sentita scavalcata, sfiduciata rispetto al processo, ed ha così rifiutato l'esito delle decisioni prese." (Farrington-Douglas J, Brooks R ,2007 B)

Da questi risultati ne conseguono le seguenti implicazioni in termini di politica sanitaria per la riconfigurazione della rete ospedaliera:

1. Una strategia nazionale, con la definizione di un set minimo di standard nazionali, che includa buone pratiche e soluzioni innovative.

2. Più comunicazione ("the black box of hospital safety needs to be opened"), maggior coinvolgimento dei politici e del frontline staff e nuove regole per la consultazione pubblica che comprendano una corretta e trasparente valutazione delle opzioni sui criteri decisionali.

3. Ridefinire i diversi livelli di responsabilità nazionale e locale e definire le regole del processo decisionale.

La ricerca intende fornire gli strumenti conoscitivi per favorire processi e politiche più funzionali al cambiamento: ciò è possibile agendo in partnership con le organizzazioni cliniche in termini di consenso sui principi e i metodi del cambiamento.

Le autorità locali devono essere maggiormente responsabilizzate, perché aumenti la fiducia.

Il cambiamento nelle politiche sanitarie ospedaliere resta controverso e richiede un dibattito vero e ben informato, affinché i processi e le politiche di cambiamento possano assicurare ai servizi sanitari locali migliori risultati ed efficienza, migliorando i servizi per i pazienti ed il coinvolgimento e la fiducia della gente.

I case-studies sono analizzati attraverso una cornice teorica che identifica quattro possibili orientamenti degli stakeholders in termine di "interesse pubblico" (il consumatore, l'elettore, il paziente, il contribuente).

Il cambiamento nelle politiche sanitarie ospedaliere resta controverso e richiede un dibattito vero e ben informato, affinché i processi e le politiche di cambiamento possano assicurare ai servizi sanitari locali migliori risultati ed efficienza, migliorando i servizi per i pazienti ed il coinvolgimento e la fiducia della gente.

In Italia il dibattito sugli Ospedali, sulla loro funzione e soprattutto sui loro costi è stata una costante del dibattito politico a partire dalla seconda metà del secolo scorso.

Intorno agli anni 70 incomincia a manifestarsi il problema del finanziamento degli ospedali e del ripianamento del deficit prodotto dalla gestione dell'ospedale affidato alle rimesse degli Enti mutualistici. Con la legge 17 agosto 1974, n. 386, che detta "Norme per la estinzione dei debiti degli enti mutualistici nei confronti degli enti ospedalieri, per il finanziamento della spesa ospedaliera e per l'avvio della riforma sanitaria" lo Stato trasferisce alle Regioni i compiti in materia di assistenza ospedaliera, fino ad allora affidati agli enti mutualistici e previdenziali, viene istituito dal 1° gennaio 1975, il Fondo Nazionale per l'assistenza ospedaliera,

indicando anche i parametri di riferimento per la ripartizione del Fondo, abolisce la retta giornaliera di degenza per le strutture pubbliche, che passano ad una gestione a bilancio annuale, sancisce che l'assistenza ospedaliera deve essere erogata senza limiti di durata, blocca l'assunzione di personale e la istituzione di nuovi reparti ospedalieri.

Il 23 dicembre del 1978 la legge 833, istituisce il Servizio sanitario nazionale, stabilendo che il Servizio è «*costituito dal complesso delle funzioni, delle strutture e dei servizi e delle attività destinate alla promozione, al mantenimento e al recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione, secondo modalità che devono assicurare l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del Servizio. Alla gestione unitaria della tutela della salute si provvede in modo uniforme nell'intero territorio nazionale mediante una rete completa di Unità Sanitarie Locali, quale complesso dei presidi, degli uffici e dei servizi dei Comuni e delle Comunità montane in un ambito territoriale determinato*». Su questi principi generali, si inquadra la istituzione delle Unità Sanitarie Locali ( articolate in distretti sanitari di base, quali strutture tecnico-funzionali) e il trasferimento alle Regioni, nell'ambito della programmazione sanitaria, della disciplina dell'ordinamento degli ospedali in dipartimenti, nonché al collegamento tra servizi ospedalieri ed extraospedalieri.

La commistione tra indirizzo politico e gestione e la mancata crescita dei servizi territoriali non hanno consentito di raggiungere i risultati attesi, confinando la 833 nell'ambito delle leggi di principio non realizzate.

In questo clima di incertezza, la legge 595 del 1985 stabiliva nuovi principi di programmazione ed organizzazione sanitaria, e per gli ospedali definiva i seguenti parametri:

- a) dotazione media di posti letto di 6,5 per 1000 abitanti, di cui almeno l'1 per 1000 riservato alla riabilitazione;
- b) tasso medio di ospedalizzazione di 160 per 1000 abitanti; c) tasso minimo di utilizzazione dei posti letto tra 70 e 75%.
- c) organizzazione ospedaliera secondo il modello delle aree funzionali omogenee, per superare le norme della legge 132 del 1968 sul numero di posti letto delle Divisioni e come modalità pratica per l'avvio dei Dipartimenti,
- d) si introduceva anche il concetto delle alte specialità, premessa al D.M. del 1992, sull'elenco delle alte specialità e sui requisiti necessari per ospitarle, da cui è derivato poi il riconoscimento delle aziende ospedaliere. Una pietra miliare per avviare l'ospedale verso un futuro che lo vede ammodernato, strutturalmente e tecnologicamente, ma ne considera il ruolo nell'insieme delle altre componenti del servizio, è l'art. 20 della legge 67 del 1988, che autorizza un programma pluriennale di interventi di ristrutturazione edilizia e di ammodernamento tecnologico del patrimonio sanitario pubblico per l'importo complessivo di 30.000 miliardi di lire.

Un' ulteriore trasformazione si è avuta con le leggi 502,517 e 229 che hanno introdotto la Aziendalizzazione delle Aziende Sanitarie ed Ospedaliere.

Recentemente il Decreto 2 aprile 2015, n. 70 (Gazzetta Ufficiale n° 127 del 4/6 / 2015), *Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera*, fissa tra l'altro le linee

di indirizzo alle quali le Regioni si debbono attenere per la ridefinizione della Rete Ospedaliera.

Rispetto alla situazione attuale l'implementazione degli standard determina una rarefazione dei presidi ospedalieri, impoverendo in maniera significativa l'offerta sanitaria (Gregorio G., Gulizia M.M., 2015).

In particolare:

a) Il Regolamento si fonda per il dimensionamento della rete ospedaliera su bacini di utenza, individuati per abitanti, distinguendo bacini minimi e massimi sulla base della densità abitativa. A nostro avviso una programmazione sanitaria moderna si deve muovere sulla base dei bisogni sanitari e sulla individuazione di aree geo-sanitarie omogenee nel cui contesto vanno dimensionati strutture ospedaliere e territoriali secondo una logica unitaria.

b) Ignora di fatto la organizzazione dipartimentale facendo degli ospedali dei contenitori aritmetici di Strutture Complesse, il cui numero è rigidamente legato ai PL, indipendentemente dalla complessità delle funzioni da assicurare.

c) Analogamente si riducono le Strutture Semplici, strettamente legate al numero delle S.C. (1,31 S.S. per ogni S.C.) con conseguente riflessi negativi per una specialità, come la Cardiologia, così ricca di subspecialità.

d) Si muove nel solco di una visione antica dell'Ospedale, chiuso in se stesso, mentre quello che occorre è una visione nuova e moderna dell'ospedale, aperta al territorio e funzionale ad esso.

Rispetto alla riforma Mariotti del '68 rappresenta un passo indietro.

E' adottato come criterio di programmazione il numero di Posti Letto per mille abitanti, parametro svincolato dalla analisi delle singole realtà e dei servizi ad esso collegati. Come argutamente nota Cavicchi *“nel definire lo standard di posti letto come unico criterio ordinatore dell'ospedale si conferma un “genere” di ospedale che ha più di un secolo.”*

Il DM 70/2015 riclassifica gli Ospedali in Ospedali di base, di DEA di 1 e 2 livello.

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 costituiti in Aziende Ospedaliere Autonome ed Ospedali presidi di Aziende Sanitarie Locali.

Il DPR 27 Marzo 1992 e l'AISSR 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 DEAdi II livello (Presidi Ospedalieri II livello), DEA di I livello (Presidi Ospedalieri di I livello) e (Presidi Ospedalieri di

base) Pronto Soccorso, - con la presenza di un numero limitato di specialità: Medicina interna, Chirurgia generale, Ortopedia. Anestesia e servizi di Radiologia, Laboratori, Emoteca -, 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 dimensionato secondo una omogenizzazione assistenziale che privilegia la intensità di cura.

La situazione attuale vede in Italia attivi 1393 Ospedali con un ospedale ogni 43.634 ab e per 217 Km<sup>2</sup>. 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 1° livello per 150.000 – 300.000 abitanti e un Ospedale di Base ogni 80.000-150.000 abitanti pari a un ospedale ogni 78.328 ab. e per 389 Km<sup>2</sup>. L'ANMCO ritiene che tale impostazione comporti 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 km<sup>2</sup>. Prevedendo uno standard di un DEA di 2° livello ogni 500.000 -1.000.000 abitanti, un DEA di 1° livello per 100.000 – 250.000 abitanti e un ospedale di base ogni 80.000-150.000 abitanti (GREGORIO-G, GULIZIA M., 2015).

**Ospedale e Cardiologia.** Dei 1355 Istituti di ricovero (850 pubblici e 505 privati accreditati), 668 (49 %) sono dotati di Strutture Cardiologiche (565 – 84,6 % - in Ospedali pubblici e 103 – 15,4 % - in Ospedali privati accreditati). 662 (99%) Istituti hanno aderito al censimento (562 su 565 pubblici – 99 %- e 100 su 103 privati accreditati -97 %). Si è così giunti ad una banca dati relativa all'assetto organizzativo, normativo e attività svolte per 802 Cardiologie (687 pubbliche – 85,7 % -, 115 private accreditate – 14,3 %) (Gulizia M, Gregorio G.,Lucci D., Romeo F.,2017).

Rispetto al 2010 sono diminuiti gli ospedali in numero di 118 ( -94 nel pubblico e -24 nel privato). Sono diminuiti di conseguenza gli ospedali con cardiologia in numero di 46 , ma solo nel pubblico , -51, mentre nel privato sono aumentati, +5).

La quota di ospedali dotati di cardiologia è comunque rimasta invariata, (leggermente aumentata +1% sia nel pubblico che nel privato).

Il numero di cardiologie pubbliche è diminuito da 737 a 694 (-43), quelle private sono aumentate da 111 a 118.

Gli ospedali con cardiologia sono presenti sul territorio nazionale in ragione dell' 11,01 per milione di abitanti, pari a un ospedale con cardiologia ogni 90.826 abitanti, con presidi più numerosi al Sud (12,3 presidi per milione di abitanti) che presenta valori superiori al dato nazionale rispetto al Centro (10,58 presidi per milione di abitanti) ed al Nord (10,27 presidi per milione di abitanti) –che invece hanno valori inferiori al dato medio nazionale - . Per quanto riguarda gli Ospedali con Cardiologia il 27 % ha meno di 120 p.l., il 26 % ha tra 121 e 200 p.l., il 26 % ha tra 201 e 400 p.l., il 9 % ha tra 401 e 500 p.l., il 10 % ha tra 501 e 1000 p.l. il 10 % ha oltre 1000 p.l. (GuliziaM.M., Gregorio G.,Lucci D., Romeo F.,2017).

**Ospedali con UTIC .**Gli Ospedali con UTIC sono presenti sul territorio nazionale in ragione di 6,58 per milione di abitanti, pari a un ospedale con cardiologia ogni 151.975 abitanti, con presidi più numerosi al Sud (7,38 presidi per milione di abitanti) ed al Centro (6,64 presidi per milione di abitanti), che presentano valori superiori al dato nazionale rispetto al Nord (5,98 presidi per milione di abitanti) – che invece ha valori inferiori al dato medio nazionale - . Il 9 % delle UTIC è collocato in ospedali con meno di 120 p.l., il 27 % in ospedali tra 121 e 200 p.l., il 34 % in ospedali tra 201 e 400 p.l., l'11 % in ospedali tra 401 e 500 p.l., il 15 % in ospedali tra 501 e 1000 p.l., il 4 % in Ospedali con oltre 1000 p.l.(GuliziaM.M., Gregorio G.,Lucci D., Romeo F.,2017).

**Ospedali con Emodinamica e Cardiologia Interventistica.** Gli ospedali con Emodinamica sono presenti sul territorio nazionale in ragione di 4,43 ospedali per milione di abitanti, rispettivamente in ragione di 4,83 al nord, 4,11 al centro e 4,10 al sud.In Italia c'è un Centro di Emodinamica ogni 225.734 abitanti.Gli Ospedali che eseguono PCI sono presenti sul territorio nazionale in ragione di 4,37 per milione di abitanti, rispettivamente in ragione di 4,76 al nord, 4,11 al centro e 4,0 al sud. In Italia si ha un Centro di Emodinamica con cardiologia interventistica ogni 228.833 abitanti.Gli Ospedali che eseguono angioplastica in H 24 sono presenti sul territorio nazionale in ragione di 3,64 per milione di abitanti, rispettivamente in ragione di 3,93 al nord, 3,51 al centro e 3,33 al sud.In Italia si ha un Centro di Emodinamica con PCI H 24 ogni 274.725 abitanti.

Per quanto riguarda la variazione 2005-2015 degli Ospedali con Emodinamica e Cardiologia Interventistica, gli Ospedali con Emodinamica nel 2005 erano il 32 %, nel 2010 il 36 %, nel 2015 il 40 %; di questi nel 2005 eseguivano PCI il 90 %, nel 2010 il 97 %, nel 2015 il 99 % mentre nel 2005 eseguivano PCI H 24 il 67 %, nel 2010 il 77 %, nel 2015 l' 83 %.(Gulizia M. M., Gregorio G.,Lucci D., Romeo F.,2017).

**Ospedali con Aritmologia Interventistica ed Elettrostimolazione.** Gli Ospedali con Elettrofisiologia endocavitaria sono presenti sul territorio nazionale in ragione di 4,7 ospedali per milione di abitanti, rispettivamente in ragione di 5,15 al nord, 4,18 al centro e 4,41 al sud.Gli Ospedali che eseguono Ablazione transcateretere sono presenti sul territorio nazionale in ragione di 3,86 per milione di abitanti, rispettivamente in ragione di 4,36 al nord, 3,51 al centro e 3,38 al sud. Gli Ospedali che impiantano PMK sono presenti sul territorio nazionale in ragione di 7,12 per milione di abitanti, rispettivamente in ragione di 6,65 al nord, 7,3 al centro e 7,66 al sud.Gli Ospedali che impiantano AICD ed RCT sono presenti sul territorio nazionale in ragione di 6,69 per milione di abitanti, rispettivamente in ragione di 6,27 al nord, 6,72 al centro e 7,28 al sud.In Italia si ha un Centro per impianti di PMK ogni 140.449 abitanti, un Centro che impianta AICD e RCT ogni 149.467 abitanti, un Centro che esegue studi di elettrofisiologia endocavitaria ogni 212.766 abitanti ed un Centro che esegue ablazioni transcateretere ogni 259.067 abitanti. Per quanto riguarda la variazione 2005 -2015 degli Ospedali con Elettrofisiologia endocavitaria e Aritmologia Interventistica, nel 2005 gli Ospedali con elettrofisiologia endocavitaria erano il 43 %, nel 2010 il 41 %, nel 2015 il 43

% ; nel 2005 gli Ospedali che eseguivano Ablazioni transcateretere erano il 24 %, nel 2010 il 30 %, nel 2015 il 35 %. (GuliziaM.M., Gregorio G.,Lucci D., Romeo F.,2017).

**Ospedali, Rete della Emergenza e Pronto Soccorso.** Gli Ospedali con Cardiologia inseriti nella Rete della Emergenza Sanitaria sono presenti sul territorio nazionale in numero di 552 pari a 9,10 ospedali per milione di abitanti (83,38%), rispettivamente in ragione di 8,64 al nord (84,86%), 8,74 al centro (82,39%) e 9,94 al sud (82,20%). Gli ospedali inseriti nella Rete della Emergenza Sanitaria che non hanno Pronto Soccorso nel presidio sono il 9,67 % in Italia, il 8,80 % al nord, il 7,04% al centro e il 12,29 % al sud.La quota di cardiologie in ospedali della Rete Emergenza senza PS nel presidio è del 12,54 % in Italia, del 9,51 al Nord, del 9,15 % al Centro e del 18,22 % al Sud (GuliziaM.M., Gregorio G.,Lucci D., Romeo F.,2017).

**Ospedali e Organizzazione per Intensità di Cura.** La quota di ospedali che sono organizzati per intensità di cura sono pari al 15,7 %, rispettivamente il 18,7 % al Nord, il 23,9 % al Centro e il 7,2 % al Sud .Tali percentuali salgono se si considerano anche gli ospedali che al momento non sono organizzati per intensità di cura ma che hanno in atto procedure per la organizzazione per intensità di cura. In tal caso la quota di Ospedali che sono organizzati per Intensità di Cura o hanno in atto procedure di organizzazione per Intensità di Cura è pari al 35,05 % , rispettivamente il 40,59% al Nord, il 45,77% al Centro e il 22,03% al Sud.Tuttavia il numero delle cardiologie con UTIC e/o degenza che segnalano la presenza di letti cardiologici all'interno della organizzazione per intensità di cura è ancora modesto, pari al 7,1 % delle cardiologie in media nazionale, con oscillazioni tra il 9,2 % al Nord, il 13,0% al Centro e l'1,4 % al Sud(GuliziaM.M., Gregorio G.,Lucci D., Romeo F.,2017).

**L'Ospedale oggi.** L'Ospedale oggi è caratterizzato da (AA.VV., 2014; Gregorio G., Tozzi Q., 2014; Cergas,2016, Gregorio G., De Luca G., Gabrielli D.,Moretti L., 2017):

- vetustà del patrimonio edilizio: il 10 % degli Ospedali è stato 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, spesso 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 marginalizzate.

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.** 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. In via di principio la nuova rete ospedaliera deve essere in gran parte costruita ex novo con ospedali di medie dimensioni (400 – 500 p.l.), collocati in aree sanitarie omogenee, in modo da poter garantire una risposta efficace, efficiente ed appropriata alla domanda di assistenza. La sfida è trovare le risorse per un piano di rifondazione della rete ospedaliera.

*“Affrontare il problema degli ospedali, e soprattutto del loro futuro, comporta necessariamente una visione non limitata all'ospedale come struttura edilizia – che pure deve essere ricordata nei suoi tratti essenziali – ma estesa invece a molti altri fattori, quali le linee di indirizzo della politica sanitaria, le modalità di finanziamento del sistema sanitario e degli ospedali in particolare, ed anche il progresso scientifico e tecnologico e l'evoluzione demografica ed epidemiologica, fattori che, nell'insieme, determinano le esigenze e le priorità da affrontare da parte dei sistemi sanitari ed il ruolo che in questo contesto viene affidato all'ospedale.”* (Guzzanti E., 2006).

## BIBLIOGRAFIA

AA.VV (2014) Summit per la Salute “Affrontare le sfide del futuro” Atti del Congresso Nazionale Cneto 2014 Camogli, 5-7 novembre 2014

CAVICCHI IVAN (2004 ), Ripensare la Medicina Bollati Borincheri 2004

CERGAS (2016) Rapporto OASI 2016 EGEA

FARRINGTON-DOUGLAS J, BROOKS R (2007 A) The Future Hospital. The politics of change. London:Institute for Public Policy Research, 2007.

FARRINGTON-DOUGLAS J, BROOKS R. (2007 B) The Future Hospital. The progressive case for change. London: Institute for Public Policy Research, 2007.

GREGORIO G., DE LUCA G., GABRIELLI D., MORETTI L., (2017) Il Domani dell’Ospedale e della Cardiologia Area Management e Qualità ANMCO

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore

GREGORIO G, GULIZIA M.M. (2015) Rapporto sugli effetti dell’ applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO

GULIZIA M.M., GREGORIO G., LUCCI D. , ROMEO F., (2017) Struttura ed Organizzazione della Cardiologia Italiana, 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche in Italia. G. Ital.Cardiol. 2017; 18(15): 337 – 459

GUZZANTI E. (2006) L’ospedale del futuro: origini, evoluzione, prospettive Recenti Progressi in Medicina, 97, 11, 2006 PAGG. 594-603

## IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA. LA CARDIOLOGIA

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Dimitri Christodoulakis,  
Marianna Laurito, Giuseppe Mascia, Filippo Gatto**  
*ASL Salerno*

**Cardiologia e Programmazione Sanitaria.** 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 (Gregorio G, Gulizia M.M., 2015).

**Bacini di utenza.** Il Decreto 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 di base non è prevista la presenza del cardiologo.

**Volumi ed esiti.** In area cardiovascolare sono definite soglie minime di volume di attività e soglie di rischio di esito.

Le soglie minime di volume di attività per l'area cardiovascolare sono:

- Infarto miocardico acuto: 100 casi annui di infarti miocardici in fase acuta di primo ricovero per ospedale;
- By pass aorto-coronarico: 200 interventi/anno di *By pass* aorto-coronaricoisolato per Struttura complessa;
- Angioplastica coronarica percutanea: 250 procedure/anno di cui almeno il 30%angioplastiche primarie in infarto del miocardio con sopra-slivellamento del tratto ST (IMA-STEMI);

Le soglie di rischio di esito sono:

- Proporzione di angioplastica coronarica percutanea entro 90 min dall'accesso in pazienti con infarto miocardico STEMI in fase acuta: minimo 60%;
- Intervento di *By pass* aorto-coronarico isolato, mortalità aggiustata per gravità a 30 giorni: massimo 4%;
- Intervento di valvuloplastica o sostituzione di valvola isolata (ad esclusione delle protesi valvolari transfemorali e transapicali-TAVI), mortalità aggiustata per gravità a 30 giorni: massimo 4%.

Si evidenzia la rilevanza della materia anche in relazione agli adempimenti finalizzati al miglioramento della qualità assistenziale con riferimento al DM 21 giugno 2016 " Piani di cui all'articolo 1 , comma 528, della legge 28 Dicembre 2015, n. 208, per le Aziende ospedaliere (A.O.), le Aziende Ospedaliere Universitarie (AOU), gli Istituti di Ricoveri e Cura a carattere scientifico pubblici (IRCCS) o gli altri enti pubblici, pubblicato sulla G.U.R.I. n. 164 del 15 luglio 2016 che prevede un piano di rientro aziendale atto al miglioramento della qualità

delle cure, al fine di superare un disallineamento relativo al mancato rispetto dei parametri relativi a volumi, qualità ed esiti delle cure. Con il medesimo decreto sono, infatti, definiti anche gli ambiti assistenziali e parametri di riferimento relativi a volumi, qualità ed esiti delle cure, anche tenendo conto di quanto previsto dal regolamento di cui al DM 70.

*“Per l’anno 2016, gli ambiti assistenziali ospedalieri da considerare fanno riferimento alla seguente classificazione delle aree cliniche cardiocircolatoria, sistema nervoso, apparato respiratorio, chirurgia generale, chirurgia oncologica, gravidanza e parto, osteomuscolare.*

*Per ciascun indicatore, sono definite 5 classi di valutazione. Tali classi di valutazione sono definite in base alle soglie minime di rischio riportate nel decreto ministeriale 2 aprile 2015, n. 70, concernente la definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all’assistenza ospedaliera, in base ad altre indicazioni normative vigenti, alla letteratura scientifica di riferimento ed in base alla distribuzione osservata nelle strutture di ricovero presenti nel territorio nazionale, con riferimento al più recente anno disponibile.*

....

*A ciascuna delle classi di valutazione si attribuisce un punteggio variabile da 1 (qualità molto alta) a 5 (qualità molto bassa)*

*A ciascun indicatore si attribuisce un peso proporzionale alla corrispondente rilevanza e validità nell’ambito dell’area clinica cui afferisce.”*

Di seguito riportati gli indicatori per l’area cardiocircolatoria:

- Infarto Miocardico Acuto: mortalità a 30 giorni
- Infarto Miocardico Acuto: % trattati con PTCA entro 2 giorni
- Scompenso cardiaco congestizio: mortalità a 30 giorni
- Valvuloplastica o sostituzione di valvole cardiache: mortalità a 30 giorni
- Riparazione di aneurisma non rotto dell’ aorta addominale: mortalità a 30 giorni

### **Ricadute Organizzative.**

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, sulla base del fatto che il decreto fissa lo standard di una S.C. ogni 17,5 P.L. e per le S.C. senza P.L. una ogni 150.000 – 200.000 abitanti.

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 base, segnando di fatto un arretramento rispetto alla riforma Mariotti del '68 ed alla situazione attuale.

Il Regolamento prevede, come già ricordato, 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 di base 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 base;
- b) o in alternativa 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 allo stato 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 (GuliziaM.M .,Gregorio G., Lucci D., Romeo F., 2017).

**L’Offerta Cardiologica Oggi.** L’ Offerta cardiologica si basa su 812 Strutture Cardiologiche, 802 delle quali partecipanti al Censimento 2015, alle quali sono state aggiunte, per il solo computo dei p.l. di cardiologia pediatrica, due Strutture di Cardiologia Pediatrica, rispettivamente del Veneto e delle Marche, inserite in contesti di pediatria e cardiocirurgia.

Delle 802 Strutture censite 662 (85,5 %) sono dotate di posti letto, per complessivi 13.364 letti. Per quanto riguarda le variazioni 2005 -2015 dei P.L. cardiologici. I Posti Letto complessivi sono diminuiti dello 0.7%; la diminuzione ha coinvolto letti di UTIC e Degenza Cardiologica (-2%), non quelli pediatrici e riabilitativi che invece sono aumentati.

La dotazione di Posti Letto cardiologici (Intensivi e di degenza ordinaria) per Struttura Cardiologica è in media di  $19 \pm 10$  (mediana 17), di  $19 \pm 9$  (mediana 18) per le Strutture ospedaliere, di  $23 \pm 15$  (mediana 21) per le Strutture universitarie,  $16 \pm 9$  (mediana 15) per le Strutture private accreditate. I letti riabilitativi sono aumentati ma solo nel privato (+38% rispetto al 2010) e nell’università (+350% rispetto al 2010). Nei centri ospedalieri sono diminuiti del 7%. Prima il 65% dei letti riabilitativi era in strutture ospedaliere ora solo il 57%. I letti pediatrici sono aumentati sia nei centri ospedalieri (+18%) che in quelli universitari (+72%) , ma l’incremento ha toccato molto di più le strutture universitarie. I letti di DH sono diminuiti solo nei centri ospedalieri.

Il Censimento ANMCO-SIC 2015 distingue le cardiologie in **Cardiologie “generali”**, comprendenti le classiche Unità Assistenziali Cardiologiche nei loro diversi assetti organizzative , ed in **Cardiologie “dedicate”**, comprendenti Unità Cardiologiche dedicate a specifiche attività (Prevenzione-Riabilitazione, Emodinamica, Cardiologia Pediatrica, Fisiopatologia Cardiorespiratoria, Cardiologia riabilitativa, Elettrofisiologia, Prevenzione cardiovascolare, Emodinamica-elettrofisiologia, Angiologia, Ecocardiografia, Elettrostimolazione).

Per quanto riguarda le cardiologie “generali” il 14,8 % sono senza posti letto (rispettivamente il 13,8 % al Nord, il 15,1 % al Centro, il 15,6 % al Sud), il 19,3 % ha meno di 10 posti letto (rispettivamente il 14,2 % al Nord, il 17,8 % al Centro, il 25,4 % al Sud), il 37 % ha tra 11 e 20 posti letto (34,8 % al Nord, il 39 % al Centro , il 38,1 % al Sud), il 19,1 % ha tra 21 e 30 posti letto (22,1 % al Nord, il 21,9 % al Centro , il 14,3 % al Sud), il 9,8 % ha oltre 30 posti letto (15 % al Nord, il 6,2 % al Centro , il 6,6 % al Sud). Per quanto riguarda l’assetto amministrativo rispetto al 2010 sono diminuite le Strutture Complesse, le Strutture Semplici Dipartimentali, le Strutture Semplici aggregate alla cardiologia e alla medicina mentre sono aumentate le cosiddette Strutture Semplici Autonome. Rispetto al 2010 sono

diminuite le Strutture Complesse ospedaliere e private accreditate, mentre sono aumentate le S.C. universitarie.

Le Strutture di Cardiologia sono in genere centri che erogano una molteplicità di prestazioni a diversa complessità comprendenti Elettrocardiografia dinamica, Monitoraggio Ambulatoriale della P.A., Ergometria, Test Cardiopolmonare, Tilting Test, Monitoraggio Remoto delle Aritmie, Monitoraggio Remoto dello Scompenso, Monitoraggio delle Apnee Notturme, Ecocardiografia, Cardiologia Nucleare, RMN Cardiaca, TAC Coronarica, Elettrostimolazione, Aritmologia Interventistica, Cardiologia Interventistica Coronarica, Cardiologia Interventistica Valvolare, Cardiologia Interventistica Strutturale.

**La Cardiologia con posti letto.** Le cardiologie con posti letto sono 560 per complessivi 8.157 p.l. .Le Unità di Cardiologia con degenza sono pari a 9,21 unità per milione di abitanti ( 8,13 al Nord, 9,54 al Centro, 10,58 al Sud) per complessivi 134,17 letti per milione di abitanti ( 136,91 al Nord, 125,46 al Centro, 136,25 al Sud). Le unità di degenza cardiologica per il 29 % hanno meno di 10 p.l., per il 45 % hanno tra 10 e 19 p.l., per il 20 % hanno tra 20 e 29 p.l., per il 6 % hanno 30 o più p.l. . In Italia si hanno 7.437 abitanti per posto letto di degenza cardiologica, rispettivamente 7.150 al Nord, 7.665 al Centro, 7.241 al Sud .

**L'U.T.I.C..** Le UTIC sono 405 per complessivi 2578 p.l. .

Le UTIC sono pari a 6,66 Unità per milione di abitanti ( 6,01 al Nord, 6,85 al Centro, 7,46 al Sud) per complessivi 42,4 letti per milione di abitanti ( 38,56 al Nord, 41,95 al Centro, 48,18 al Sud). Il 5% delle UTIC ha meno di 4 posti letto, il 25 % ha 4 p.l., il 6% ha 5 p.l., il 20% ha 6 p.l., il 4 % ha 7 p.l., il 30 % ha 8 p.l., il 9 % ha oltre 8 p.l. .In Italia si hanno 23.582 abitanti per posto letto di degenza UTIC, rispettivamente 25.386 al Nord, 22.927 al Centro, 20.480 al Sud. Per quanto riguarda la evoluzione dei P.L. UTIC dal 1992 al 2015, i P.L. UTIC in Italia sono passati da 1701 del 1992 ai 2236 del 2010 per assestarsi ai 2162 del 2015; al Nord i P.L. UTIC sono passati dai 783 del 1992 ai 941 del 2010 per scendere ai 904 del 2015; al Centro dai 411 P.L. UTIC del 1992 si è passati ai 497 del 2005 per scendere ai 465 del 2010 ed ai 461 del 2015; al Sud si è passati dai 507 P.L. UTIC del 1992 agli 830 del 2010 per scendere ai 797 del 2015.

**La Riabilitazione Cardiovascolare.** Le Cardiologie con posti letto riabilitativi sono 122 per complessivi 2234 p.l..Le unità di Cardiologia con degenza riabilitativa sono pari a 2,01 unità per milione di abitanti (2,52 al Nord, 1,49 al Centro, 1,63 al Sud) per complessivi 36,75 letti riabilitativi per milione di abitanti ( 54,89 al Nord, 25,33 al Centro, 18,80 al Sud). In Italia si ha un Centro di Riabilitazione Cardiovascolare ogni 497.512 abitanti, rispettivamente 396.825 al Nord, 671.141 al Centro, 613.497 al Sud.In Italia si hanno 27.214 abitanti per posto letto di degenza di cardiologia riabilitativa, rispettivamente 18.217 al Nord, 39.477 al Centro, 53.189 al Sud .

**La Cardiologia Pediatrica.** Le Cardiologie con posti letto di cardiologia pediatrica sono 16 per complessivi 195 p.l.ai quali si aggiungono altri 27 P.L.

relativi a Veneto e Marche , collocati in area pediatrica e cardiocirurgica. In Italia si hanno 0,3 Unità di Degenza di Cardiologia Pediatrica per milione di abitanti, rispettivamente 0,29 al Nord, 0,37 al Centro, 0,26 al Sud .

In Italia si hanno 3,65 posti letto di Cardiologia Pediatrica per milione di abitanti, rispettivamente 3,38 al Nord, 5,66 al Centro, 2,66 al Sud. In Italia si hanno 2.251.689 abitanti per posto letto di degenza di cardiologia pediatrica rispettivamente 2.779.980 al Nord, 1.917.459 al Centro, 1.957.360 al Sud .

**Il Day Hospital di Area Cardiovascolare.** In Italia i P.L. di Day Hospital Cardiovascolare (DH cardiologico propriamente detto, DH Riabilitativo, DH di cardiologia pediatrica) sono 984 (11,93 p.l. per milione di abitanti), pari al 7,5% dei p.l. totali cardiologici, rispettivamente 449 (11,15 p.l. per milione di abitanti ) al Nord, pari al 6,9 % dei p.l. totali cardiologici, 186 al Centro (10,13 p.l. per milione di abitanti) pari al 7% dei p.l. totali cardiologici e 349 (1 p.l. per milione di abitanti) al Sud pari all' 8,7 % dei p.l. totali cardiologici. In Italia i Centri con DH cardiologico sono 384 (pari a 11,93 p.l. per milione di abitanti), rispettivamente 166 al Nord, pari a 11,15 p.l. per milione di abitanti) 77 al Centro (pari a 10,13 p.l. per milione di abitanti), 141 al Sud (pari a 14,25 p.l. per milione di abitanti)

In Italia i Centri con DH di Cardiologia Riabilitativa sono 59( pari a 3,82 p.l. per milione di abitanti), rispettivamente 32 al Nord (pari a 4,64 p.l. per milione di abitanti), 12 al Centro (pari a 3,20 p.l. per milione di abitanti), 15 al Sud (pari a 3,07 p.l. per milione di abitanti). In Italia i Centri con DH di Cardiologia Pediatrica sono 17 (pari a 0,44 per milione di abitanti), rispettivamente 7 al Nord (pari a 0,36 per milione di abitanti), 4 al Centro (pari a 0,52 per milione di abitanti) , 6 al Sud (pari a 0,51 per milione di abitanti) .In Italia il 57,36 % dei Centri ha attivo il Day Hospital di Area Cardiovascolare (DH cardiologico propriamente detto, DH Riabilitativo, DH di cardiologia pediatrica), rispettivamente il 72,18 % al Nord, il 60 % al Centro, il 90,5 % al Sud, il 59,8 % delle Strutture Ospedaliere, il 54,67 % delle Strutture Universitarie ed il 44,35 % delle Strutture Private Accreditate. La disponibilità di P.L. di Day Hospital di area cardiovascolare (DH cardiologico propriamente detto, DH Riabilitativo, DH di cardiologia pediatrica) è pari a 16,19 p.l. per milione di abitanti, rispettivamente di 16,15 al Nord, 13,86 al Centro e 17,83 al Sud. La disponibilità di P.L. di Day Hospital cardiologico è pari a 11,93 p.l. per milione di abitanti, rispettivamente di 11,15 al Nord, 10,13 al Centro e 14,25 al Sud. La disponibilità di P.L. di Day Hospital di cardiologia riabilitativa è pari a 3,82 p.l. per milione di abitanti, rispettivamente di 4,64 al Nord, 3,2 al Centro e 3,07 al Sud. La disponibilità di P.L. di Day Hospital di Cardiologia pediatrica è pari a 0,44 p.l. per milione di abitanti, rispettivamente di 0,36 al Nord, 0,52 al Centro e 0,51 al Sud.

**Gli Ambulatori di Cardiologia “dedicati”.** Il 76% delle Strutture Cardiologiche (611/802) ha almeno un ambulatorio dedicato. Gli Ambulatori dedicati in Italia sono pari a 41,86 Ambulatori per milione di Abitanti, rispettivamente 40,68 al Nord, 44,33 al Centro, 41,84 al Sud. In ordine decrescente per numerosità gli

Ambulatori dedicati sono l'Ambulatorio per lo Scompenso Cardiaco, l'Ambulatorio per il Controllo PM/ICD/CRT, l'Ambulatorio per le Aritmie, l'Ambulatorio per il Follow-up delle SCA, l'Ambulatorio per la Cardiopatia ischemica cronica, l'Ambulatorio per il Controllo della terapia anticoagulante, l'Ambulatorio per la Ipertensione, l'Ambulatorio di Cardiologia Preventiva, l'Ambulatorio di Cardioncologia, l'Ambulatorio per le Cardiopatie Congenite, l'Ambulatorio di Patologia Vascolare.

**Emodinamica.** La disponibilità di Centri che eseguono studi di *Emodinamica* è pari in Italia a 4,93 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 5,22 al Nord, 4,84 al Centro, 4,60 al Sud. La disponibilità di Centri che eseguono *Procedure di Cardiologia Interventistica in H 24* è pari in Italia a 4,38 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 4,57 al Nord, 4,32 al Centro, 4,14 al Sud. La disponibilità di Centri che eseguono *procedure di Interventistica Vascolare Periferica* è pari in Italia a 2,32 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 2,37 al Nord, 2,31 al Centro, 2,25 al Sud. La disponibilità di Centri che eseguono *procedure di Cardiologia Interventistica Strutturale*, quale chiusura del PFO-DIA, è pari in Italia a 2,94 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 3,49 al Nord, 2,31 al Centro, 2,61 al Sud. La disponibilità di Centri che eseguono interventistica strutturale per la chiusura dell'auricola sono pari in Italia a 1,63 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 2,12 al Nord, 1,34 al Centro, 1,12 al Sud.

La disponibilità di Centri che eseguono *procedure di Cardiologia Interventistica Valvolare*, è pari in Italia a 1,83 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 1,98 al Nord, 1,79 al Centro, 1,63 al Sud. La disponibilità di Centri che eseguono *procedure di Cardiologia Interventistica pediatrica*, è pari in Italia a 3,13 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 3,68 al Nord, 2,45 al Centro, 2,81 al Sud. La disponibilità di Centri che eseguono procedure di *Cardiologia Interventistica del Congenito Adulto* è pari in Italia a 1,43 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 1,58 al Nord, 1,72 al Centro, 1,01 al Sud. La disponibilità di Centri di Cardiologia Interventistica che eseguono *procedure di IVUS* è pari in Italia a 3,89 Centri per milione, rispettivamente 4,17 al Nord, 3,95 al Centro e 3,27 al Sud. La disponibilità di Centri di Cardiologia Interventistica che eseguono *procedure di OCT* è pari in Italia a 1,99 Centri per milione, rispettivamente di 1,76 al Nord, 2,68 al Centro e 1,84 al Sud. La disponibilità di Centri di Cardiologia Interventistica che eseguono *Biopsie endomiocardiche* è pari in Italia a 1,41 Centri per milione, rispettivamente di 1,58 al Nord, 1,79 al Centro e 0,92 al Sud. In sintesi la disponibilità di Emodinamica Interventistica Coronarica, Interventistica Vascolare, Interventistica Strutturale, Interventistica Valvolare, Interventistica Pediatrica e del Congenito Adulto mostra un caratteristico gradiente geografico con maggiore presenza di Strutture al Nord rispetto al Centro e al Sud. Negli ultimi anni molto si è discusso sul ruolo e l'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. Va considerata la possibilità di deroga per aree a scarsa densità e tempi di percorrenza lunghi atteso che nel DM 70 “Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera“ vengono definite le soglie minime di rischio di esito relativo alla proporzione di **angioplastica coronarica percutanea entro 90 min. dall'accesso** in pazienti con infarto STEMI in fase acuta **con un minimo del 60%**. 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 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. (Gulizia M, Gregorio G., Lucci D., Romeo F., 2017, Gregorio G., De Luca G., Gabrielli D., Moretti L., 2017).

**Aritmologia Interventistica ed Elettrostimolazione.** La disponibilità di Centri che eseguono studi di *Elettrofisiologia endocavitaria* è pari in Italia a 4,79 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 5,25 al Nord, 4,40 al Centro, 4,39 al Sud. La disponibilità di Centri che eseguono *procedure di Ablazione Transcatetere* è pari in Italia a 3,95 Centri per milione di abitanti, rispettivamente di 4,46 al Nord, 3,73 al Centro, 3,37 al Sud. In sintesi mentre la attività di Elettrostimolazione è maggiormente presente al Sud e al Centro rispetto al Nord le attività di Aritmologia interventistica prevalgono al Nord rispetto al Centro e al Sud. 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 una serie di 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 .

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. (Gulizia M.M., Gregorio G., Lucci D., Romeo F., 2017, Gregorio G., De Luca G., Gabrielli D., Moretti L., 2017 ).

## BIBLIOGRAFIA

GREGORIO G., DE LUCA G., GABRIELLI D., MORETTI L., (2017) Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia Area Management e Qualità ANMCO

GREGORIO G., TOZZI Q (2014 A), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà Cardiologia negli Ospedali 190,

GREGORIO G., TOZZI Q (2014 B), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore

GREGORIO G, GULIZIA M.M. (2015) Rapporto sugli effetti dell'applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO

GULIZIA M.M., GREGORIO G., LUCCI D. , ROMEO F., (2017) Struttura ed Organizzazione della Cardiologia Italiana, 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche in Italia. G. Ital. Cardiol. 2017; 18(15): 337 – 459

## IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA. MODELLI ORGANIZZATIVI. LA RETE, LA UACC, IL DIPARTIMENTO C.V.

Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Paola Mascia, Marianna Laurito, Giuseppe Mascia, Maria Giacomina Gagliardo, Antonio Aloia, Francesco D'Agosto  
ASL Salerno

**La Rete Integrata di Assistenza Cardiologica.** 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. Le Reti prese in considerazione nella presente ricerca sono la Rete per l'IMA, la Rete per Lo Scompenso Cardiaco, la Rete per la Elettrostimolazione e le Emergenze Aritmiche, la Rete per la Riabilitazione Cardiovascolare.

**Rete per l'I.M.A.** Delle 802 Strutture Cardiologiche 416 (51,9 %) sono inserite in una Rete per l'IMA, 56,3 % al Nord, 51,9 al Centro, 46,7 % al Sud, con variazioni tra l' 81,8 % della Basilicata e lo 0 % di Valle d'Aosta.

Sono inserite in una Rete per l'I.M.A. il 55,7 % delle Cardiologie Ospedaliere, il 58,7 % delle Cardiologie Universitarie ed il 27 % delle Cardiologie Private Accreditate. Per quanto riguarda i dati per milione di abitanti la distribuzione per macroarea evidenzia che le cardiologie inserite nella Rete IMA e pari a 6,84 Cardiologie per milione di Abitanti, rispettivamente 6,73 al Nord. 7,00 al Centro, 6,90 al Sud.

**Rete per lo Scompenso Cardiaco.** Delle 802 Strutture Cardiologiche 72 (9 %) sono inserite in una rete per lo Scompenso Cardiaco, 9,9 % al Nord, 7,2 % al Centro, 9 % al Sud, con variazioni tra il 26,5% della Emilia Romagna e lo 0 % di Valle d'Aosta, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Liguria, Abruzzo, Molise, Basilicata, Calabria. Sono inserite in una Rete per lo Scompenso C. il 9,5 % delle Cardiologie Ospedaliere, il 14,7 % delle Cardiologie Universitarie ed il 2,6 % delle Cardiologie Private Accreditate.

Le cardiologie inserite nella Rete Scompenso sono pari a 1,18 Cardiologie per milione di Abitanti, rispettivamente 1,19 al Nord. 0,97 al Centro, 1,33 al Sud.

**Rete per la Elettrostimolazione e le Emergenze Aritmiche.** Delle 802 Strutture Cardiologiche 64 (8 %) sono inserite in una rete per la Elettrostimolazione e le Emergenze Aritmiche, 8,4 % al Nord, 9,9 % al Centro, 6,2 % al Sud, con variazioni tra il 28,6% della Emilia Romagna e lo 0 % di Valle d'Aosta, P.A. Bolzano, P.A. Trento, Liguria, Umbria, Molise, Basilicata. Sono inserite in una Rete per la Elettrostimolazione e le Emergenze Aritmiche l' 8,0 % delle

Cardiologie Ospedaliere, il 13,3 % delle Cardiologie Universitarie ed il 4,3 % delle Cardiologie Private Accreditate .

Le cardiologie inserite nella Rete della Elettrostimolazione e delle Emergenze Aritmiche sono pari a 1,05 Cardiologie per milione di Abitanti, rispettivamente 1,01 al Nord. 1,34 al Centro, 0,92 al Sud.

***Rete per la Riabilitazione Cardiovascolare.*** Delle 802 Strutture Cardiologiche 51 (6,4 %) sono inserite in una rete per la Riabilitazione Cardiovascolare, 9,6 % al Nord, 5 % al Centro, 3,5 % al Sud, con variazioni tra il 25,0% del Friuli Venezia Giulia e lo 0 % di Valle d'Aosta, P.A. Trento, Lazio, Molise, Basilicata, Sardegna. Sono inserite in una Rete la Riabilitazione Cardiovascolare il 6,2 % delle Cardiologie Ospedaliere, il 4,0 % delle Cardiologie Universitarie e il 8,7 % delle Cardiologie Private Accreditate. Le Cardiologie inserite nella Rete della Riabilitazione Cardiovascolare sono pari a 0,84 Cardiologie per milione di Abitanti, rispettivamente 1,15 al Nord, 0,67 al Centro, 0,51 al Sud. Riguardo alla distribuzione per macroarea, la percentuale di Cardiologie inserite nella Rete della Riabilitazione Cardiovascolare è pari al 6,4 % delle Cardiologie, rispettivamente 9,6 % al Nord, 5 % al Centro, 3,5 % al Sud.

La situazione attuale è caratterizzata dunque da una insufficiente implementazione del Sistema di Rete Riabilitativa Cardiologica 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 dall'insieme che da continuità e vitalità al sistema.

### **Modello Assistenziale di Unità Cardiovascolare: l' Unità Assistenziale Complessa di Cardiologia (U.A.C.C.).**

Occorre superare l'attuale arcaico assetto organizzativo delle U.O. di Cardiologia, andando verso modelli che coniughino gradualità e specificità di cura. Le Strutture Cardiologiche vanno progettate prevedendo un nucleo di Assistenza Intensiva, unitamente ad una area 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, decongestionando l'area intensiva e a media assistenza in Riabilitazione Cardiovascolare. Va affermato il ruolo centrale della **Unità Assistenziale Complessa di Cardiologia (U.A.C.C.)** basata su specificità e gradualità di cura, caratterizzata dalla contemporanea presenza di area intensiva (ex UTIC), Area a media assistenza (ex Cardiologia) ed Area riabilitativa (Riabilitazione Cardiovascolare) a guida e gestione unitaria cardiologica. L'Unità Assistenziale Complessa di Cardiologia dovrà :

- essere in grado di erogare prestazioni ambulatoriali, di Day Hospital e Day Surgery, di ricovero ordinario e di urgenza, di ricovero riabilitativo;
  - Avere accesso in loco o in rete a Centri specialistici di cardiologia interventistica ed aritmologia interventistica, cardiochirurgia e chirurgia vascolare etc.
  - Essere inserita in un contenitore organizzativo dipartimentale (Dipartimento Cardiovascolare) transospedaliero, nel quale convivono strutture ospedaliere e strutture territoriali;
  - Essere inserita in un sistema a rete che consenta di dare risposta alla emergenza-urgenza cardiovascolare, alle S.C.A., allo Scompenso Cardiaco, alla emergenza aritmiche, alla riabilitazione cardiovascolare ed alla nuova cronicità cardiovascolare;
  - Essere parte integrante di una offerta sanitaria fondata sull'alleanza tra professionisti e pazienti per l'affermazione di un Modello Sanitario basato su Equità dell'accesso, Condivisione dei percorsi e Continuità assistenziale.
- (Gulizia M.M., Gregorio G., Lucci D., Romeo F., 2017, Gregorio G., De Luca G., Gabrielli D., Moretti L., 2017).

**II Dipartimento Cardiovascolare.** 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 (12 %) cardiologici puri, 55 (15,8%) cardiologici con altre specialità, 121 (34,7%) di medicina, 72 (20,6%) di emergenza-urgenza, 59 (16,9%) di altro tipo. Il 77% (618) delle Strutture Cardiologiche ospedaliere (81% (498/612), 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. Le Strutture Cardiologiche dipartimentalizzate sono inserite in diverse tipologie di dipartimento, così riassumibili per tipologia e macroarea :

- 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 (8,64%) al Centro e 0,66 (13,54 %) 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.

- I Dipartimenti di Medicina in area cardiovascolare sono in Italia pari a 1,99 (34,07 %) per milione di abitanti, rispettivamente 1,87 (30,23%) al Nord, 2,24 (37,04 %) al Centro e 1,99 al Sud (40,63 %).
- I Dipartimenti di Emergenza-Urgenza in area cardiovascolare sono in Italia pari a 1,18 (20,63%) per milione di abitanti, rispettivamente 1,22 (19,77%) al Nord, 1,56 (25,93 %) al Centro e 0,87 (17,71%) al Sud.
- I Dipartimenti di altro tipo in area cardiovascolare sono in Italia pari a 0,97 (6,91 %) per milione di abitanti, rispettivamente 1,33 (21,51 %) al Nord, 0,75 (12,35%) al Centro e 0,61 al Sud (12,5%).

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 34 sono ospedalieri, 21 inter-ospedalieri; in 27 il Direttore è cardiologo, in 28 Direttore è un non cardiologo.

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 e delle principali informazioni sanitarie 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. (Gulizia M.M., Gregorio G., Lucci D., Romeo F., 2017; Gregorio G., Tozzi Q., 2014 A, Gregorio G., Tozzi Q., 2014 B, Gregorio G., De Luca G., Gabrielli D., Moretti L., 2017 ).

## BIBLIOGRAFIA

GREGORIO G., DE LUCA G., GABRIELLI D., MORETTI L., (2017) Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia Area Management e Qualità ANMCO  
GREGORIO G., TOZZI Q (2014 A), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà Cardiologia negli Ospedali 190,

GREGORIO G., TOZZI Q (2014 B), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore

GREGORIO G, GULIZIA M.M. (2015) Rapporto sugli effetti dell' applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO

GULIZIA M.M., GREGORIO G., LUCCI D. , ROMEO F., (2017) Struttura ed Organizzazione della Cardiologia Italiana, 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche in Italia. G. Ital.Cardiol. 2017; 18(15): 337 – 459

## IL DOMANI DELL'OSPEDALE E DELLA CARDIOLOGIA. VERSO IL DOMANI

**Giovanni Gregorio,**

*S.C. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania*

### **Una nuova filosofia.**

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 artificiosamente 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' areageosanitaria 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.

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 trovano. La prima esigenza per il cambiamento è rompere l'isolamento, abbandonare la filosofia dell'attesa e varcare le colonne d'eroe 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 net-work cardiologico nazionale .

***Superare il drammatico invecchiamento del personale:*** A causa del blocco del turnover si è determinato un drammatico invecchiamento del personale del SSN in generale e della Cardiologia in particolare. Questa situazione va superata immettendo forze giovani nel Sistema.

***Uscire dal Jurassico 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 al suo servizio
- La Centralità ed unitarietà dell'intervento cardiologico
- Il Potenziamento e la valorizzazione del network cardiologico nazionale
- La cardiologia come forza trainante della Ricerca, della Formazione e della Didattica (Gregorio G., Tozzi Q., 2014; Gregorio G., De Luca G., Gabrielli D., Moretti L., 2017).

## **BIBLIOGRAFIA**

GREGORIO G., DE LUCA G., GABRIELLI D., MORETTI L., (2017). Il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia Area Management e Qualità ANMCO

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore.

## 5.TERAPIA

- Eparine e fondaparinux nelle S.C.A. **B. LICCARDO**
- Un farmaco spesso non considerato in cardiologia: il mezzo di contrasto **R. ROTUNNO**
  - Duplice Antiaggregazione e Anticoagulanti orali quando e per quanto tempo  
**P. CALDAROLA**
- Cardiopatia Ischemica Cronica e oltre: nuovi orizzonti per la Ranolazina **N. MAUREA**
  - Nursing e Follow-up dei pazienti in terapia con NAO **G. GALLO**



## EPARINE E FONDAPARINUX NELLE SCA

**P. Castaldo, R. Bottino, B. Liccardo, A. d'Andrea**

*U.O.D. Diagnostica Cardiologica Integrata –  
Seconda Università degli Studi di Napoli. Ospedale Monaldi.*

### 1 Introduzione

Nel 2013, le malattie cardiovascolari hanno rappresentato la più importante causa di morte nel mondo[1]. L'ischemia miocardica ancora oggi rappresenta la causa maggiore di malattia cardiovascolare, interessando la metà di tutte le patologie cardiache responsabili di mortalità e morbilità nella popolazione. Mentre nei paesi sviluppati, nelle ultime due decadi, è stata registrata una diminuzione della mortalità associata alla cardiopatia ischemica, ancora oggi, questa è motivo di morte per l'85% della popolazione residente nei paesi in via di sviluppo[2]. L' Infarto acuto del miocardio come constatato dal "Global Burden of Diseaseproject", risulta il maggior determinante di cardiopatia ischemica, seguito dall'angina. Globalmente, nei paesi sviluppati, l'incidenza di mortalità intra ed extra ospedaliera per infarto acuto del miocardio ha mostrato un importante declino, sia per diminuzione di incidenza di malattia che per diminuzione dei casi fatali, specialmente per gli infarti del miocardio con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), laddove gli stessi risultati non sono stati associati alle forme di infarto acuto del miocardio senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI)[3]. Anche la morbilità riferibile all'infarto acuto del miocardio nelle ultime decadi ha subito grandi variazioni: un esempio tra tutti riguarda la minore severità di scompenso cardiaco post-ischemico[4]. La forte riduzione dell'incidenza di malattia e della sua mortalità sono da riferirsi al maggiore sviluppo delle strategie di prevenzione primaria e secondaria, nonché alla gestione sempre più ottimale della fase acuta, che dal punto di vista medico fa riferimento all'uso di un largo spettro di farmaci tra cui gli ACE-inibitori, beta bloccanti, statine, fibrinolitici, aspirina, altri antiaggreganti e grazie all'uso di farmaci anticoagulanti[5].

Nonostante la diminuzione del tasso di ospedalizzazione per infarto acuto del miocardio, la prevenzione e la diagnosi di SCA continua ad essere un importante tema di sanità pubblica. L'inquadramento clinico iniziale dovrebbe includere la stratificazione del rischio e la valutazione della migliore terapia medica con riferimento, principalmente, alla terapia antiaggregante, anticoagulante ed alla più efficace strategia di rivascolarizzazione precoce. Questa rassegna ha come obbiettivo principale quella di indagare il ruolo dei farmaci anticoagulanti parenterali nelle prime fasi di SCA, con specifico riferimento all'uso di eparine ed al fondaparinux. A tale scopo si proporrà una breve disamina della fisiopatologia, della classificazione e diagnosi di SCA, per consentire una migliore comprensione del rationale d'uso dei farmaci anticoagulanti, con il fine ultimo di esporre gli attuali aggiornamenti sulle due classi farmaceutiche attualmente utilizzati.

## **2 SCA: classificazione, diagnosi e fisiopatologia.**

### **2.1 classificazione e diagnosi di SCA**

La sindrome coronarica acuta o SCA, definita in inglese *Acute Coronary Syndrome* o *ACS*, è una definizione che riunisce le diverse manifestazioni cliniche della cardiopatia ischemica[6][7] o, per meglio specificare, della patologia delle arterie coronarie. Il sintomo che unisce tale manifestazioni è il dolore precordiale dalle caratteristiche cliniche definite. Sulla base della rappresentazione elettrocardiografica e dell'innalzamento dei markers di necrosi cardiaca è possibile distinguere:

1 - Infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI = ST elevationmyocardialinfarction): dovuto a occlusione (o sub-occlusione severa) di uno più vasi coronariciresponsabile dello scatenarsi dell'acuzie (culpritlesion). I marker biochimici sono molto elevati, il che indica che è avvenuta una necrosi di tessuto miocardico.[8]

2 - Infarto miocardico acuto con aumento delle troponine I e T, ma senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI = Non-ST elevationmyocardialinfarction): i markers d'ischemia si modificano rispetto ai valori normali. Le possibili anomalie del quadro elettrocardiografico includono sottoslivellamento persistente o transitorio del tratto ST, sopraslivellamento transitorio del tratto ST, inversione delle T, pseudonormalizzazione o appiattimento delle onde T fino a poter risultare completamente invariato[8].

3 - Angina instabile: senza aumento delle troponine I e T. In questo quadro clinico abbiamo a livello dell'albero coronarico delle stenosi, che in modo intermittente creano una riduzione del flusso di sangue con la comparsa del dolore toracico; in taluni casi, se le crisi sono ravvicinate, si parla di angina pre-infartuale o angina in crescendo. I markers biochimici di ischemia in questo caso sono normali o solo leggermente al di sopra della norma, il quadro elettrocardiografico appare di norma invariato o con anomalie delle onde T[8].

In riferimento a tale classificazione clinica, la diagnosi operativa di SCA si avvale di diversi criteri diagnostici, principalmente, un innalzamento dei livelli degli enzimi di danno miocardico, associato ad almeno uno tra 1)sintomi di ischemia2)anomalie elettrocardiografiche tipiche o presenza di Q di necrosi o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza 3)evidenza alla diagnostica all'imaging di perdita di funzionalità cardiaca globale o anomalie della cinesi regionale4)presenza autoptica o angiografica di trombo coronarico.[8]

Secondo la terza definizione universale dell'infarto acuto del miocardio è possibile inoltre operare una classificazione eziologica di patologia distinguendo almeno 5 diverse forme:

**Tipo 1:** caratterizzato da rottura, ulcerazione, fissurazione o dissezione di una placca aterosclerotica coronarica generante diminuzione di flusso ematico vasale per stenosi meccanica o attraverso la migrazione di un embolo con successiva necrosi miocardica.[9]

**Tipo 2:** infarto acuto del miocardio generato da meccanismo differente dall'aterosclerosi coronarica e da riferire ad una insufficiente ossigenazione tissutale rispetto alla richiesta della stessa. Tra i vari meccanismi si annoverano lo spasmo coronarico, la disfunzione endoteliale, le tachicardie e bradiaritmie, l'anemia, l'insufficienza respiratoria l'ipossigenazione o le ipertensioni severe. [9]

**Tipo 3:** Infarto acuto del miocardio fatale senza possibilità di valutazione dei biomarkers di necrosi. [9]

**Tipi 4 e 5 :** includono rispettivamente l'infarto acuto del miocardio correlato a PCI o by-pass cardiocirurgico.[9]

Infine, circa il 20% dei pazienti registrati con diagnosi di infarto acuto del miocardio non dimostrano lesioni coronariche ostruttive[10]. Questi pazienti sono molto difficili da discriminare da coloro che sviluppano infarto cardiaco non ischemico. Sono in genere pazienti più giovani, di sesso femminile, non dislipidemici e spesso presentano lesioni coronariche differenti da quelle aterosclerotiche ostruttive. Visto l'importante *overlap* diagnostico tra condizioni cliniche altre come ad esempio il vasospasmo coronarico e le miocarditi, nello scenario clinico-diagnostico è sempre più importante il ruolo della risonanza magnetica cardiaca per questo sottogruppo di pazienti. In genere la loro prognosi è migliore rispetto alle forme ostruttive di infarto acuto del miocardio ma peggiore che per le angine instabili[10]. Inoltre, in riferimento alla mancanza di dati sufficienti in letteratura, per questo sotto gruppo non esiste ancora un algoritmo diagnostico-terapeutico definito.

## **2.2 Fisiopatologia delle SCA**

Alla base della maggior parte delle sindromi coronariche acute esistono alterazioni funzionali e/o anatomiche (macroscopiche o microscopiche) delle coronarie epicardiche e delle loro ramificazioni; la placca aterosclerotica, gravemente stenosante o instabile, va incontro a rottura e ad alterazioni della sua struttura che innescano la cascata emocoagulativa responsabile della formazione del trombo occludente; successivamente vi è un rimaneggiamento o rimodellamento delle tuniche intima e media: dall'evoluzione della placca dipenderanno le variazioni del flusso coronarico[11]. La maggior parte delle placche coronariche è e resta quiescente almeno da un punto di vista clinico. Le placche che nell'arco della vita danno luogo ad una trombosi clinicamente rilevante sono definite "vulnerabili" e pertanto sono a maggiore rischio di causare una SCA nel breve termine[12]. In studi autopsici retrospettivi, sono state identificate tre caratteristiche istopatologiche più comunemente osservate in placche vulnerabili responsabili di

eventi coronarici acuti rispetto alle placche stabili: 1. Un più largo core lipidico

Figura 1

Drug	Recommendations		
	Normal renal function or stage 1–3 CKD (eGFR $\geq 30$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Stage 4 CKD (eGFR 15–29 mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	Stage 5 CKD (eGFR $< 15$ mL/min/1.73m <sup>2</sup> )
<b>Unfractionated heparin</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prior to coronary angiography: 60–70 IU/kg i.v. (max 5000 IU) and infusion (12–15 IU/kg/h) (max 1000 IU/h), target aPTT 1.5–2.5x control</li> <li>• During PCI according to ACT or 70–100 IU/kg i.v. in patients not anticoagulated (50–70 IU/kg if concomitant with GPIIb/IIIa inhibitors)</li> </ul>	No dose adjustment	No dose adjustment
<b>Enoxaparin</b>	1 mg/kg s.c. twice a day	1 mg/kg s.c. once a day	Not recommended
<b>Fondaparinux</b>	2.5 mg s.c. once a day	Not recommended if eGFR $< 20$ mL/min/1.73m <sup>2</sup>	Not recommended

Fonte: Linee guida ESC NSTEMI 2015

Figura 2

Anticoagulation therapy in STEMI		
Anticoagulation is recommended for all patients in addition to antiplatelet therapy during primary PCI.	<b>I</b>	<b>C</b>
Routine use of UFH is recommended.	<b>I</b>	<b>C</b>
Routine use of enoxaparin i.v. should be considered.	<b>IIa</b>	<b>A</b>
Fondaparinux is not recommended for primary PCI.	<b>III</b>	<b>B</b>

Fonte: Linee guida ESC STEMI 2017

Figura 3

Anticoagulation co-therapy with fibrinolysis		
Anticoagulation is recommended in patients treated with lytics until revascularization (if performed) or for the duration of hospital stay up to 8 days. The anticoagulant can be:	I	A
● Enoxaparin i.v. followed by s.c. (preferred over UFH)	I	A
● UFH given as a weight-adjusted i.v. bolus followed by infusion.	I	B
● In patients treated with streptokinase: fondaparinux i.v. bolus followed by an s.c. dose 24 h later.	Ila	B

Fonte: Linee guida ESC STEMI 2017

(>40% dell'area totale della placca), 2. Un cappuccio fibroso più sottile (<65micron), 3. Una maggiore presenza di cellule infiammatorie specie rappresentate da macrofagi.[12]

I meccanismi sottostanti la trombosi coronarica sono la rottura o l'erosione della placca aterosclerotica. Circa il 75%-80% delle trombosi coronariche sono causate dalla rottura di una placca con difetto strutturale da gap nel cappuccio fibroso che separa il core ricco di lipidi di una placca dal lume dell'arteria .

L'erosione della placca è responsabile del 20-25% delle trombosi coronariche ed è un termine generalmente usato per definire placche intatte con trombosi sovrainposta, in cui non è presente rottura di placca ma risulta mancante il layer endoteliale a livello dell'interfaccia placca-trombo. I meccanismi che portano alla trombosi di placche erose non sono pienamente conosciute a causa della loro forte eterogeneità. E' possibile che fattori trombogenici sistemici, come un'aumentata aggregabilità piastrinica, l'ipercoagulabilità, una ridotta fibrinolisi endogena, giochino un ruolo nella trombosi su placche che sono semplicemente erose[12].

Le dimensioni di una placca o la severità della stenosi determinata dalla presenza della placca forniscono poche informazioni circa la vulnerabilità della placca stessa. Infatti per fenomeni di *outwardremodelling* del vaso coronarico la maggior parte delle SCA sono determinate da placche che prima dell'evento determinavano stenosi solo lievi-moderate mentre per fenomeni di *inwardremodelling* la maggior parte delle placche stabili determinano stenosi di maggiori dimensioni nonostante le dimensioni assolute della placca siano più piccole delle placche vulnerabili causanti SCA.[12]

### 2.2.1 Cascata coagulativa, ruolo della trombina.

Durante una trombosi coronarica, l'ostruzione iniziale al flusso di sangue è generalmente causata da un aggregato piastrinico, mentre la fibrina è un elemento importante per la successiva stabilizzazione del trombo. Così, sia la fibrina che le piastrine sono coinvolte nell'evoluzione di un trombo coronarico stabile e persistente.

Figura 4

Anticoagulation therapy in NSTEMI		
Recommendations	Class	Level
Parenteral anticoagulation is recommended at the time of diagnosis according to both ischaemic and bleeding risks.	I	B
Fondaparinux (2.5 mg s.c. daily) is recommended as having the most favourable efficacy–safety profile regardless of the management strategy.	I	B
UFH 70–100 IU/kg i.v. (50–70 IU/kg if concomitant with GPIIb/IIIa inhibitors) is recommended in patients undergoing PCI who did not receive any anticoagulant.	I	B
In patients on fondaparinux (2.5 mg s.c. daily) undergoing PCI, a single i.v. bolus of UFH (70–85 IU/kg, or 50–60 IU/kg in the case of concomitant use of GPIIb/IIIa inhibitors) is recommended during the procedure.	I	B
Enoxaparin (1 mg/kg s.c. twice daily) or UFH are recommended when fondaparinux is not available.	I	B
Enoxaparin should be considered as an anticoagulant for PCI in patients pretreated with s.c. enoxaparin.	IIa	B
Additional ACT-guided i.v. boluses of UFH during PCI may be considered following initial UFH treatment.	IIb	B
Discontinuation of anticoagulation should be considered after PCI, unless otherwise indicated.	IIa	C
Crossover between UFH and LMWH is not recommended.	III	B

Fonte: Linee guida ESC NSTEMI 2015

Quando il trombo ricco di piastrine, a livello del sito di rottura di una placca occlude totalmente il lume del vaso, il sangue prossimalmente e distalmente andrà incontro a coagulazione, dando origine ad un trombo secondario ricco di eritrociti. Pertanto, gli elementi chiave per lo sviluppo di una trombosi coronarica sono l'emostasi primaria, mediata dalle piastrine, e l'emostasi secondaria, mediata dall'attivazione della cascata coagulativa, oltre la presenza di fattori emodinamici favorevoli tra cui un elevato *shear stress* tipico del flusso coronarico.

L'emostasi primaria coinvolge i processi di adesione delle piastrine al complesso collagene-fattore di von Willebrand, attivazione piastrinica con rilascio di trombossano A<sub>2</sub> e di adenosina difosfato, ulteriore attivazione piastrinica ed esposizione del recettore GPIIb/IIIa sulla loro superficie. Il recettore GpIIb/IIIa è in grado di promuovere l'interazione tra piastrine attraverso il legame alla fibrina[13].

Per quanto riguarda l'emostasi secondaria, di cruciale interesse del tema in esame, questa comprende tutta la sequenza di reazioni dei fattori della coagulazione che terminano nella formazione di fibrina. Questo processo definito cascata della coagulazione, consiste nella trasformazione sequenziale dei fattori della coagulazione circolanti nel plasma da biologicamente inerti (zimogeni), in serin-proteasi[14]. Ogni proteasi catalizza successivamente una reazione zimogeno-proteasi mediante la scissione di legami peptidici. In questo modo, partendo da un piccolo stimolo iniziale, l'amplificazione biochimica consente la formazione di elevati livelli di fibrina[14]. Esistono due vie della coagulazione, la via estrinseca e la via intrinseca, ed entrambe confluiscono in una via comune che porta alla formazione di trombina, il principale enzima della coagulazione, il cui ruolo, oltre a quello principale di formazione della fibrina, consiste nella attivazione del cosiddetto fattore XIII (transglutaminasi in grado di stabilire legami covalenti tra i ponti di fibrina) e nella attivazione costante anche se debole dei fattori V (via comune) ed VIII (via intrinseca) della coagulazione[14]. Una importante azione della trombina riguarda il processo di ulteriore attivazione piastrinica attraverso clivaggio dei recettori transmembrana di tipo PAR1 e PAR4 (*proteaseactivatedreceptor*) disposti sulla superficie piastrinica. Infine, la trombina è responsabile della sua stessa attivazione con il 95% di attivazione generata subito dopo lo stimolo iniziale.

Il processo di emostasi secondaria è influenzato dalla presenza di meccanismi antitrombotici tra cui un ruolo principale è svolto dall'antitrombina III, glicoproteina a catena singola, appartenente alla famiglia delle serpine, inibitori delle serin-proteasi. Svolge azione inibitoria non solo sulla trombina, ma anche sul fattore Xa (via comune) e sui fattori della via intrinseca, quali i fattori XIIa, XIa, IXa, attraverso la formazione di un complesso tra sito attivo dell'enzima inibito, ricco di serina, e il centro reattivo dell'antitrombina, ricco di arginina[14]. L'antitrombina III è bersaglio farmacologico principale delle eparine[14]. Esiste inoltre un sistema fibrinolitico endogeno che basa la sua azione sullo zimogeno plasminogeno attivandolo a plasmina, enzima proteasico che agisce digerendo la fibrina nei suoi prodotti di degradazione. Tale passaggio (da plasminogeno a plasmina) è reso possibile dall'azione di attivatori del plasminogeno, quali l'attivatore del plasminogeno tissutale (t-PA) e l'attivatore de

plasminogenourochinasi (u-PA) a loro volta condizionati dagli inibitori degli attivatori del plasminogeno (PAI) come PAI-1 e PAI 2 e dalla alfa2-antiplasmina[14]. Il meccanismo d'azione dei farmaci trombolitici (fibrinolitici) attualmente comporta l'attivazione del plasminogeno in plasmina[15].

### **3 Razionale d'uso dei farmaci anticoagulanti nelle prime fasi di SCA.**

Nonostante l'ottimizzazione della terapia medica ed interventistica delle SCA, continua ad esistere un elevato rischio di eventi cardiaci dopo infarto acuto del miocardio tra cui ricorrenza di infarto acuto, angina refrattaria, ospedalizzazione, o morte per più del 10% dei pazienti a 6 mesi dal primo evento[16]. Le terapie per minimizzare le complicanze aterotrombotiche nei pazienti con infarto acuto sono ampiamente evolute nelle ultime decadi. Attualmente nelle fasi iniziali di SCA la gestione antitrombotica è affidata alla doppia terapia antiaggregante ed alla terapia anticoagulante parenterale[17][18]. Nelle fasi iniziali di infarto acuto gli anticoagulanti parenterali sono somministrati al fine di bloccare la cascata coagulativa attraverso l'inibizione della trombina, che persiste elevata per lungo tempo (dai 6 mesi ad un anno) dopo l'inizio della sua attività nelle SCA[19]. Numerosi sono gli studi che hanno evidenziato l'efficacia dei prodotti eparinici nelle SCA nel ridurre il rischio di recidive ischemiche e la loro associazione con gli antiaggreganti piastrinici risulta maggiormente efficace rispetto a quando ciascun trattamento viene somministrato singolarmente[20]. Tra i prodotti eparinici per tale uso sono stati approvati: l'eparina non frazionata (ENF), le eparine a basso peso molecolare (EBPM) ed il fondaparinux.

#### **Meccanismo d'azione ed effetti collaterali**

L'eparina non frazionata agisce legandosi all'antitrombina III, formando un complesso in grado di inattivare la trombina, il fattore X ed altre proteasi coinvolte nella cascata coagulativa, determinando in tal modo l'effetto anticoagulante, valutabile mediante la misurazione del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT)[21]. Le eparine a basso peso molecolare ed il fondaparinux, al contrario, inattivano principalmente il fattore X della coagulazione, rendendo non necessario il monitoraggio laboratoristico con l'aPTT[22].

Tra gli effetti collaterali sono stati descritti sanguinamento, trombocitopenia, ipertransamminasemia, iperkaliemia, alopecia etc.

#### **Eparina non frazionata (ENF)**

Dal punto di vista farmacocinetico l'ENF è dotata di un'ampia variabilità di risposta interindividuale e da una ristretta finestra terapeutica. La somministrazione è per via endovenosa con bolo da 60 U.I./kg fino a un massimo di 5000 U.I./h e dose di mantenimento a 12-15 U.I./kg fino a 1000 U.I./h (figura 1). Il grado di anticoagulazione viene monitorato mediante la determinazione del tempo di coagulazione attivato (ACT; valori da 170 a 200) o mediante la misurazione del tempo di tromboplastina parziale attivato (aPTT; con valori ottimali compresi tra 50 e 75 secondi, pari a 1.5-2.5 volte il limite superiore di riferimento)[23, 24].

### **Eparine a basso peso molecolare (EBPM)**

Dal punto di vista farmacocinetico le EBPM possiedono una maggiore predittività dose-risposta rispetto all'ENF. Il principio attivo più frequentemente utilizzato nelle SCA è l'enoaparina, somministrata per via sottocutanea alla dose di 1 mg/kg ogni 12h o di 1 mg/kg ogni 24h in presenza di eGFR < 30 ml/min; è controindicata per valori di eGFR < 15 ml/min (figura 1). E' associata ad un minor rischio di trombocitopenia indotta da eparina rispetto all'ENF[25, 26].

### **Fondaparinux**

Dal punto di vista farmacocinetico il fondaparinux ha una biodisponibilità del 100% dopo iniezione sottocutanea ed un'emivita di 17h, che consente un'unica somministrazione giornaliera. Viene eliminato prevalentemente per via renale ed è controindicato per valori di eGFR < 20 ml/min. Non è richiesto il monitoraggio dell'aPTT e dell'attività antiXa. La dose raccomandata in caso di SCA è di 2.5 mg/die (figura 1). Non è associato a trombocitopenia indotta da eparina.

### **Confronto tra ENF, EBPM e fondaparinux**

Nello studio OASIS-5 è stato dimostrato che il fondaparinux somministrato per via sottocutanea alla dose di 2.5 mg/die non è inferiore all'enoaparina nel ridurre l'incidenza degli eventi ischemici (morte, IM o ischemia refrattaria a 9 giorni) e ha determinato un dimezzamento dell'incidenza di emorragia maggiore intraospedaliera e una significativa riduzione della mortalità a 30 giorni[27]. Lo studio OASIS 6 ha confrontato il fondaparinux con l'ENF o con il placebo in 12092 pazienti con STEMI, trattati con riperfusione farmacologica o meccanica o non riperfusi. L'endpoint primario combinato di morte o reinfarto è stato valutato a 30 giorni, a 9 giorni e a 3-6 mesi. I risultati hanno documentato un beneficio significativo sull'endpoint combinato di morte e reIMA a 30 giorni nella popolazione globale dello studio e, all'analisi dei sottogruppi, in coloro che non sono stati riperfusi o che sono stati trattati con terapia fibrinolitica, mentre non si sono documentati vantaggi nel sottogruppo dei pazienti trattati con PCI primaria (4.9% vs 6.0% nei controlli, p=0.12). In particolar modo i pazienti indirizzati verso la PCI primaria trattati con fondaparinux hanno manifestato un significativo incremento di trombosi lungo il catetere guida per l'inserimento dei palloni e un numero più elevato di complicanze genericamente definite "coronariche" tra le quali riuclusione acuta della coronaria trattata, nuova evidenza angiografica di trombo, il fenomeno del no-reflow, tutti indicativi di una carica trombotica non sufficientemente antagonizzata dal farmaco in studio. Nel sottogruppo dei pazienti indirizzati a PCI primaria assegnati a fondaparinux che hanno ricevuto eparina non frazionata prima della rivascolarizzazione, al contrario, i benefici del fondaparinux si sono manifestati per tutti gli endpoint, senza un incremento delle complicanze sopramenzionate peri-PCI. Gli Autori hanno pertanto ipotizzato uno scarso beneficio del fondaparinux nei soggetti trattati con angioplastica primaria ad eccezione dei casi in cui l'UFH è stata impiegata a ridosso della procedura, potenziando verosimilmente l'effetto antitrombotico del pentasaccaride senza aumentare le complicanze emorragiche[28]. Lo *switch* tra ENF e EBPM non è raccomandato durante PCI [29].

### **Eparine e trombolisi**

Nello studio ExTRACT–TIMI 25 l'utilizzo di enoxaparina nei pazienti indirizzati verso trombolisi è stato associato ad una riduzione del rischio di reinfarto a 30 giorni se confrontato all'ENF, al costo di un aumento dei sanguinamenti non fatali non cerebrali[30, 31]. Pertanto il beneficio clinico netto (assenza di morte ed emorragie intracraniche) fa propendere verso l'uso di EBPM[32]. Nello studio OASIS-6 il fondaparinux si è dimostrato superiore all'ENF e al placebo nel prevenire morte e reinfarto nel gruppo trattato con il trombolitico streptokinase[28, 33].

### **Eparine e STEMI**

Nei pazienti con STEMI indirizzati verso la PCI primaria è approvato l'utilizzo dell'ENF (IC) e dell'EBPM (IIaA). Il fondaparinux è indicato nei pazienti non indirizzati a PCI primaria (figura 2). Nei pazienti indirizzati a trombolisi è preferibile l'uso dell'enoaparina rispetto all'ENF (IA), o del Fondaparinux in caso di utilizzo dello streptokinase (IIaB)(figura 3)[34].

### **Eparine e NSTEMI**

Nei pazienti con NSTEMI come prima scelta è indicato il Fondaparinux, per il suo profilo efficacia-sicurezza (IB). In mancanza di Fondaparinux è indicato il trattamento o con EBPM o ENF (IB)(figura 4)[8].

### **Durata del trattamento**

La terapia anticoagulante post-procedurale di routine non è indicata dopo PCI primaria, a meno che non vi sia altra indicazione ad intraprendere o mantenere la terapia anticoagulante (fibrillazione atriale, valvole meccaniche, presenza di trombi o profilassi della trombosi venosa profonda)[8]. Nei pazienti sottoposti a trombolisi la terapia anticoagulante è indicata fino alla rivascolarizzazione (se è effettuata) o per la durata della degenza ospedaliera fino a 8 giorni(figura 3)[29, 35-37].

### **Conclusioni**

Tutte le recenti linee guida pongono l'accento sull'efficacia e la sicurezza della terapia anticoagulante parenterale in corso di SCA. In caso di NSTEMI il fondaparinux è considerato l'anticoagulante parenterale con il miglior profilo efficacia/sicurezza ed è raccomandato indipendentemente dalla strategia terapeutica, a meno che il paziente non debba essere sottoposto nell'immediato a coronarografia. (in questa evenienza è raccomandato un bolo standard di ENF al momento della PCI)[8]. In caso di STEMI è indicato l'uso di EBPM o ENF nei pazienti indirizzati verso PCI primaria, o anche Fondaparinux nei pazienti indirizzati verso altra strategia terapeutica[34].

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Global, regional, and national age–sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013, *LANCET* 385 (9963):117-171, 2015
- [2] Moran AE1, Forouzanfar MH, Roth GA, Mensah GA, Ezzati M, Flaxman A, Murray CJ, Naghavi M. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*.129: 1493 -501, 2014
- [3] McManus DD1, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med*.124:40-7, 2011.
- [4] Yariv Gerber, Susan A. Weston, Cecilia Berardi, Sheila M. McNallan, Ruoxiang Jiang, Margaret M. Redfield, and Véronique L. Roger Contemporary Trends in Heart Failure With Reduced and Preserved Ejection Fraction After Myocardial Infarction: A Community Study, *Am J Epidemiol*. 178(8): 1272–1280, 2013
- [5] Berwanger O1, Guimarães HP, Laranjeira LN, Cavalcanti AB, Kodama AA, Zazula AD, Santucci EV, Victor E, Tenuta M, Carvalho V, Mira VL, Pieper KS, Weber B, Mota LH, Peterson ED, Lopes RD; Bridge-Acs Investigators et al. Effect of a multifaceted intervention on use of evidence-based therapies in patients with acute coronary syndromes in Brazil: the BRIDGE-ACS randomized trial. *JAMA*. 307(19):2041-9, 2012
- [6] Worner F, Cequier A, Bardají A, Bodí V, Bover R, Martínez-Sellés M, Sabaté M, Sionis A, Vázquez de Prada JA, Vázquez de Prada M, Arós F, Arribas F, Barrabés J, Díaz de Castro O, Heras M, LópezPalop R, López-Sendón JL, Manito N, de Pablo MC, Ripoll T, San Román A, de la Torre JM, Fernandez-Ortiz A, Alonso Gómez AM, Anguita M, Cequier A, Comín J, Diaz-Buschmann I, Fernández Lozano I, Gómez de Diego JJ, Pan M, Worner F, Comments on the ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting With ST-Segment Elevation, in *Rev EspCardiol*, vol. 66, nº 1, gennaio 2013, pp. 5–11.
- [7] Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D, ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC), in *Eur. Heart J.*, vol. 32, nº 23, dicembre 2011, pp. 2999–3054
- [8] Marco Roffi\* (Chairperson) (Switzerland), Carlo Patrono\* (Co-Chairperson) (Italy), Jean-Philippe Collet† (France), Christian Mueller† (Switzerland), Marco Valgimigli† (The Netherlands), Felicita Andreotti (Italy), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Michael A. Borger (Germany), Carlos Brotons (Spain), Derek P. Chew (Australia), Baris Gencer (Switzerland), Gerd Hasenfuss (Germany), Keld Kjaeldsen (Denmark), Patrizio Lancellotti (Belgium), Ulf Landmesser (Germany), Julinda Mehilli (Germany), Debabrata Mukherjee (USA), Robert F. Storey (UK), and Stephan Windecker (Switzerland) 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary

syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation European Heart Journal doi:10.1093/eurheartj/ehv320

[9] Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* (2012) 33, 2551–2567 doi:10.1093/eurheartj/ehs184

[10] McKeeman GC1, Auld PW2. A national survey of troponin testing and recommendations for improved practice. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine*.52(Pt 5):527-42, 2015

[11] Francesco Mauri Epidemiologia, patogenesi e fisiopatologia degli eventi dopo infarto miocardico acuto. (*G ItalCardiol* 2008; 9 (Suppl 1-7): 6S-11S)

[12] Alsheikh-Ali AA1, Kitsios GD, Balk EM, Lau J, IpS. The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Ann Intern Med*. 2010 Sep 21;153(6):387-95.

[13] Giovanni Davì, M.D., and Carlo Patrono, M.D. Platelet Activation and Atherothrombosis, *N Engl J Med*. 2007 Dec 13;357(24):2482-94.

[14] Adams RL1, Bird RJ. Review article: Coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: Overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Aug;14(5):462-70. doi: 10.1111/j.1440-1797.2009.01128.x.

[15] Tsikouris JP1, Tsikouris AP. A review of available fibrin-specific thrombolytic agents used in acute myocardial infarction. *Pharmacotherapy*. 2001 Feb;21(2):207-17.

[16] Weitz J1. Insights into the role of thrombin in the pathogenesis of recurrent ischaemia after acute coronary syndrome. *ThrombHaemost*. 2014 Nov;112(5):924-31. doi: 10.1160/TH14-03-0265. Epub 2014 Jul 17.

[17] Ezra A. Amsterdam, Nanette K. Wenger, Ralph G. Brindis, Donald E. Casey Jr., Theodore G. Ganiats, David R. Holmes Jr., Allan S. Jaffe, Hani Jneid, Rosemary F. Kelly, Michael C. Kontos, Glenn N. Levine, Philip R. Liebson, Debabrata Mukherjee, Eric D. Peterson, Marc S. Sabatine, Richard W. Smalling, Susan J. Zieman 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: Executive Summary *Journal of the American College of Cardiology* Volume 64, Issue 24, December 2014

[18] Patrick T. O'Gara, Frederick G. Kushner, Deborah D. Ascheim, Donald E. Casey Jr, Mina K. Chung, James A. de Lemos, Steven M. Ettinger, James C. Fang, Francis M. Fesmire, Barry A. Franklin, Christopher B. Granger, Harlan M. Krumholz, Jane A. Linderbaum, David A. Morrow, L. Kristin Newby, Joseph P. Ornato, Narith Ou, Martha J. Radford, Jacqueline E. Tamis-Holland, Carl L. Tommaso, Cynthia M. Tracy, Y. Joseph Woo, David X. Zhao 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary *Journal of the American College of Cardiology* Volume 61, Issue 4, January 2013

[19] Skeppholm M1, Kallner A, Malmqvist K, Blombäck M, Wallén H. Is fibrin formation and thrombin generation increased during and after an acute coronary syndrome? *Thromb Res*. 2011 Nov;128(5):483-9. doi: 10.1016/j.thromres.2011.03.011. Epub 2011 Apr 14.

- [20] Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: a meta-analysis. *Lancet* 2000;355:1936–1942.
- [21] Chuang YJ, Swanson R., et al. (2001). "Heparin enhances the specificity of antithrombin for thrombin and factor Xa independent of the reactive center loop sequence. Evidence for an exosite determinant of factor Xa specificity in heparin-activated antithrombin". *J. Biol. Chem.* 276 (18): 14961–14971. PMID 11278930 . doi:10.1074/jbc.M011550200 .
- [22] Jump up ^ Bjork I, Lindahl U.;Lindahl (1982). "Mechanism of the anticoagulant action of heparin" . *Mol. Cell. Biochem.* 48 (3): 161–182. PMID 6757715 .doi:10.1007/BF00421226 .
- [23]. Lee MS, Wali AU, Menon V, Berkowitz SD, Thompson TD, Califf RM, Topol EJ, Granger CB, Hochman JS. The determinants of activated partial thromboplastin time, relation of activated partial thromboplastin time to clinical outcomes, and optimal dosing regimens heparin treated patients with acute coronary syndromes:a review of GUSTO-IIb.*JThromb Thrombolysis*2002;14:9 – 101.
- [24]. Hassan WM, Flaker GC, Feutz C, Petroski GF, Smith D. Improved anticoagulation with a weight-adjusted heparin nomogram in patients with acute coronary syndromes: a randomized trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995;2:245 –249.
- [25]. Collet JP, Montalescot G, Lison L, Choussat R, Ankri A, Drobinski G, Sotirov I, Thomas D. Percutaneous coronary intervention after subcutaneous enoxaparin pretreatment in patients with unstable angina pectoris. *Circulation* 2001;103: 658 – 663.
- [26] Martin JL, Fry ET, Sanderink GJ, Atherley TH, Guimart CM, Chevalier PJ, Ozoux ML, Pensyl CE, Bigonzi F. Reliable anticoagulation with enoxaparin in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the pharmacokinetics of enoxaparin in PCI (PEPCI) study. *Catheter CardiovascInterv* 2004;61:163 –170.
- [27] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354:1464 –1476.
- [28] Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJG, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KAA, OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute STsegment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295(13):1519–1530.
- [29] Ferguson JJ, Califf RM, Antman EM, Cohen M, Grines CL, Goodman S, Kereiakes DJ, Langer A, Mahaffey KW, Nessel CC, Armstrong PW, Avezum A, Aylward P, Becker RC, Biasucci L, Borzak S, Col J, Frey MJ, Fry E, Gulba DC, Guneri S, Gurfinkel E, Harrington R, Hochman JS, Kleiman NS, Leon MB, Lopez-Sendon JL, Pepine CJ, Ruzyllo W, Steinhubl SR, Teirstein PS, Toro-Figueroa L, White H. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: primary results of the SYNERGY randomized trial. *JAMA* 2004;292:45 –54

- [30] Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358(9282):605–613.
- [31] White HD, Braunwald E, Murphy SA, Jacob AJ, Gotcheva N, Polonetsky L, Antman EM. Enoxaparin vs. unfractionated heparin with fibrinolysis for STElevation myocardial infarction in elderly and younger patients: results from ExTRACT-TIMI 25. *Eur Heart J* 2007;28(9):1066–1071.
- [32] Ross AM, Molhoek P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L, Le Louer V, Bigonzi F, Schwartz W, de Jong E, Coyne K. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of heparin and aspirin reperfusion therapy (HART II). *Circulation* 2001;104(6):648–652.
- [33] Peters RJ, Joyner C, Bassand JP, Afzal R, Chrolavicius S, Mehta SR, Oldgren J, Wallentin L, Budaj A, Fox KA, Yusuf S, OASIS-6 Investigators. The role of fondaparinux as an adjunct to thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: a subgroup analysis of the OASIS-6 trial. *Eur Heart J* 2008;29(3):324–331.
- [34] 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation.
- [35] The GUSTO Investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993;329(10):673–682.
- [36]. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, Collins R, Liu LS, COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366(9497):1607–1621.
- [37]. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, Claeys MJ, Cools F, Hill KA, Skene AM, McCabe CH, Braunwald E, CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005;352(12):1179–1189.

## UN FARMACO SPESSO NON CONSIDERATO IN CARDIOLOGIA : IL MEZZO DI CONTRASTO

**Igino Oppo\*, Pietro Aveta\*, Gabriele Saetta\*, Sergio Bruno°,  
Raffaele Rotunno\***

*\* UO Cardiologia UTIC P.O. Roccadaspide ASL Salerno*

*° Ambulatorio di Cardiologia Distretto 66 ASL Salerno*

Nell'Horizons-AMI study (1) la presenza di CKD in pazienti con STEMI sottoposti a PCI si rivela un potente predittore di eventi avversi a trenta giorni, ad 1 anno e a tre anni: i pz con CKD hanno una probabilità più alta di morire, di andare incontro a stroke, a re-infarto, a rivascolarizzazione ed a complicanze emorragiche.

In un lavoro recente di Alexandros Papachristidis et al.(2) si è cercato di individuare i fattori responsabili dell'aumento di mortalità nei soggetti con CKD, sottoposti a PCI: nello studio lo stadio dell'insufficienza renale si correla alla mortalità come la FE; pur tuttavia, solo la CKD al V stadio come la FE < 35% si rivela un predittore robusto ed indipendente di morte, incrementandosi sei volte il rischio rispetto a quello presente al II stadio CKD.

In sintesi, il GFR è un forte predittore di mortalità nei pz sottoposti a PCI ed il rischio di mortalità incrementa al deteriorarsi del danno renale.

La malattia renale acuta dopo angiografia coronarica è spesso attribuita al danno renale associato a radio-contrasto, che rappresenta la terza causa principale di insufficienza renale acuta (IRA) nei pazienti ospedalizzati (3).

In questa analisi retrospettiva del Mayo Clinic PCI registry (4) si osserva che 254 pazienti, pari al 3,3% dei 7586 soggetti sottoposti a PCI, sperimentano un episodio di IRA e di questi 20 richiedono un trattamento dialitico. Questi pazienti sono in prevalenza più anziani, hanno più spesso una storia di insufficienza cardiaca congestizia, di ipertensione o diabete e più spesso presentano un infarto miocardico acuto o uno shock cardiogeno.

In particolare, l'incidenza di IRA dopo PCI si correla con la concentrazione plasmatica di base della creatinina e con la presenza di diabete: tra i soggetti con una Cr sierica basale < 2.0 mg/dL i pazienti diabetici presentano un rischio significativamente maggiore di IRA rispetto ai pazienti non diabetici.

Quando la Cr di base è > 2,0 mg/dL, tuttavia, un'alta percentuale di pazienti sia diabetici che non diabetici sperimenta una IRA.

Il tasso di successo procedurale generale diminuisce notevolmente tra i pazienti con IRA ed il rischio di infarto miocardico con onda Q è significativamente più elevato tra tali pazienti. Il 22% dei 254 pazienti che sperimentano IRA muore in ospedale rispetto all'1,4% dei pazienti senza IRA (p 0,0001); la stragrande maggioranza delle morti in entrambi i gruppi è dovuta a cause cardiache. Nel follow-up il rischio di morte ed i tassi di infarto miocardico, sia con onda Q che senza, sono anche significativamente più alti tra i pazienti che hanno sperimentato una insufficienza renale acuta durante l'ospedalizzazione. All'analisi multivariata lo shock pre-procedurale e l'IRA rappresentano di gran lunga i più forti predittori di morte in ospedale.

Osservando i valori della creatinina in 208 pazienti consecutivi con IMA sottoposti a PCI primaria durante la loro permanenza in UTIC(4), la manifestazione di CIN (contrast-induced nephropathy) viene denunciata da un modesto declino della funzionalità renale, che si verifica dal primo al terzo giorno dopo la procedura. La funzione renale ritorna normalmente ai livelli preesistenti entro 7 giorni; la CIN dopo somministrazione di radiocontrasto richiede raramente il trattamento acuto dialitico.

Nella review sistematica di M.T. James et al si rileva che tutti i 14 studi, che riferiscono degli eventi cardiovascolari, riportano un aumento del rischio di mortalità, di eventi cardiovascolari e di prolungata ospedalizzazione, associato con la CIN, sviluppatosi dopo angiografia coronarica.

Tre studi in particolare riportano il rischio di progressione verso la ESRD, che varia da 0% a 0,2% nei pz senza CIN, e da 0,2% a 4,5% in quelli con CIN.

Nello studio di Peter A. McCullough et al., pubblicato nel 1997, (6) si osserva che all'analisi di regressione logistica multipla la CrCl, il diabete e la dose di contrasto rappresentano i predittori indipendenti di insufficienza renale acuta richiedente dialisi (ARFD); per tali motivi il modello, che consente di stimare il rischio del singolo paziente di sviluppare ARFD, comprende il calcolo della CrCl, la presenza di diabete e la conoscenza della dose di contrasto prevista prima dell'intervento coronarico.

E', comunque, lo stato della funzione renale prima della somministrazione del mezzo di contrasto (CM) il maggior determinante del deterioramento della funzione dopo la somministrazione.

In assenza di preesistenti malattie renali, difatti, l'incidenza di CIN è molto più bassa. In un altro ampio studio clinico (7), solo l'8 per cento dei pazienti, il cui livello di creatinina sierica di base è inferiore a 1,5 mg per decilitro, mostra un aumento del livello di creatinina sierica di oltre 0,5 mg per decilitro e nessuno ha un aumento maggiore di 1 mg per decilitro. Nessuno con una clearance della creatinina basale > 47 ml/m sviluppa una CIN (6).

Il limite del volume di contrasto sotto il quale non ci sono casi di CIN è di 100 ml.

La mortalità in ospedale per quelli che sviluppano CIN è del 7% circa e di ben il 35.7% per i pz che sviluppano ARFD. La sopravvivenza complessiva a due anni dei pz che sviluppano una ARFD dopo intervento coronarico è del 18.8%. Non ci sono differenze nella sopravvivenza tra i pazienti che richiedono una transitoria dialisi in ospedale e i pazienti che richiedono una permanente dialisi durante i due anni di follow up (6).

La patogenesi della nefropatia da radiocontrasto sembra essere multifattoriale e comprende la riduzione del flusso arteriolare renale e della velocità di filtrazione glomerulare così come la diretta tossicità tubulare renale da parte del radiocontrasto.

Questi effetti potrebbero essere dovuti al rilascio nel rene di mediatori vasoattivi dopo l'iniezione del radiocontrasto.

L'adenosina è stata proposta come uno dei mediatori della nefropatia da radiocontrasto.

L'iniezione di radiocontrasto a causa del carico osmotico, difatti, incrementa il consumo di ossigeno renale e l'attività dell'ATPasi Na -K a livello tubulare renale,

forza trainante per il trasporto transepiteliale di elettroliti, con conseguente aumentata scissione di ATP. Il rilascio di adenosina a seguito dell'aumentata scissione di ATPe l'attivazione del recettore renale dell'adenosina A1 (A1AR) producono i cambiamenti fisiologici osservati nella nefropatia da radiocontrasto: la vasocostrizione delle arteriole renali afferenti, la caduta della velocità di filtrazione glomerulare e della produzione di urina.

All'un tempo la stessa adenosina genera vasodilatazione a livello dell' a. efferente renale e dei capillari midollari attraverso la stimolazione del recettore renale dell'adenosina A2 (A2AR) (8).

Nello studio di H. Thomas Lee et al (8) si dimostra che dopo l'iniezione delradio contrasto ioexolo (1,5 g di iodio / kg) in presenza di inibizione dei prostanoidi e dell'ossido nitrico sia i topi A1AR wild-type (A1WT) che knockout (A1KO)sviluppano24 h dopo l'iniezione insufficienza renale acuta; tuttavia, il grado di insufficienza renale acuta è stato significativamente minore per i topi A1KO rispetto ai topi A1WT.

Peraltro,il trattamento con un selettivo antagonista del A1AR (DPCPX) prima dell'iniezione del radiocontrasto protegge in modo significativo i topi A1WT dalla nefropatia.

I principali risultati di questo studio sono che i topi A1WT sviluppano significativamente una peggiore insufficienza renale acuta al confronto con i topi A1KO dopo l'iniezione di radiocontrasto, indicando che i recettori dell'adenosina A1AR contribuiscono alla patogenesi della nefropatia da radiocontrasto.

Pur tuttavia, poiché sia i topi A1KO che i topi A1WT -precedentemente trattati con DPCPX- possono ancora sviluppare insufficienza renale acuta dopo iniezione di radiocontrasto, l'attivazione dei recettori A1AR non può essere la sola responsabile della patogenesi della nefropatia.

Pertanto, in questo studio sono stati utilizzati tubuli prossimali in cultura per testare in vitro la diretta tossicità tubulare renale del radiocontrasto ela sua modulazione da parte dei A1AR.

Il trattamento con ioexolo ha prodotto un effetto tossico diretto tempo-dose dipendente con riduzione della vitalità e della proliferazione delle linee cellulari dei tubuli prossimali.

Non si rilevano, tuttavia,in coltura differenze nella vitalità e nella proliferazione delle cellule tubulari prossimali tra i topi A1WT e quelli A1KO, indicando che la tossicità tubulare diretta del radiocontrasto è indipendente dai recettori A1AR.

Nel lavoro di M. Sendeski et al (10) su campioni di vasa recta discendenti (DVR), isolati da ratti e perfusi con una soluzione tamponata contenente iodixanolo, si rileva che dopo 20 minuti di perfusione il diametro medio del lume dei DVR si riduce al 48% del valore basale ed ancor più in presenza di un inibitore della NO sintasi; tanto non accade nei campioni di controllo.

Si rileva, peraltro, che il mezzo di contrasto iodato altera la biodisponibilità dell'ossido nitrico a livello dell'endotelio dei vasa recta, aumentando lo stress ossidativo a tale livello. L'effetto finale è la vasocostrizione dei capillari midollari.

Trials clinici, che confrontano la generazione pioniera degli 'high osmolar'CM (HOcm: 1000-2500 mosmol / kg H<sub>2</sub>O) con la seconda generazione di 'low osmolar' CM (LOcm: 400-800) hanno rilevato che l'abbassamento dell'osmolalità

dei composti riduce l'incidenza di CIN. Poiché aggiungendo una soluzione iperosmolare al tessuto normale si produce una perdita di volume cellulare (*cell shrinkage*), che aggrava la citotossicità del mezzo di contrasto, è facilmente comprensibile il meccanismo che sta dietro gli effetti del eteri dei mezzi di contrasto iper-osmolari. (11)

Nel rene, i mezzi di contrasto sono liberamente filtrati nei glomeruli, ma non possono essere riassorbiti dai tubuli. Poiché l'acqua viene riassorbita lungo la lunghezza del tubulo, i mezzi di contrasto (CM) diventano sempre più concentrati durante il percorso nei tubuli e tanto aumenta l'osmolalità del fluido tubulare.

L'aumentato carico di lavoro osmotico, che in tal modo si realizza, può produrre uno stato di ipossia della midollare (12). La midollare renale è unica in quanto presenta una osmolalità superiore a quella di tutti gli altri tessuti, conservata con dispendio di ossigeno attraverso un sistema di '*moltiplicatori controcorrente*'; la midollare presenta, in effetti, una condizione anatomico-funzionale suggestiva, dovuta alle sue particolari relazioni tubulo-vascolari: i vasa recta, che partecipano direttamente all'intrappolamento dei soluti nella midollare attraverso un meccanismo di scambio controcorrente, procurano all'un tempo l'ossigeno necessario al trasporto - ATPasi dipendente- di sodio, potassio e cloro nell'interstizio midollare attraverso la branca spessa ascendente dell'ansa di Henle. L'alterazione del gradiente osmotico tra interstizio midollare e tubuli in corso di infusione di un HOCCM obbliga ad una maggiore attività della pompa ionica ATPasi dipendente nell'ansa di Henle, nel mentre il contrasto infuso allo stesso tempo rallenta e riduce il flusso nei vasa recta, che tale ossigeno procurano: si creano così le condizioni per lo sviluppo di uno stato ipossico della midollare.

Inoltre, il mezzo di contrasto ad elevata osmolarità influenza la forma e la rigidità degli eritrociti e rende più difficile il loro fluire attraverso i vasi stretti come i DVR e tanto probabilmente contribuisce all'ipoperfusione midollare (13).

L'incidenza più elevata di CIN in presenza di HOCCM piuttosto che di LOCCM ha portato al disuso dei primi nell'Europa occidentale.

Pur tuttavia, il termine *low osmolar* è ingannevole perché la osmolalità dei LOCCM è pur sempre superiore a quella plasmatica (290 mosmol/kg H<sub>2</sub>O) e di qui lo sviluppo degli *isosmolar* CM (IOCCM), utilizzando composti dimerici non ionici (iodixanolo, iotrolano). Tali mezzi di contrasto sono caratterizzati da una isosmolalità ottenuta al prezzo di una viscosità più alta.

La velocità del fluido attraverso un tubo aumenta con il gradiente di pressione e diminuisce con la resistenza; poiché la resistenza aumenta con la viscosità del fluido (legge di Poiseuille), qualsiasi aumento della viscosità del fluido ridurrà la velocità del flusso ad un dato gradiente di pressione con conseguente congestione ed incremento della pressione a monte.

Quando si inietta un IOCCM come lo iodixanolo, si rileva un aumento della viscosità dell'urina superiore a quella della soluzione nativa.

Quando si inietta, altresì, un LOCCM come lo iopromide, la viscosità dell'urina risulta solo leggermente elevata al di sotto della viscosità della soluzione nativa (14).

La grande differenza osservata tra la viscosità urinaria correlata all'iodixanolo e quella correlata allo iopromide può essere spiegata dai diversi processi di concentrazione tubulare.

Abbiamo già visto che il riassorbimento dell'acqua nei tubuli è guidato dal gradiente osmotico tra il lume del tubulo e l'interstizio renale.

La forza osmotica delle sostanze non riassorbibili - includendo tutti i CM - scarica il gradiente osmotico

inducendo osmodiuresi. Accade così che lo iopromide con una osmolalità alta più di due volte quella dello iodixanolo genera in maggior misura diuresi: il flusso di urina più elevato, in tal modo indotto, alleggerisce la viscosità dell'urina.

Diversi sono i disturbi intrarenali provocati dall'elevata viscosità del fluido tubulare dopo iniezione di un IOCM: si ha un aumento della resistenza e della pressione tubulare, che da una parte ostacola la filtrazione glomerulare (15) e dall'altra rallenta il flusso nel nefrone dilazionando il tempo di esposizione al IOCM (16): così il CM viscoso ha un prolungato tempo di contatto con le cellule epiteliali tubulari, che si danneggiano assorbendolo mediante pinocitosi (17). L'aumento della pressione nei tubuli, infine, ne distende le pareti ed a causa della rigidità della capsula renale produce un rialzo della pressione renale interstiziale con compressione dei vasi, in particolare dei vasa recta; ne consegue un incremento della resistenza vascolare, che contribuisce alla riduzione del flusso di sangue midollare (18).

Inoltre un IOCM provoca nei vasa recta eventi sovrapponibili a quelli che si realizzano nei tubuli: in presenza di soluzioni di iodixanolo, scorrendo il sangue attraverso l'ambiente ipertonico della midollare, una parte dell'acqua del plasma lascerà questi vasi verso l'interstizio ipertonico aumentando così la viscosità del sangue; altresì, i CM ad osmolarità più alta - come lo iopromide - non influenzano questi parametri.

Pur tuttavia, questi effetti indesiderati dell'alta viscosità del fluido tubulare si osservano solo in pazienti non sufficientemente idratati; difatti, a causa del rapporto esponenziale di *concentrazione-viscosità* anche modeste diluizioni riducono notevolmente la viscosità del fluido tubolare, per cui i reni dei soggetti ben idratati non producono urine concentrate.

Si spiegano anche così le differenze notevoli, che si osservano nella ossigenazione midollare tra i differenti MC: in particolare, le soluzioni ad alta viscosità (iodixanolo) provocano riduzione del flusso sanguigno midollare e, quindi, una più bassa  $pO_2$  midollare in presenza di disidratazione.

In conclusione, nei pazienti, che non è stato possibile idratare a sufficienza, il LOCM probabilmente offre un vantaggio verso il IOCM.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Long-Term Impact of Chronic Kidney Disease in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Primary Percutaneous Coronary Intervention Adam J. Saltzman, Gregg W. Stone, Bimmer E. Claessen, Amar Narula, Selene Leon-Reyes, Giora Weisz, Bruce Brodie, Bernhard Witzensbichler, Giulio Guagliumi, Ran Kornowski, Dariusz Dudek, Christopher Metzger, Alexandra J. Lansky, Eugenia Nikolsky, George D. Dangas, Roxana Mehran. *J Am Coll Cardiol Intv* 2011;4:1011–9
- 2) Determinants of Mortality in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention; Alexandros Papachristidis, Wei Yao Lim, Christos Voukalis, Salma Ayis, Christopher Laing, Roby D. Rakhit; *Cardiorenal Med* 2016;6:169–179
- 3) Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. *Am J Med.* 1983 Feb;74(2):243-8.
- 4) Incidence and Prognostic Importance of Acute Renal Failure After Percutaneous Coronary Intervention; Charanjit S. Rihal, Stephen C. Textor, Diane E. Grill, Peter B. Berger, Henry H. Ting, Patricia J. Best, Mandeep Singh, Malcolm R. Bell; Gregory W. Barsness, MD; Verghese Mathew, MD; Kirk N. Garratt, MD; David R. Holmes Jr; *Circulation.* 2002;105:2259-2264
- 5) Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Primary Angioplasty for Acute Myocardial Infarction; Giancarlo Marenzi, Gianfranco Lauri, Emilio Assanelli, Jeness Campodonico, Monica De Metrio, Ivana Marana, Marco Grazi, Fabrizio Veglia, Antonio L. Bartorelli. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780 –5
- 6) Acute Renal Failure after Coronary Intervention: Incidence, Risk Factors, and Relationship to Mortality Peter A. McCullough, Robert Wolyn, Leslie L. Rocher, Robert N. Levin, William W. O'Neill; *Am J Med.* 1997;103:368–375.
- 7) Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. Mici]L R. Rudnick, Stanley Goldfarb, Lewis Wexler, Philip A. Ludbrook, Mary J. Murphy, Elkan F. Halpern, James A. Hill, Mica&El Winniford, Martin B. Cohen, Douglas B. Vanfossen. *Kidney International*, Vol. 47 (1995), pp. 254—261
- 8) Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy; Andrew D. Calvin, Sanjay Misra, and Axel Pflueger; *Nat Rev Nephrol.* 2010 ; 6(11): 679–688.
- 9) A1 adenosine receptor knockout mice are protected against acute radiocontrast nephropathy in vivo; H. Thomas Lee, Michael Jan, Soo Chan Bae, Jin Deok Joo, Farida R. Goubaeva, Jay Yang, and Mihwa Kim; *Am J Physiol Renal Physiol* 290: F1367–F1375, 2006.
- 10) Iodixanol, Constriction of Medullary Descending Vasa Recta, and Risk for Contrast Medium–induced Nephropathy; Mauricio Sendeski, Andreas Patzak, Thomas L. Pallone, Chunhua Cao, A. Erik Persson, Pontus B. Persson; *Radiology: Volume 251: Number 3—June 2009*

- 11) Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention. Erdmann Seeliger, Mauricio Sendeski, Charanjit S. Rihal, and Pontus B. Persson. *European Heart Journal* (2012) 33, 2007–2015
- 12) Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C.. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:288–296.
- 13) The haemodynamic effects of iodinated water soluble radiographic contrast media: a review Morcos SK, Dawson P, Pearson JD, Jeremy JY, Davenport AP, Yates MS, Tirone P, Cipolla P, de Haen C, Muschick P, Krause W, Refsum H, Emery CJ, Liss P, Nygren A, Haylor J, Pugh ND, Karlsson JO.. *Eur J Radiol* 1998;29:31–46.
- 14) Up to 50-fold increase in urine viscosity with iso-osmolar contrast media in the rat. Seeliger E, Becker K, Ladwig M, Wronski T, Persson PB, Flemming B. *Radiology* 2010;256:406–414.
- 15) . Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR. *Acta Radiol* 1993;34:83–87.
- 16) The impact of the viscosity and osmolality of iodine contrast agents on renal elimination. Jost G, Pietsch H, Lengsfeld P, Hutter J, Sieber MA. *Invest Radiol* 2010;45:255–261.
- 17) Osmotic nephrosis and contrast media. Heinrich MC. *Am J Kidney Dis* 2008;52: 629–630
- 18) Effect of renal decapsulation on renal interstitial hydrostatic pressure and natriuresis. Khraibi AA, Knox FG. *Am J Physiol* 1989;257(1 Pt 2):R44–R48.

## TRIPLICE TERAPIA: QUANDO E PER QUANTO TEMPO

**Luisa De Gennaro- Pasquale Caldarola**  
*S.C. UTIC-Cardiologia Ospedale San Paolo Bari*

L'associazione della doppia terapia antiaggregante (DAPT) e della terapia anticoagulante orale (TAO) può essere necessaria principalmente in due situazioni cliniche: nei pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA) che successivamente sviluppano una sindrome coronarica acuta (SCA) e/o sono sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) e nei pazienti con recente SCA e/o PCI che presentano FA.

In tali situazioni cliniche si verifica infatti la coesistenza di due condizioni di rischio: quello di trombosi dello stent e quello di tromboembolismo legato alla FA; il primo è drasticamente ridotto dalla DAPT più che dalla TAO, il secondo si riduce con la TAO molto più che con la DAPT (1).

Non è ancora del tutto chiaro quale sia la combinazione che presenti il miglior profilo in termini di efficacia e sicurezza: la DAPT, la duplice terapia (un antiaggregante + un anticoagulante), la triplice terapia ovvero anticoagulante +DAPT.

Dal 2010 sono stati pubblicati diversi studi di coorte che hanno valutato le possibili associazioni tra antiaggreganti ed anticoagulanti nei diversi setting clinici quali SCA, PCI.

Tra i registri con maggior numero di pazienti affetti da FA e ricoverati per SCA o PCI, vi sono quelli Danesi nei quali, come ci si aspettava, è stato dimostrato che i sanguinamenti fatali e non, precoci (entro 90 giorni) e tardivi (tra 90 e 360 giorni), sono risultati nettamente maggiori nei pazienti in triplice terapia rispetto a quelli in duplice terapia. Il dato più interessante, e meno scontato, è stata la non inferiorità della duplice terapia nella protezione del rischio trombotico rispetto alla triplice terapia. (2)

Accanto agli studi di coorte nel 2013 è stato pubblicato anche un trial randomizzato: lo studio WOEST. L'ipotesi dello studio era che, nei pazienti con indicazione a TAO sottoposti a PCI, la triplice terapia potesse essere associata ad un alto tasso di complicanze emorragiche, tasso che si sarebbero potuto ridurre con la duplice terapia senza pagare un prezzo in termini di aumento delle complicanze trombotiche. L'endpoint primario dello studio, la sicurezza, ovvero i sanguinamenti secondo la classificazione TIMI ad 1 anno sono stati drammaticamente ridotti con la duplice terapia con una riduzione maggiore del 50% del rischio relativo. Ma la vera sorpresa dello studio è stata la riduzione degli eventi ischemici e della mortalità di oltre il 50%. Lo studio WOEST ha pertanto indicato una nuova possibile prospettiva di trattamento: quella di non utilizzare l'aspirina, bensì solo un inibitore del recettore piastrinico P2Y12 (clopidogrel) associato al warfarin (3).

Più di recente sono state pubblicate anche delle metanalisi (4) che hanno valutato sia i dati del WOEST che degli studi di coorte nei quali venivano utilizzate triplice terapia, la DAPT o la duplice terapia.

I risultati hanno confermato che la DAPT e la duplice terapia (warfarin e clopidogrel) determinano una significativa riduzione di sanguinamenti rispetto alla triplice terapia senza differenze significative in termini di MACE (stroke, infarto, trombosi, mortalità) anche se con un'evidenza più debole per la DAPT.

Anche i dati dell'ORBIT, provenienti dal registro di Medicare, mostrano come non vi siano differenze statisticamente significative tra triplice e duplice terapia, salvo che per un incremento di ospedalizzazioni con la prima strategia terapeutica (5).

Tutti questi dati sono stati recepiti dalle linee guida. Tra le più recenti a nostra disposizione vi sono quelle dell'ESC su SCA-NSTEMI del 2015 (6), che prevedono che i pazienti vengano trattati con la triplice terapia da un periodo massimo di 6 mesi, se hanno basso rischio emorragico (HAS-BELD <2), ad un periodo minimo di 4 settimane se hanno elevato rischio emorragico (HAS-BLED >3) per poi proseguire, in entrambi i casi, con la duplice terapia per un periodo compreso tra 6 e 11 mesi. Alla fine del primo anno si può poi proseguire con la sola terapia anticoagulante orale salvo che nei pazienti in cui si ritiene che il rischio trombotico sia particolarmente elevato.

Le ultime linee guida 2017 (7) sulla DAPT indicano di scegliere i tempi in base al rischio prevalente, ischemico o emorragico: se prevale il primo, è indicato proseguire la triplice terapia per i primi 6 mesi; se prevale il secondo, la triplice terapia va eseguita solo per il primo mese per poi proseguire con la duplice terapia (o aspirina o clopidogrel) o, sin dall'inizio, duplice terapia (in questo caso con il clopidogrel). In tutti i casi il livello di evidenza è IIa.

Anche in queste linee guida si conferma l'indicazione a proseguire con la sola terapia anticoagulante orale dopo i primi 12 mesi. Vengono però meglio definite quelle situazioni nelle quali il paziente va considerato ad elevato rischio trombotico (in base a caratteristiche coronarografiche e cliniche del paziente) così come vengono elencate le condizioni cliniche in cui si ritiene maggiormente rischiosa l'associazione della terapia antiaggregante con quella anticoagulante.

Attualmente è possibile utilizzare anche i NAO nel setting clinico della triplice terapia. Le linee guida ERHA del 2015 (8) prevedevano che, per i pazienti già in terapia con NAO da sottoporre a PCI elettiva, la terapia andava sospesa almeno 24 ore prima, mentre nei pazienti con SCA (STEMI ed NSTEMI) la terapia andava sospesa al momento del ricovero e la PCI si poteva rinviare nel caso di NSTEMI non urgente. Le ultime linee guida del 2017 sullo STEMI (9) pubblicate dall'ESC non prevedono più la sospensione dei NAO in questi pazienti.

L'altro aspetto esaminato è quello di come gestire il post-PCI con i NAO: le linee guida ERHA 2015 consigliano di utilizzare i dosaggi più bassi: dabigatran 110, apixaban 2,5, rivaroxaban 15 mg, edoxaban 30 mg.

Sulla base dei risultati del sottostudio del RELY (10) emerge un profilo di maggior sicurezza con il dabigatran 110 mg nei pazienti che fanno anche terapia antiaggregante.

In realtà sono in corso una serie di studi con l'obiettivo di valutare il più opportuno dosaggio dei NAO in questo scenario clinico e se i NAO possano essere utilizzati anche con prasugrel e ticagrelor e non solo con clopidogrel, come consigliato dalle linee guida fino a questo momento.

Tra gli studi in corso abbiamo a disposizione i risultati del PIONEER AF-PCI (11) e del REDUAL PCI (12) nei quali viene confermata l'ipotesi del WOEST: la duplice terapia con rivaroxaban 15 mg + ticagrelor/prasugrel/clopidogrel o dabigatran 100 mg o 150 mg + clopidogrel/ticagrelor rappresenta la scelta più sicura rispetto alla triplice terapia convenzionale con warfarin pur essendo ugualmente protettiva nei confronti degli eventi trombotici

Un terzo gruppo di pazienti nei quali potrebbe essere utilizzata l'associazione della terapia anticoagulante con quella antiaggregante è quello dei pazienti con SCA senza FA. In questo setting clinico gli studi precedenti con warfarin non avevano avuto successo per eccesso di sanguinamenti.

Sono stati disegnati vari studi con i NAO (farmaci che hanno anche un certo potere antiaggregante attraverso il blocco della trombina che favorisce l'aggregazione piastrinica) in associazione alla doppia terapia antiaggregante nel post SCA; i risultati dello studio ATLAS TIMI 51 (13) con rivaroxaban 2,5 mg x2 in associazione alla DAPT hanno evidenziato un buon profilo di rischio efficacia/sicurezza. Le linee guida STEMI 2017 infatti confermano l'utilizzo del rivaroxaban 2,5 mg x 2 in associazione alla doppia terapia antiaggregante nei pazienti a basso rischio di sanguinamento (classe IIB).

Infine, nello studio GEMINI ACS (14), il rivaroxaban è risultato paragonabile all'aspirina quando utilizzato al posto di quest'ultima nella DAPT.

## BIBLIOGRAFIA

1. ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, Pfeffer M, Hohnloser S, Yusuf S. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1903-12;
2. Lamberts M, Olesen JB, Ruwald MH, Hansen CM, Karasoy D, Kristensen SL, Køber L, Torp-Pedersen C, Gislason GH, Hansen ML Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012; 126:1185-1193
3. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, Kelder JC, De Smet BJ, Herrman JP, Adriaenssens T, Vrolix M, Heestermans AA, Vis MM, Tijssen JG, van 't Hof AW, ten Berg JM; WOEST study investigators Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381:1107-15

4. D'Ascenzo F, Taha S, Moretti C, Omedè P, Grossomarra W, Persson J, Lamberts M, Dewilde W, Rubboli A, Fernández S, Cerrato E, Meynet I, Ballocca F, Barbero U, Quadri G, Giordana F, Conrotto F, Capodanno D, DiNicolantonio J, Bangalore S, Reed M, Meier P, Zoccai G, Gaita F. Meta-analysis of randomized controlled trials and adjusted observational results of use of clopidogrel, aspirin, and oral anticoagulants in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2015 May 1;115(9):1185-93
5. Lopes RD, Rao M, Simon DN, Thomas L, Ansell J, Fonarow GC, Gersh BJ, Go AS, Hylek EM, Kowey P, Piccini JP, Singer DE, Chang P, Peterson ED, Mahaffey KW<sup>1</sup> Triple vs Dual Antithrombotic Therapy in Patients with atrial Fibrillation and Coronary Artery Disease *Am J Med.* 2016 Jun;129(6):592-599.
6. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Christian W. Hamm, Jean-Pierre Bassand, Stefan Agewall, Jeroen Bax, Eric Boersma, Hector Bueno, Pio Caso, Dariusz Dudek, Stephan Gielen, Kurt Huber, Magnus Ohman, Mark C. Petrie, Frank Sonntag, Miguel Sousa Uva, Robert F. Storey, William Wijns, Doron Zahger *European Heart Journal* (2011) 32, 2999–3054
7. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Authors/Task Force Members: Marco Valgimigli\*, Hector Bueno, Robert A. Byrne, Jean-Philippe Collet, Francesco Costa, Anders Jeppsson, Peter Juni, Adnan Kastrati, Philippe Kolh, Laura Mauri, Gilles Montalescot, Franz-Josef Neumann, Mate Petricevic, Marco Roffi, Philippe Gabriel Steg, Stephan Windecker, and Jose Luis Zamorano *European Heart Journal* (2017) 38, 1–48
8. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* doi:10.1093/europace/euv309

9. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Authors/Task Force Members: Borja Ibanez, Stefan James Filippo Crea (Italy), John A. Goudevenos (Greece), Sigrun Halvorsen (Norway), Gerhard Hindricks (Germany), Adnan Kastrati (Germany), Mattie J. Lenzen (The Netherlands), Eva Prescott (Denmark), Marco Roffi (Switzerland), Marco Valgimigli (Switzerland), Christoph Varenhorst (Sweden), Pascal Vranckx (Belgium), Petr Widimsky (Czech Republic) *European Heart Journal* (2017) 00, 1–66
10. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
11. Prevention of Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation Undergoing PCI C. Michael Gibson, M.D., Roxana Mehran, M.D., Christoph Bode, M.D., Jonathan Halperin, M.D., Freek W. Verheugt, M.D., Peter Wildgoose, Ph.D., Mary Birmingham, Pharm.D., Juliana Ianus, Ph.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Martin van Eickels, M.D., Serge Korjian, M.D., Yazan Daaboul, M.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Marc Cohen, M.D., Steen Husted, M.D., Eric D. Peterson, M.D., M.P.H., and Keith A. Fox, M.B., Ch.B. *N Engl J Med* 2016;375:2423-34.
12. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation Christopher P. Cannon, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Gregory Y.H. Lip, M.D., Stephen G. Ellis, M.D., Takeshi Kimura, M.D., Michael Maeng, M.D., Ph.D., Bela Merkely, M.D., Uwe Zeymer, M.D., Savion Gropper, M.D., Ph.D., Matias Nordaby, M.D., Eva Kleine, M.Sc., Ruth Harper, Ph.D., Jenny Manassie, B.Med.Sc., James L. Januzzi, M.D., Jurrien M. ten Berg, M.D., Ph.D., P. Gabriel Steg, M.D., and Stefan H. Hohnloser, M.D., for the RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators DOI: 10.1056/NEJMoa1708454

13. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome Jessica L. Mega, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Jean-Pierre Bassand, M.D., Deepak L. Bhatt, M.D., M.P.H., Christoph Bode, M.D., Paul Burton, M.D., Ph.D., Marc Cohen, M.D., Nancy Cook-Bruns, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Shinya Goto, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Alexei N. Plotnikov, M.D., David Schneider, M.D., Xiang Sun, Ph.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., and C. Michael Gibson, M.D., for the ATLAS ACS 2–TIMI 51 InvestigatN Engl J Med 2012;366:9-19.ors
14. Clinically significant bleeding with low-dose rivaroxaban versus aspirin, in addition to P2Y12 inhibition, in acute coronary syndromes (GEMINI-ACS-1): a double-blind, multicentre, randomised trial E Magnus Ohman, Matthew T Roe, P Gabriel Steg, Stefan K James, Thomas J Povsic, Jennifer White, Frank Rockhold, Alexei Plotnikov, Hardi Mundl, John Strony, Xiang Sun, Steen Husted\*, Michal Tendera, Gilles Montalescot, M Cecilia Bahit, Diego Ardissino, Héctor Bueno, Marc J Claeys, Jose C Nicolau, Jan H Cornel, Shinya Goto, Róbert Gábor Kiss, Ümit Güray, Duk-Woo Park, Christoph Bode, Robert C Welsh, C Michael Gibson Lancet 2017; 389:1799-808

## **CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA E OLTRE: NUOVI ORIZZONTI PER LA RANOLAZINA**

**Nicola Maurea, Carmela Coppola.**

*Struttura Complessa di Cardiologia,  
Istituto Nazionale Tumori, Fondazione Pascale, Napoli.*

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un notevole prolungamento della sopravvivenza dei pazienti affetti da neoplasie sia per i progressi della diagnosi precoce sia per i miglioramenti in termini di terapia.

Il trattamento antitumorale, attualmente, si avvale oltre che della tradizionale chemioterapia, anche di nuovi trattamenti basati sull'utilizzo di anticorpi monoclonali, molecole in grado di inibire l'angiogenesi e di farmaci immunoterapici. I risultati sorprendenti in termini di guarigione e sopravvivenza si ottengono al prezzo di effetti collaterali anche gravi, di cui i cardiovascolari sono certamente i più importanti.

Lo spettro del danno cardiovascolare indotto dalla terapia antineoplastica è ampio, tuttavia la più frequente manifestazione della cardiotossicità è la cardiomiopatia dilatativa-ipocinetica/scompenso cardiaco.

Le strategie per ridurre il rischio di cardiotossicità da farmaci antineoplastici, includono, oltreché l'identificazione precoce del danno cardiaco, l'utilizzo di agenti farmacologici la cui reale utilità è tuttora da verificare; le due strategie, peraltro, sono da considerarsi complementari e sinergiche.

Nel tentativo di far chiarezza sul tema della cardioprotezione, è stata testata l'efficacia della Ranolazina, il più potente inibitore della corrente tardiva del sodio, attualmente utilizzata in terapia aggiuntiva nel trattamento sintomatico dei pazienti con angina pectoris stabile, non adeguatamente controllati con le terapie antianginose di prima linea, come i betabloccanti e/o i calcioantagonisti, o che non le tollerano.

In letteratura sono presenti molti articoli che esaminano il ruolo della Ranolazina in vari settori della patologia cardiovascolare, dall'angina stabile, il cui uso è acclarato e consolidato (vedi, oltre alle linee guida internazionali, il recente documento di consenso GISE/GICR-IACPR/SICI-GISE), alla sindrome coronarica acuta, all'incompleta rivascolarizzazione post-PCI, alla fibrillazione atriale cronica, parossistica o post-operatoria, in cui le evidenze sono insufficienti ad autorizzarne un uso regolare; fino alla disfunzione coronarica microvascolare per la quale i dati sono contrastanti e in cui se ne può considerare l'uso solo in situazioni refrattarie.

Nel tentativo di far chiarezza sul tema della cardioprotezione, è stata testata, presso i laboratori di cardiologia sperimentale dell'IRCSS Pascale di Napoli, l'efficacia della Ranolazina, in un modello animale, dimostrando che previene lo stress ossidativo e la disfunzione ventricolare sinistra da doxorubicina.

Sono attualmente sottoposti a revisione editoriale, i risultati degli studi di valutazione dell'efficacia della Ranolazina dopo Trastuzumab, utilizzando lo stesso, consolidato, modello murino. È necessario tuttavia, verificare l'efficacia della Ranolazina come agente cardioprotettivo, con altri farmaci

antineoplastici cardi tossici nei modelli sperimentali, definirne i meccanismi di cardi protezione e ovviamente, passare alla valutazione clinica dell'effetto.

In conclusione, l'uso della Ranolazina, come opzione terapeutica aggiuntiva, nei pazienti affetti da angina cronica stabile, è ben consolidata; non mancano le evidenze, sebbene da confermare, che sostengono un ruolo potenziale della Ranolazina, in altre aree della patologia cardiovascolare. Un utilizzo interessante e promettente è quello della Ranolazina come cardioprotettore, in pazienti sottoposti a trattamento antineoplastico; tuttavia, sono necessari studi randomizzati multicentrici per valutarne l'efficacia in tale contesto clinico.

## NURSING E FOLLOW-UP DEI PAZIENTI IN TERAPIA CON NAO

**Gerardo Gallo, Olinda Volpe, Piero Cirillo, Angioletta Gugliucci,  
Lorenzo Gamberale, Anna Maria Orlanno, Giovanni Gregorio**

*U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania ASL Salerno*

Per i pazienti sottoposti a terapia con NAO è consigliabile un modello di follow-up clinico al fine di migliorare sempre più l'aderenza alla terapia.

A tale scopo ad ogni visita di follow-up, è necessario verificare l'appropriatezza alla terapia anticoagulante orale, l'aderenza alla terapia stessa e mettere in essere misure necessarie per ridurre l'eventuale rischio emorragico. Per monitorare il percorso verso degli obiettivi prefissati è necessario creare un check list che possa documentare il risultato di ogni visita in follow-up al fine di facilitare il compito degli operatori e creare una documentazione che sia facilmente consultabile.

Riguardo la valutazione dell'aderenza al trattamento è necessario verificare se il paziente assume correttamente la terapia e questo avviene solo se è a conoscenza della sua patologia, si fida degli operatori che lo tengono in cura e crede nella terapia a lui prescritta. Può essere efficace un counselling personalizzato spiegando al paziente che questi farmaci sono per la prevenzione di altre gravi patologie come per esempio l'ictus, che tali farmaci hanno una emivita piuttosto breve e che se si dimenticano si assumerli la protezione non è più garantita.

Per quanto riguarda la valutazione delle emorragie bisogna accertarsi se si sono verificati eventi emorragici ed individuare i fattori di rischio per modificarli e correggerli. Per la valutazione del rischio emorragico si può utilizzare l'HAS BLED score. Non meno importante è la valutazione della funzionalità renale per un adeguamento del dosaggio del farmaco, o se necessario il cambio del farmaco stesso. A tal proposito si ricorda che, in caso di insufficienza renale, si ha un accumulo dei farmaci con conseguente rischio di sanguinamento. I NAO sono controindicati quando la Cl/Cr è  $< 30$  mL/min. Indagare l'aspetto delle interazioni farmacologiche potrà risultare importante al fine di validare ed eventualmente bilanciare il rischio emorragico dovuto alla terapia combinata con acido acetilsalicilico e antinfiammatori steroidei. In fine una valutazione generale del paziente va rivolta al monitoraggio della pressione arteriosa e stabilire se si sono verificati episodi di crisi ipertensive o ipotensione ortostatica. Le visite periodiche vanno calendarizzate a un mese, a tre mesi, a sei mesi ed a un anno e saranno volte non solo a monitorare i pazienti con terapia anticoagulante, ma anche a valutare la patologia che ha portato all'anticoagulazione.

## **BIBLIOGRAFIA**

How to Monitor Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: A Practice Tool Endorsed by Thrombosis Canada, the Canadian Stroke Consortium, the Canadian Cardiovascular Pharmacists Network, and the Canadian Cardiovascular Society. David J. Gladstone, MD, PhD; William H. Geerts, MD; James Douketis, MD; Noah Ivers, MD, PhD; Jeff S. Healey, MD; and Kori Leblanc, PharmD Ann Intern Med. 2015;163(5):382-385.



## **6. CARDIOPATIA ISCHEMICA**

- I Test provocativi nella Cardiopatia ischemica cronica **B. GOLIA**
  - Quando, come e perchè rivascolarizzare **F. PIEMONTE**
- IMA dopo la dodicesima ora. La problematica ricerca di un percorso appropriato  
**G. BELLIZZI**



## TEST PROVOCATIVI NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA.

**Bruno Golia**

*Dipartimento Cuore Clinica Mediterranea Napoli*

Oggi è possibile effettuare diversi Test diagnostici non invasivi, il grado di accuratezza diagnostica, grazie all'evoluzione tecnologica, è in crescita continua. Tra i Test di imaging, che consentono la definizione anatomica della coronarie, l'uso della CardioTac, con l'evoluzione delle apparecchiature che ha permesso di ridurre il numero di radiazioni assorbite, sta divenendo sempre più frequente. Questa metodica, che permette di visualizzare sia il lume arterioso che la parete del vaso, consente di valutare estensione, severità, localizzazione e composizione della placca aterosclerotica, non però il grado di ischemia. Per valutare il grado di ischemia e, secondariamente la presenza di una stenosi significativa, è possibile ricorrere a quattro test diagnostici non invasivi: Test da sforzo al Treadmill o cicloergometro, Ecostress farmacologico o fisico, Scintigrafia Miocardica Perfusione (SPECT) con test fisico e farmacologico e, negli ultimi tempi, la Risonanza Magnetica Nucleare Perfusione farmacologica (RMN).

Nella zona tributaria del vaso epicardico stenotico, l'ischemia innesca una cascata di eventi in una precisa gerarchia temporale (chiamata *cascata ischemica*), in cui prima avvengono le alterazioni metaboliche (lettura scintigrafica), poi un'alterazione della funzione diastolica e sistolica (lettura ecografica), di seguito le modificazioni elettriche (lettura ECG) ed infine il dolore (valutazione clinica). La cascata ischemica influenza quindi la sensibilità dei test che è maggiore per la scintigrafia e l'ecostress. e minore per il test da sforzo.

I test diagnostici che hanno una migliore accuratezza nell'evidenziare la malattia coronarica emodinamicamente significativa, in pazienti con sospetta cardiopatia ischemica sintomatica o già nota, sono Ecostress e la SPECT. Questi hanno infatti un livello di evidenza 1A, nelle Linee Guida della rivascolarizzazione miocardica della Società Europea di Cardiologia (LG-ESC), per i soggetti sintomatici con probabilità pre-test intermedia (rischio tra 25-75%) di Malattia coronarica (MAC).

Le L.G. ESC sulla cardiopatia ischemica stabile hanno ulteriormente diviso i pazienti con probabilità pre-test intermedia in 2 gruppi: probabilità pre-test: intermedia-bassa (15-65%), intermedia-alta (66-85%) al fine di selezionare i test diagnostici più appropriati. Per quanto attiene ai primi, risulta più appropriata la prova da sforzo (1B) ed in alternativa il test di imaging (Ecostress, SPECT, RMN)(1B). Per i pazienti a probabilità intermedio-alta sono da preferire i test di imaging (1B). Nelle LG ACCF/AHA l'Ecostress, la SPECT e l'RMN vengono classificate però ad un livello inferiore (IIA) nei soggetti sintomatici con probabilità pre-test intermedio-alta. In realtà la RMN consente con un unico esame di valutare la perfusione miocardica con l'utilizzo di gadolinio ed adenosina, la sede e l'estensione dell'ischemia come la SPECT, ma con un minor assorbimento di radiazioni. Consente inoltre di evidenziare le alterazioni meccaniche della contrattilità, come l'Ecostress, consentendo una valutazione integrata della perfusione e della funzione.

Da ciò si può ipotizzare, col tempo, una nuova frontiera per l'imaging non invasivo. L'Ecostress, metodica di basso costo con ottima accuratezza diagnostica, elevata sensibilità e specificità ed alto livello di evidenza nelle L.G (IA), valuta prevalentemente le alterazioni meccaniche della contrattilità e quindi di ischemia, ma non può visualizzare attraverso traccianti, sia vascolari che cellulari, la perfusione miocardica. La SPECT anch'essa con elevata sensibilità, specificità, accuratezza, alto livello di evidenza nelle LG, ha costi più elevati, maggiore danno biologico. Limite che andrà a ridursi con i nuovi traccianti. Molto accurata nel valutare il territorio della Circonflessa e nel miocardio multinfartuato.

Il test da sforzo, malgrado la minore accuratezza diagnostica, viene indicato in classe IA, LG ACCF/AHA, nei soggetti con probabilità pre-test intermedia e IIA in quelli con probabilità pre-test bassa.

Da quanto detto, l'algoritmo decisionale nella scelta di un test diagnostico non invasivo in pazienti con MAC definita o sospetta deve prendere in considerazione i seguenti punti:

- probabilità pre-test di malattia coronarica significativa del paziente
- Accuratezza diagnostica
- Costo/efficacia
- Competenza

**In conclusione Il test diagnostico ideale dovrebbe possedere una sensibilità ed una specificità elevata con alto valore predittivo negativo, fornire una diagnosi di sede e di estensione dell'ischemia miocardica, un buon rapporto costo/efficacia, effettuato in centri ad alto volume, indurre il minor numero di effetti collaterali, nessun danno biologico.**

## **IMA ST ELEVATO DOPO LA DODICESIMA ORA: COME, QUANDO E PERCHÉ RIVASCOLARIZZARE**

**\*F. Piemonte, \*\*M.F.M. Piemonte**

*\* U.O.C. di Cardiologia-UTIC San Giovanni di Dio, Frattamaggiore*

*\*\* Università L. Vanvitelli, Caserta*

La cardiopatia ischemica, seppur in tendente diminuzione, rappresenta nei paesi occidentali la causa più frequente di morte. In Europa ogni anno muoiono circa 1,8 milioni di persone con cardiopatia ischemica pari al 20% delle morti totali.

L'incidenza di infarto acuto del miocardio è variabile tra le varie comunità così come variabile risulta l'incidenza di presentazione con o senza soprasslivellamento persistente del tratto ST. Dati recenti concordano nel rilevare una diminuzione dello STEMI (che risulta essere più frequente nei giovani e nei maschi) a fronte di una incidenza costante o lievemente aumentata della presentazione NSTEMI.

Diversi sono i fattori che influenzano la mortalità per STEMI tra cui l'età, la frazione di eiezione, il diabete, la storia clinica, il compenso emodinamico alla presentazione, un valido trattamento farmacologico (in particolare quello antitrombotico), la presenza di una rete IMA capillare e efficace in grado di estendere alla maggior parte dei pazienti la possibilità del trattamento ripercussivo meccanico la cui precocità è considerato unanimemente come fattore di alta rilevanza sulla mortalità a breve e medio-lungo termine.

La presentazione tardiva (>12 h dall'esordio dei sintomi) nei pazienti con STEMI rappresenta un argomento "orfano" nel panorama scientifico cardiologico. L'incidenza varia da un 6,7% di un recente studio nordamericano al 8,6% in un corposo studio polacco al 12 % del GRACE Study e più ancora in altri studi. I pazienti che giungono all'osservazione medica dopo 12 ore dall'insorgenza dei sintomi sono più frequentemente di sesso femminile, diabetici, paucisintomatici, vivono in ambiente rurale o, di contro, hanno attività lavorative particolarmente impegnative. Più spesso l'arteria colpevole è la destra o il ramo circonflesso.

Il tempo intercorrente tra l'inizio dei sintomi e la terapia ripercussiva (meccanica o farmacologica) è stato sempre considerato come l'elemento principe che correla con l'entità del danno miocardico, con la mortalità a breve e medio-lungo termine nonché con l'incidenza di eventi cardiaci avversi maggiori (MACE). Questa correlazione, magistralmente descritta nel noto grafico di Gersh, descrive la perdita esponenziale di tessuto miocardico correlata al ritardo di apertura del vaso colpevole pur non mostrando, con inconfutabile chiarezza, il limite oltre il quale l'apertura del vaso non offre più alcun vantaggio.

Talora la valutazione temporale del dolore da parte del paziente può essere fallace, a causa dell'atipicità dei sintomi o per la presenza di angina pre-infartuale con pre-condizionamento ischemico del miocardio, inficiando la corretta valutazione del ritardo: questo rende auspicabile la identificazione di altri criteri per la scelta della strategia terapeutica in questo setting di pazienti.

La valutazione della acutezza dell'ischemia miocardica all'ECG con la determinazione dell'Andersen Wilkins score (AW-score) si è rivelata molto sensibile nella identificazione dei pazienti con STEMI tardivo che

potrebbero beneficiare di PCI. Nei pazienti con presentazione tra le 12 e 72 ore, l'AW-score correla fortemente con il MSI (Myocardial Salvage Index) a differenza del pain-to-balloon time. Nei pazienti con AW-score  $\geq 3$ , trattati con PCI, si osserva un MSI significativamente maggiore con miglioramento degli outcome relati. La determinazione di tale punteggio, calcolata automaticamente in alcuni elettrocardiografi in commercio, potrebbe diventare uno strumento affidabile per la stratificazione dei pazienti STEMI, che si presentano dopo 12 ore dall'esordio dei sintomi, da avviare alla terapia riperfusiva con PCI.

Vi sono evidenze abbastanza solide che, nei pazienti STEMI, la strategia riperfusiva (PCI o, ove non possibile, la trombolisi sistemica) offre significativi vantaggi se eseguita entro le 12 ore dall'insorgenza dei sintomi ovvero nei pazienti con sintomatologia suggestiva di SCA senza evidente sopraslivellamento del tratto ST ancora sintomatici o con modifiche dinamiche all'ECG o segni clinico-strumentali di shock cardiogeno, scompenso cardiaco ovvero di aritmie potenzialmente maligne. Evidenze meno solide vi sono per i pazienti STEMI che si presentano all'osservazione medica oltre le 12 ore dall'insorgenza dei sintomi.

Secondo la ``teoria del vaso pervio`` anche la riperfusione tardiva ( $>12h$ ), nella finestra di salvataggio miocardico, ridurrebbe il rimodellamento e la mortalità.

La riperfusione tardiva potrebbe offrire vantaggi per effetti sul tessuto infartuale (accelerando l'evoluzione del tessuto infartuale tramite il riassorbimento dei detriti e la sintesi di collagene, il mantenimento dell'impalcatura del microcircolo con prevenzione di emorragia ed edema e riduzione della zona di necrosi, riducendo la degradazione di collagene, accelerando la proliferazione e riducendo l'apoptosi) e per effetti sul salvataggio dei cardiomiociti preservando il miocardio ibernato.

Il primo studio che ha specificamente affrontato il ruolo della riperfusione coronarica mediante PCI nei pazienti con STEMI a presentazione oltre le 12 ore dall'esordio dei sintomi è il Mechanical Reperfusion in Patients With Acute Myocardial Infarction Presenting More Than 12 Hours From Symptom Onset for the Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation (BRAVE-2)

Il BRAVE-2 è uno studio internazionale controllato multicentrico, open-label, randomizzato, condotto dal 23 maggio 2001 al 15 dicembre 2004. Ha incluso 365 pazienti, di età compresa tra 18 e 80 anni, senza sintomi persistenti, ammessi con diagnosi di STEMI valutati tra 12 e 48 ore dall'insorgenza dei sintomi. L'end point principale era la dimensione finale dell'infarto (infarct size) misurata alla tomografia computerizzata con emissione di singolo fotone con Tecnezio Tc 99m sestamibi eseguito 5-10 giorni dopo la randomizzazione. End point secondario era rappresentato da un combinato di mortalità, reinfarto o stroke a 30 giorni. L'infarct size ventricolare sinistro è stata significativamente più piccola nei pazienti assegnati al gruppo invasivo (media, 8,0%, interquartile gamma [IQR], 2,0% - 15,8%) rispetto a quelli assegnati al gruppo conservatore (mediana, 13,0%, IQR, 3,0% - 27,0%;  $P = 0,001$ ). Non ha raggiunto la significatività statistica l'end point secondario anche se con trend a favore dell'atteggiamento invasivo. Il follow-up di quattro anni voleva valutare la prognosi a lungo termine di questi pazienti. La morte si è verificata nell'11,1 % dei pazienti del braccio invasivo e nel 18,9% del gruppo conservativo raggiungendo la significatività statistica ( $P = 0,04$ ).

Lo studio polacco PL-ACS, condotto dal giugno 2005 ad agosto 2006, ha analizzato 2.036 pazienti con STEMI a presentazione tardiva (12-24 ore dall'esordio dei sintomi) senza shock cardiogeno, edema polmonare o trombolisati su un totale di 23.517 STEMI corrispondente a 8,6% del totale. È stato usato un approccio invasivo in 910 pz. (44,7%) di questi pazienti ed il 92% di loro è stato sottoposto a trattamento ripercusivo meccanico con PCI. Lo scopo era di valutare la mortalità a 12 mesi. I pazienti con trattamento conservativo avevano una mortalità significativamente più alta rispetto ai pazienti trattati con approccio invasivo (17,9% vs 9,3%  $P < 0,0001$ ).

A confutare, almeno in parte, queste prime evidenze, nel 2006 viene pubblicato il "Coronary Intervention for Persistent Occlusion after Myocardial Infarction (OAT Study) che coinvolge 2166 pazienti stabili, con occlusione completa dell'arteria colpevole (IRA) a 3-28 giorni dall'infarto miocardico e che presentavano almeno un criterio di alto rischio ovvero  $EF < 50\%$  o occlusione prossimale. Di questi pazienti, 1082 sono stati sottoposti a PCI routinaria, stenting + terapia medica ottimale e 1084 hanno ricevuto solo terapia medica ottimale. L'end point principale era rappresentato da un combinato di mortalità, re-infarto e insufficienza cardiaca. Il tasso di eventi cumulativi, durante i 4 anni di follow-up, è stato del 17,2% nel gruppo PCI e del 15,6% nel gruppo con terapia medica ottimale ( $P = 0,20$ ) non raggiungendo la significatività statistica. Non vi sono state, altresì, differenze statisticamente significative nell'incidenza dei singoli eventi (morte, re-infarto fatale e non fatale, insufficienza cardiaca) con una tendenza ad una maggiore incidenza di re-infarto non fatale nei pazienti con terapia invasiva. La conclusione cui giungevano gli sperimentatori era che la PCI, in questi pazienti, non ha ridotto la mortalità, l'incidenza di reinfarto e l'insufficienza cardiaca con incremento degli infarti non fatali. È utile sottolineare, a mio avviso, che lo studio arruolava pazienti stabili, con occlusione completa dell'IRA, con un intervallo sostanzialmente lungo tra esordio sintomi e terapia ripercusiva, elementi questi che non rispecchiano esattamente il più eterogeneo gruppo di pazienti STEMI a presentazione tardiva nel real world.

Recente (26 August 2017 European Heart Journal) è la pubblicazione de "2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation" che, pur dedicando poco spazio allo STEMI tardivo, tracciano le linee del percorso operativo in questo setting di pazienti ripercorrendo gli studi e i trials descritti in precedenza.

Alla luce di quanto esposto e in ossequio alle recenti linee guida, si possono schematicamente trarre alcune conclusioni:

I pazienti con STEMI che si presentano dopo 12 ore dall'esordio dei sintomi costituiscono un gruppo eterogeneo per condizioni di compenso, sintomi, presentazione e anatomia dell'albero coronarico e può essere diviso, genericamente, in un gruppo a basso rischio e un gruppo ad alto rischio.

- La terapia ripercusiva, se indicata, va eseguita nel più breve tempo possibile.

- Non vi è, al momento, un ruolo definito per la trombolisi sistemica nei pazienti con STEMI tardivo anche se, in particolarissimi casi può esserne valutato l'utilizzo.
- La PCI primaria è indicata sempre (classe di evidenza IC, secondo le recenti linee guida ESC 2017) nei latecomers se sintomatici, emodinamicamente instabili e con aritmie minacciose.
- La PCI primaria deve essere considerata (classe di evidenza IIa B) nei pazienti STEMI stabili, asintomatici, con presentazione tra le 12 e 24 ore dall'esordio dei sintomi.
- Nei pazienti con presentazione oltre le 24 ore, asintomatici e con IRA occlusa non vi è indicazione alla PCI primaria (classe di evidenza III A) lasciando aperta una finestra operativa nei pazienti con IRA non completamente occlusa.

La filosofia che deve guidare l'operatore non può essere quella che "aperto è meglio, sempre" ma - dopo attenta valutazione clinico-strumentale, particolarmente dopo le 24 ore dall'esordio dei sintomi - la ricerca di un giusto equilibrio tra i vantaggi attesi dalla rivascolarizzazione e i rischi meccanici e trombotici relati alla riapertura del vaso, particolarmente in caso di occlusione completa.

#### **BIBLIOGRAIA ESSENZIALE:**

1. Borja Ibanez Stefan James Stefan Agewall Manuel J. Antunes Chiara Bucciarelli-Ducci Héctor Bueno Alida L. P. Caforio Filippo Crea John A. Goudevenos, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation” Eur Heart J 2017
2. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. EurHeartJ 2016;37(42):3232–3245.
3. Gierlotka M, Gasior M, Wilczek K, Hawranek M, Szkodzinski J, Paczek P, Lekston A, Kalarus Z, Zembala M, Polonski L. Reperfusion by primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction within 12 to 24 hours of the onset of symptoms (from a prospective national observational study [PL-ACS]). Am J Cardiol 2011;107(4):501–508.
4. Ioannidis JP, Katritsis DG. Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. AmHeart J 2007;154(6):1065–1071.
5. Menon V, Pearte CA, Buller CE, Steg PG, Forman SA, White HD, Marino PN, Katritsis DG, Caramori P, Lasevitch R, Loboz-Grudzien K, Zurakowski A, Lamas GA, Hochman JS. Lack of benefit from percutaneous intervention of persistently occluded infarct arteries after the acute phase of myocardial infarction is time independent: insights from Occluded Artery Trial. EurHeart J 2009;30(2):183–191.

6. Boersma E, Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis Group. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients. *EurHeartJ* 2006;27(7):779–788.
7. Boersma E, Maas ACP, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996;348(9030):771–775.
8. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, Nekolla SG, Schlotterbeck K, Schuhlen H, Pache J, Seyfarth M, Martinoff S, Benzer W, Schmitt C, Dirschinger J, Schwaiger M, Kastrati A, Beyond 12 hours Reperfusion Alternative Evaluation Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293(23):2865–2872
9. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. *JAMA* 2009;301(5):487–488.
10. Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, Bottcher M, Rehling M, Thuesen L, Botker HE, Lassen JF, Christiansen EH, Krusell LR, Andersen HR, Nielsen TT, Kristensen SD. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for <12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J* 2009;30(11):1322–1330.
11. Fakhri Y<sup>1</sup>, Busk M<sup>2</sup>, Schoos MM<sup>3</sup>, Terkelsen CJ<sup>4</sup>, Kristensen SD<sup>5</sup>, Wagner GS<sup>6</sup>, Sejersten M<sup>7</sup>, Clemmensen P<sup>8</sup>, Kastrup J<sup>7</sup>. Evaluation of acute ischemia in pre-procedure ECG predicts myocardial salvage after primary PCI in STEMI patients with symptoms >12hours. *JElectrocardiol.* 2016 May-Jun;49(3):278-83.

## **IMA STEMI DOPO LA 12.MA ORA: LA PROBLEMATICA RICERCA DI UN PERCORSO APPROPRIATO**

**G. Bellizzi, G. Bianchino, F. Botticella, C. Dragonetti, P. Gualdiero, P. Guarino,  
C. Lo Conte, G. Manganelli, S. Minichiello, V. Pellicchia, G. Provenza**  
*U.O.C. Cardiologia – UTIC – Ospedale “San Ottone Frangipane” - Ariano Irpino  
ASL AV*

Tutti sappiamo come la Sindrome coronarica acuta con ST elevato (STEMI), rientri nel novero delle patologie cardiovascolari tempo-dipendenti e, soprattutto negli ultimi anni, come questa consapevolezza abbia spinto l'organizzazione sanitaria, non solo italiana, a realizzare strumenti di rete, tesi a ridurre quell'intervallo temporale di intervento, conosciuto come “ritardo evitabile”. Malgrado lo sviluppo di queste “reti”, ancora molti sono i soggetti che, per ragioni svariate, giungono all'osservazione degli operatori, in una fase avanzata del processo ischemico acuto. Sono quei pazienti, nei quali la sintomatologia è stata misconosciuta per diverse ore, per le ragioni più svariate e che, all'atto dell'esecuzione del tracciato elettrocardiografico mostrano segni di evoluzione della patologia acuta ( ST non particolarmente elevato, comparsa di onde “Q” di necrosi, etc).

E' opportuno se non addirittura lecito operare procedure di rivascolarizzazione e fino a quando, e quali, eventualmente ?

Indubbiamente, come è noto, una STEMI, non riperfusa rappresenta un importante predittore di mortalità, nonché di sviluppo, nel tempo, di scompenso cardiocircolatorio. Le differenze fra “riperfusi” e “non riperfusi” sono state fortemente sottolineate e lo stesso studio osservazionale campano ICARO, del 2010 ha sottolineato il diverso destino esistenti fra le due categorie di pazienti.

Allo stesso tempo però sappiamo come le stesse procedure meccaniche di angioplastica coronarica (PTCA), “gold standard” nel trattamento dello STEMI, perdano progressivamente la propria efficacia, fino ad essere totalmente inutili se non potenzialmente pericolose se eseguite in fase molto avanzata.

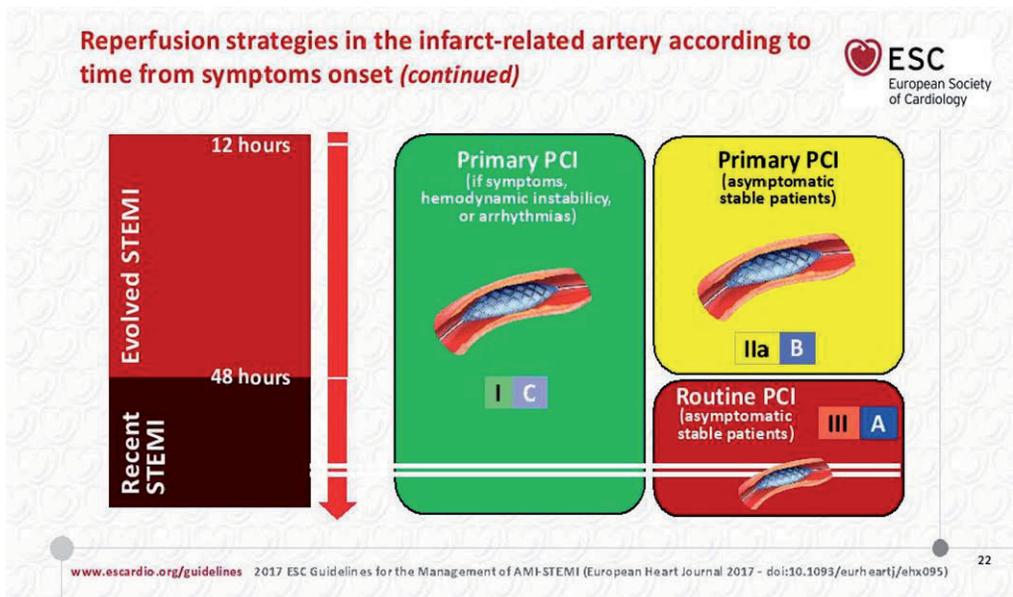
A tal riguardo le recentissime linee guida dello STEMI, licenziate nell'ultima edizione del Congresso Europeo di Cardiologia di Barcellona dell'agosto 2017, hanno provato a fare un punto di chiarezza sui comportamenti da tenere coi cosiddetti “infarti tardivi)

Dalla figura 1, emerge subito una prima considerazione:



**Figura 1**

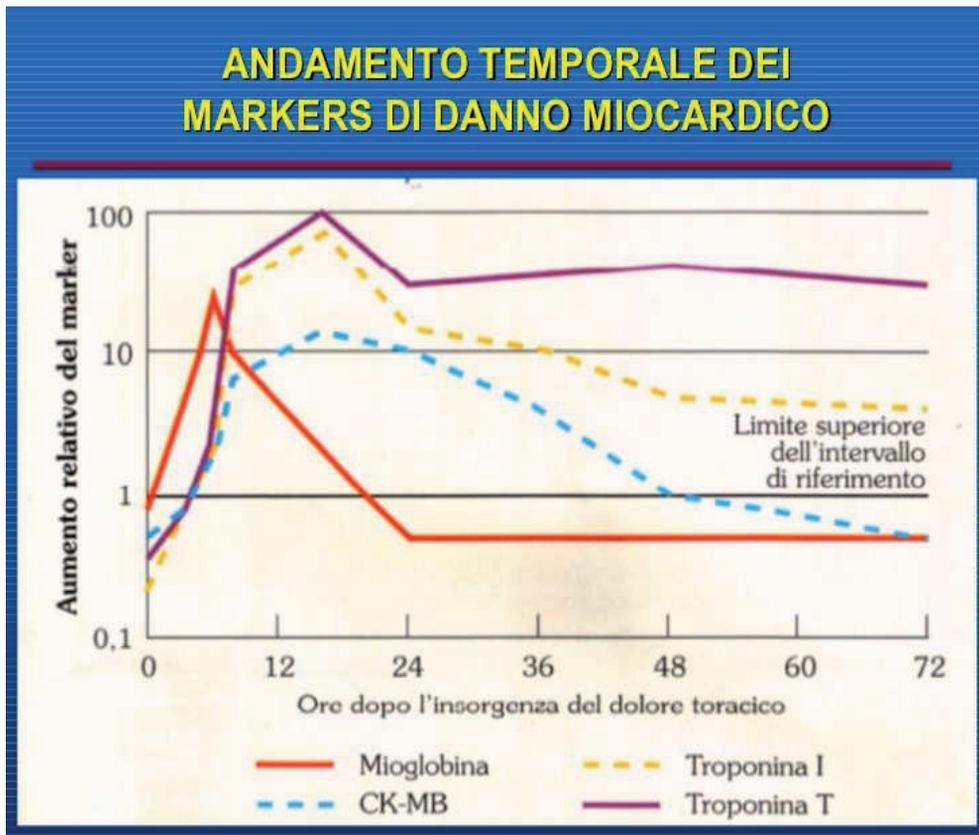
nello STEMI che abbia superato le 12 ore, la trombolisi farmacologica va assolutamente evitata. E questo appare facilmente comprensibile, alla luce di quanto è ben conosciuto circa i meccanismi di formazione e di evoluzione del trombo. Ma le linee guida approfondiscono ulteriormente l'argomento e dedicandosi totalmente all'ambito della PTCA (figura 2), entrano anche nel merito del "timing" della procedura invasiva, indicando chiaramente come intervenire oltre la 48ma ora in un paziente ormai "stabilizzato" non offra alcun vantaggio e magari esponga lo stesso soggetto ad un rischio totalmente ingiustificato.



**Figura 2**

Ecco allora che sorge inevitabile il quesito: in un paziente che giunga tardivamente (evidentemente non in condizione di instabilità) e che, evidentemente non sia stato seguito fin dalle prime fasi della sua condizione acuta, come scegliere, in maniera oggettiva, il comportamento più corretto, individuando con ragionevole precisione i tempi di insorgenza?

Un aiuto verosimilmente importante può venire dai livelli raggiunti dai markers miocardici, che vanno correlati con quanto è ben conosciuto circa le loro curve (Fig.3)



**Figura 3**

In sostanza, soggetti, con ECG suggestivo di STEMI in evoluzione, eventualmente con immagini ecografiche che confermassero la diagnosi e che presentassero ancora evidentemente elevati i valori di mioglobina (in presenza, ovviamente di valori contemporaneamente innalzati di CK-MB e troponina) potrebbero essere ragionevolmente ancora indirizzati a procedura ripercussiva con PTCA.

## BIBLIOGRAFIA

- 1) 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)
- 2) Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE: L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche: *G Ital Cardiol* 2014;15(1 Suppl. 1):3S-27S



## **7. COLESTEROLO, ACIDO URICO E RISCHIO CARDIOVASOLARE**

- Aderenza e persistenza della terapia: utilità e limiti delle “polipillole” **D . MICELI**
- Il trattamento della ipercolesterolemia in prevenzione primaria: dubbi e certezze  
**V. CAPUANO**
- Iperuricemia e Rischio Cardiovascolare **O. SILVESTRI**
- Che cosa abbiamo imparato dallo Studio IMPROVE-IT e dal Position Paper ANMCO sulla gestione clinica della ipercolesterolemia nelle SCA **P.SILVESTRI**



## **ADERENZA E PERSISTENZA DELLA TERAPIA: UTILITÀ E LIMITI DELLE “POLIPILLOLE”**

**Domenico Miceli**

*Cardiologia Riabilitativa Intermedia AO dei Colli Ospedale CTO, Napoli*

La patologia cardiovascolare (CV) rappresenta la principale causa di mortalità e disabilità nel mondo, colpendo all'incirca la metà degli individui nel corso della loro esistenza. Grazie a collaudate strategie di prevenzione e di trattamento, tale patologia tende a diminuire, ma i miglioramenti sono rallentati o ridotti da fattori di rischio modificabili e non modificabili. Mediante opportuni interventi sono possibili la reversibilità o il controllo dei fattori modificabili (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, obesità, fumo, ecc.), per cui le malattie CV, in particolare infarto e ictus, sono in parte prevenibili. La prevenzione secondaria della patologia CV prevede l'utilizzo di numerosi farmaci, tra cui acido acetilsalicilico (ASA), statine ed ACEinibitori (ACEi); la loro assunzione deve essere cronica e l'aderenza scrupolosa, pena l'insuccesso terapeutico. Per "aderenza" alla terapia s'intende un comportamento del paziente che rispetti tutte le indicazioni ed assuma i farmaci secondo le modalità previste dalla prescrizione del medico. Numerosi studi dimostrano che l'aderenza è spesso disattesa. L'utilizzo della combinazione di più farmaci in un'unica compressa potrebbe offrire una serie di vantaggi in termini di semplicità, miglioramento del sottotrattamento, accettabilità da parte del paziente, potenziale risparmio sui costi e, soprattutto, di aderenza alla terapia. Quest'ultimo aspetto rappresenta un problema particolarmente rilevante nei soggetti con malattie CV, in quanto devono assumere i farmaci per il resto della loro vita, possono non presentare sintomi ed è probabile che siano anziani. Le combinazioni di più farmaci a dosi fisse non rappresentano una novità in medicina, essendo da tempo ampiamente disponibili per il trattamento di numerose patologie tra cui HIV, tubercolosi, ipertensione ed altre. Nel 2001, Richard Peto ed altri, per primi, prospettarono l'utilizzo di una combinazione a dose fissa di ASA, una statina, un ACEi e un beta-bloccante per la prevenzione secondaria delle malattie CV in paesi a basso e medio reddito. In un articolo pubblicato su Lancet nel 2002, si ipotizzò che con la combinazione dei suddetti quattro farmaci si sarebbero potuti ridurre del 75% gli eventi CV nei soggetti con malattie cardiache. L'anno successivo, su BMJ, venne proposta una polipillola contenente tre farmaci antipertensivi di differenti classi a dosi dimezzate, insieme ad ASA, una statina, acido folico, e ciò a favore di tutti gli individui con vasculopatia accertata, diabete, e di oltre 55 anni anche se clinicamente sani. Venne stimato che, con tale approccio, si sarebbero tranquillamente ridotti dell'88% gli eventi della cardiopatia ischemica e l'ictus dell'80%, senza necessità di monitorare, né prima né nel corso della terapia cronica, i livelli dei quattro fattori di rischio cardiovascolare verso i quali sono rivolti i componenti della polipillola (aggregazione piastrinica, pressione arteriosa, colesterolemia, omocisteinemia). Questi concetti, certamente audaci, generarono molte controversie, tanto da essere salutati, da alcuni, come rivoluzionari e i

trattamenti conseguenti una panacea, in quanto più semplici ed economici, e quindi praticabili non solo per i paesi a minore reddito; da altri furono invece fortemente criticati quale tentativo di medicalizzare intere popolazioni, riducendo il livello individuale di responsabilità, oltre che a banalizzare gli interventi di prevenzione non farmacologici. Mediante studi di ampie dimensioni, randomizzati e controllati è da tempo dimostrata l'efficacia clinica di ASA, atorvastatina, ramipril nella prevenzione secondaria della patologia CV. Si calcola che la metà della riduzione complessiva della mortalità CV, osservata nei paesi occidentali negli ultimi decenni, sia da attribuirsi ad un uso corretto di farmaci di questo tipo a scopo preventivo. Esiste pure una notevole esperienza nella pratica clinica nel trattamento di associazioni di questi farmaci nella prevenzione CV, con un favorevole rapporto rischio/beneficio. Per cui, data per scontata la loro efficacia nella prevenzione secondaria della patologia CV, sono sembrati non necessari ulteriori studi di tipo clinico quando somministrati in un'unica preparazione farmaceutica. Si è ritenuto invece opportuno verificare, con il suo utilizzo, il possibile miglioramento dell'aderenza alla terapia da parte del paziente. Uno studio è stato condotto per testare se ASA, atorvastatina, ramipril, presenti nel preparato di combinazione, fossero in grado di soddisfare i criteri di bioequivalenza. A questo fine, i tre prodotti associati a dosi fisse in un unico prodotto sono stati confrontati con gli stessi farmaci singolarmente co-somministrati, in uguali dosi, a volontari sani in condizioni di digiuno. La valutazione si è basata sulla determinazione dei livelli dei farmaci nel plasma mediante spettrometria di massa. L'analisi statistica dei dati di farmacocinetica ottenuti ha dimostrato che la combinazione a dosi fisse è bioequivalente ad ASA, atorvastatina e ramipril somministrati in modo singolo e contemporaneo. Per valutare l'effetto di una nuova strategia che fa ricorso all'impiego di una combinazione a dose fissa di farmaci, da somministrarsi una volta al giorno, nel trattamento di prevenzione CV secondaria, è stato progettato uno studio denominato FOCUS, con tre obiettivi: verificare l'aderenza dei pazienti alla terapia nella fase postinfarto del miocardio; conoscere i fattori che influenzano la mancata o scarsa aderenza; testare se una combinazione di tre farmaci in una polipillola è in grado di migliorare l'aderenza alla terapia rispetto agli stessi farmaci assunti separatamente. L'effetto dei due regimi terapeutici è stato anche valutato sotto il profilo pressorio, lipidico, sulla sicurezza e mortalità dei pazienti. L'attuazione di FOCUS, avvenuta tra il 2011 e il 2014, ha previsto in sequenza due fasi. La fase 1 di FOCUS è stata progettata come studio osservazionale, prospettico, trasversale al fine di valutare l'influenza di numerosi fattori - socioeconomici, clinici, psicosociali ed altri - sulla aderenza dei pazienti alla terapia. Tra il 2011 e il 2014, in 64 centri di Spagna, Italia, Argentina, Brasile e Paraguay, sono stati arruolati 2.118 pazienti prevalentemente di sesso maschile, di età  $\geq 40$  anni (media, 64 anni), con storia di infarto miocardico. Il tempo medio trascorso dall'evento era di 3,5 anni. All'ingresso nello studio l'assunzione di farmaci per os era, mediamente, pari a 7,2 al giorno, ed era costituita, per il 95%, da ASA, il 96% da una statina, l'87% da un betabloccante, il 68% da un ACEi. L'aderenza alla terapia da parte dei pazienti è stata misurata mediante il questionario self report di MoriskyGreen, che essenzialmente si compone di una scala di 4 domande, a cui si doveva rispondere con un sì o con un no: 1. Si è mai

dimenticato di assumere i farmaci, e quanto spesso ciò si è verificato? 2. Si è mai dimenticato di assumere una dose dei farmaci o ha aggiustato il dosaggio in base alle proprie esigenze? Quanto spesso ciò si è verificato? 3. Quando si è sentito meglio ha interrotto la terapia e, se sì, quante volte ciò è avvenuto? 4. Quando si è sentito peggio ha interrotto la terapia, e, se sì, quante volte ciò è avvenuto? Ogni risposta positiva aveva un punteggio variabile da 1 a 5, a seconda delle possibili risposte (sempre, molto di frequente, di frequente, non molto di frequente, mai). Il punteggio totale poteva variare da 4 a 20, con i punteggi più elevati indicanti i livelli maggiori di aderenza alla terapia. In base a tale questionario, è stato evidenziato che i livelli basali di aderenza dei pazienti arruolati si attestava al 45,5%, valore rispecchiante in gran parte i dati già presenti in letteratura. Dall'analisi delle risposte su quali fossero gli ostacoli all'aderenza al trattamento, sono emersi diversi fattori: disturbi depressivi, livello di istruzione, facilità di accesso alla farmacia (distanza), condizione economica per chi si doveva pagare il farmaco, età (i pazienti più giovani erano meno aderenti), vita in solitudine o scarso sostegno familiare, assunzione/die di più di 10 preparazioni orali, regime terapeutico complesso (ad es., l'assunzione di farmaci per altre vie di somministrazione), perseveranza del fumo, stile di vita sedentario, e altri. La fase 2 di FOCUS è stata progettata come studio in aperto, randomizzato, a due gruppi paralleli, controllo attivo. L'obiettivo generale era di valutare efficacia, sicurezza ed efficienza di una polipillola, una combinazione di ASA (100 mg), simvastatina (40 mg) e ramipril (2,5, 5, o 10 mg), su l'aderenza alla terapia e il controllo dei fattori di rischio CV dopo 9 mesi di follow-up. Il ramipril è stato previsto in tre dosaggi diversi per consentire la variazione della posologia a discrezionalità del medico. I fattori di rischio CV controllati riguardavano l'andamento della pressione arteriosa e i valori delle lipoproteine a bassa densità. I pazienti in precedenza inclusi nella fase 1 e senza criteri di esclusione sono stati invitati a partecipare alla fase 2. Sono stati arruolati 695 pazienti assegnati per randomizzazione a due gruppi di trattamento: 350 alla polipillola, 345 ai tre farmaci della stessa assunti separatamente, in un'unica somministrazione giornaliera. Dopo la prima visita (inclusione /randomizzazione), i pazienti sono stati rivisti ai mesi 1, 4, e 9 al fine di valutare lo stato clinico, individuare potenziali eventi avversi, rivedere il dosaggio di ramipril e fornire gratuitamente i farmaci. Lo studio si è svolto in 38 centri di due paesi europei (Italia e Spagna) e 25 di due paesi del Sud America (Argentina e Paraguay). Similmente alla fase 1 di FOCUS, nella fase 2 è stato utilizzato il questionario self report di Morisky-Green per stimare l'aderenza dei pazienti alla terapia. Si è ricorsi inoltre al conteggio delle compresse distribuite ai pazienti quale misura diretta di aderenza. La conta è stata calcolata come:  $(\text{numero di unità dispensate} - \text{numero restituite}) / \text{numero prescritte} \times 100$ . Un conteggio compreso tra 80% e 110% (la distribuzione ha previsto l'eccedenza) è stato considerato espressione di una buona aderenza. Per l'analisi statistica, l'aderenza è stata considerata come una variabile dicotomica. I pazienti sono stati ritenuti "aderenti" a condizione di ottenere buoni punteggi di aderenza al nono mese di follow-up con entrambi i metodi di valutazione, vale a dire sia con la conta delle compresse che con il questionario self report (outcome primario). Sono stati considerati non aderenti anche i soggetti persi nel follow-up o per sospensione della terapia a causa

di effetti avversi. Erano outcome secondari della fase 2: il controllo dei fattori di rischio in ciascun braccio di studio (pressione arteriosa e livelli di LDL-C all'inizio e al nono mese dello studio), l'incidenza di eventi avversi (tra cui, decesso, reinfarto, e riospedalizzazione per qualsiasi causa CV), il tasso di ritiro dal trattamento, la tollerabilità e la qualità della vita, nonché alcuni endpoint economici. L'analisi intention-to-treat ha evidenziato che, dopo 9 mesi di follow-up, stavano attuando la terapia in modo adeguato il 41% dei soggetti del gruppo trattato in modo usuale (i tre farmaci presi singolarmente) e il 50,8% di quelli del gruppo polipillola ( $p = 0,019$ ). L'analisi per protocollo su 458 pazienti con dati completi ha mostrato che l'assunzione dei farmaci in modo corretto era attuata nel 55,7% nel gruppo di controllo e nel 65,7% nel gruppo polipillola ( $p = 0,012$ ). Alla fine dello studio, non si sono osservate differenze di pressione arteriosa e dei livelli di colesterolo tra i due gruppi di trattamento, così come non ci sono state differenze significative di eventi avversi tra i gruppi di pazienti. Complessivamente, nel 35% del gruppo polipillola e nel 32% dei pazienti del gruppo di controllo si è manifestato un evento. Nel suo complesso, FOCUS ha dimostrato che nei pazienti con patologia CV l'aderenza al trattamento è un problema complesso, influenzato in vari modi e da numerosi fattori. Il più importante fra essi è lo stato depressivo dei pazienti, ma contribuiscono in modo significativo anche la mancanza di sostegno sociale e la complessità del trattamento. I risultati dello studio hanno dimostrato che la polipillola migliora significativamente (22%) l'aderenza alla terapia dopo 9 mesi di follow-up: 41% nel gruppo di controllo trattato in modo convenzionale vs 50,8% in quello trattato con il prodotto sperimentale. La differenza si mantiene nell'analisi per protocollo e dopo aggiustamento per variabili, individuate nella fase 1 di FOCUS, come predittori indipendenti di aderenza dei pazienti al trattamento. Non si sono osservate differenze di pressione arteriosa e profilo colesterolemia tra i gruppi polipillola e di controllo. Il numero di effetti avversi gravi è stato basso e simile nei due gruppi di trattamento.

In conclusione, punti di forza della polipillola sono comunque la semplicità d'uso e il costo contenuto, aspetti particolarmente importanti in paesi con minori possibilità di accesso alle terapie, ma validi anche in quelli avanzati, dove una buona parte di persone con fattori di rischio è sottotrattata.

L'assunzione cronica di più farmaci in un'unica preparazione può agevolare l'aderenza dei pazienti alla terapia, perché più facile, semplice e pratica da attuare. Tuttavia, un rischio di una polipillola per patologia cardiovascolare (CV) è di medicalizzare ampie fette di popolazione, riducendo il livello di autoconsapevolezza degli interventi di prevenzione non farmacologici altrettanto importanti (fumo, dieta, attività fisica). Un altro elemento negativo dell'assemblaggio di più farmaci in un unico preparato, da distribuire a un numero molto elevato di persone, è la generalizzazione di una terapia come strategia di massa. Si vengono cioè a superare, o quantomeno a svilire, alcuni cardini fondamentali della medicina, specie di quella CV: cioè non solo la stratificazione del rischio, specifico di ogni singolo individuo, ma forse anche il rapporto medico/paziente, sostanziale perché la condivisione e la comprensione del percorso di cura da parte dell'ammalato abbiano sviluppo e siano attuate.

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Wise J. Polypill holds promise for people with chronic disease. Bull World Health Organ. 2005;83:885– 887

Athyros et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. Curr Med Res Opin. 2002; 18:220-8 9.

Castellano JM et al. A polypill strategy to improve adherence: results from the FOCUS project. J Am Coll Cardiol. 2014; 64:2071-82

Patel A<sup>1</sup>, Cass A<sup>2</sup>, et Al A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk.

Eur J Prev Cardiol 2015 Jul;22(7):920-30

Editorial: Whatever happened to the polypill? BMJ 2017;356:j1474

## IL TRATTAMENTO DELL'IPERCOLESTEROLEMIA IN PREVENZIONE PRIMARIA: DUBBI E CERTEZZE

Vincenzo Capuano, Eduardo Capuano, Federica Marchese,  
Ernesto Capuano, Marzia Manilia, Floriana Risi, Roberta Fresa,  
Raffaella Sica, Stefania Pironti, Anna Grazia Iannone, Rocco Capuano.

*Unità Operativa Complessa di UTIC e Cardiologia –  
Ospedale di Mercato S. Severino*

Il ruolo della terapia ipocolesterolemizzante in prevenzione secondaria, cioè negli adulti che abbiano già avuto un evento cardiovascolare è ormai consolidato da tempo e il loro impiego è codificato in tutte le età<sup>(1)</sup>. Viceversa l'uso in prevenzione primaria è un argomento ancora controverso. In questo articolo cercheremo di affrontare il tema ponendoci quattro domande:

- I trial e le metanalisi dei soggettitrattati in prevenzione primaria, cosa hanno evidenziato?
- In quali pazienti, in prevenzione primaria, conviene iniziare un trattamento ipolipidemizzante in termini di costo/efficacia
- L'Ezetimibe e i nuovi farmaci antiPCSK9 possono avere un ruolo nella prevenzione primaria?
- Cosa si può fare di più per ottimizzare gli interventi in prevenzione primaria ?

### **1. Evidenze in prevenzione primaria**

Sono stati dedicati numerosi studi e numerosi trial<sup>(2-8)</sup> in soggetti esenti da precedenti eventi cardiovascolari (si veda tabella). Inoltre un'attenta metanalisi effettuata in pazienti senza evidenza di malattie cardiovascolari, trattati con statine, pubblicata nel 2014 da Flona Tylor e coll.<sup>(9)</sup> ha evidenziato una riduzione, statisticamente significativa di: tutte le cause di morte, dei maggiori eventi cardiovascolari, degli interventi di rivascolarizzazione, senza un eccesso di cancro. Gli autori, però, hanno sottolineato la scarsa evidenza di costo-efficacia del trattamento e del miglioramento della qualità della vita per cui consigliavano cautela nell'usare le statine in pazienti a basso rischio cardiovascolare. In un nostro lavoro<sup>(10)</sup>, in una coorte randomizzata di 1200 soggetti (il 30% dei paziente risultava trattato con statine), nell'analisi multivariata per ricercare i fattori che influenzavano gli eventi cardiovascolari, la colesterolemia non risultava essere un fattore di rischio indipendente per eventi cardio-cerebro-vascolari. Pare abbastanza evidente che il problema non è, dunque, se i farmaci ipocolesterolemizzanti riducano in modo significativo gli eventi cardio-cerebro-vascolari in prevenzione primaria, ma la domanda che ci dobbiamo porre è in quali pazienti gli interventi sono utili in termini di costo/benefici.

### **2. Considerazioni in tema di costi benefici**

Recentemente la *Task Force* degli *US Preventive Service*<sup>(11)</sup>, ha esaminato tutte le evidenze disponibili sui benefici e i danni inerenti allo *screening* e al trattamento delle dislipidemie dei soggetti da 21 anni in su. Ha inoltre valutato i pro e contro

delle statine nel ridurre gli eventi cardiovascolari e la mortalità negli adulti dai 40 anni in su, senza storia di cardiopatia ischemica e in particolare ha esaminato gli effetti delle statine in vari sottogruppi e se ci fossero variazioni a seconda della presenza di alcune caratteristiche cliniche o dei diversi dosaggi. Al termine di questa vasta ricognizione, il *panel* dell'USPSTF raccomanda di iniziare una statina a dosaggio basso-intermedio negli adulti tra i 40 e i 75 anni, senza storia di cardiopatia ischemica, a patto che siano presenti uno o più fattori di rischio cardiovascolari (dislipidemia, diabete, ipertensione, fumo) e vi sia un rischio calcolato di un evento cardiovascolare a 10 anni pari al 10% o superiore. Il rischio cardiovascolare a 10 anni è stato calcolato utilizzando le *Pooled Cohort Equations* tratte dalle linee guida ACC/AHA del 2013.

La *task force* consiglia, inoltre, di offrire ai propri pazienti l'opzione se iniziare o meno una statina in prevenzione primaria a dosaggio basso-intermedio, qualora ricorrano le stesse caratteristiche sopra descritte ma in presenza di un rischio di un evento cardiovascolare calcolato a 10 anni del 7,5-10%. Al momento, secondo gli esperti americani non vi sono evidenze sufficienti per estendere queste raccomandazioni alle popolazioni a basso rischio e agli *over 76*enni, concetto condiviso da numerosi altri autori<sup>(12-17)</sup>. Nonostante le scarse evidenze sulla popolazione *over 76*, sembra che il tasso di utilizzo di statine tra persone di età superiore ai 79 sia passato, negli Stati Uniti, dall'8,8% nel 2000 al 34,1% nel 2012<sup>(18)</sup>. Recentemente Ridker e coll.<sup>(19)</sup> analizzando in una metanalisi i dati degli studi Jupiter e HOPE-3 hanno evidenziato come sia opportuno estendere la terapia agli ultrasessantenni, mentre i dubbi rimangono sugli ultraottantenni, non essendoci dati sufficienti per poter avere delle evidenze. Inoltre sembrerebbe che l'uso delle statine riduca lo sviluppo di ipertensione arteriosa nei soggetti ultrasessantenni<sup>(20)</sup>.

### **3. Inprevenzione primaria, solo le statine?**

La stragrande maggioranza dei dati relativi all'uso degli ipolipidemizzanti in prevenzione primaria è ovviamente relativa a trial effettuati con le statine. Non possono però non essere prese in considerazione le altre categorie di farmaci ed in particolare l'ezetimibe e gli antagonisti dei recettori del PCSK9, che hanno evidenziato una grande efficacia e scarsi effetti collaterali. Questi farmaci sembrerebbero particolarmente utili, nell'ambito della prevenzione primaria, nei pazienti con:

- ipercolesterolemia familiare che non raggiungono i target con le statine<sup>(21)</sup>
- nei pazienti ad alto rischio, intolleranti alle statine

Un uso così concepito è in linea con le attuali note AIFA.

### **4. Il carico globale dell'ipercolesterolemia**

Nel porci la domanda di come ottimizzare gli interventi ipolipidemizzanti in prevenzione cardiovascolare non possiamo non ricordare il concetto di "carico globale dell'ipercolesterolemia".

Se, infatti, in questi anni si è fatto molto per ridurre il numero di pazienti ipercolesterolemici adulti, veramente poco è stato fatto per individuare precocemente (bambini e giovani) i soggetti con dislipidemia familiare.

Il carico cumulativo di un fattore è determinato non solo dal valore di quel fattore di rischio, ma anche 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<sup>(22)</sup>. Questo ci fa capire che la nostra strategia futura deve focalizzarsi non solo sul raggiungimento dei target consigliati dalle linee guida ma soprattutto nel intercettare gli ipercolesterolemici molto precocemente.

**Tabella**

Studio	N° pazienti	età	Maschi (%)	Statina	Durata (anni)
ACAPS <sup>(2)</sup> (1994)	919	40-79	52	Lovo 20 mg	34 mesi
WOSCOPS <sup>(3)</sup> (1997)	6595	45-64	100	Prava 40 mg	4.9
AFCAPS/TexCAPS <sup>(4)</sup> (1998)	6606	Età media 58 anni	57	Lovo 20-40 mg	5.2
CARDS <sup>(5)</sup> (2004)	2838 diabetici	40-75	68%	Atorva 10 mg	3.9-4
MEGA <sup>(6)</sup>	8009	40-70	32%	Prava 10-20 mg	5
JUPITER <sup>(7)</sup> (2008)	17802	>50	62.5	Rosuva 20 mg	1.9-5
HOPE-3 <sup>(8)</sup> (2016)	12705	>55maschi >65 femmine	53.6	Rosuva 10 mg	Mediana 5.6

## BIBLIOGRAFIA

1. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, et al: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2532-2561.
2. Furberg CD, Adams HP Jr, Applegate WB, Byington RP, et al.: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation*. 1994 Oct;90(4):1679-87.
3. Ford I, Murray H, Packard CJ, Shepherd J, Macfarlane PW, Cobbe SM: Long-term follow-up of the West of Scotland Coronary Prevention Study. *N Engl J Med* 2007; 357: 1477-86
4. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, Langendorfer A, Stein EA, Kruyer W, Gotto AM Jr.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279(20):1615-22

5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, Thomason MJ, Mackness MI, Charlton-Menys V, Fuller JH; CARDS investigators: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004 Aug 21-27;364(9435):685-96
6. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, Nakaya N, Nishimoto S, Muranaka M, Yamamoto A, Mizuno K, Ohashi Y; MEGASStudyGroup. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGASStudy): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Sep 30;368(9542):1155-63.
7. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2195-207
8. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, Pais P, López-Jaramillo P, Leiter LA, Dans A, Avezum A, Piegas LS, Parkhomenko A, Keltai K, Keltai M, Sliwa K, Peters RJ, Held C, Chazova I, Yusoff K, Lewis BS, Jansky P, Khunti K, Toff WD, Reid CM, Varigos J, Sanchez-Vallejo G, McKelvie R, Pogue J, Jung H, Gao P, Diaz R, Lonn E; HOPE-3 Investigators: Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016 May 26;374(21):2021-31.
9. Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jan 19;(1):CD004816. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD004816.
10. Capuano V, Marchese F, Capuano R, Torre S, Iannone AG, Capuano E, Lamaida N, Sonderegger M, Capuano E: Hyperuricemia as an independent risk factor for major cardiovascular events: a 10-year cohort study from Southern Italy. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2017 Mar;18(3):159-164.
11. US Preventive Services Task Force. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;316(19):1997-2007. doi:10.1001/jama.2016.15450
12. Redberg RF, Katz MH: Statins for Primary Prevention: The Debate Is Intense, but the Data Are Weak. *JAMA Intern Med*. Published online November 13, 2016.
13. Gurwitz JH et al: Statins for Primary Prevention in Older Adults. Uncertainty and the Need for More Evidence. *JAMA*. 2016;316(19):1971-1972.
14. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, et al: Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016 Nov 19;388(10059):2532-2561.
15. Lehman R: Where next with statins? 12 Sep, 2016 | by BMJ

16. Silverman MG et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2016; 316(12):1289-1297. Doi:10.1001/Jama2016.13985.
17. Luca Laboli. La statistica ingannevole delle statine. No grazie, 23 febbraio 2016. 12 Sep, 16 | by BMJ
18. Medical Expenditure Panel Survey, *JAMA Internal Medicine*, 2015
19. Ridker MR, Lonn E, Paynter NP, Glynn R, Yusuf S: Primary Prevention with Statin Therapy in the Elderly. New Meta-Analysis From the contemporary JUPITER and HOPE-3 randomized Trials. *Circulation* 2017; 135: 1979-81
20. Otsuka T, Mizuno K, Shinozaki T, Kachi Y, Nakamura H: Preventive effect of pravastatin on the development of hypertension in patients with hypercholesterolemia: A post-hoc analysis of the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *J Clin Lipidol.* 2017 Jul - Aug;11(4):998-1006. doi: 10.1016/j.jacl.2017.05.015. Epub 2017 Jun 6.
21. Robinson JG, Huijgen R, Ray K, et al: determining when to add nonstatin therapy. *JACC* 2016; 68: 2412-21
22. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, et al.; 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.

## **IPERURICEMIA E RISCHIO CARDIOVASCOLARE**

**Oswaldo Silvestri**

*UOC Cardiologia Riabilitativa AORN "A. Cardarelli" Napoli*

Nel continuum cardio-renale e cardio-cerebrale i fattori di rischio rappresentano il punto di partenza del percorso che conduce prima alla espressione clinica della malattia e successivamente alla fase estrema rappresentata dalla morte o dalla insufficienza renale preterminale. Di qui l'importanza di individuare il più precocemente possibile fattori di rischio che rappresentano la chiave di accensione di questo inesorabile motore che se non arrestato in tempo porta alla morte del paziente.

In questo contesto qual è il ruolo dell'acido urico per tanto tempo considerato un prodotto finale tutto sommato inerte del catabolismo delle purine?

L'iperuricemia cronica e la sua massima espressione, la gotta, potrebbero costituire un fattore di rischio indipendente per lo sviluppo dell'ipertensione così come della sindrome metabolica, dell'insufficienza renale cronica e quindi delle malattie cardiovascolari. Si tratta tuttavia di una ipotesi controversa, e infatti nelle attuali linee guida l'uricemia non viene inclusa tra i fattori di rischio cardiovascolare richiedenti trattamento

La prevalenza dell'iperuricemia è aumentata rispetto a quella della gotta di circa 8 volte nell'uomo e di circa 18 volte nella donna. La prevalenza dell'iperuricemia negli Stati Uniti negli anni 2007-2008, in seguito alla variazione della dieta, all'incremento della massa corporea e alla migliorata aspettativa di vita ha raggiunto valori pari al 23% e una recente survey italiana ha riportato che nel nostro paese la prevalenza dell'iperuricemia è passata dall'8,5 % nel 2005 al 11,9% nel 2009.

L'acido urico, a livello extracellulare, è un potente scavenger dei radicali liberi dell'O<sub>2</sub> con potenziali benefici sul mantenimento dei livelli intellettivi e sul rallentamento dei danni connessi con il m. di Alzheimer o di Parkinson. A livello intracellulare basse concentrazioni di acido urico favorirebbero a livello endoteliale 1) l'azione della cicloossigenasi e 2) dell'enzima di conversione dell'angiotensina e 3) la produzione di ossido nitrico (NO) responsabile per la vasodilatazione endoteliale. Al contrario, l'aumento dei livelli intracellulari di acido urico determina 1) la riduzione dell'NO, 2) la disfunzione endoteliale, 3) la formazione di radicali liberi dell'ossigeno, 4) l'incremento di marker proinfiammatori come le interleukine e il TNF-alfa nonché 5) a proliferazione di cellule muscolari lisce inducendo un disturbo microvascolare.

La xantina-ossidoredutasi, che converte l'ipoxantina a xantina e la xantina a acido urico, esiste in due isoforme interconvertibili: la xantina-deidrogenasi e la xantina-ossidasi. La xantina-ossidasi usa l'ossigeno molecolare come accettore di elettroni generando così l'anione superossido e altre specie reattive di ossigeno come il perossido di idrogeno. Entrambe attraverso la riduzione dei nitriti producono NO che può essere prodotto anche dalla NO-sintetasi. Le specie reattive dell'ossigeno

prodotte dalla xantino-ossidasi in eccesso inibiscono la NO sintetasi con riduzione della produzione di NO. Questa attività innesca il fenomeno aterosclerotico.

L'ipertensione è un importante fattore di rischio cardiovascolare. Esiste una stretta relazione tra iperuricemia e sviluppo di ipertensione.

Nella metanalisi di Grayson su 18 studi effettuati su 55000 soggetti normotesi in condizioni basali, è stato riscontrato per 1 mg/dl di incremento di uricemia un parallelo rischio di sviluppare ipertensione pari al 13%.

Ratti trattati con un inibitore dell'uricasi sviluppano ipertensione di entità correlata al grado di iperuricemia, L'aggiunta di inibitori della xantino-ossidasi o di agenti uricosurici provoca riduzione pressoria. La xantino-ossidasi determina l'ipertensione attraverso vasocostrizione renale conseguente a riduzione di NO nell'endotelio e ad attivazione del sistema renina-angiotensina. La somministrazione di un ACE-inibitore (enalapril) e di uno stimolante della sintesi di NO (arginina) è in grado di prevenire l'insorgenza di ipertensione e di danno renale.

La relazione tra iperuricemia e scarso controllo pressorio può essere dimostrato già nell'età adolescenziale suggerendo la possibilità che l'iperuricemia sia maggiormente frequente nell'ipertensione essenziale rispetto alle forme secondarie, specie negli adolescenti, mentre la correlazione diviene meno frequente con l'aumentare dell'età e della durata dell'ipertensione. L'ipertensione nelle sue fasi iniziali, attraverso l'attivazione del sistema renina-angiotensina e la riduzione della sintesi dell'ossido nitrico, sarebbe urato-sensibile e sodio-insensibile, fenomeno che si esaurisce successivamente con il progredire del danno vascolare a carico delle arteriole afferenti che conduce ad una ipertensione permanente sodio sensibile.

Nei soggetti giovani con valori di acido urico > a 5.5 mg/dl il rischio di avere ipertensione arteriosa è maggiore di 2 volte rispetto a quelli che hanno valori di acido urico inferiori a 5.5

Avere elevati valori di acido urico in una popolazione normotesa significa poi avere minore probabilità di essere liberi da ipertensione nel resto della vita rispetto ai pazienti con normali valori di acido urico ossia una maggiore incidenza di patologia ipertensiva. Dunque l'iperuricemia precede probabilmente lo sviluppo di ipertensione e in questo ambito può rappresentare un importante fattore di rischio cardiovascolare. Per circa trenta anni ci si è dimenticati dell'acido urico come fattore di rischio perché la maggior parte degli studi aggiustavano i propri risultati per i livelli di pressione arteriosa ottenendo un declassamento dell'acido urico. Ma se è vero che l'iperuricemia condiziona lo sviluppo dell'ipertensione questo tipo di aggiustamento è inappropriato perché così aggiustiamo l'effetto per la causa. E aggiustando l'ipertensione che è la conseguenza dell'iperuricemia, noi fatalmente escludiamo l'ac. urico.

Anche la Sindrome Metabolica è un fattore di rischio cardiovascolare.

L'insulinoresistenza che è uno dei meccanismi responsabili della s. metabolica è in grado di determinare anche un aumento dei valori sierici di AU riducendone l'escrezione renale. L'iperuricemia potrebbe precedere l'insorgenza stessa di iperinsulinemia, obesità e diabete attraverso le alterazioni infiammatorie ed ossidative indotte dall'AU sull'adipocita. È stato rilevato inoltre che la Xantino-ossidasi ha un ruolo critico nell'adipogenesi.

Sia la riduzione del filtrato glomerulare che l'albuminuria sono determinanti della insufficienza renale cronica e entrambe contribuiscono a potenziare il rischio di morte CV. L'incremento dei livelli sierici di acido urico predice lo sviluppo e la progressione dell'insufficienza renale perché si associa contemporaneamente sia ad una riduzione del filtrato glomerulare che ad un incremento dell'albuminuria. Inoltre il trattamento farmacologico dell'iperuricemia con allopurinolo rallenterebbe la progressione della malattia renale e ridurrebbe il rischio di eventi cardiovascolari

Il rischio di eventi cardiovascolari è aumentato del 37%, nella popolazione iperuricemica rispetto alla popolazione con normali livelli di acido urico e questo indipendentemente dalla razza e dal sesso e, inoltre, le percentuali più elevate di mortalità per malattia cardiovascolare si sono riscontrati tra i pazienti con livelli più elevati di acido urico

Alti livelli di acido urico si associano con rischio di infarto e di ictus cerebrale sia ischemico che emorragico. L'iperuricemia è associata con aumento statisticamente significativo del rischio di morte per malattia coronarica. Per ogni mg/dl di incremento dei livelli sierici di acido urico il rischio globale di mortalità coronarica aumenta del 20%. E questo rischio è maggiore nel sesso femminile

I pazienti con deposito di cristalli di urato rispetto a quelli che non soffrono di gotta presentano un rischio aumentato del 28% per la mortalità in generale; del 38 % per la mortalità cv, del 55% per la coronaropatia fatale e del 59% per l'infarto non fatale.

Con l'incremento dei valori di acido urico aumenta il rischio sia della mortalità totale che di quella cardiovascolare e che tale rischio diventa statisticamente significativo per valori  $> 5,2$  mg/dl. L'impatto prognostico negativo dell'iperuricemia è amplificato dalla presenza di gotta.

Nei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare con pregressa diagnosi di coronaropatia sono stati osservati livelli sierici di acido urico significativamente maggiori. È risultato evidente che il rischio di mortalità cresce gradualmente con l'aumentare dell'iperuricemia. Già a partire dal terzo anno di follow up è stato osservato un rischio di mortalità per tutte le cause pari al 39% per ogni incremento di 1 mg/dl di acido urico

Questo studio è stato effettuato su 5124 pazienti con sindrome coronarica acuta sottoposti a procedure interventistiche. In questi pazienti, divisi per quartili in rapporto ai livelli di acido urico, l'associazione tra livello di uricemia e mortalità si dimostrò molto alto: per ogni aumento di 1 mg/dl di acido urico la mortalità aumenta del 12%.

L'iperuricemia rappresenta anche un predittore indipendente di prognosi sfavorevole nei pazienti con scompenso cardiaco lieve-moderato. L'acido urico stimola la proliferazione di cellule muscolari lisce a livello vascolare e microvascolare attraverso il sistema renina-angiotensina. Questo fenomeno può danneggiare la funzione arteriolare e causare rigidità arteriolare.

Secondo le ipotesi più accreditate la responsabilità diretta nello sviluppo di malattie cardiovascolari non è da attribuire all'acido urico in quanto tale ma alla xantina ossidasi che generando stress ossidativo sarebbe responsabile della disfunzione dell'endotelio vascolare con perdita della vasodilatazione NO-mediata,

infiammazione, iperaggregazione piastrinica, attivazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone con conseguenziale innesco dei processi aterosclerotici causa degli eventi cardiovascolari.

Se questa ipotesi è vera dobbiamo ipotizzare una nuova era per l'interpretazione del fenomeno iperuricemia: alle spalle dell'espressione fenotipica definita iperuricemia esistono sostanzialmente due popolazioni di pazienti: una popolazione nella quale l'iperuricemia è generata da un'iperattività della xantina-ossidasi e un'altra popolazione nella quale l'iperuricemia è legata alla riduzione dell'escrezione renale. Solo il primo gruppo essere considerato ad alto rischio cardiovascolare in virtù dell'esistenza dello stress ossidativo mentre invece la seconda popolazione in termini di rischio non contribuisce se non in maniera minimale alle malattie cardiovascolari.

La prima evidenza che ci conferma che questa possa essere una interpretazione giusta è data da uno studio su pazienti affetti da scompenso cardiaco e che dimostra che il rischio cardiovascolare legato a livelli elevati e non di acido urico è molto più evidente nei soggetti con funzione renale conservata con valori normali di eGFR per cui è abbastanza improbabile che la causa di eventi sia la disfunzione renale

La seconda evidenza è rappresentata dal fatto che la xantina-ossidasi e il suo metabolita acido urico sono risultati aumentati notevolmente nelle placche aterosclerotiche paragonate alle arterie carotidi non aterosclerotiche di animali da esperimento. Attraverso una particolare colorazione I<sub>si</sub> riesce a dimostrare la diversa presenza di aterosclerosi nella parete aortica di topi normali e di topi APOE privi sottoposti a dieta ipercolesterolemizzante. La somministrazione di febuxostat un potente inibitore della xantina ossidasi riduce l'attività di quest'ultima in una condizione nella quale proprio lo stress ossidativo è responsabile della malattia aterosclerotica. Il febuxostat inibisce dunque la formazione delle placche e l'infiltrazione dei macrofagi.

Infine vanno prese in considerazione le evidenze terapeutiche. Esiste una chiara correlazione tra i valori di allopurinolo e la riduzione della pressione arteriosa che vale anche nella popolazione adolescente. Adolescenti obesi trattati con dosi modeste di allopurinolo riducono in maniera significativa i loro valori di pressione arteriosa

Il trattamento con allopurinolo si associa ad una riduzione del rischio sia dello stroke che degli eventi cardiovascolari in pazienti adulti (>65 anni) ipertesi e il beneficio in termini di riduzione degli eventi è limitato ai pazienti che assumono 300 mg/die

Utilizzando farmaci con diversa capacità di inibire la xantina-ossidasi otteniamo una migliore performance vascolare in termini di stiffness arteriolare, l'abbassamento dei valori sierici di acido urico, e una minore entità dello stress ossidativo; è il caso del febuxostat inibitore più selettivo della xantina-ossidasi.

L'acido urico non è ancora riconosciuto nelle Linee Guida come fattore di rischio cardiovascolare. Ma è giunto il tempo che lo sia in quanto abbiamo le evidenze cliniche, il razionale fisiopatologico e infine le evidenze terapeutiche che esso gioca un ruolo indipendente nello sviluppo delle malattie cardiovascolari

# CHE COSA ABBIAMO IMPARATO DALLO STUDIO IMPROVE-IT E DALLA POSITION PAPER ANMCO SULLA GESTIONE CLINICA DELLA IPERCOLESTEROLEMIA NELLE SCA

Paolo Silvestri

Cardiologia Interventistica e UTIC – AO G. Rummo– Benevento

**Fa male ridurre troppo il colesterolo Ldl?** Ridurre il colesterolo, ridurre la glicemia, ridurre la pressione arteriosa: in Italia solo una parte della popolazione



adulta si trova nella condizione privilegiata di non dover affrontare neanche una di queste sfide. Ma se per la pressione e la glicemia bisogna lavorare di “fine tuning” affinché i valori non scendano troppo, facendo metaforicamente finire il paziente dalla padella nella brace, quella al colesterolo Ldl può essere una lotta senza esclusione di colpi. Le

linee guida internazionali stabiliscono che l'abbassamento del colesterolo Ldl è fondamentale per ridurre il rischio di eventi cardiovascolari prematuri. E se la soglia universale da non oltrepassare è 115mg/dl, nei soggetti con malattie cardiovascolari o diabete mellito o insufficienza renale il livello raccomandato è inferiore ai 100 mg/dl, e in alcuni sottotipi di pazienti con gravi patologie cardiovascolari e multipli fattori di rischio scende fino a 70 mg/dl. Dati recenti indicano inoltre che valori di Ldl inferiori a 50 mg/dl riducono ulteriormente la mortalità in pazienti affetti da sindrome coronarica acuta.

**Perché abbiamo bisogno di nuovi farmaci per il trattamento dell'ipercolesterolemia?** L'ipercolesterolemia, con particolare riferimento alla frazione LDL (lipoproteine a bassa densità), è una condizione che riguarda milioni di persone solo in Italia. Lo attestano, tra le altre cose, i dati ufficiali dell'Istituto Superiore di Sanità relativi ai decessi per malattie cardiovascolari spesso legate allo sviluppo della “placca aterosclerotica”: sono almeno 250mila all'anno. Una platea così ampia di pazienti impone di dotarsi di un numero adeguato di “armi terapeutiche”, perché non tutti i pazienti hanno il colesterolo alto per lo stesso



## Malattie cardiovascolari in Italia

Attualmente in Italia le malattie cardiovascolari sono responsabili del 44% dei decessi di cui il 30% è dovuto all'infarto del miocardio e il 31% all'ictus :

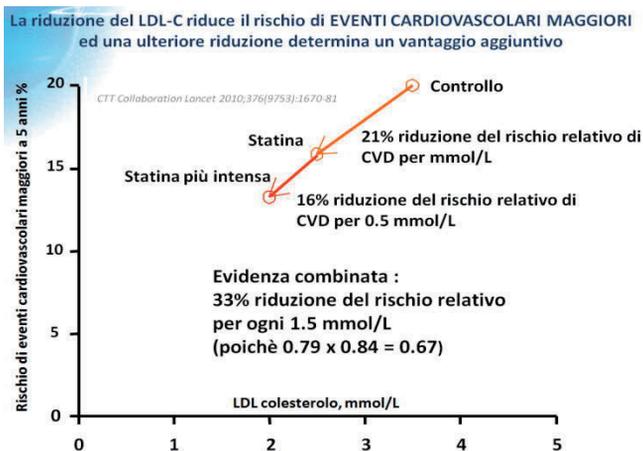
Ogni anno circa 36 mila persone (cento al giorno) muoiono a causa di infarto acuto del miocardio.

motivo, e non tutti i pazienti tollerano le terapie correnti (statine e altri agenti) o rispondono ad esse in modo ottimale. Disporre di più opzioni terapeutiche consente quindi di poter rispondere in modo adeguato alle esigenze specifiche di un maggior numero di pazienti, contribuendo al raggiungimento degli obiettivi di prevenzione e cura. Già lo studio PROVE-IT, con 4.162 pazienti arruolati, nel 2004 ha mostrato una diminuzione assoluta del 3,9% di una serie di eventi cardiovascolari dopo 2 anni di follow-up nei soggetti che erano stati ospedalizzati per una sindrome coronarica acuta e trattati con 80 mg di atorvastatina al giorno per raggiungere una concentrazione media di LDL-C di 1,60 mmol/L (62 mg/dl) rispetto a soggetti simili trattati con 40 mg di pravastatina al giorno per un LDL-C media di 2,46 mmol/L (95 mg/dL). Tuttavia, l'analisi degli end-points merita un esame più attento. La morte per malattia coronarica (CHD), infarto miocardico e ictus non erano ridotti in maniera statisticamente significativa dalla terapia più aggressiva. L'end-point complessivo è stato guidato in larga misura da rivascolarizzazione e riospedalizzazione. Il gruppo di pazienti con diabete (734) nel PROVE-IT ha mostrato una riduzione assoluta del 5,8% degli eventi cardiovascolari, che non ha raggiunto la significatività statistica. Nessun'altra informazione viene data su questo gruppo di pazienti. Altro dato interessante dello studio PROVE IT è stato il fatto di non vedere beneficio da Atorvastatina ad alto dosaggio nei pazienti con colesterolo LDL al basale <125 mg/dL, che è quasi tre quarti dei soggetti dello studio. Il beneficio della terapia più aggressiva (e probabilmente più costoso) vale l'aumento dei costi? Gli effetti collaterali epatici e muscolari si sono visti soprattutto alle dosi di statine più alte e i costi per il monitoraggio per i test di funzionalità epatica e miopatia sono maggiori. Come si è visto nello studio PROVE-IT, il numero di pazienti che hanno alterazioni delle transaminasi e che richiedono la sospensione e/o riduzione del dosaggio di statine sarà tre volte maggiore. Alcuni di questi pazienti possono perdere tutto il loro beneficio delle statine in quanto possono essere riluttanti a riprendere il trattamento con una dose più bassa.

Un problema irrisolto delle "linee guida più aggressive" è la politerapia con il suo alto profilo di effetti collaterali e, forse, non provato costo-beneficio. Questo problema è particolarmente rilevante per i professionisti che si prendono cura di pazienti con diabete e far fronte ad una serie di standard di cura (ad esempio, il controllo della glicemia, la pressione sanguigna e lipidi): l'entusiasmo per ulteriori interventi "intensivi" deve confrontarsi sempre con la considerazione dei rischi e dei benefici per i nostri pazienti.

I pazienti ad alto rischio cardiovascolare, nonostante la terapia con statine massime tollerate sono generalmente definiti come pazienti che hanno avuto una precedente infarto miocardico o ictus, o altri eventi cardiovascolari, o quei pazienti con multipli fattori di rischio coronarico, tra cui il diabete. Questi pazienti spesso hanno difficoltà abbassare i loro LDL al loro obiettivo di destinazione. I dati della National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) e di altre società americane mostrano come il 20% dei pazienti ad alto rischio con malattia coronarica non è al di sotto di 100 milligrammi per decilitro e il 59% dei pazienti a rischio molto elevato non è al di sotto di 70 mg/dL. Un secondo gruppo sono i pazienti con ipercolesterolemia familiare o FH, una malattia genetica del metabolismo dei lipidi che causano livelli molto elevati di LDL, che predispongono questi pazienti alla malattia coronarica prematura. Uno studio trasversale recente ha trovato che il 79% dei pazienti FH non erano in grado di raggiungere il loro obiettivo di LDL inferiore a 100, nonostante l'uso di statine ad alto dosaggio e terapie aggiuntive come ezetimibe. Infine, una popolazione con un bisogno insoddisfatto e che necessita di ulteriori efficaci terapie sono pazienti con intolleranza alle statine. Si stima che tra il 10 e il 15% dei pazienti che hanno bisogno di statine mostrano qualche segno di intolleranza, di solito dolore o debolezza muscolare.

### Lo studio IMPROVE-IT [N Engl J Med 2015;372:2387-97]



**Background.** La terapia con statine determina una riduzione dei livelli di colesterolo legato alle lipoproteina bassa densità (LDL) e del rischio di eventi cardiovascolari, ma non è noto se l'aggiunta di ezetimibe, un agente non statinico che inibisce l'assorbimento intestinale del colesterolo,

possa portare ad un'ulteriore riduzione degli eventi cardiovascolari.

**Metodi.** Lo studio, randomizzato e in doppio cieco, ha coinvolto 18 144 pazienti ricoverati per sindrome coronarica acuta nei precedenti 10 giorni con livelli di colesterolo LDL compresi tra 50 e 100 mg/dl (1.3-2.6 mmol/l) se già in terapia ipolipemizzante o tra 50 e 125 mg/dl (1.3-3.2 mmol/l) se non ricevevano terapia ipolipemizzante. La combinazione di simvastatina (40 mg/dl) ed ezetimibe (10 mg) (gruppo simvastatina-ezetimibe) è stata confrontata con simvastatina (40 mg) e placebo (gruppo monoterapia con simvastatina). L'endpoint primario composito era rappresentato da morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, angina instabile con necessità di ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica ( $\geq 30$  giorni dalla randomizzazione) e ictus non fatale. Il follow-up mediano è stato di 6 anni.

**Risultati.** I valori medi di colesterolo LDL durante lo studio sono stati pari a 53.7 mg/dl (1.4 mmol/l) nel gruppo simvastatina-ezetimibe vs 69.5 mg/dl (1.8 mmol/l) nel gruppo in monoterapia con simvastatina ( $p < 0.001$ ). Le curve di Kaplan-Meier per l'endpoint primario hanno mostrato un'incidenza di eventi cardiovascolari a 7 anni del 32.7% nel gruppo simvastatina-ezetimibe vs 34.7% nel gruppo in monoterapia con simvastatina (differenza di rischio assoluto 2.0 punti percentuali; hazard ratio 0.936; intervallo di confidenza 95% 0.89-0.99;  $p = 0.016$ ). Il tasso di eventi avversi prespecificati a livello di muscoli, cistifellea e fegato, nonché l'incidenza di tumori sono risultati simili nei due gruppi.

**Conclusioni.** L'aggiunta di ezetimibe alla terapia con statine permette di ottenere un'ulteriore riduzione dei livelli di colesterolo LDL e un miglioramento dell'outcome cardiovascolare. Inoltre, l'abbassamento del colesterolo LDL anche a livelli inferiori ai target raccomandati conferisce un ulteriore beneficio.

Nel Settembre 2016 sono stati pubblicati sul Giornale Italiano di Cardiologia diversi autorevoli commenti sullo studio Improve-It che meritano giusta attenzione. L'ipercolesterolemia è uno dei principali determinanti dell'aterosclerosi coronarica e pertanto la terapia ipolipemizzante rappresenta una pietra miliare della prevenzione secondaria nel paziente con sindrome coronarica acuta e con cardiopatia ischemica più in generale. I livelli di colesterolemia totale e LDL correlano in maniera lineare con lo sviluppo di eventi cardiovascolari, compresa la mortalità, e la terapia con statina si associa ad una riduzione del rischio sia in prevenzione primaria che secondaria attraverso l'effetto di riduzione del livello plasmatico di colesterolemia LDL. In particolare, l'uso di statina ad elevato dosaggio si associa ad una riduzione incrementale del rischio di eventi avversi. Tuttavia, l'aumento del dosaggio è generalmente associato ad un maggior rischio di effetti collaterali. Considerati questi limiti, la ricerca si è concentrata sull'identificazione di farmaci ipolipemizzanti con azione diversa rispetto alle statine il cui meccanismo d'azione consiste nell'interazione con la sintesi di colesterolo a livello epatico attraverso l'inibizione dell'enzima idrossi-metil-glutaril

coenzima A reduttasi (HMGCoA). L'ezetimibe è una molecola che riduce l'assorbimento intestinale del colesterolo attraverso l'inibizione della proteina NPC1L1 che, situata sulla membrana degli enterociti, agisce come trasportatore del colesterolo dietetico e biliare. L'effetto dell'ezetimibe, che riduce i livelli di colesterolemia LDL di un'ulteriore 20-25%, è sinergico a quello della statina, che determina un incremento del colesterolo biliare e della stessa espressione della proteina NPC1L1. L'IMPROVE-IT è il primo studio clinico che ha dimostrato un valore incrementale sugli eventi cardiovascolari di un farmaco che appartiene ad una classe diversa da quella delle statine: l'ezetimibe al dosaggio di 10 mg, in associazione a simvastatina 40 mg, rispetto alla sola simvastatina 40 mg, in una popolazione con recente sindrome coronarica acuta. I risultati dell'IMPROVE-IT hanno confermato, relativamente alla colesterolemia LDL, la validità del principio "lower is better", in quanto una riduzione ulteriore del colesterolo LDL di circa il 24% ottenuta con l'aggiunta di ezetimibe 10 mg (livello medio di colesterolo LDL di 53.2 mg/dl a 1 anno), rispetto al gruppo di controllo trattato con la sola simvastatina 40 mg (livello medio di colesterolo LDL di 69.9 mg/dl a 1 anno), si è associata ad una riduzione significativa del 6.4% degli eventi che componevano l'endpoint primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale, angina instabile richiedente ospedalizzazione, rivascolarizzazione coronarica (dopo 30 giorni dalla randomizzazione) ed ictus. Questa percentuale saliva al 7.6% nell'analisi "on treatment". Anche tutti gli endpoint secondari sono risultati significativamente ridotti nel braccio ezetimibe. In particolare, si è osservata una differenza nell'incidenza di infarto miocardico non fatale ed ictus ischemico, pur in assenza di una differenza di mortalità, sia totale che cardiovascolare. L'ezetimibe è risultato efficace in termini di miglioramento dell'out come clinico sostanzialmente in tutti i sottogruppi considerati, in particolare nei diabetici e negli anziani. L'evidenza dell'IMPROVE-IT ottenuta in pazienti con sindrome coronarica acuta è in linea con quella di altri studi, come lo JUPITER, effettuati in prevenzione primaria, riguardo al vantaggio prognostico che si può ottenere fino a valori di colesterolemia LDL <50 mg/dl senza evidenza di una curva J. È da sottolineare che i pazienti con colesterolemia LDL basale >100 mg/dl, se già in trattamento ipolipemizzante, o >125 mg/dl, se non trattati, erano esclusi dall'arruolamento per non negare loro la possibilità di raggiungere il target di colesterolo LDL <70 mg/dl con una statina più potente rispetto alla simvastatina 40 mg. L'esclusione di questi pazienti implica che nella realtà clinica vi è una fascia ancora più ampia di popolazione che potrebbe beneficiare di una terapia di associazione tra statina ed ezetimibe al fine di raggiungere target di LDL ottimali o comunque più favorevoli. Il rapporto tra l'entità di riduzione del colesterolo LDL e la riduzione degli eventi osservata nello studio IMPROVE-IT è risultato sostanzialmente sovrapponibile a quello rilevato nella metanalisi CTT

precedente che ha dimostrato che la riduzione del colesterolo LDL di 1 mmol/l (38.7 mg/dl) si associa ad una riduzione del rischio di eventi coronarici maggiori pari al 23% nell'arco di 5 anni. Questo dato conferma il ruolo centrale dell'effetto di riduzione del colesterolo LDL determinato dai farmaci ipolipemizzanti nel ridurre il rischio cardiovascolare, e, relativamente alle statine, supporta la "LDL hypothesis", cioè che il beneficio delle statine si eserciti prevalentemente attraverso la riduzione del livello di colesterolo LDL, rispetto alla cosiddetta "statin hypothesis", cioè che il beneficio delle statine si eserciti prevalentemente attraverso i loro effetti pleiotropici. A questo proposito, in relazione al nesso ormai noto tra infiammazione, aterosclerosi ed eventi aterotrombotici, è interessante notare che, nello studio IMPROVE-IT, l'aggiunta di ezetimibe alla statina si è associata anche ad una riduzione significativa dei livelli di proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP) e, nei pazienti con più bassi livelli di hs-CRP, è stata confermata una riduzione degli eventi nel follow-up. In particolare, nel braccio ezetimibe una percentuale significativamente superiore di pazienti (50 vs 29%,  $p < 0.001$ ) ha raggiunto sia il target di LDL  $< 70$  mg/dl che quello di hs-CRP  $< 2$  mg/dl, mentre una percentuale decisamente più bassa non ha centrato alcuno dei due target (6 vs 21%,  $p < 0.001$ ). Inoltre, nell'intera popolazione dello studio, e quindi indipendentemente dal fatto che il target fosse ottenuto con la sola statina o con l'aggiunta dell'ezetimibe, il raggiungimento del doppio target terapeutico ad 1 mese dall'inizio del trattamento si è associato ad una significativa riduzione dell'endpoint primario. Questo risultato conferma il ruolo dell'intervento farmacologico sulla hs-CRP, indipendente rispetto alla riduzione del colesterolo LDL, nel migliorare l'outcome clinico dopo sindrome coronarica acuta. Un altro dato meritevole di attenzione emerso dallo studio IMPROVE-IT è la riduzione degli eventi avversi successivi al primo nel corso del follow-up. Come è noto i pazienti con sindrome coronarica acuta hanno un elevato numero di recidive di eventi nel follow-up nonostante un adeguato trattamento farmacologico di prevenzione secondaria. Gli eventi successivi al primo, in genere non riportati nei risultati dei trial, sono di grande rilevanza clinica nel mondo reale sia per il paziente sia per i costi relativi alle nuove ospedalizzazioni. In particolare, nello studio IMPROVE-IT si è evidenziata una riduzione del 9% degli eventi ricorrenti nel gruppo ezetimibe rispetto al gruppo controllo. Per quanto riguarda l'aderenza nel lungo termine, vi è stata una sospensione sovrapponibile del farmaco nei due gruppi (circa il 7% all'anno) che conferma il fatto che i pazienti tendono ad abbandonare le terapie farmacologiche in prevenzione secondaria. Infine i dati di sicurezza sono rassicuranti perché con l'associazione di ezetimibe non sono aumentati né i nuovi casi di neoplasie né di diabete mellito. L'incidenza degli eventi avversi

a livello muscolare ed epatico è stata sostanzialmente sovrapponibile nei due gruppi.

In conclusione, i risultati dell'IMPROVE IT suggeriscono che l'ezetimibe rappresenta un'arma preziosa da utilizzare in prevenzione secondaria, anche indipendentemente dalla simvastatina. Il suo utilizzo, previsto dalla nota 13 per i pazienti intolleranti alle statine, o in associazione alla simvastatina quando l'impiego della statina da sola non è sufficiente al raggiungimento dei target, è proponibile anche in aggiunta a statine diverse rispetto alla simvastatina, e a dosaggi differenti, e a questo proposito sono già disponibili dati interessanti riguardo all'associazione ezetimibe-atorvastatina.

IMPROVE-IT ha una mediana di follow-up di 6 anni e costituisce un'ulteriore ed importante conferma che l'ipotesi "lower is better" è valida anche sotto la soglia di 70 mg/dl di colesterolo LDL indicata come target dalle linee guida internazionali.

Per quanto riguarda invece l'impiego clinico dell'associazione i commenti e le prime osservazioni della letteratura sono apparsi più cauti: se da una parte si ravvede la necessità di una revisione al ribasso dei target di colesterolemia LDL in prevenzione secondaria nelle linee guida europee, dall'altra emerge in alcune perplessità su un uso clinico diffuso della terapia di combinazione ezetimibe/simvastatina. Le perplessità dei commentatori sono originate dal fatto che il numero necessario da trattare per risparmiare un evento (NNT) calcolato sulla base della riduzione assoluta del 2% dell'endpoint primario ottenuta nello studio indica di 50 pazienti per 6 anni. Vanno considerati a questo proposito, però, alcuni elementi: in primo luogo questo risultato è stato ottenuto su di una popolazione di pazienti con livello basale di colesterolemia inferiore a quello della popolazione generalmente trattata nella pratica clinica, dove quindi i benefici avrebbero potuto essere maggiori. In secondo luogo, poiché il 42% dei pazienti nello studio aveva interrotto il trattamento nei 7 anni, è facile aspettarsi che i risultati relativi all'analisi "on treatment", che include cioè solo i pazienti effettivamente trattati, confermino le anticipazioni di una riduzione assoluta dell'endpoint primario maggiore e cioè del 2.6% con un NNT di 38 (Blazing M.A., comunicazione personale). Inoltre, nel sottogruppo dei diabetici la riduzione assoluta dell'endpoint primario era ancora maggiore e cioè del 5.01% che corrisponde ad un NNT di 20: in questo sottogruppo l'associazione ezetimibe/simvastatina determinava una riduzione relativa del 20% dell'endpoint primario composito, sostenuta soprattutto da una riduzione del 39% dell'ictus ischemico e del 24% dell'infarto miocardico (Giugliano, comunicazione ESC 2106). Tali dati appaiono già particolarmente positivi nei sottogruppi a più alto rischio trombotico, come nei pazienti con pregresso ictus (9.3% di riduzione assoluta dell'endpoint primario), gli anziani oltre i 75 anni (8.1%) e quelli con insufficienza renale (3.6%).

Le società scientifiche cardiologiche italiane hanno convenuto in un documento di consenso che i pazienti reduci da una SCA che abbiano un rischio elevato di recidive ischemiche, rischio trombotico elevato, devono essere indirizzati ad un percorso di prevenzione secondaria intensiva, cioè ricevere il massimo delle risorse utilizzabili, con counseling infermieristico, visite cardiologiche più frequenti, coinvolgimento della medicina generale, stretto controllo del raggiungimento dei target per lo stile di vita e per la terapia farmacologica. Una rilettura ponderata dei

criteri usati nel documento citato per identificare questo sottogruppo di pazienti vede insieme variabili in rapporto con l'estensione della malattia coronarica (multivascolarità, rivascolarizzazione completa o incompleta), con la sua durata nel tempo (pregresso infarto miocardico) e con l'estensione dell'aterosclerosi in diversi distretti (arteriopatia periferica, pregresso ictus/attacco ischemico transitorio). La presenza di diabete mellito rappresenta uno storico ed ottimo indicatore dell'estensione e della complessità della malattia coronarica quando l'anatomia coronarica non è conosciuta, condizione che peraltro già di per sé indica un rischio elevato di recidive ischemiche. Nella letteratura recente troviamo le prime indicazioni circa la necessità di garantire ai pazienti con cardiopatia ischemica, recente SCA e rischio trombotico elevato non solo un percorso assistenziale adeguato, ma anche un trattamento farmacologico più incisivo per intensità e durata. Non deve stupire che per identificare i pazienti ad alto rischio trombotico dopo una SCA si utilizzino variabili diverse dai fattori di rischio cardiovascolare tradizionali. In uno studio che confrontava modelli diversi per predire la prognosi a lungo termine dopo un infarto miocardico le variabili cliniche indicative di alto rischio trombotico, come pregresso infarto/precedente angina o ridotta funzione renale, erano predittori più efficaci degli stessi fattori di rischio cardiovascolare tradizionali del Framingham delle variabili indicative di danno miocardico nella fase acuta.

In sintesi, è ragionevole ritenere che l'impiego dell'associazione ezetimibe/simvastatina o comunque dell'ezetimibe in associazione ad altre statine sia particolarmente costo-efficace in pazienti in cui il rischio di recidive ischemiche miocardiche o di episodi ischemici cerebrali è più elevato dopo una SCA (pazienti ad alto rischio trombotico), pazienti che una valutazione numerica grossolana ma prudente può stimare in più di un terzo della popolazione di reduci da una SCA. Si tratterà quindi di operare affinché l'impiego dell'associazione di statine ed ezetimibe, come di altre terapie a costo più alto, sia iscritto in un mutamento delle strategie assistenziali in cui l'impiego delle risorse ai fini del raggiungimento dei target sia effettivamente commisurato al livello di rischio clinico residuo.

Negli ultimi 20 anni, l'endpoint primario di trial randomizzati che studiavano gli effetti di farmaci ipolipemizzanti si è spostato dalla valutazione della mortalità totale a endpoint clinici combinati. L'uso di tali endpoint clinici combinati può portare a grossolane sovrastime di benefici, assegnando la stessa importanza a disparati eventi clinici, come un piccolo infarto miocardico abortito o una rivascolarizzazione coronarica di elezione, e la mortalità cardiovascolare. Inoltre, la variazione dei valori di colesterolemia durante i trial può portare a perdita della cecità e influenzare i risultati. Nello studio IMPROVE-IT, dopo 7 anni di follow-up, la combinazione simvastatina-ezetimibe in una popolazione ad alto rischio ha portato ad un lieve beneficio, marginalmente significativo, nella misura del 2% (32.7 vs 34.7%) nell'endpoint primario combinato di mortalità per cause cardiovascolari, combinazione di cosiddetti eventi coronarici maggiori (infarto miocardico non fatale, angina instabile richiedente l'ospedalizzazione e rivascolarizzazione coronarica) e ictus non fatale. Tuttavia, questa differenza nel numero di eventi è stata essenzialmente il portato di una riduzione di

rivascolarizzazioni coronariche (21.8 vs 23.4%) e di infarti miocardici non fatali (12.8 vs 14.4%). Inoltre, non è stato specificato quanti di questi infarti non fatali siano in realtà infarti peri-procedurali. L'assenza di benefici dell'aggiunta di ezetimibe a simvastatina nei pazienti ad alto rischio arruolati nell'IMPROVE-IT in endpoint di grande rilevanza clinica e non manipolabili, come la mortalità totale (15.4 vs 15.3%), la mortalità per cause cardiovascolari (6.9 vs 6.8%) e la mortalità per malattia coronarica (5.7 vs 5.8%) è preoccupante ma lo studio non era stato né disegnato né ponderato per scoprire variazioni di mortalità.

## Colesterolo e rischio cardiovascolare: percorso diagnostico-terapeutico in Italia

**G ITAL CARDIOL | vol 17 | SUPPL 1 AL N 6 2016**

La malattia cardiovascolare aterosclerotica rappresenta a tutt'oggi la principale causa di morte nella popolazione dei paesi occidentali. Le evidenze scientifiche disponibili dimostrano che elevati livelli di colesterolo plasmatico contribuiscono in modo determinante allo sviluppo e alla progressione delle lesioni della parete arteriosa, le placche aterosclerotiche, che caratterizzano questa patologia cardiocircolatoria cronico-degenerativa. Il presente documento è il frutto della collaborazione di 16 Società Scientifiche ed è stato realizzato con il contributo dell'Istituto Superiore di Sanità. Gli autori hanno analizzato nel dettaglio il ruolo dell'ipercolesterolemia nella genesi della malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Rischio	Condizioni	Target C-LDL
Basso	Punteggio secondo le carte del rischio SCORE <1%.	<115 mg/dl
Moderato	Punteggio secondo le carte del rischio SCORE ≥1% e <5%.	<115 mg/dl
Alto	Pazienti con dislipidemie familiari o ipertensione severa, diabetici senza fattori di rischio cardiovascolare e senza danno d'organo e pazienti con insufficienza renale cronica moderata (GFR 30-59 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ). Punteggio secondo le carte del rischio SCORE ≥5% e <10%.	<100 mg/dl
Molto alto	Pazienti con malattia cardiovascolare documentata (da coronarografia, ecocardiografia da stress, imaging con radionuclidi, evidenza ultrasonografica di placca carotidea), pregresso infarto miocardico, pregressa SCA, pregresso intervento di rivascolarizzazione coronarica (con BPAC o PCI) o periferica, pregresso ictus ischemico e arteriopatie periferiche, diabetici con uno o più fattori di rischio cardiovascolare e/o marker di danno d'organo (es. microalbuminuria) e con insufficienza renale grave (GFR <30 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> ). Punteggio secondo le carte del rischio SCORE >10%.	<70 mg/dl

Particolare attenzione è stata, inoltre, riservata alle modalità di valutazione ottimali dei livelli individuali di rischio cardiovascolare, soprattutto in rapporto ai valori della colesterolemia plasmatica. Un'attenta disamina è

stata poi riservata al complesso dei provvedimenti terapeutici potenzialmente efficaci nella riduzione della colesterolemia e nel conseguente contenimento del rischio cardiovascolare.

All'interno del documento, infine, viene delineato un percorso diagnostico-terapeutico, effettivamente implementabile nel nostro Paese, per la gestione clinica dei pazienti affetti da ipercolesterolemia. Nell'indagine OEC/HES la prevalenza dell'elevato rischio ( $\geq 5\%$  SCORE,  $\geq 20\%$  CUORE) è risultata negli uomini di età 35-69 anni dell'8.5% e dell'1.1% nelle donne; purtroppo va tenuto presente che risultano a rischio più basso le persone in terapia ipocolesterolemizzante in quanto sia l'algoritmo SCORE che l'algoritmo CUORE non considerano le terapie specifiche per dislipidemia. Risultano a basso rischio il 53% degli uomini e l'83% delle donne; il resto della popolazione è a rischio intermedio. Riguardo ai target di C-LDL, va ricordato che la prevalenza di C-LDL non ottimale ( $\geq 115$  mg/dl) nella stessa popolazione generale OEC/HES esaminata nel 2008-2012 è risultata superiore al 65%; più del 25% aveva un valore elevato ( $\geq 155$  mg/dl). Una frequenza così elevata nella popolazione generale indica che non è sufficiente l'azione rivolta alle persone ad elevato rischio, ma è necessaria un'azione comunitaria preventiva sugli stili di vita molto più incisiva rivolta a migliorare le abitudini alimentari, a moderare il consumo di alcool, a ridurre l'abitudine al fumo (che riguarda ancora oggi più del 20% della popolazione adulta) e ad aumentare l'attività fisica (il 40% delle donne adulte e il 32% degli uomini non fa quotidianamente alcun tipo di attività fisica). La modifica dello stile di vita, che, come indicato in tutte le linee guida, dovrebbe accompagnare sempre anche la terapia farmacologica, viene vissuta spesso dall'assistito/paziente come privazione e non come modalità per ritornare al profilo di rischio favorevole (basso rischio) e per mantenersi in forma, in quanto i benefici non sono evidenti in tempi brevi ma sono importanti per la prevenzione di tutte le patologie cronic-degenerative. Le linee guida affermano che ridurre il C-LDL è uno degli interventi più importanti allo scopo di diminuire il rischio di eventi cardiovascolari prematuri. L'incremento dei valori di C-Tot e C-LDL può essere modificato con variazioni dello stile di vita

o con terapia farmacologica. Purtroppo le modifiche dello

stile di vita non si sono rivelate in grado, da sole, di ridurre significativamente tali livelli, mentre molti farmaci sviluppati in passato non sono stati, nel contempo, efficaci e sicuri. Le statine, attraverso l'inibizione della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, si sono dimostrate in grado di ridurre

## 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

Recommendations <sup>d,e</sup>	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>
In patients at VERY HIGH CV risk, an LDL-C goal <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended. <sup>f</sup>	I	B
In patients at HIGH CV risk, an LDL-C goal <2.6 mmol/L (<100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 2.6 and 5.1 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B
In the remaining patients on LDL-C lowering treatment, an LDL-C goal <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	IIa	C

significativamente il C-LDL in assenza di eventi avversi significativi o comunque con un rapporto rischi/benefici del tutto favorevole, rappresentando una pietra miliare nella prevenzione cardiovascolare. Vi sono prove inconfutabili che questi farmaci diminuiscono il rischio di infarto miocardico e ictus, in prevenzione sia primaria sia secondaria. È stato dimostrato che una terapia con statine riduce la mortalità e la ricorrenza di eventi ischemici e che una terapia ancora più intensiva (C-LDL sotto i 70 mg/dl) nella cardiopatia ischemica è più efficace. I benefici del trattamento con statine sono stati confermati da registri di popolazione nel mondo reale e da successive meta-analisi di numerosi trial randomizzati controllati (RCT) su oltre 170 000 pazienti della Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, evidenziando che una riduzione di 1 mmol/l (circa 38 mg/dl) di C-LDL è associata a una riduzione del 20-25% del rischio relativo di nuovi eventi (62/100 000 abitanti/anno nel 1980 a 19 nel 2008 negli uomini, da 13 a 4 rispettivamente nelle donne), ferma restando l'elevata mortalità totale per cause cardiovascolari nella popolazione. A differenza del rischio relativo, la cui riduzione è uguale per ogni condizione di partenza, il beneficio assoluto del trattamento è però tanto maggiore quanto più elevati sono il rischio assoluto di base dei pazienti e i livelli di C-LDL. Sulla base di queste evidenze, le più recenti linee guida europee, come sopra riportato, hanno indicato con chiarezza che esistono diverse categorie di rischio cardiovascolare e che a ognuna di queste deve corrispondere un determinato target di C-LDL, tanto minore quanto maggiore è il rischio. I target del trattamento delle dislipidemie sono basati soprattutto sui risultati degli studi clinici mirati alla riduzione dei lipidi, nella maggior parte dei quali i livelli di C-LDL sono stati usati come indicatori di risposta alla terapia, per cui il C-LDL rimane il principale target delle strategie di gestione delle dislipidemie. Estrapolando i dati disponibili, la riduzione assoluta di C-LDL sotto i 70 mg/dl o la riduzione relativa di almeno il 50% forniscono i migliori benefici in termini di riduzione delle malattie cardiovascolari, pertanto per i pazienti a rischio cardiovascolare molto alto il target è <70 mg/dl o una riduzione superiore al 50% del C-LDL basale. Nei soggetti a rischio alto e moderato dovrebbe essere preso in considerazione un target di C-LDL rispettivamente <100 e 115 mg/dl. Negli individui asintomatici, il primo passo consiste nel valutare il rischio cardiovascolare e identificare eventuali elementi modificabili. Tale valutazione va ripetuta ad intervalli di 5 anni se il rischio cardiovascolare assoluto è basso e non vi sono variazioni significative nei valori raccomandati dei maggiori fattori di rischio. I clinici ovviamente dovrebbero esercitare il loro giudizio per evitare un'implementazione prematura o non necessaria di una terapia ipolipemizzante. Gli interventi sullo stile di vita, infatti, possono avere un importante impatto a lungo termine sulla salute, mentre gli effetti a lungo termine della farmacoterapia devono essere bilanciati con i potenziali effetti collaterali e con la multimorbilità, condizione che ovviamente aumenta con

l'avanzare dell'età. Di recente si è sviluppata, tra le due sponde dell'Atlantico, una controversia tra la strategia basata su uso di statine ad altidosaggi/alta efficacia e quella basata sui target. Le recentissime linee guida statunitensi hanno, infatti, criticato il beneficio del raggiungimento di specifici target per il C-LDL, arrivando a negare l'opportunità di un loro utilizzo nella pratica clinica: piuttosto, viene proposta un'appropriata intensità di trattamento con statine, rispetto a tutti gli altri agenti ipocolesterolemizzanti, per ridurre il rischio cardiovascolare nei soggetti con maggiore probabilità di beneficio, come i coronaropatici. In questi pazienti, queste linee guida suggeriscono l'uso di statine ad alta intensità (riduzione di C-LDL di circa il 50%) se <75 anni e di moderata intensità (riduzione di C-LDL da 30% a 50%) sopra i 75 anni<sup>16</sup>. Questa strategia è stata fortemente contestata. L'aderenza al trattamento, infatti, è significativamente maggiore nei pazienti con una strategia rivolta a uno specifico target rispetto a quella "fire and forget" consigliata negli Stati Uniti. Inoltre il beneficio di ottenere livelli di C-LDL ben inferiori a 70 mg/dl, anche con agenti diversi dalle statine, è stato dimostrato dallo studio IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), che ha valutato l'effetto dell'ezetimibe in associazione a simvastatina in confronto alla sola simvastatina in pazienti con cardiopatia ischemica stabile con livelli di C-LDL già bassi in partenza. I risultati dello studio IMPROVE-IT, quindi, sembrano dare ragione agli esperti del nostro continente.

**Lo stile di vita** La riduzione dei tassi di mortalità per malattie cardiovascolari standardizzata per età osservata in tutti i paesi sviluppati negli ultimi decenni, è legata in gran parte a modifiche degli stili di vita, che devono sempre precedere ed accompagnare qualsiasi approccio farmacologico al controllo delle dislipidemie. Nello studio di Palmieri et al. è stato esaminato il peso relativo della riduzione dei fattori di rischio rispetto agli interventi della fase acuta nello spiegare la riduzione dei tassi di mortalità tra il 1980 e il 2000 in Italia. La riduzione dei decessi per cardiopatia ischemica tra il 1980 e il 2000 era dovuta agli effetti derivanti dai trattamenti e dalla riduzione dei fattori di rischio. Approssimativamente 23 660 (55%) meno morti per cardiopatia ischemica erano attribuibili alle modifiche dei fattori di rischio nella popolazione (range: 20 260-28 455). In particolare la riduzione del CT (-0.35 mmol/l) ha impedito o ritardato 10 045 (23%) decessi per cause coronariche. La riduzione seppur contenuta (-10%) dello stile di vita sedentario ha impedito o posticipato circa 2490 morti. Al contrario, l'aumento dello 0.1% in prevalenza del diabete ha provocato circa 945 decessi aggiuntivi, mentre l'aumento, per quanto contenuto, dell'obesità (incremento dell'indice di massa corporea) si stima abbia provocato circa 245 decessi aggiuntivi.

**Alimentazione e colesterolo** È ormai documentata una relazione tra colesterolo alimentare e mortalità cardiovascolare. In particolare, tra i fattori correlati all'alimentazione sono gli acidi grassi saturi ad avere il maggiore impatto sul C-LDL. Si calcola che per ogni incremento dell'1% di apporto di acidi grassi saturi, si determina un aumento di 0.8-1.6 mg/dl di C-LDL<sup>32</sup>. Gli acidi grassi parzialmente

idrogenati di origine industriale rappresentano la maggior fonte di origine di grassi trans-insaturi nell'alimentazione: dal 2% al 5% dell'apporto quotidiano alimentare nei paesi occidentali. Il loro effetto sui valori di C-LDL è simile a quello degli acidi grassi saturi. Si calcola che se una quota pari all'1% dell'apporto alimentare di acidi grassi saturi fosse sostituito da acidi grassi monoinsaturi, acidi grassi polinsaturi (PUFA) n-6 e carboidrati, i valori di C-LDL potrebbero ridursi rispettivamente di 1.6, 2.0 e 1.2 mg/dl.

**Attività fisica e colesterolo** Un adeguato stile di vita deve combinare gli effetti positivi dell'alimentazione a quelli dell'attività fisica, in grado di migliorare il profilo di rischio cardiovascolare mediante una riduzione dei valori dei lipidi, della glicemia e della pressione arteriosa. L'esercizio fisico, regolarmente svolto, incrementa il colesterolo HDL (C-HDL) e diminuisce i TG, con conseguente miglioramento dei livelli di CT e C-LDL, sebbene di minore entità. Un esercizio fisico moderato è in grado di determinare un aumento del C-HDL dal 4% al 43%. Gli atleti che praticano sport di resistenza hanno livelli di HDL più elevati del 40-50% e TG inferiori del 20% rispetto ad una corrispondente popolazione sedentaria. Il meccanismo attraverso il quale l'attività fisica determina questi effetti sembra essere associato a un incremento della lipoproteina lipasi e ad una diminuzione della lipasi epatica, che porta al catabolismo dei TG e ad un aumento del C-HDL. Inoltre, anche senza variazione del C-LDL è stato dimostrato un aumento delle dimensioni delle particelle LDL, con ovvia riduzione delle LDL piccole e dense, notoriamente più aterogene.

Il miglioramento del C-HDL non sembra essere correlato al tipo di esercizio fisico, ma piuttosto ad una correlazione dose-risposta: un'attività fisica moderata, svolta raggiungendo una frequenza cardiaca compresa tra il 40% e il 60% della frequenza cardiaca massima, per 30-40 min, 5 volte la settimana, o ancor meglio, quotidianamente e in grado di ottenere gli effetti descritti sul quadro lipidico. I benefici dell'attività fisica si hanno negli uomini e nelle donne, in quest'ultima in misura ridotta, soprattutto in post-menopausa. Altri meccanismi, tra i quali il miglioramento della funzione endoteliale, la riduzione del consumo di ossigeno, la modulazione del profilo infiammatorio, concorrono a determinare un'azione protettiva anche nei pazienti con anamnesi positive per precedenti eventi cardiovascolari. Pertanto, il praticare regolarmente attività fisica svolge un ruolo protettivo nei confronti delle malattie cardiovascolari, sia in prevenzione primaria che secondaria.

**Target del trattamento e scelta del farmaco** Quando dobbiamo decidere il trattamento di un paziente con ipercolesterolemia, dobbiamo porci alcune domande (Figura 1):

- Quali sono le condizioni cliniche del paziente?
- Qual è il rischio cardiovascolare globale del paziente?
- Qual è il suo target di C-LDL?
- Con quali farmaci può essere raggiunto?

Alla luce di questi quesiti, occorre conoscere prima di tuttolà storia clinica personale e familiare, avere i dati di sesso, età, peso, indice di massa corporea, abitudine al fumo, pressionearteriosa; occorre avere i dati di glicemia, colesterolemia frazionata e trigliceridemia, creatininemia con il calcolo dellaclearance della creatinina; occorre valutare eventualmente la presenza di danni d'organo, tipo microalbuminuria, ipertrofia ventricolare sinistra, presenza di placche ateromasiche.

A questo punto deve essere individuata la presenza di una o più delle seguenti condizioni:

1. prevenzione cardiovascolare secondaria;
2. diabete mellito;
3. insufficienza renale cronica stadio III o IV (velocità di filtrazione glomerulare [GFR] <60 ml/min);
4. dislipidemia familiare;
5. prevenzione cardiovascolare primaria con rischio cardiovascolare globale moderato o elevato.

Se il paziente presenta contemporaneamente più di una delle precedenti condizioni, va assegnato per il trattamento a quella a maggiore rischio cardiovascolare globale.

**Prevenzione cardiovascolare secondaria** Documentazione clinica di malattia aterosclerotica già diagnosticata(angina cronica stabile, pregressa SCA = pregressoinfarto miocardico con o senza sopra-slivellamento del trattoST, angina instabile), interventi di rivascularizzazione coronarica (bypass aorto-coronarico, angioplastica), ictus ischemico, arteriopatia aterosclerotica periferica .

**Diabete mellito**Sappiamo che la presenza di diabete mellito rappresenta unacondizione a elevato rischio cardiovascolare, che tuttavia risultaessere diverso, a seconda della presenza o meno di altrifattori di rischio cardiovascolare, di danno d'organo o di altrepatologie associate. Queste variabili differenziano i target diLDL da considerare.

**Insufficienza renale cronica**La prevalenza di questa condizione è molto superiore a quantoabitualmente ritenuto. Consideriamo che, come risulta anche da dati Health Search, una media del 10% di tutti gliassistiti di un medico di medicina generale (MMG) presentaun GFR <60 ml/min, e quindi una insufficienza renale stadioIII DOQI o superiore, e che se noi consideriamo solo la sottopopolazione di ultra-sessantacinquenni, diabetici e ipertesi, la percentuale dei soggetti con insufficienza renale raggiunge il33-35%. Sappiamo inoltre che questi soggetti presentano unrischio cardiovascolare elevato, che deve essere opportunamente trattato.

Il Panel del Documento ritiene che, in disaccordo a quantoraccomandato dalla nota 13 AIFA, bisogna valutare l'opportunità dell'intervento statinico raccomandato anche in una faseprecoce dell'insufficienza renale cronica, risultando in un'efficaceprevenzione degli eventi cardiovascolari senza tuttaviarallentare la progressione della malattia renale.

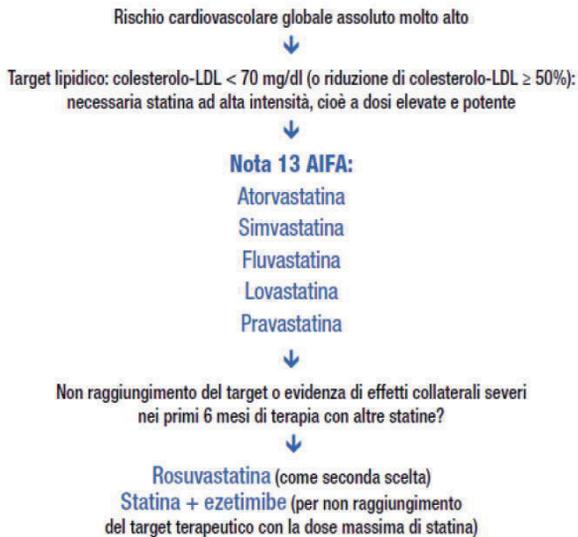
**Dislipidemia familiare** Le dislipidemie familiari sono malattie genetiche, caratterizzate da elevati valori di frazioni lipidiche plasmatiche e da insorgenza spesso precoce di eventi cardiovascolari. La loro presenza, a motivo delle complicanze a cui sono soggette, deve essere evidenziata, e i pazienti affetti devono essere adeguatamente trattati per l'elevato rischio vascolare presente. La FH monogenica ha una prevalenza ricompresa tra 1:200-1:500. In assenza di un'analisi molecolare, non sempre di facile esecuzione, se ne ha forte sospetto in presenza di C-LDL >190 mg/dl e trasmissione verticale delle caratteristiche biochimiche, oltreché in presenza all'anamnesi familiare di malattia coronarica (CHD) in età precoce (<55 anni per l'uomo e <65 anni per la donna). Il riscontro di xantomatosi tendinea ne è ulteriore conferma. L'iperlipidemia familiare combinata (FCHL) ha una prevalenza di 1-2:100, quindi ogni medico deve prevedere di aver diversi soggetti affetti nella propria popolazione di assistiti. È caratterizzata da variabilità fenotipica che si evidenzia spesso con un'alternanza nelle analisi di laboratorio di prevalente ipertrigliceridemia (tipo IV Friederickson), o di prevalente iperprevalenza colesterolemia (tipo IIB Friederickson). Anche qui, in assenza di diagnosi genetica, forte sospetto si ha in presenza di C-LDL >160 mg/dl e/o TG >200 mg/dl con trasmissione verticale delle stesse caratteristiche lipidiche, e presenza di malattia aterosclerotica in anamnesi familiare.

**Prevenzione cardiovascolare primaria** Nel caso di un paziente con ipercolesterolemia senza pregressi eventi o patologie aterosclerotiche note, non diabetico, con funzione renale normale, senza sospetto di dislipidemia familiare o di ipercolesterolemia secondaria, a causa della presenza di altri fattori di rischio o di danno d'organo, possiamo allo stesso tempo avere di fronte un quadro di rischio cardiovascolare moderato od elevato, da valutare (in ottemperanza alla nota 13) con la carta del rischio europea dello SCORE System, e con tabelle di conversione tra SCORE e carta del Progetto CUORE. Dopo una prima fase di misure non farmacologiche con attenta e intensa azione sugli stili di vita della durata di almeno 3 mesi, in caso di valori di C-LDL >130 mg/dl per i soggetti a rischio moderato, e di C-LDL >100 mg/dl per i soggetti a rischio elevato, deve essere intrapresa un'opportuna terapia.

### **Il paziente ad alto rischio cardiovascolare con ipercolesterolemia**

Nell'affrontare il tema della gestione del paziente a rischio cardiovascolare elevato e molto elevato in medicina generale occorre fare alcune considerazioni preliminari. Deve essere innanzitutto ben inquadrato il contesto clinico e assistenziale nel quale si trova il paziente. Nella grande maggioranza dei casi si tratta di soggetti in politerapia con comorbidità. I principali problemi che si pongono sono rappresentati dalla necessità di monitoraggio clinico trasversale a tutte le patologie presenti, di scelta e di gestione dei trattamenti farmacologici, con particolare riguardo alla loro efficacia ma anche alle reazioni avverse, alle interferenze tra farmaci e all'aderenza terapeutica. Devono essere identificati gli obiettivi da raggiungere in considerazione delle molteplici variabili cliniche, anagrafiche, culturali, motivazionali che ogni soggetto presenta.

A fronte di questa complessità gestionale e di una forte variabilità interindividuale legata alle condizioni sopra riportate, dobbiamo valutare di volta in volta, in base a



quale paziente abbiamo di fronte, se tendere a target ideali o solo a target “raggiungibili” nella vita reale.

Come muoverci quindi nella scelta dei farmaci e nella gestione complessa delle strategie terapeutiche (politerapie, dosaggi, interferenze, counseling motivazionali)? La risposta e a nostro parere nel trovare un giusto equilibrio tra linee guida/medicina basata sull’evidenza, norme regolatorie riconducibili alle

note AIFA e buona pratica clinica, cioè medicina orientata sul paziente. Nella pratica professionale quotidiana esiste un numero illimitato di pazienti, non selezionati, che sono sottoposti a trattamenti longitudinali senza limiti temporali, portatori di patologie multiple e spesso in politerapia, con compliance variabile. Da una parte abbiamo dati che evidenziano come livelli di C-LDL molto bassi si correlino a significative riduzioni di eventi cardiovascolari, dall’altra abbiamo la consapevolezza della grande difficoltà di far raggiungere questi livelli di C-LDL alla maggior parte dei pazienti. Ricercare il raggiungimento dei target e comunque solo una parte del management del paziente a rischio cardiovascolare elevato: la verifica sugli stili di vita e importantissima, e per quanto riguarda la terapia farmacologica e fondamentale monitorare, quando indicate, la terapia antiaggregante e/o anticoagulante, la terapia inotropica, antiaritmica, diuretica. Guardando allora il paziente dall’ottica della gestione della complessità, la cura di un aspetto o il raggiungimento di un target e solo la parte di un insieme, e la componente di un percorso ma non è il centro del percorso.

**La nota 13 AIFA** La nota 13 AIFA è stata oggetto di grande discussione documentata dal fatto che tre versioni, molto diverse tra di loro, si sono susseguite in tempi relativamente brevi. Il problema principale, di fondo, e la motivazione per la quale oggi la nota 13 dovrebbe avere significato e quindi necessità di esistere. In sostanza, l’ultima versione della nota 13 si configura come una linea guida per il trattamento delle dislipidemie, sostanzialmente ripetitiva in alcune parti e con alcuni problemi specifici di merito e di congruenza. Gli obiettivi di una nota di tipo regolatorio sono ovviamente diversi da quelli delle linee guida. Le linee guida sono generalmente il frutto di un’approfondita valutazione delle evidenze esistenti e rappresentano, per il medico prescrittore, un’utile base su cui fondare le proprie

decisioni cliniche non sono assolutamente uno strumento vincolante. La nota 13 AIFA, in quanto nota di tipo regolatorio, è invece vincolante, con l'obiettivo principale di razionalizzare, soprattutto dal punto di vista economico, le prescrizioni per la correzione della dislipidemia con farmaci a carico del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Se questo tipo di razionalizzazione poteva essere indispensabile alcuni anni or sono, quando l'impegno economico a carico del SSN dovuto alla prescrizione delle statine era molto elevato, nel contesto attuale di grande disponibilità di farmaci equivalenti, questo tipo di razionalizzazione ha sicuramente meno ragione di esistere. In altre parole, le linee guida dovrebbero essere più che sufficienti per orientare le decisioni cliniche dei medici prescrittori senza gravare significativamente, dal punto di vista economico, sui costi del SS. Dall'analisi dei dati della spesa farmaceutica convenzionata italiana del 2014 emerge, le statine sono responsabili di un costo complessivo pari ad oltre 646 milioni di euro per il Servizio Sanitario Nazionale, con un importo lordo pro-capite per anno di circa 11 euro. La spesa è particolarmente rilevante, nonostante la quasi totalità di questi farmaci sia ormai priva di copertura brevettuale. Nel complesso, le statine incidono per il 3.2% sul totale della spesa farmaceutica convenzionata nazionale.

**Le necessità cliniche insoddisfatte: Intolleranza alle statine** In generale, nella pratica clinica corrente, si parla di intolleranza alle statine (IS) nei casi in cui la comparsa di effetti collaterali clinicamente significative e/o di rilevanti reazioni avverse determina l'interruzione della terapia. A tutt'oggi manca, tuttavia, una definizione univoca e condivisa del fenomeno nel nostro Paese. Questo aspetto risulta particolarmente rilevante per le sue implicazioni cliniche e regolatorie, anche in vista dell'introduzione di nuovi farmaci ipolipemizzanti non statinici (inibitori della proteina PCSK9), potenzialmente utili in caso di IS. In effetti, la comparsa degli eventi sfavorevoli sopra descritti durante un trattamento con statine può determinare la necessità di modificare la posologia (ridurre la dose e/o la frequenza delle assunzioni), ovvero di interrompere, temporaneamente o definitivamente, la terapia.

L'IS potrebbe essere definita come una condizione in cui, durante la terapia con statine, insorgono sintomi inaccettabili per il paziente e/o alterazioni dei parametri di laboratorio che suggeriscano la possibilità di un rischio clinico significativo. Tanto i sintomi quanto le alterazioni biochimiche dovrebbero essere reversibili e correlabili con certezza alla terapia con statine. La comparsa di tali eventi avversi può comportare l'interruzione del trattamento. Nella gran parte dei casi, non essendo particolarmente elevato il numero dei soggetti affetti, il quadro di IS è dominato dalla percezione del paziente di una sostanziale impossibilità a proseguire la terapia per la presenza di sintomi invalidanti, mentre sono meno frequenti i casi in cui l'IS è legata alla comparsa di alterazioni asintomatiche nei parametri di laboratorio. Tuttavia, in un non trascurabile percentuale di casi il farmaco viene sospeso dal medico per un'abnorme percezione del rischio clinico associato al trattamento, in assenza di problemi clinici rilevanti. La corretta identificazione di una reale condizione di IS risulta, pertanto, particolarmente importante al fine di evitare incongrue interruzioni della terapia. Tali

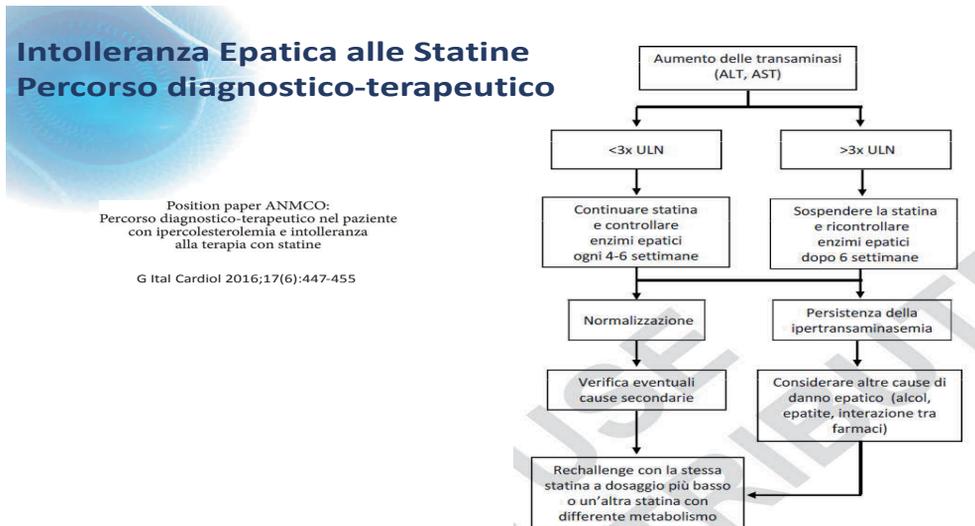
provvedimenti, infatti, possono esporre i pazienti al rischio di eventi cardiovascolari avversi.

Tenuto conto delle incertezze nel giungere in molti casi ad una diagnosi certa di IS, un approccio semplificato all'individuazione e caratterizzazione di tale condizione può essere di grande aiuto nella gestione clinica del paziente. Pertanto, si ritiene che il sospetto di IS deve basarsi sulla natura dell'eventuale sintomatologia muscolare, sulla presenza di un aumento di CK e/o delle transaminasi e sull'associazione temporale con l'uso della statina, la sua interruzione e la ripresa della terapia (rechallenge).

In particolare, nel documento sull'IS proposto dall'ANMCO si prevedono le seguenti definizioni:

1. "intolleranza muscolare alle statine": il paziente presenta sintomi muscolari clinicamente rilevanti, associati o meno a un aumento significativo di CK, che recedono dopo la sospensione della statina e ricorrono dopo "rechallenge";
2. "intolleranza epatica alle statine": il paziente presenta un aumento significativo delle transaminasi (>3 volte il limite superiore della norma), che recede dopo la sospensione della statina e ricorre dopo "rechallenge";
3. "intolleranza completa" nel caso in cui le reazioni avverse si manifestano con tutte le statine a qualsiasi dosaggio; "intolleranza incompleta" se il paziente è in grado di tollerare dosi ridotte di una qualsiasi statina.

**Le proposte nel documento di consenso dell'ANMCO per la gestione dell'intolleranza muscolare ed epatica alle statine sono semplificate nelle due flow-chart che seguono.**

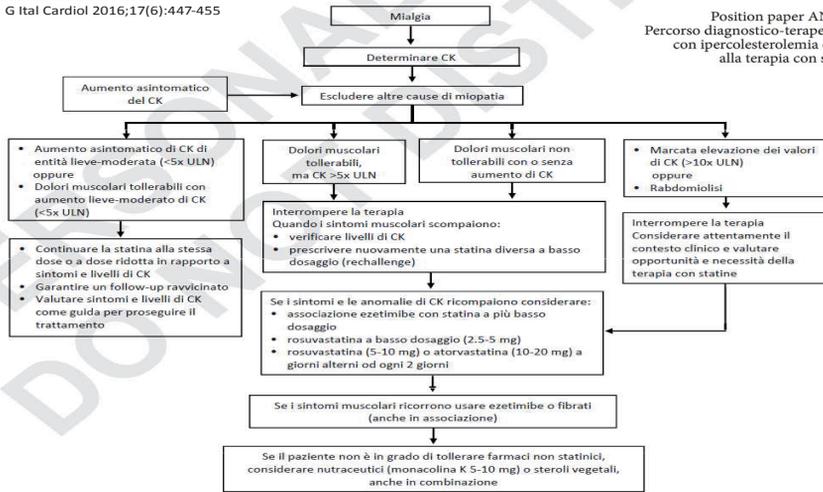


# Intolleranza Muscolare alle Statine

## Percorso diagnostico-terapeutico

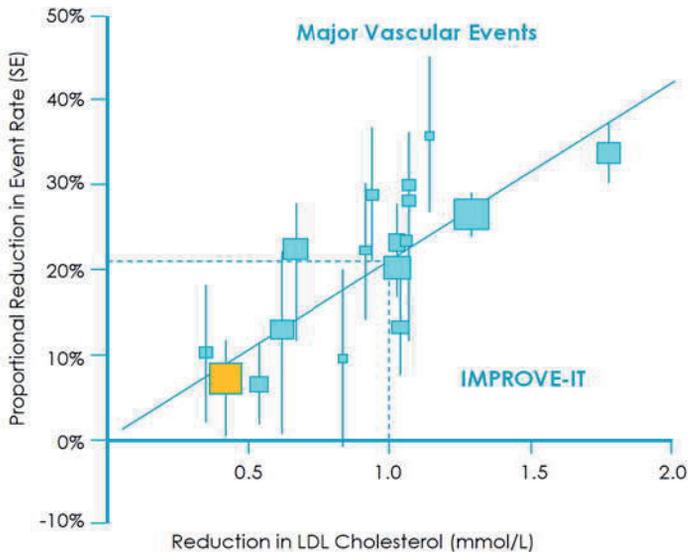
G Ital Cardiol 2016;17(6):447-455

Position paper ANMCO:  
Percorso diagnostico-terapeutico nel paziente  
con ipercolesterolemia e intolleranza  
alla terapia con statine



### «EVEN LOWER IS EVEN BETTER»

A meta-analysis of data from 14 randomized controlled trials (RCT) of statins including 90,056 participants



### Mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici:

*thelower, the better; the earlier, the better*

I grandi studi epidemiologici, condotti a partire dagli anni '60 del secolo scorso (Seven Countries Study, Framingham Heart Study, MRFIT), hanno documentato l'esistenza di una correlazione diretta tra i livelli di colesterolo plasmatico e

l'incidenza di manifestazioni cliniche di malattia cardiovascolare aterosclerotica. Nel loro insieme, le evidenze clinico-epidemiologiche indicano la presenza di un rapporto lineare tra morbilità cardiovascolare e colesterolemia. Il numero di eventi cardiovascolari avversi cresce, infatti, in modo progressivo con l'aumento dei valori del colesterolo plasmatico. Nello studio MRFIT, ad esempio, ad ogni incremento di 20 mg del valore di colesterolemia totale corrisponde un incremento di circa 2 decessi per cardiopatia ischemica/1000 abitanti in un periodo di osservazione di 6 anni<sup>19</sup>. I più recenti grandi studi di intervento farmacologico con statine, portati a termine nell'arco degli ultimi 25 anni, hanno confermato le evidenze osservative sopra riportate. L'introduzione di questi agenti farmacologici nella pratica clinica ha sostanzialmente rivoluzionato l'approccio al paziente con elevato rischio cardiovascolare, tanto in prevenzione primaria, che secondaria. In effetti, in tutti gli studi clinici, la riduzione dei valori di colesterolemia ottenuta con le statine si associa ad una significativa riduzione della morbilità cardiovascolare. Nel dettaglio, ad ogni riduzione del C-LDL di circa 40 mg/dl corrisponde una riduzione del rischio relativo di eventi cardiovascolari di natura ischemica di circa il 25%.

Gli stessi grandi studi clinici hanno anche consentito di definire i livelli ottimali di C-LDL, che dovrebbero essere raggiunti nei singoli pazienti, al fine di ridurre in modo clinicamente rilevante gli eventi cardiovascolari avversi. Nei pazienti con rischio cardiovascolare molto elevato, infatti, come in caso di pregresso infarto miocardico, i valori di C-LDL devono essere ridotti al di sotto dei 70 mg/dl. Questo obiettivo terapeutico è raccomandato, tanto nelle linee guida di prevenzione cardiovascolare dell'ESC, quanto nelle più recenti indicazioni dell'AIFA. Anche l'ultima versione della nota 13 AIFA, pubblicata nel luglio 2014, infatti, raccomanda il raggiungimento e il mantenimento di valori di C-LDL <70 mg/dl nei soggetti con rischio cardiovascolare molto elevato ed almeno <100 mg/dl nei soggetti con rischio elevato. La nota 13 AIFA indica, inoltre, che, al fine di mantenere la necessaria appropriatezza terapeutica, senza disperdere inutilmente preziose risorse del SSN, l'intervento farmacologico ipolipemizzante deve raggiungere gli obiettivi lipidici previsti e mantenerli nel tempo. Solo in questo modo si potranno effettivamente ridurre gli eventi cardiovascolari avversi nelle popolazioni a maggiore rischio.

Alla luce di quanto sinteticamente riportato, appare chiaro come la riduzione del C-LDL rappresenti una priorità fondamentale nella gestione dei pazienti con rischio cardiovascolare elevato e molto elevato. Gli obiettivi lipidici indicati nelle linee guida e nella nota 13 AIFA devono, quindi, essere raggiunti e mantenuti nel tempo. Le sole statine, tuttavia, non sono sempre sufficienti. Questi farmaci, infatti, non consentono il raggiungimento degli obiettivi terapeutici in tutti i pazienti, soprattutto quando è necessario scendere al di sotto dei 70 mg/dl di C-LDL. In particolare, pazienti con valori iniziali di C-LDL >150 mg/dl difficilmente potranno raggiungere il target raccomandato, anche quando vengano utilizzate correttamente le statine a più alta efficacia. Solo i dosaggi più elevati di atorvastatina (80 mg) e rosuvastatina (20-40 mg) consentono, infatti, di ottenere una riduzione del 50% circa dei valori iniziali di C-LDL. Come noto, inoltre, il ricorso a dosi elevate di statine può determinare la comparsa di rilevanti effetti collaterali e

significative reazioni avverse. Nello specifico, i dati disponibili indicano che solo il 60-70% dei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare raggiungono gli obiettivi lipidici raccomandati dalle linee guida, nonostante vengano correttamente trattati con statine ad elevata efficacia e siano aderenti alle prescrizioni mediche.

In effetti, negli ultimi anni si è resa disponibile una nuova molecola, diversa dalle statine, efficace nel ridurre i livelli plasmatici di C-LDL: ezetimibe. Questo farmaco è un inibitore selettivo dell'assorbimento intestinale del colesterolo. Quando utilizzata da sola, ezetimibe riduce il C-LDL del 15-22%. L'associazione con una statina determina, invece, un effetto di particolare rilievo, favorendo un'ulteriore riduzione dei valori di C-LDL di circa il 15-20%, rispetto al risultato inizialmente raggiunto con la sola statina. Il recente trial IMPROVE-IT ha, inoltre, dimostrato che la combinazione di ezetimibe con una statina si accompagna, non solo ad una maggiore riduzione dei valori di C-LDL, ma anche ad un significativo miglioramento della prognosi clinica. Proprio in ragione di questi risultati, un recente documento di consenso dell'American College of Cardiology (ACC) propone ezetimibe come prima scelta nei pazienti che non riescono ad ottenere una riduzione dei valori di C-LDL corrispondente al loro livello di rischio cardiovascolare, nonostante un'adeguata terapia con statine.

**Mancata aderenza alle prescrizioni terapeutiche** Nell'arco degli ultimi 20 anni numerosi studi clinici hanno dimostrato una diffusa sottoutilizzazione dei trattamenti farmacologici raccomandati nelle linee guida internazionali per la cura delle malattie cardiovascolari. Questo evidente deficit di intervento comporta il mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati nelle linee guida internazionali e deriva dalla combinazione di fattori legati al complesso funzionamento dei sistemi sanitari, ma anche dal comportamento dei singoli pazienti. La gestione clinica dei principali fattori di rischio cardiovascolare appare comunque inadeguata nella pratica clinica attuale, anche a causa dell'inerzia clinico-terapeutica del medico, che si caratterizza come la combinazione di tre diversi elementi:

1. mancata prescrizione dei trattamenti raccomandati per il controllo dei diversi fattori di rischio (terapia antiaggregante, antipertensiva ed ipolipemizzante);
2. prescrizione di dosaggi ridotti e potenzialmente insufficienti dei diversi agenti farmacologici;
3. assenza di interventi adeguati e di effettive modificazioni terapeutiche a fronte del mancato raggiungimento degli obiettivi terapeutici raccomandati dalle linee guida.

Ad ogni modo, il fenomeno della mancata aderenza alle indicazioni terapeutiche costituisce un aspetto centrale nella prevenzione cardiovascolare e si è ormai connotato come un vero e proprio "fattore di rischio occulto aggiuntivo". Le misure preventive possono raggiungere, infatti, i loro effetti favorevoli in un arco di tempo

decisamente più lungo rispetto alle terapie di fase acuta e richiedono quindi che il paziente assuma i farmaci in modo continuativo e nelle dosi dimostrate efficaci negli studi clinici. In genere il paziente è considerato "aderente al trattamento" se assume più dell'80% del farmaco prescritto, "parzialmente aderente" se assume dal 20% al 70% e "non aderente" se assume meno del 20%.

**Interventi per migliorare l'aderenza** Diverse tipologie di intervento sono state proposte per migliorare l'aderenza dei pazienti a terapie farmacologiche correttamente prescritte e caratterizzate da un impatto prognostico certo.

Si distinguono quattro possibili tipi di intervento:

1. intervento sulla prescrizione, con semplificazione e modifica di posologie e dosaggi dei farmaci (riduzione del numero delle dosi, somministrazione trans dermica, adattare il regime terapeutico allo stile di vita, facilitare la scorta di farmaci);
2. programmi informativi e formativi rivolti ai pazienti (counseling motivazionale breve, controlli a breve termine dopo l'inizio della terapia, uso di promemoria: calendari, diari, porta-pillole, sveglie, conteggi programmati delle pillole residue, visite domiciliari);
3. interventi volti al cambiamento dei comportamenti individuali dei pazienti;
4. interventi "complessi e combinati", articolati su più livelli e realizzati con modalità integrate multidisciplinari e multidimensionali (audiovisivi, fogli informativi, contatti telefonici, invio di posta).

Nel complesso, la qualità della comunicazione tra operatori sanitari (medici ed infermieri) e i pazienti rappresenta l'elemento di maggiore rilievo nel condizionare l'effettiva aderenza terapeutica. Solo incontri clinici di durata congrua, con attenzione ai contenuti comunicativi, seguiti da follow-up ravvicinati sembrano in grado di ottenere un effettivo miglioramento dell'aderenza.

## **I NUOVI FARMACI PER LA TERAPIA DELLE DISLIPIDEMIE**

Nel tentativo di ottimizzare il trattamento dei pazienti ad alto rischio di malattia cardiovascolare, numerosi nuovi farmaci per il trattamento delle dislipidemie sono oggi in sviluppo, in fasi diverse di sperimentazione clinica. La necessità di nuove strategie terapeutiche è motivata dal fatto che le terapie oggi disponibili per la terapia delle dislipidemie incluse le statine, che rappresentano la pietra miliare per il trattamento dei soggetti con elevati livelli di C-LDL e per la prevenzione primaria e secondaria della malattia aterosclerotica, non consentono di raggiungere in tutti i pazienti il livello di lipidi desiderabile. Infatti, solo il 20% dei pazienti trattati con statine per la FH raggiunge livelli target ottimali di C-LDL. Vi è, inoltre, un sottogruppo di pazienti che risulta intollerante alle statine ad alti dosaggi per la comparsa di eventi avversi, soprattutto miotossicità e epatotossicità. Alla luce dei limiti delle attuali terapie per le dislipidemie, l'introduzione di nuove terapie ipolipemizzanti, quali gli inibitori della proteina di trasferimento microsomiale dei trigliceridi (MTP), gli oligonucleotidi antisense diretti contro l'ApoB, gli ApoA1 mimetici, gli inibitori della proteina di trasferimento degli esteri del colesterolo

(CETP) e gli inibitori di PCSK9 possono rappresentare un importante complemento o un'alternativa alla terapia con statine nella riduzione del C-LDL.

**A chi vanno prescritti i nuovi farmaci?** I nuovi farmaci per ridurre il colesterolo vanno prescritti ai pazienti che non rispondono, o non rispondono in maniera soddisfacente, alle terapie con i farmaci “tradizionali”: sono quelli che definiamo i pazienti con bisogni clinici non soddisfatti. Questo insieme può essere suddiviso in vari sottogruppi: pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH); pazienti che non sono in grado di tollerare le statine e non possono raggiungere gli obiettivi di colesterolo LDL (lipoproteine a bassa densità) con le attuali terapie alternative; pazienti con elevato rischio cardiovascolare che non riescono a raggiungere gli obiettivi di colesterolo LDL con le terapie correnti (statine e altri agenti). L'ipercolesterolemia familiare (FH), in particolare, è una condizione genetica ereditaria causata da alterazioni che impediscono un'adeguata rimozione dal sangue delle lipoproteine LDL da parte del fegato. Essa è associata alla malattia coronarica precoce (infarto miocardico e angina pectoris). I nuovi farmaci possono rendere questa condizione meno frustrante anche per i tempi di somministrazione decisamente più rarefatti rispetto a quelli dei farmaci ordinari.



## 8. PROBLEMATICHE DIVERSE

- Gestione degli accessi venosi centrali e periferici e del catetere vescicale:  
indagine sul livello di adesione alle best practices **E. SIMONETTI**
  - Profilassi della endocardite **B. SCARDOVI**
    - Eco e infezioni in cardiologia **P. CASO**
  - Eco e ricerca delle fonti emboligene **R. CITRO**



# GESTIONE DEGLI ACCESSI VENOSI CENTRALI E PERIFERICI E DEL CATETERE VESCICALE: INDAGINE SUL LIVELLO DI ADESIONE ALLE BEST PRACTICES

**Elisabetta Simonetti, Marta Battistoni (\*)**

*Posizione Organizzativa "Risk Management e Qualità"*

*Azienda Ospedaliero-Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona.*

*(\*) Casa di Riposo Grimani Buttari - Osimo(Ancona).*

## INTRODUZIONE

Il tema delle infezioni correlate all'assistenza (ICA) è oggetto di notevole attenzione e di ricerche in sanità poichè responsabili di gravi ripercussioni sul paziente, con prolungamento del periodo di degenza e impiego di risorse aggiuntive, condizionando infine la qualità stessa delle prestazioni assistenziali ricevute.

La carenza di procedure corrette nelle strutture sanitarie costituisce il maggiore fattore di rischio per l'insorgenza di infezioni ospedaliere; è quindi assolutamente necessario che le Aziende adottino un programma di qualità, finalizzato a valutare ciclicamente le procedure presenti e, se necessario, implementarle.

Tra i fattori di rischio associati alle infezioni ospedaliere vi è anche la malpractice assistenziale. I comportamenti dei professionisti come l'igiene delle mani, l'uso corretto dei guanti, le buone procedure di pulizia, la disinfezione e la sterilizzazione dei presidi medici, l'igiene del paziente e degli operatori, l'adesione alle precauzioni standard e specifiche, così come alle buone pratiche, sono un aspetto molto rilevante nel controllo delle ICA. Diventa indispensabile pertanto che ogni operatore sia consapevole dell'importanza del controllo delle infezioni ospedaliere attraverso valide procedure assistenziali e l'adozione di comportamenti sanitari corretti, onde evitare che la persona assistita sia vittima di una malattia "procurata".

In base alle evidenze scientifiche disponibili si può affermare che almeno il 30% delle infezioni ospedaliere è potenzialmente prevenibile attraverso l'adozione di specifiche pratiche assistenziali, di corretti comportamenti professionali, nonché di adeguati assetti organizzativi e strutturali.

Le infezioni del tratto urinario, respiratorio o nei siti di posizionamento dei presidi (catetere venoso centrale, catetere venoso periferico, ecc.) rappresentano misure di esito importanti perché esprimono quanto gli infermieri abbiano rispettato una buona pratica infermieristica.

Sulla base di tali premesse si è realizzato un progetto che si è proposto di valutare il livello di adesione, da parte degli infermieri, alle buone pratiche sulla gestione degli accessi venosi centrali e periferici e del catetere vescicale in una popolazione di pazienti degenti in un setting assistenziale chirurgico al fine di correggere eventuali disfunzioni e mirare al miglioramento della sicurezza delle persone ricoverate.

## **MATERIALI E METODI**

La modalità di rilevazione del livello di adesione alle buone pratiche è avvenuta mediante:

- osservazione diretta dei pazienti
- audit delle cartelle infermieristiche

A tale proposito sono state utilizzate delle apposite “check-list di controllo” all’interno delle quali sono stati ordinati gli elementi/requisiti essenziali da indagare:

- sede di posizionamento, permanenza in sito, tipo e stato di medicazione, stato dell’exit site e del set di infusione per gli aspetti legati alla gestione di un accesso venoso centrale (AVC) e di un accesso venoso periferico (AVP);
- tipologia di cateterismo e di sistema di drenaggio, stato e posizionamento della sacca di drenaggio, fissaggio del catetere, stato del tubo di drenaggio e dell’alloggiamento del rubinetto di scarico della sacca di drenaggio per gli aspetti legati alla gestione di un catetere vescicale (CV).

Le suddette check-list sono state elaborate in linea con le raccomandazioni scientifiche, i protocolli e/o le procedure aziendali sulla gestione dei presidi oggetto di indagine.

La popolazione in esame erarappresentata da tutti i pazienti degenti in un setting chirurgico e portatori di:

- accesso venoso centrale
- accesso venoso periferico
- catetere vescicale

## **RISULTATI**

L’indagine si è svolta in un arco temporale di due mesi durante il quale sono state effettuate due rilevazioni presso sette Unità Operative chirurgiche.

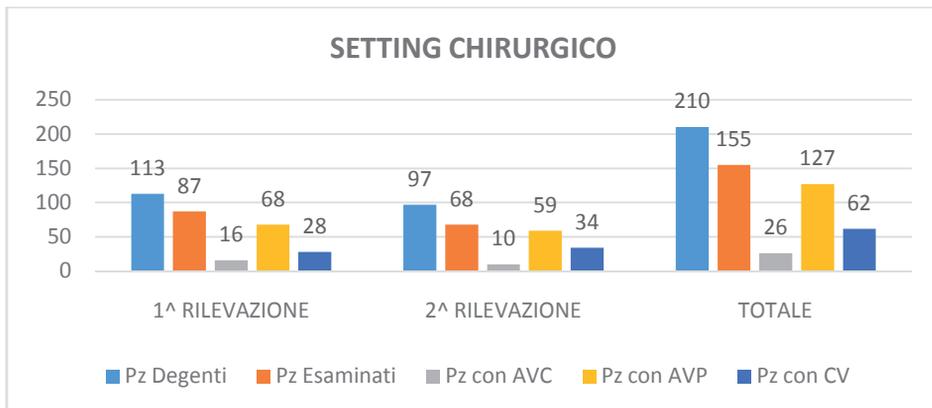
Il numero di pazienti inclusi nell’indagine è stato pari al 73,8% della popolazione di pazienti degenti nei giorni dell’indagine (155 pazienti su 210) (Grafico n.1). Tale percentuale è legata al fatto che una parte dei pazienti degenti durante le due rilevazioni effettuate non era presente in reparto per esecuzione di procedure diagnostico-terapeutiche. Questo dato potrà essere utile in occasione di eventuali studi futuri ai fini del calcolo statistico della dimensione campionaria.

Si è evidenziato come il numero di pazienti portatori di un Accesso Venoso Periferico sia nettamente superiore rispetto al numero di pazienti con Catetere Vescicale e al numero esiguo di quelli con Accesso Venoso Centrale.

I dati raccolti mediante osservazione diretta del paziente sono stati poi confrontati e/o completati con quelli reperiti nella documentazione infermieristica.

Le cartelle infermieristiche utilizzate in azienda sono a fogli modulari e prevedono l’inserimento di schede tecniche accessorie fondamentali per soddisfare le peculiarità della documentazione assistenziale e per erogare un’assistenza con alti livelli di qualità, consentendo di rispondere in modo rapido e puntuale a specifiche necessità della persona assistita presente nelle diverse strutture operative.

**Grafico n. 1** - Dati raccolti nelle rilevazioni singole e complessive.



### Gestione accesso venoso centrale

Nella popolazione studiata il numero di pazienti portatori di un AVC è stato pari al 16,8% ca (26 su 155 pazienti).

Il CDC di Atlanta raccomanda di preferire, nei pazienti adulti, un sito succlavia piuttosto che un sito giugulare o femorale, per l'inserimento di cateteri non tunnellizzati, al fine di una migliore gestione della medicazione dell'exit-site.

Dai risultati dell'indagine la vena giugulare risulta essere la sede privilegiata.

Nella maggior parte dei pazienti esaminati (20 su 26) si è riscontrata una permanenza in sito dell'AVC a breve termine ( $\leq 30$  giorni).

L'impiego di medicazione semipermeabile trasparente è raccomandata ovunque possibile.

La tipologia di medicazione maggiormente utilizzata (20 su 26) è rappresentata dalla pellicola trasparente semipermeabile (76,9%) mentre in sei pazienti (23,07%) si è riscontrata la presenza di garza sterile (Grafico n.2).

Tale risultato è sicuramente da correlare alla recente diffusa azione di informazione e formazione aziendale del personale sanitario rivolta alla prevenzione delle infezioni associate a dispositivi intravascolari.

Non si è rilevata la presenza di sistemi di fissaggio del catetere venoso centrale (sutureless devices) e di medicazioni antimicrobiche in schiuma idrofilica di poliuretano contenente clorexidina gluconato liofilizzata a lento rilascio (feltrini antisettici).

L'ispezione giornaliera dello stato della medicazione e del sito di inserimento del catetere è la più importante raccomandazione che deve essere rispettata dagli infermieri che hanno la responsabilità di garantire le procedure necessarie a prevenire le complicanze maggiori correlate alla presenza di un AVC.

Dalle osservazioni effettuate sui 26 pazienti le medicazioni risultano complessivamente in buono stato (aderenti e/o pulite) mentre, in sei pazienti (23,07%), la medicazione è risultata staccata e in un paziente staccata, bagnata e sporca di sangue (Grafico n. 3).

L'osservazione dello stato dell'exit site del catetere(Grafico n. 4) non si è potuta effettuare sui pazienti (sei) con una medicazione in garza sterile. Nei restanti 20 pazienti il punto di inserzione dell'AVC è risultato sporco in sei pazienti (30%).

A ciò si aggiungono alcune criticità legate al set di infusione (pulizia e presenza dei tappi/cappucci in sito) e alla assenza di evidenza della sostituzione del set di infusione ogni 4 giorni.

Non si è inoltre rilevata la presenza di sistemi di protezione dell'accesso alla linea infusiva (needleless system).

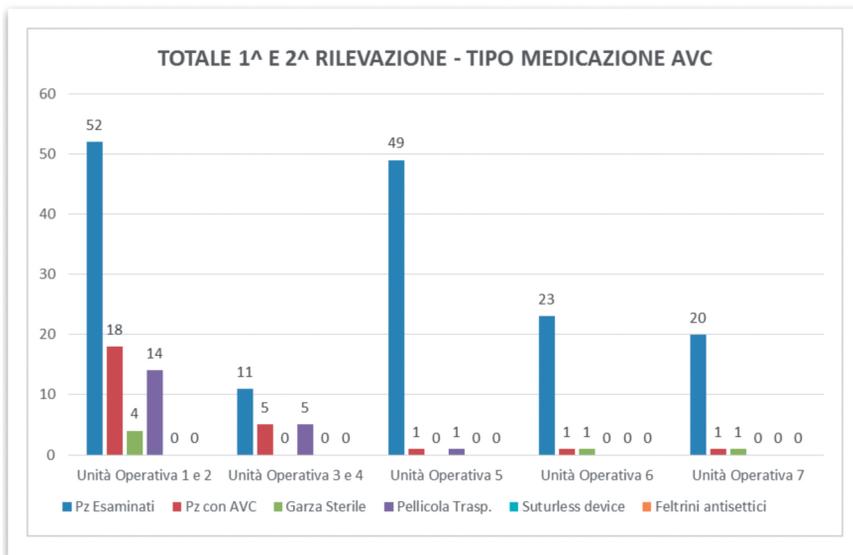
L'esito degli audit sulle cartelle infermieristiche descrive un quadro generale di scarsa accuratezza compilativa per quanto riguarda l'AVC. La documentazione infermieristica è uno strumento fondamentale in quanto è la rappresentazione in forma scritta degli atti compiuti dagli infermieri in relazione ad una determinata persona, dei rilievi effettuati sulla medesima, delle informazioni raccolte, nonché dei dati di carattere progettuale inerenti la pianificazione assistenziale di competenza infermieristica e delle connesse valutazioni.

Complessivamente la data dell'impianto AVC è documentata nella cartella infermieristica della maggior parte dei pazienti (84,61%).

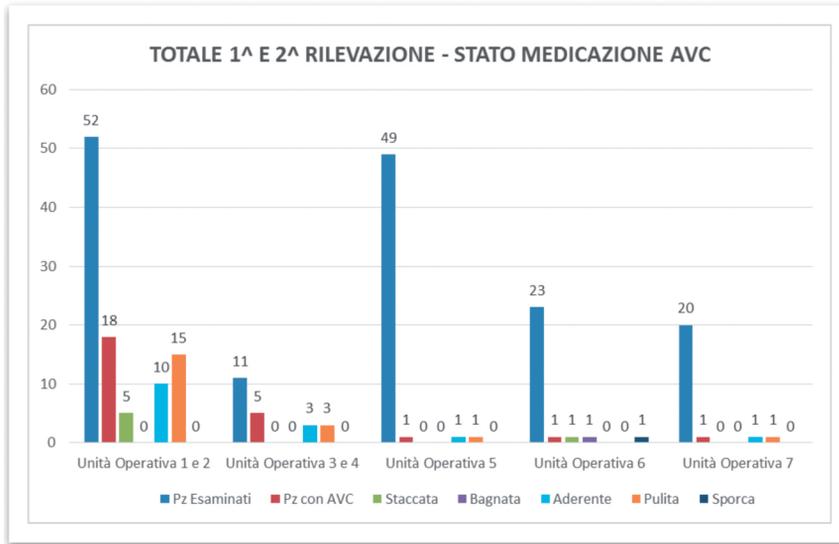
La data della 1^ medicazione con pellicola trasparente semipermeabile non è stata riscontrata nella cartella infermieristica di 11 pazienti su 20 (55%). La data della 1^ medicazione con garza sterile non è stata riscontrata nella cartella infermieristica di 5 pazienti su 6 (83,33%).

La data della sostituzione della medicazione con pellicola trasparente semipermeabile e con garza sterile non è stata riscontrata in nessuna cartella infermieristica esaminata.

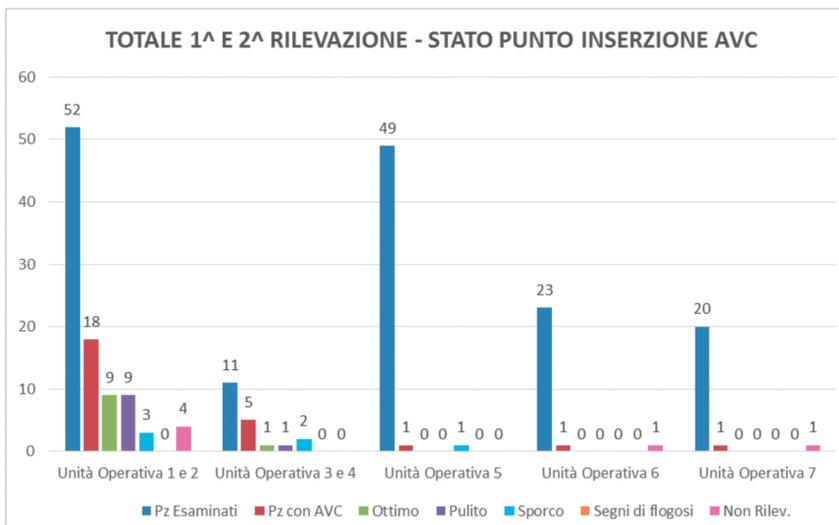
**Grafico n.2 – Tipo di medicazione AVC.**



**Grafico n.3 – Stato medicazione AVC.**



**Grafico n. 4 – Stato dell'exit-site AVC.**



**Gestione accesso venoso periferico**

Nella popolazione studiata il numero di pazienti portatori di un AVP è stato pari al 81,9% (127 su 155).

I risultati dell'indagine non evidenziano una differenza sostanziale sulla lateralità (dx e sx) del sito di posizionamento dell'AVP. Si è riscontrato un numero esiguo di pazienti con contemporaneità di accesso su ambedue gli arti superiori.

Il sito di inserimento del catetere influisce sul rischio di infezioni e di flebiti. Per gli adulti, i siti di inserimento nelle estremità inferiori sono collegati ad un più elevato rischio di infezioni rispetto alle estremità superiori e le vene della mano

hanno un minor rischio di flebite rispetto alle vene della parte superiore del braccio o del polso. Nel posizionamento di un catetere venoso periferico occorre selezionare vene in una sede tale da consentire al paziente un buon livello di comfort (per esempio è preferibile posizionare l'accesso vascolare nell'arto non dominante).

La prevenzione delle infezioni dovute al dispositivo periferico intravascolare è stata notevolmente favorita dalla politica di sostituzione dei cateteri.

La sostituzione dei cateteri programmata o di routine è consigliata come metodo di prevenzione delle flebiti e delle altre infezioni. Studi su cateteri venosi periferici a breve permanenza hanno dimostrato che l'incidenza di tromboflebiti e colonizzazione batterica di cateteri aumenta dopo la loro permanenza in situ oltre le 72 ore. Pertanto, per ridurre questo rischio, i cateteri periferici a breve permanenza sono di solito sostituiti a 48-72 ore.

Il riscontro sul tempo di permanenza in situ dell'Accesso Venoso Periferico non può considerarsi completamente attendibile poiché non avendo preso in esame lo stesso campione di pazienti nelle due rilevazioni, il riscontro di pazienti con un accesso in sito inferiore ai 3 giorni è risultato inevitabilmente superiore.

Infatti, nella maggior parte dei pazienti esaminati si è riscontrata una permanenza in sito dell'Accesso Venoso Periferico inferiore o uguale ai 3 giorni; tuttavia nel 23,13% degli accessi venosi periferici esaminati (31 su 134 AVP) si è riscontrata una permanenza superiore ai 3 giorni.

Tale risultato potrebbe essere legato ad una scarsa consapevolezza da parte del personale infermieristico dell'importanza del rispetto dei tempi di permanenza in sito dei cateteri sulla prevenzione delle flebiti e di altre infezioni.

Le medicazioni trasparenti, in poliuretano semipermeabile, per la medicazione del sito di inserimento del catetere fissano il dispositivo e consentono un controllo visivo continuo, richiedendo cambi meno frequenti delle medicazioni standard di garza e cerotto.

A differenza dell'AVC, nel complesso, si è riscontrato un ampio utilizzo (65%) di medicazioni standard con garza e cerotto rispetto a quelle trasparenti in poliuretano semipermeabile (24%). Emerge inoltre l'utilizzo improprio, seppure limitato ad una quota ridotta di AVP (9%), di cerotto telato e garza elastica per il fissaggio dell'AVP; questo ha impedito di realizzare, successivamente, l'osservazione dello stato dell'exit-site del catetere (Grafico n.5). Il risultato andrebbe integrato con i dati sul consumo di medicazioni trasparenti per escludere una scarsa disponibilità delle stesse a livello aziendale; ciò premesso, i dati raccolti, oltre a confermare le deduzioni precedenti, suggeriscono una certa difficoltà ad abbandonare modalità assistenziali non adeguate nella pratica quotidiana.

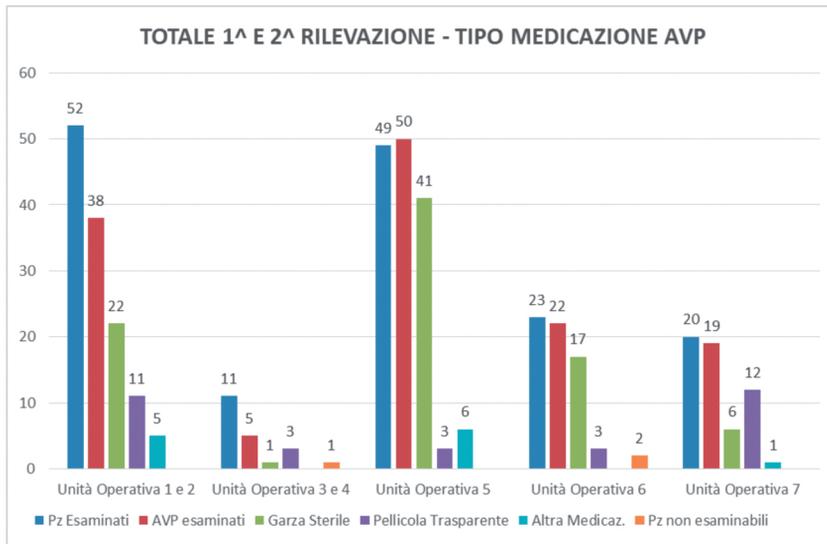
Le medicazioni esaminate sono risultate complessivamente in buono stato (aderenti e pulite). Tuttavia, il riscontro di medicazioni staccate (14%), sporche (9%) e bagnate (3%) a cui si aggiunge un exit site sporco (20%) indicano un discreto gap di performance ancora da colmare nella gestione degli AVP (Grafici n. 6 e n.7).

L'osservazione degli elementi relativi al set di infusione non ha evidenziato criticità di particolare rilievo. Nello specifico, il riscontro di tappi/cappucci correttamente in sito è stato > all'85% degli accessi esaminati e l'80% dei set infusionali esaminati è risultato pulito.

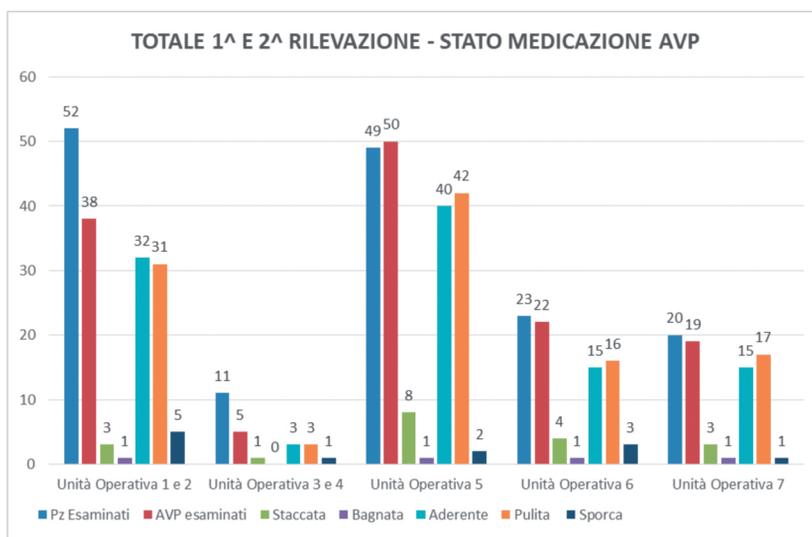
Gli audit sulle cartelle infermieristiche evidenziano una inadeguatezza/assenza della registrazione delle informazioni; le schede sulla gestione dell'AVP, quando presenti, in buona parte sono risultate incomplete o non compilate oppure le informazioni di interesse sono state reperite nel diario infermieristico.

Questo risultato potrebbe suggerire la percezione di non utilità di questi dati nella gestione del paziente da parte del personale infermieristico a conferma di una mancata programmazione del piano assistenziale e delle effettive necessità da soddisfare per il paziente.

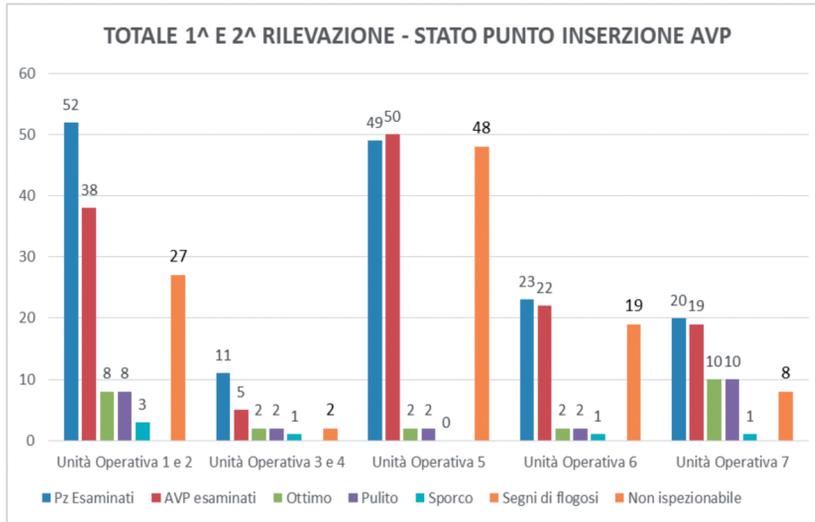
**Grafico n. 5 – Tipo di medicazione AVP.**



**Grafico n. 6 – Stato medicazione AVP.**



**Grafico n. 7 – Stato exit-site AVP.**



### Gestione catetere vescicale

Nella popolazione studiata il numero di pazienti portatori di un CV è stato pari al 40% (62 su 155).

Complessivamente, in oltre il 90% della popolazione esaminata si è riscontrato l'utilizzo di un sistema di drenaggio a circuito chiuso sterile e un corretto svuotamento della sacca.

Di particolare rilievo è stato il riscontro di sacca di drenaggio che toccava a terra in una quota di pazienti >del 32% e del rubinetto di scarico non correttamente inserito nel suo alloggiamento nel 23% circa dei pazienti (Grafico n. 8).

Anche il risultato legato al corretto alloggiamento del rubinetto di scarico della sacca di drenaggio è risultato soddisfacente (77,41%). In un solo paziente vi è stato riscontro di uno scorretto fissaggio del CV e di torsioni del tubo di drenaggio o.

Complessivamente dai riscontri effettuati sulle cartelle infermieristiche la data di posizionamento a dimora del CV è documentata in circa il 92% delle cartelle (57 su 62 cartelle).

In un solo paziente l'incontinenza viene indicata quale motivazione del posizionamento del CV.

Nel 6% dei pazienti (4 su 62) non risulta indicato il motivo del posizionamento e nei restanti pazienti si è ricorso al cateterismo vescicale per monitoraggio della diuresi e/o per intervento chirurgico.

Tra tutti i fattori di rischio per l'insorgenza di una infezione delle vie urinarie associata a catetere, la durata della cateterizzazione è considerato il predominante (EPIC 2014): si stima infatti che il rischio di sviluppare una batteriuria sia pari al 5% per giorno di cateterizzazione.

Dal riscontro, peraltro non completamente attendibile, dei dati disponibili in 57 cartelle, in circa il 42% dei pazienti portatori di CV (24 su 57) si è riscontrata una permanenza in sito del CV superiore ai 2 giorni; nei restanti 33 pazienti la

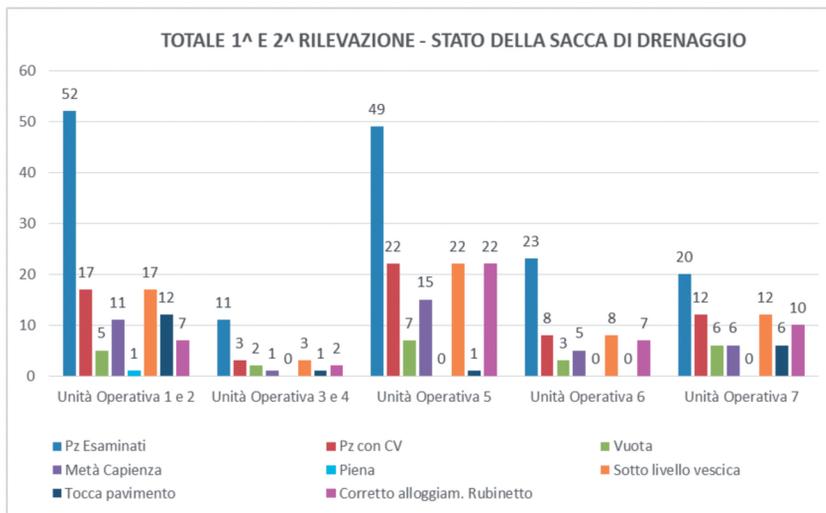
permanenza in sito del CV è risultata inferiore o uguale a due giorni in 22 pazienti (38%) e superiore o uguale a 15 giorni in 11 pazienti (19%).

Non è stato possibile rilevare il tempo di permanenza in sito in 5 pazienti, poiché i dati sulla gestione del CV non erano presenti in cartella infermieristica.

L'esito sui tempi di permanenza del CV, pur risultando non completamente attendibile, porta ad alcune riflessioni che meriterebbero di essere approfondite; infatti, a fronte delle motivazioni indicate, si potrebbe ipotizzare il mantenimento in sede anche quando l'indicazione all'uso sia cessata.

A differenza di quanto riscontrato per gli accessi venosi centrali e periferici la parte documentale è risultata soddisfacente. Infatti, le informazioni relative alla gestione del CV risultano correttamente registrate in oltre il 90% delle cartelle esaminate.

**Grafico n. 8 – Stato della sacca di drenaggio.**



## CONCLUSIONI

L'indagine ha confermato come la prevenzione e il controllo delle infezioni nelle aree chirurgiche rappresenti un tema di interesse per il personale infermieristico e, nonostante sia risultata una buona adesione alle buone pratiche raccomandate, emerge la necessità di correggere alcune pratiche assistenziali.

Tale analisi costituisce la base informativa necessaria per l'identificazione di alcune criticità oltre a rappresentare un'occasione di revisione e verifica dei protocolli interni ed uno stimolo per l'attivazione di indagini più mirate

Sulla base dei risultati conseguiti si concentreranno gli interventi di miglioramento da perseguire nel futuro orientati in primis verso gli aspetti identificati come critici e volti a stimolare una maggiore percezione del problema da parte degli operatori sanitari, con il conseguente rispetto di misure più aderenti alle raccomandazioni e alle buone pratiche nella gestione degli accessi vascolari centrali e periferici e del catetere vescicale. Peraltro, sono stati già attivati, a livello di singola struttura operativa, audit clinico – assistenziali per verificare e migliorare la qualità

dell'assistenza e per identificare in particolare quali aree della pratica professionale debbano essere oggetto di miglioramento.

La metodologia utilizzata in questa indagine potrà rappresentare un modello di riferimento per eventuali futuri progetti inerenti le buone pratiche infermieristiche e sanitarie in generale.

#### BIBLIOGRAFIA

- Agenzia Sanitaria e Sociale Regione Emilia Romagna. Dossier 203-2011 Buone pratiche infermieristiche per il controllo delle infezioni nelle Unità di terapia intensiva. 2011
- ANIPIO. Documento di indirizzo per la prevenzione delle IVUAC. Rev. 2008
- CDC-HICPAC. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009
- Centers for Disease Control and prevention. Linee Guida per la prevenzione delle infezioni associate a dispositivi intravascolari. 2011
- Loveday HP et al. EPIC 3: National Evidence-Based Guidelines for Preventing Healthcare-Associated Infection in NHS Hospital in England. *Journal of Hospital Infection*: 86S1 (2014) S1-S70
- Fernandez-Hidalgo N, Almirante B. Antibiotic-lock-therapy: a clinical viewpoint. *Expert Rev Anti Infect. Ther.* Early online, 1-13. 2014
- Forni C, Loro L, Tremosini M, et al. Efficacia della medicazione sterile trasparente rispetto a quella standard per il fissaggio del catetere venoso periferico (CVP) sull'incidenza delle flebiti. Trial randomizzato e controllato. *Assist InfermRic* 2012; 31:63-9
- Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK, Kuntz G, Pegues DA. The Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections 2009. *Infect Control HospEpidemiol.* 2010; 31: 319-26
- Lazzari G. Raccomandazioni per la prevenzione delle infezioni delle vie urinarie associate a cateterismo vescicale. Revisione e sintesi di Linee Guida. *L'Infermiere*, 2010; 47; 5-6:26-8
- Lynn P. Manuale di tecniche e procedure infermieristiche di Taylor. Un approccio al processo del nursing. III Edizione italiana. Casa Ed. Piccin 2016
- Lo E, Nicolle LE, Coffin SE, et al. Strategies to prevent Catheter-Associated Urinary Tract Infections in Acute Care Hospital: 2014 Update. SHEA/IDSA Practice Recommendation. *Infection control and hospital epidemiology*, May 2014, vol 35, n.5
- Saiani L, Brugnolli A. Trattato di cure Infermieristiche. II Edizione. Milano: Sorbona Ed. 2014
- The JoannaBriggsInstitute. La gestione dei dispositivi intravascolari periferici. *Best Practice* Vol 12(5) 2008; 1-4
- The Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. 2014 update

## PROFILASSI DELL'ENDOCARDITE BATTERICA

Angela Beatrice Scardovi

UOC Cardiologia, Ospedale S. Spirito, Roma

La prevenzione dell' endocardite batterica ( EB ) rappresenta un problema molto dibattuto .La malattia ha un importante impatto sullo stato di salute e sulla prognosi del paziente ma non si è ancora raggiunto un completo accordo sull' opportunità , in molte condizioni , di operare una profilassi.

L'EB comporta una mortalità ospedaliera del 15-20 % ad un anno , che puo' arrivare fino al 40 % , con complicazioni non fatali gravi come ictus nel 15 % dei casi , scompenso cardiaco nel 30 % ,eventi tromboembolici in oltre il 20 % e necessità di ricorrere a chirurgia valvolare nel 50 % .

In uno studio di popolazione , che si proponeva di analizzare l'andamento della malattia nel periodo di tempo dal 1970 - 2000 ( Fig 1 ), pubblicato su JAMA nel 2005 , si evidenziava che in 107 casi comparsi in 30 anni in 5 coorti di pazienti si aveva un'incidenza di endocardite di 5-7 pazienti / anno, il 21 %interessava levalvole protesiche, nel 33 % dei casi il germe dominante era lo stafilococco, la chirurgia valvolare era necessaria nel 20 % dei casi e la mortalità a 6 mesi era del 30 % . In un piu' recente studio statunitense del 2015 , in un gruppo di 202 soggetti con endocardite del cuore sinistro era lo stafilococco aureo , che comportava una prognosi decisamente peggiore ad un anno , il germe più frequentemente interessato.

### Andamento della profilassi dal 1955 al 2009

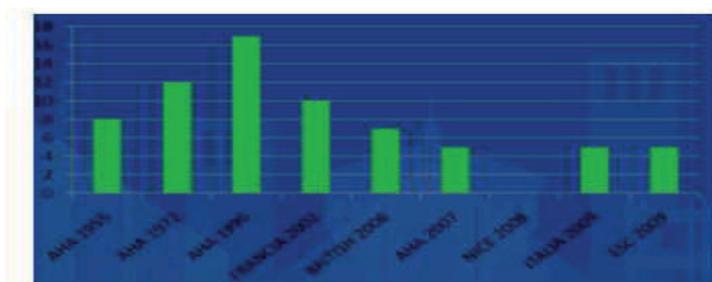


Figura 1

L'endocardite recentemente ha iniziato ad interessare anche le protesi valvolari percutanee ; in un registro TAVI multicentrico ,che raccoglieva 7944 soggetti , l'endocardite infettiva si e' verificata nello 0,67 % dei casi , con lo 0,5 % entro un anno dalla procedura; tra i principali predittori era l'intubazione orotracheale; l'organismo predominante era lo stafilococco ( 46 % dei casi ) seguito dall'enterococco ( 21 % ) ; le complicanze si presentavano nell'87% dei casi colpiti, il tasso di reintervento era dell'11%, la mortalita' intra ospedaliera del 47 % e ad un anno del 66%. Questo andamento era facilitato dal terreno particolarmente fragile caratteristico della popolazione selezionata per TAVI.

Secondo quanto si osserva consultando le Linee Guida,l'andamento della profilassi è stato alternante nei lustri, per cui si è arrivati probabilmente ad un eccesso di indicazioni nel 1996, con una riduzione successiva delle indicazioni, fino ad una brusca frenata alla profilassi antibatterica nel 2008, con delle conseguenze di cui parleremo, e poi un ripensamento con le Linee Guida del 2009, fino alle ultime del 2015.

In questa cornice si dibatte la questione della profilassi antibiotica per prevenire l'endocardite. Il concetto della prevenzione è maturato nei modelli sperimentali animali; diverse procedure causano batteriemie di alto livello , ma non ci sono dati basati sull'evidenza che dimostrino chiaramente che la profilassi antibiotica sia efficace nell'uomo anche se c'è stato un significativo aumento dell'incidenza della malattia dopo la sua restrizione.

Non è possibile, o almeno è molto improbabile , che si riescano a realizzare degli studi prospettici randomizzati, controllati contro placebo, in merito alla profilassi antibiotica .Molto probabilmente bisognerà in futuro disegnare dei trial randomizzati indirizzati a sottogruppi di pazienti ad alto rischio e a procedure che provocano alti livelli di batteriemia. Sono queste infatti le popolazioni sulle quali attualmente ci si orienta per mettere in atto la profilassi.

Altre questioni senza risposta sono i meccanismi e gli organismi responsabili dell'aumento dell'incidenza dell'endocardite dopo aver ristretto l'indicazione a profilassi, quale sia il grado di batteriemia causato dalle differenti procedure, quale sia il rischio di sviluppare endocardite infettiva in caso di batteriemie e se la profilassi antibiotica sia efficace nel prevenire l'endocardite nell'uomo, quando e in quali soggetti e con quale regime antibiotico. Quindi i punti di incertezza sono molti.

Nel marzo 2008 le Linee Guida UK NICE interrompono sostanzialmente in maniera "draconiana" la profilassi dell'endocardite infettiva. La pubblicazione ha comportato una drastica riduzione nella prescrizione della profilassi antibiotica.

Non e' chiaro se per caso o come conseguenza di questo comportamento , si è assistito dal 2008 ad un aumento della tendenza allo sviluppo dell'endocardite batterica e questo trend si è verificato analogamente negli Stati Uniti dopo il 2007. L'aumento dell'endocardite potrebbe rispecchiare la riduzione delle difese messe in atto.

L'incremento dell'incidenza dell'EB probabilmente è da considerare multifattoriale, dovuto alle difficoltà diagnostiche, all'invecchiamento della popolazione,

all'aumento del numero di procedure che predispongono al rischio di EB. L'impennata dei casi dovuti allo streptococco è comunque sconcertante e

**DIAGNOSI PRECOCE: ALTO INDICE DI SOSPETTO E BASSA SOGLIA PER TEST DIAGNOSTICI IN SOGGETTI A RISCHIO**

**FEBBRE/FORME INFIAMMATORIE +/- SOFFIO**

- Cardiopatia predisponente
- Anziani (> 65 anni)
- Tossicodipendenti attivi ev
- Devices intracardiaci
- Emodialisi
- Cure mediche ospedaliere
- Cure mediche fuori ospedale nei 90 giorni precedenti
- Immunodepressione
- Diabetici
- Sepsi da microrganismi compatibili con EI\*

## Diagnostic algorithm for IE ESC 2015 modified criteria

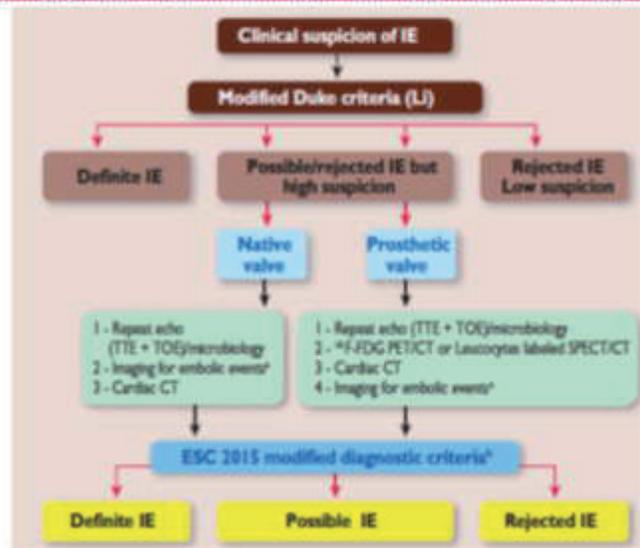


Figura 2

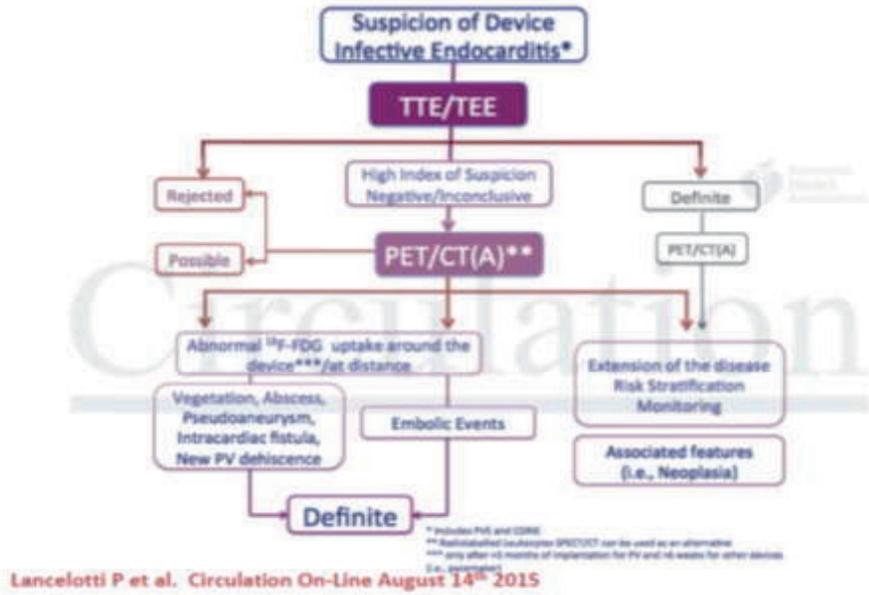


Figura 3

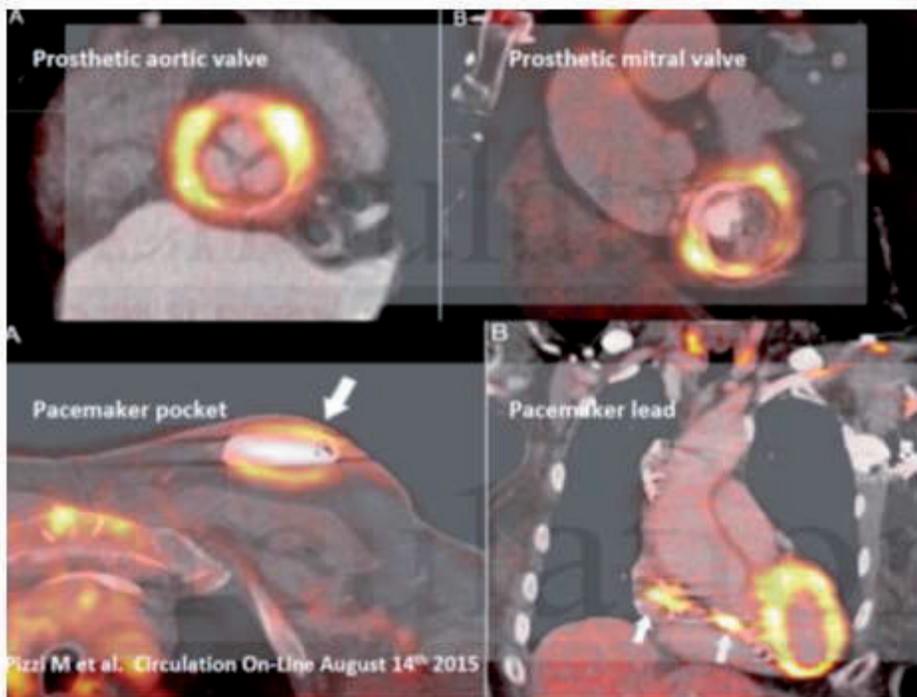


Figura 4

potrebbe essere una reale conseguenza del cambiamento delle Linee Guida. Si tratta comunque di ipotesi poiché il problema fondamentale rimane la mancanza di un trial clinico randomizzato che stabilisca la reale efficacia della profilassi antibiotica.

Un altro problema cardine è quello della diagnosi di EB ( Fig 2 ). Il sospetto è giustificato in presenza di una cardiopatia predisponente, nei soggetti di età più avanzata, nei tossicodipendenti, nei portatori di *device* intracardiaci, in emodialisi, ospedalizzati che hanno fatto nei 90 giorni precedenti cure mediche fuori dall'Ospedale, immunodepressi, diabetici e che abbiano sepsi da microrganismi compatibili.

La diagnosi si fa ricercando i segni dell'infezione, quelli dell'eventuale embolismo e la presenza di difetti cardiaci. La tecnica fondamentale per diagnosticare o escludere l' EB è l' eco-transtoracico e trans-esofageo( Fig 3 ). In caso di alto indice di sospetto può essere di ausilio la PET- CT che può mostrarci dei quadri molto evidenti ( Fig 4 ), dove la zona gialla sta ad indicare il tessuto colpito dall'endocardite. Si è sentita la necessità, proprio per la complessità della situazione sia dal punto di vista della profilassi che dal punto di vista della diagnosi e della terapia, di costituire in alcune strutture un " *endocarditis team* " proprio perché l'endocardite non è monodisciplinare, ma può presentarsi sotto diversi aspetti, neurologici, chirurgici, microbiologici, reumatologici e altro.

In considerazione del fatto che una prognosi peggiore è appannaggio dei pazienti a maggior rischio che rappresentano sostanzialmente un piccolo numero e dell'andamento epidemiologico degli ultimi lustri, il Comitato per le Linee Guida della Società Europea di Cardiologia nel 2015 ha deciso di mantenere il principio della profilassi antibiotica soltanto nei pazienti ad alto rischio. Questi sono i portatori di valvole protesiche, comprese quelle impiantate per via percutanea, o i portatori di ogni tipo di materiale protesico per la riparazione delle valvole cardiache; i pazienti con un precedente episodio di endocardite; i pazienti con cardiopatia congenita cianogena o qualsiasi tipo di cardiopatia congenita riparata con materiale protesico sia chirurgico che percutaneo fino a 6 mesi dopo la procedura o durante tutta la vita se c'è uno shunt residuo o un rigurgito valvolare. La profilassi antibiotica invece non è raccomandata nelle altre forme di malattia valvolare o congenita ( per esempio DIA ).

Estremamente importanti nell'ambito della prevenzione della malattia sono alcuni provvedimenti non specifici da seguire nei pazienti ad alto rischio. L'igiene dentale deve essere molto accurata, il follow - up dentario deve essere effettuato regolarmente, la disinfezione delle ferite deve essere impeccabile, tutti i focolai infettivi devono essere eradicati, nessuna automedicazione con antibiotici deve essere effettuata arbitrariamente dal paziente. *Piercing* e tatuaggi devono essere fortemente sconsigliati, l'uso di cateteri per infusione deve essere limitatocosi come tutte le altre fonti d'infezione.

Le ultime Linee Guida sull'Endocardite Infettiva della Società Europea del 2015 mantengono il principio della profilassi antibiotica quando ci si accinge a fare procedure a rischio di endocardite infettiva nei pazienti con condizioni cardiache predisponenti.

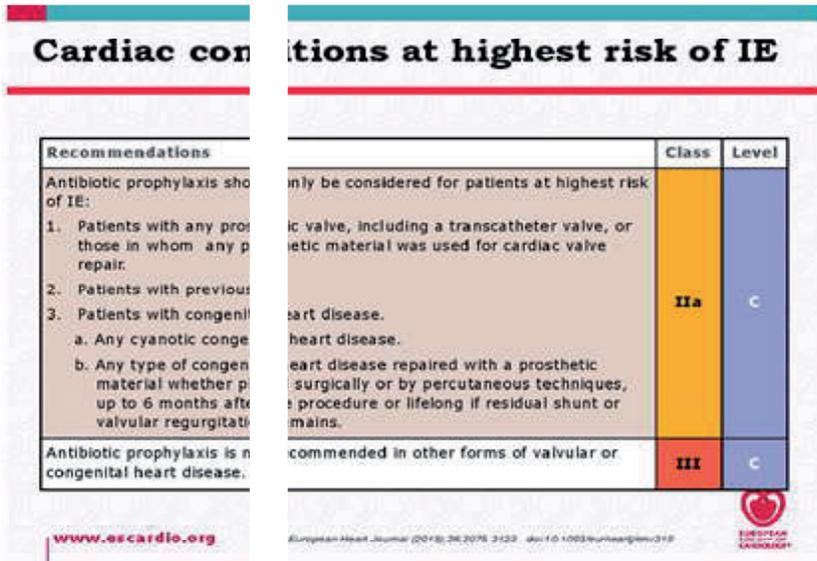


Figura 5

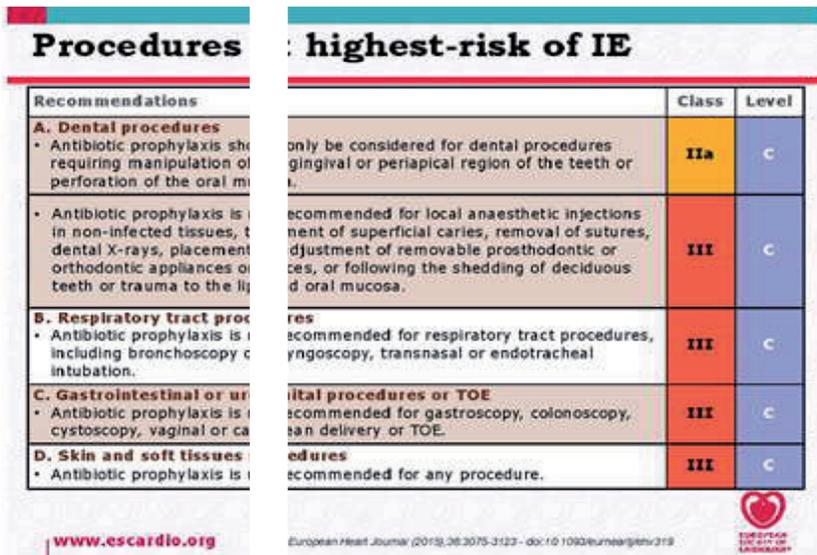


Figura 6

## Prophylaxis for dental procedures at risk

Situation	Antibiotic	Single-dose 30–60 minutes before procedure	
		Adults	Children
No allergy to penicillin or ampicillin	Amoxicillin or Ampicillin*	2 g orally or i.v.	50 mg/kg orally or i.v.
Allergy to penicillin or ampicillin	Clindamycin	600 mg orally or i.v.	20 mg/kg orally or i.v.

\*Alternatively, cephalexin 2 g i.v. for adults or 50 mg/kg i.v. for children, cefazolin or ceftriaxone 1 g i.v. for adults or 50 mg/kg i.v. for children.

\*Cephalosporins should not be used in patients with anaphylaxis, angio-oedema, or urticaria after intake of penicillin or ampicillin due to cross-sensitivity\*.

[www.escardio.org](http://www.escardio.org)

European Heart Journal (2015), 36, 3075–3123 – doi:10.1093/eurheartj/ehv315



**Figura 7**

Le Linee Guida 2015 tengono poi a sottolineare che, allo stato attuale, non è ben nota una riduzione dell'uso di antibiotici sia seriamente correlata con un cambiamento di incidenza dell'endocardite infettiva.

Le procedure odontoiatriche a maggior rischio di endocardite (Fig 5, Fig 6) sono quelle dentarie che richiedono la manipolazione della gengiva o della regione dell'apice dei denti o la perforazione della mucosa orale. La profilassi antibiotica non è invece raccomandata per iniezioni in anestesia locale in tessuti non infetti, nel trattamento di carie superficiali, nella rimozione di suture, nell'esecuzione di radiografie dentarie, nel posizionamento o rimozione di materiale protesico ortodontico o a seguito di trauma dentario.

Per quanto riguarda le procedure respiratorie, la profilassi antibiotica non è raccomandata nella broncoscopia e laringoscopia e nell'intubazione orotracheale. Analogamente, non è raccomandata nelle procedure gastrointestinali o urogenitali e in nessun caso per le procedure percutanee.

Per le procedure dentarie a rischio, in caso di assenza di allergia all'ampicillina o alla penicillina l'antibiotico è l'amoxicillina o l'ampicillina 2 g oralmente o in vena e in singola dose 30-60 minuti prima della procedura, con dosaggio ridotto nei bambini ridotta. In presenza di allergia va somministrata la clindamicina 600 mg orale o in vena (Fig 7). Prima di interventi cardiaci o vascolari elettivi (Fig 8) è raccomandato lo screening nasale dello stafilococco; la profilassi antibiotica prima d'impiantare un pace-maker, un defibrillatore o valvole cardiache, dovrebbe essere limitata a possibili sorgenti di sepsi entro due settimane prima, mentre il trattamento sistematico senza screening dello stafilococco non è raccomandato.

Le caratteristiche del Centro di riferimento per l'EB deve essere l'accesso facilitato a procedure diagnostiche, incluso il l'eco trans-esofageo, unadisponibilita' immediata della chirurgia cardiaca con la presenza sul posto di diversi specialisti .

### Considerazioni conclusive

- Batteriemie di bassa intensita' ma ripetute si verificano frequentemente durante attivita' quotidiane routinarie ( lavarsi i denti, usare il filo interdentale, masticare, ecc ) specie in soggetti con scadente igiene dentale e rappresenterebbero un fattore di rischio maggiore per endocardite rispetto a batteriemie sporadiche di grado elevato dopo procedure odontoiatriche.
- Mancano solidi dati scientifici sull'efficacia della profilassi antibiotica dell'endocardite batterica per cui, allo stato attuale, e' raccomandata solo nei soggetti ad alto rischio sottoposti a procedure odontoiatriche particolarmente invasive.
- Un uso estensivo di antibiotici in via preventiva porta con se' il rischio di anafilassi e di favorire lo sviluppo di ceppi di germi resistenti.
- Una buona igiene orale e controlli odontoiatrici regolari sono piu' efficaci della profilassi antibiotica nella prevenzione dell'endocardite batterica.
- Una rigorosa asepsi e' obbligatoria durante la manipolazione di cateteri o durante procedure invasive per ridurre il rischio di endocardite iatrogena.
- Nonostante la profilassi debba essere limitata ai soggetti ad alto rischio le misure preventive devono essere estese a tutti i pazienti in particolare se cardiopatici.

### BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Tleyjeh, IM, Steckelberg, JM; . Murad, HS et al Temporal Trends in Infective Endocarditis A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota JAMA 2005, 293 : 3022-3028
- 2) Lauridsen,TK , Park L Tong SYC Echocardiographic Findings Predict In-Hospital and One-Year Mortality in Left-Sided Native Valve *Staphylococcus aureus* Endocarditis: An Analysis from The Collaboration on Endocarditis-Prospective Echo Cohort Study Circulation: Cardiovascula Imaging. 2015;8:e003397 Originally published July 10, 2015
- 3) Amat-Santos IJ , Messika-Zeitoun D, Eltchaninoff H, et al Infective Endocarditis After Transcatheter Aortic Valve Implantation Results From a Large Multicenter Registry Circulation 2015;131:1566-1574
- 4) R Richey, D Wray, T Stokes et al Against Infective Endocarditis Antimicrobial Prophylaxis Against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures NICE Clinical Guidelines, No. 64- BMJ: British Medical Journal, 2008

- 5) Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, B et al 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European Heart Journal* (2015) 36, 3075–3123

## ECO E INFEZIONI IN CARDIOLOGIA

**P Caso, M Cavallaro, G.Palmiero, VM Caso,AR Martiniello, I Caso,  
L Ascione, S Severino**

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

Le Cardiopatie infettive comprendono tutte quelle patologie derivanti dall' invasione e colonizzazione diretta dei tessuti miocardico o pericardico da parte di agenti infettivi di natura virale, batterica o fungina. In epoca moderna nonostante la loro incidenza si sia ridotta in epoca post-antibiotica, tali patologie spesso vengono incontrate nella pratica clinica e rappresentano una sfida diagnostica e terapeutica per il cardiologo clinico, in particolare queste cardiopatie sono rappresentate dall' endocardite batterica, la pericardite acuta virale e anche se riconosce una patogenesi autoimmune può essere associata a questa categoria di malattie cardiache la valvulopatia reumatica, data la diretta associazione con l' infezione streptococcica.

### **Endocardite infettiva.**

L' ecocardiografia ha un ruolo chiave nella valutazione dell' endocardite infettiva sia dal punto di vista della definizione della diagnosi<sup>1</sup> sia per la stratificazione prognostica a breve e a lungo termine e per il follow-up durante terapia antibiotica. Inoltre l' ecocardiografia è utile nella diagnosi e nel management delle complicanze dell' endocardite infettiva, aiutando il clinico nel processo decisionale, in particolare riguardo l' opzione cardiocirurgica. Il valore dell' esame ecocardiografico nella gestione dell' endocardite infettiva è stato sottolineato nelle linee guida emanate della Società Europea di Cardiologia (ESC) e dalla Associazione Europea di Imaging Cardiovascolare (EACVI)<sup>2,3</sup>. In tali documenti vengono definite le lesioni anatomico-patologiche caratteristiche dell' EI e il loro corrispondente aspetto ecocardiografico<sup>2,3</sup>(Vedi Tabella I). In particolare i criteri ecocardiografici più importanti per la diagnosi di EI sono rappresentati dalle vegetazioni e dall' ascesso perivalvolare<sup>4</sup>. Le vegetazioni anatomicamente sono caratterizzate da una massa infetta, adesa a una struttura cardiaca o a materiale protesico intracardiaco (Valvole protesiche, cateteri di pace-maker o defibrillatori, patch di chiusura chirurgici). Solitamente le vegetazioni sono sporgono dal versante atriale delle valvole atrio ventricolari o dal versante ventricolare delle valvole semilunari. Quando sono di grandi dimensioni e hanno una spiccata mobilità tali formazioni possono embolizzare nel circolo sistemico. Ad esame ecocardiografico le vegetazioni si presentano come masserelle più o meno mobili adese a strutture valvolari con movimento indipendente da quello della valvola a cui sono ancorate. La sensibilità riportata per la diagnosi di vegetazione è del 70% per l' ecocardiogramma transtoracico (ETT) e dell' 96% per l' ecocardiogramma transesofageo (ETE), inoltre sia l' ETE che l' ETT sono utili nella valutazione delle dimensioni delle dimensioni e della mobilità delle lesioni vegetanti e della loro evoluzione in corso di antibiotico-terapia. Va ricordato che nel caso di sospetta

**Tabella I**

	ANATOMIA	ECOCARDIOGRAFIA
Vegetazione	Massa infetta adesa ad una struttura endocardica o a materiale proteico intracardiaco.	Massa intracardiaca oscillante o non oscillante adesa ad una valvola, ad altre strutture endocardiche o a materiale intraprotetico cardiaco.
Ascesso	Cavità perivalvolare con necrosi e materiale purulento non comunicante con il lume cardiovascolare.	Area perivalvolare ispessita e disomogenea con aspetto ecodenso.
Pseudoaneurisma	Cavità perivalvolare comunicante con il lume cardiovascolare.	Spazio pulsatile, eco-privo perivalvolare con presenza di flusso identificata con il Color Doppler.
Perforazione	Interruzione della continuità del tessuto endocardico.	Interruzione della continuità del tessuto endocardico attraversata dal flusso Color Doppler
Fistola	Comunicazione tra due cavità contigue attraverso una perforazione.	Passaggio di flusso al Color Doppler attraverso una perforazione tra due cavità contigue.
Aneurisma valvolare	Espansione saccolare di tessuto valvolare.	Espansione saccolare di tessuto valvolare.
Deiscenza di protesi	Deiscenza di una protesi.	Rigurgito paravalvolare con o senza movimento oscillante della protesi.

endocardite su protesi valvolare la sensibilità dell' ETT è ancora inferiore rispetto a quella dell' ETE, essendo rispettivamente 50% Vs 92%. Gli ascessi rappresentano il secondo reperto più caratteristico suggestivo di EI, questi sono più frequenti nei casi di endocardite su valvola aortica o su valvola protesica e possono evolvere in pseudoaneurismi o fistolizzazioni.

Dal punto di vista anatomico-patologico sono definiti come cavità perivalvolari occupate da materiale purulento e necrotico senza comunicazione di flusso con il lume delle cavità cardiache<sup>2</sup>, quando si sviluppa tale comunicazione l' ascesso da origine allo pseudoaneurisma, caratterizzato da flusso in entrata ed in uscita dalla cavità cardiaca alla formazione pseudoaneurismatica, oppure ad una fistolizzazione con comunicazione fra due cavità cardiache contigue<sup>5</sup>. Dal punto di vista ecocardiografico l' ascesso è rappresentato da una zona perivalvolare di aspetto ipoecogeno senza evidenza di flusso al Color-Doppler<sup>3</sup>. La sensibilità dell' ETT per la diagnosi di ascesso perivalvolare è sensibilmente inferiore rispetto all' ETE (50% Vs. 90%), la superiorità dell' ETE è evidente anche per la diagnosi di altre complicanze quali lo pseudoaneurisma e la fistola perivalvolare. Per tale motivo un esame ETE andrebbe sempre effettuato nel caso di endocardite su valvola aortica o quando venga sospettata la presenza una di tali complicanze.

Lo pseudoaneurisma complicante l' ascesso perivalvolare è caratterizzato da uno spazio eco-privo con movimento pulsatile e flusso va e viene all' interno, la fistolizzazione è individuata all' esame Color-Doppler come presenza di passaggio di flusso fra due cavità contigue (solitamente queste lesioni perivalvolari sono più frequentemente a carico della fibrosa mitro-aortica)<sup>6</sup>. Altri reperti ecocardiografici con minore sensibilità e specificità per la diagnosi di endocardite infettiva

comprendono la nuova deiscenza di una protesi valvolare, la distruzione del tessuto valvolare, il prollasso o l' aneurisma del tessuto valvolare. In particolare la deiscenza di nuovo riscontro di una valvola protesica rappresenta un criterio maggiore per la diagnosi di endocardite secondo i criteri di Duke<sup>4</sup> e può essere l'unico segno ecocardiografico di endocardite in pazienti con protesi valvolare, l' ecocardiografia transesofagea ha una migliore sensibilità per tale diagnosi rispetto all' ecocardiogramma transtoracico, specialmente nel caso di una protesi valvolare in posizione mitralica. La perforazione del tessuto valvolare mitralico è una complicanza relativamente frequente nell' endocardite su valvola aortica e viene più facilmente identificata all' ETE e può essere sia un reperto isolato o come complicanza di un aneurisma del tessuto valvolare mitralico<sup>7</sup>. Le linee guida dell' ESC e dell' EACVI definiscono le rispettive indicazioni dell' ecocardiogramma transtoracico e transesofageo per la diagnosi di endocardite infettiva<sup>2,3</sup>.

L' ETT è utilizzato come tecnica di screening, in quanto non invasivo ed in grado di fornire informazioni utili sia sulla presenza che sulla severità delle lesioni valvolari ed è sufficiente per escludere la diagnosi di endocardite quando le immagini sono di buona qualità in assenza di disfunzione valvolare e con un sospetto clinico debole. L' ETE è utilizzato come metodica di secondo livello grazie alla migliore qualità delle immagini e alla maggiore sensibilità diagnostica rispetto all' ETT, in particolare viene raccomandato nei casi in cui l' esame transtoracico non risulti diagnostico in presenza di forte sospetto clinico di endocardite infettiva.

Nel caso in cui anche l' esame transesofageo risulti negativo se il sospetto clinico resta elevato, questo può essere ripetuto una seconda volta. L' ecocardiografia transesofagea tridimensionale è sempre più spesso utilizzata nella diagnosi di endocardite infettiva ed è utile soprattutto per la valutazione di ascessi valvolari, pseudoaneurismi o perforazione del lembo anteriore mitralico. Secondo uno studio recente l' ETE 3D è risultato una tecnica fattibile per l' analisi della morfologia delle vegetazioni e della loro dimensione in grado di superare le limitazioni della tecnica transesofagea bidimensionale standard consentendo una migliore predittività del rischio embolico<sup>8</sup>. Altre metodiche di imaging sono da considerarsi complementari all' ecocardiografia per la valutazione dei pazienti con EI<sup>9</sup>, in particolare fra queste va menzionata la PET/TC con 18-fluorodesossiglucosio, specialmente nel caso delle endocarditi su protesi valvolare<sup>10</sup>. L' ecocardiografia gioca un ruolo chiave nella valutazione del rischio embolico nei pazienti affetti da EI<sup>11-14</sup>. Molti fattori sono stati correlati al rischio embolico aumentato, in particolare le dimensioni delle vegetazioni, la mobilità e la localizzazione sui lembi valvolari mitralici, la variazione nella dimensione delle vegetazioni in corso di terapia antibiotica, l' agente eziologico, precedenti eventi embolici e l' interessamento multivalvolare. Fra questi le dimensioni e la mobilità delle vegetazioni rappresentano i più importanti fattori di rischio per l' insorgenza di un nuovo evento embolico<sup>2</sup>. Una dimensione superiore ai 10 mm denota un maggior rischio di embolia e tale rischio diventa molto elevato quando le dimensioni superano i 15 mm e sono molto mobili, soprattutto nelle endocarditi stafilococciche coinvolgenti la valvola mitrale<sup>2</sup>. Uno studio ha dimostrato che il rischio embolico è estremamente elevato quando le dimensioni delle vegetazioni sono superiori a 30

mm<sup>15</sup>. Inoltre il rischio di embolia è particolarmente alto dopo l'inizio della terapia antibiotica e inizia a diminuire dopo 2 settimane<sup>13</sup>. L'ecocardiografia è di grande importanza nella decisione della strategia terapeutica ottimale per i pazienti affetti da EI, in particolare nella decisione riguardo l'eventuale trattamento chirurgico e il timing ottimale per la chirurgia<sup>16</sup>.

Secondo le più recenti linee guida ESC del 2015 sul trattamento dell'EI le indicazioni chirurgiche si suddividono in indicazioni di carattere emodinamico legate allo scompenso cardiaco, per scarso controllo dell'infezione e per prevenzione dei fenomeni embolici<sup>2</sup>. In presenza di segni e sintomi di scompenso cardiaco l'ecocardiografia è utile per identificare la presenza di una eventuale insufficienza valvolare severa acuta o lesioni valvolari ostruttive, inoltre l'ecocardiografia permette di valutare l'impatto emodinamico delle lesioni valvolari calcolando la gittata cardiaca, la pressione sistolica nel circolo polmonare e la funzione contrattile ventricolare destra e sinistra. In particolare un segno di insufficienza aortica acuta di grado severo che può essere ricercato è la chiusura precoce diastolica dei lembi valvolari mitralici. Le indicazioni chirurgiche legate allo scarso controllo dell'infezione comprendono la persistenza della febbre in corso di terapia antibiotica e segni locali riscontrabili mediante esame ecocardiografico quali ad esempio la presenza di un ascesso, pseudoaneurisma, fistola o aneurisma/perforazione del tessuto valvolare mitralico. Come già riportato il trattamento chirurgico è raccomandato ai fini della prevenzione dei fenomeni embolici quando la dimensione delle vegetazioni è superiore ai 10 mm in presenza di embolia o quando la dimensione è superiore ai 15 mm anche in assenza di eventi embolici già occorsi. Un lavoro pubblicato di recente ha dimostrato che una strategia chirurgica precoce nei pazienti con vegetazioni di ampie dimensioni riduce in maniera significativa il rischio di morte o di eventi embolici rispetto alla terapia convenzionale<sup>17</sup>. In conclusione l'ecocardiografia gioca un ruolo chiave nell'EI sia per quanto riguarda la diagnosi, la gestione delle complicanze, il follow-up della terapia antibiotica e la valutazione prognostica. In particolare l'ecocardiografia è utile per la valutazione iniziale del rischio embolico.

L'esame transesofageo riveste una importanza fondamentale per la diagnosi e per l'indicazione alla terapia chirurgica. L'ecocardiografia tridimensionale riveste una sempre maggiore importanza nella valutazione dei pazienti affetti da EI. Altre metodiche di imaging sono state introdotte nelle linee guida con un ruolo complementare a quello dell'ecocardiografia, che riveste tuttora soprattutto nella metodica transesofagea l'esame diagnostico di imaging fondamentale per la diagnosi di endocardite infettiva.

### **Pericardite infettiva.**

Le patologie del pericardio hanno rappresentato uno dei primi campi di applicazione dell'ecocardiografia. In particolare la pericardite infettiva, di origine virale rappresenta una cardiopatia infettiva che frequentemente viene incontrata nella pratica clinica quotidiana, spesso l'agente eziologico non viene identificato per cui una grande quota di casi di pericardite acuta classificati come idiopatici sono verosimilmente causati da infezione virale. Il principale segno ecocardiografico riscontrabile nella pericardite acuta è rappresentato dalla

comparsa di un versamento pericardico e rappresenta uno dei quattro criteri per la diagnosi di pericardite acuta riportati dalle linee guida della Società Europea di Cardiologia<sup>18</sup> assieme alla sintomatologia dolorosa tipica, modifiche elettrocardiografiche e lo sfregamento pericardico presente all' auscultazione.

Sono necessari secondo le linee guida due criteri positivi su quattro per effettuare la diagnosi di pericardite acuta. Il versamento pericardico si dispone solitamente in maniera circonferenziale attorno al cuore ed è presente durante tutta la durata del ciclo cardiaco. Tale riscontro va posto in diagnosi differenziale con il versamento pleurico, il versamento pericardico tende a interpersi fra l' aorta toracica discendente, che si trova posteriormente all' atrio sinistro e le cavità cardiache, a differenza del versamento pleurico, che si dispone posteriormente all' aorta toracica discendente, che resta a contatto con la parete posteriore dell' atrio sinistro. Una ulteriore diagnosi differenziale è fra versamento pericardico e grasso epicardico, quest' ultimo è presente principalmente anteriormente alle sezioni destre ed ha consistenza finemente iperecogena rispetto allo spazio anecogeno rappresentato dal versamento pericardico, ed è particolarmente rappresentato nel caso di soggetti obesi.

L' ecocardiografia permette una stima semiquantitativa dell' entità del versamento pericardico, un diametro inferiore a 0,5 cm è considerato di lieve entità (< 100 ml), fino a 1 cm di diametro il versamento è considerato moderato (100-500 ml), e quando superiore a 1 cm il versamento è considerato di entità severa (> 500 ml). Secondo le ultime linee guida dell' ESC un diametro massimo superiore ai 2 cm rappresenta una indicazione ad eseguire pericardiocentesi. Il tamponamento cardiaco rappresenta la complicanza principale della pericardite acuta e l' ecocardiografia è la metodica principale a disposizione del clinico per la diagnosi di tale complicanza. Il tamponamento cardiaco si verifica quando la pressione intrapericardica supera la pressione all' interno delle cavità ventricolari, conducendo a una riduzione del riempimento (precarico) con conseguente riduzione della gittata cardiaca, che si manifesta clinicamente con ipotensione e tachicardia.

Tale condizione si verifica più facilmente quando l' accumulo di liquido si verifica in tempi rapidi mentre è più raro per i versamenti pericardici cronici, che possono pertanto raggiungere volumi più ampi senza manifestazioni di tamponamento. Segno ecocardiografico caratteristico è rappresentato dallo sbandamento del setto interventricolare in diastole durante l' inspirazione verso la cavità ventricolare sinistra, in tale circostanza l' aumento del riempimento delle cavità destro avviene a spese di un ridotto riempimento delle cavità sinistre, ciò è facilmente dimostrabile utilizzando la tecnica M-mode e mediante Doppler pulsato con una riduzione della velocità di flusso transmitralico in inspirazione ed un aumento durante la fase di espirazione, in particolare una riduzione della velocità di flusso transmitralico dell' onda E superiore al 25% è considerata significativa; per identificare più facilmente tale variazione è consigliabile ridurre la velocità di scorrimento a circa 25 mm/sec. Inoltre tale movimento paradossale in inspirazione del setto interventricolare (spetal bounce) è osservabile all' esame bidimensionale. Stabilita la diagnosi di tamponamento l' ecocardiografia è necessaria per guidare la procedura di

pericardiocentesi, che rappresenta l' unica terapia indicata in caso di tamponamento cardiaco.

### **La Febbre Reumatica**

La febbre reumatica acuta può essere annoverata fra le cardiopatie infettive in quanto conseguenza dell' infezione batterica da Streptococco beta emolitico del gruppo A. I criteri diagnostici elaborati da Jones nel 1944 e revisionati nel 1992<sup>19</sup> comprendevano la cardite reumatica fra i criteri maggiori, secondo i criteri diagnostici classici la cardite veniva identificata come l' evidenza di un nuovo soffio cardiaco di origine mitralica o aortica. Le successive revisioni dei criteri diagnostici di Jones hanno incluso l' ecocardiografia per la diagnosi di cardite reumatica introducendo il concetto di cardite subclinica, in cui sono presenti manifestazioni ecocardiografiche ascrivibili a cardite reumatica in assenza dei reperti obiettivi classici. In particolare durante sospetta febbre reumatica acuta sono indicativi di cardite subclinica la presenza di segni Doppler quali un rigurgito mitralico che abbia almeno due delle seguenti 4 caratteristiche: 1) jet visibile in almeno 2 sezioni ecocardiografiche, 2) jet di lunghezza  $\geq 2$  cm in almeno una sezione, 3) velocità di picco  $> 3$  m/s, 4) occupante al Doppler continuo l' intera durata della sistole;<sup>20</sup>.

Inoltre diverse alterazioni morfologiche caratteristiche sono state descritte durante la febbre reumatica acuta quali nel caso della valvulopatia mitralica: dilatazione anulare, allungamento cordale, rottura cordale con flail di un lembo e rigurgito severo, atteggiamento prolassante del lembo anteriore, ispessimento nodulare dell' estremità dei lembi; nel caso del coinvolgimento della valvola aortica sono stati descritti durante febbre reumatica acuta: ispessimento irregolare o focale delle cuspidi, difetto di coaptazione, ipomobilità delle cuspidi, prollasso di una cuspidi<sup>20</sup>.

### **Miocarditi**

La miocardite è una “*malattia infiammatoria del miocardio diagnosticata attraverso criteri istologici, immunologici e immunoistochimici*”, secondo la definizione dalla WHO/ISFC<sup>21</sup>.

L'infiammazione è sostenuta dalla risposta immunologica innescata da antigeni esogeni (microrganismi, farmaci, sostanze tossiche) o endogeni. Le infezioni virali sono la causa più comune di miocardite nei paesi industrializzati, in quelli in via di sviluppo le miocarditi sostenute da batteri e parassiti sono comunque di riscontro piuttosto frequente. Altre cause meno comuni sono le malattie autoimmuni, le reazioni d'iperensibilità ai farmaci, gli effetti tossici di alcune sostanze e la cardiomiopatia peripartum<sup>22-26</sup>.

Le miocarditi virali sono sostenute frequentemente dagli *adenovirus*, dagli *enterovirus* e dai *parvovirus*. I virus penetrano nell'organismo attraverso il tratto gastro-intestinale o le vie aeree, replicano all'interno degli organi (fegato, milza e pancreas), raggiungono il cuore attraverso i linfatici o il circolo ematico e penetrano nei miocardiociti o nelle cellule endoteliali attraverso recettori di membrana. Qui vanno incontro a replicazione causando persistenza o lisi a seconda della specie.

La risposta infiammatoria in genere permette l'eradicazione dell'infezione. In altri casi arresta la replicazione ma non consente l'eradicazione e il genoma persiste e favorendo il rimodellamento ventricolare (cardiomiopatia dilatativa, scompenso cardiaco, morte improvvisa). Meno comunemente, la risposta immunologica è esuberante o inappropriata e danneggia in acuto le strutture cardiache coinvolte. Le miocarditi batteriche sono relativamente rare nei paesi industrializzati e generalmente causate dal *Corynebacterium diphtheriae*, da *Mycobacterium tuberculosis* e da *Borrelia burgdoferi* (malattia di Lyme) sono le più comuni. Le miocarditi protozoarie sono frequentemente dovute al *Trypanosoma cruzi* (malattia di Chagas) e sono comuni nelle aree in cui il parassita è endemico, in particolare nelle aree rurali del Sudamerica.

La miocardite può simulare la cardiopatia ischemica o le cardiomiopatie a fenotipo ipertrofico, dilatativo o restrittivo, rendendo difficile la diagnosi differenziale in assenza di un alto livello di sospetto clinico. Pur potendosi presentare a qualunque età, è più frequente in giovane età.

La diagnosi differenziale richiede una valutazione clinica iniziale basata sull'anamnesi e l'esame obiettivo, gli esami di laboratorio, l'esecuzione di un ECG e di un test d'imaging cardiovascolare, generalmente l'ecocardiogramma in prima battuta e quindi una RMN cardiaca se disponibile<sup>27,28</sup>.

All'anamnesi e all'esame obiettivo sono caratteristici: la *febbre* > 38°; l'*anamnesi personale di miocardite sospetta o definita*; il *periodo peri-partum*; l'*anamnesi familiare di cardiomiopatia dilatativa o miocardite*; l'*anamnesi personale o familiare positiva di malattia autoimmune, di malattie allergiche o esposizione a tossici*. Alcune manifestazioni cliniche non cardiovascolari possono suggerire una diagnosi specifica di miocardite: la *manifestazione precoce di BAV e aritmie ventricolari* è tipica delle miocarditi a cellule giganti e della sarcoidosi cardiaca; il riscontro di *adenopatia ilare con ingrossamento linfonodale* all'RX torace è suggestiva di sarcoidosi cardiaca; il *rush macropapulare pruriginoso associato a ipereosinofilia* suggerisce una reazione ipereosinofila a farmaci o tossine.

L'elettrocardiogramma è spesso alterato nella miocardite, tuttavia manca di specificità e sensibilità. L'ECG può evidenziare il *sopraslivellamento ST concavo diffuso senza specularità*, i *blocchi AV in presenza di lieve dilatazione ventricolare sinistra* (sarcoidosi, miocardite a cellule giganti, malattia di Lyme) e le *alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione*.

L'ecocardiogramma ha sia lo scopo di valutare la funzione ventricolare, di definire il fenotipo della cardiomiopatia con la quale si presenta la miocardite e di escludere altre possibili cause, quali le alterazioni del carico e le valvulopatie, nell'ambito della diagnostica differenziale. Nella maggior parte dei casi la miocardite si manifesta con *anomalie della cinetica regionale a FE preservata e con disfunzione diastolica*. Le forme fulminanti si caratterizzano per la presenza di un ventricolo sinistro non dilatato, ispessito e ipocontrattile, date dall'intensa risposta infiammatoria che determina edema intestiziale e ipocontrattilità ventricolare.

La risonanza magnetica cardiaca è una metodica fondamentale nelle miocarditi in quanto consente la caratterizzazione tissutale e può quindi facilitarne la diagnosi.

I *criteri di Lake Louis* consentono la diagnosi non-invasiva di miocardite. L'infiammazione miocardica è data dal riscontro di almeno 2 criteri su 3, mentre se

è presente il terzo criterio vi è evidenza non invasiva di danno miocardico e/o fibrosi:

1. Incremento regionale o globale dell'*intensità del segnale nelle immagini T2-pesate* in presenza di edema miocardico, particolarmente utile nella fase precoce di malattia, quando l'edema è preponderante. Tuttavia la nuova tecnica T2-mapping sembra avere una migliore sensibilità rispetto alle semplici immagini T2-pesate nel riconoscimento e nella quantizzazione dell'edema miocardico.

2. L'*incremento dell'intensità del segnale nel rapporto tra miocardio e muscolo scheletrico all'early gadolinium enhancement (EGE)* nelle immagini T1-pesate con mdc.

3. Almeno una *lesione focale a distribuzione non ischemica* alle immagini T1-pesate *inversion-recovery* e *late gadolinium enhancement (LGE)*. Tale caratterizzazione tissutale consente il riconoscimento dei fenomeni di necrosi miocardica con pattern caratteristico (distribuzione discontinua, multifocale o transmurale prevalentemente subepicardica, soprattutto nella fase acuta di malattia).

La RMN cardiaca è indicata in pazienti emodinamicamente stabili prima di eseguire la biopsia endomiocardica, tuttavia non la sostituisce nella diagnosi definitiva e non deve ritardare la sua esecuzione in pazienti emodinamicamente instabili<sup>27</sup>,

Gli esami di laboratorio possono mettere in evidenza il processo infiammatorio in atto (*elevazione della VES e della PCR*), la presenza di danno miocardico (*elevazione della troponina*) o di aumentate pressioni di riempimento (*elevazione dei livelli di BNP e proBNP-NT*), l'infezione sostenuta da HCV, rickettsie e *Borrelia burgdoferi (test sierologici)*, la presenza di processi autoimmuni diretti contro le strutture cardiache (*riscontro di anticorpi anti-cuore*).

Sulla base della valutazione iniziale appena descritta è possibile stabilire la probabilità di miocardite sulla base di criteri clinici e strumentali<sup>28,29</sup>.

#### *Criteri clinici:*

1. Dolore toracico di tipo pericarditico o pseudo-ischemico;
2. Scompenso cardiaco di nuova insorgenza o con acuta progressione dei sintomi (dispnea e/o fatica con o senza disfunzione ventricolare sinistra e/o destra da meno di tre mesi);
3. Scompenso cardiaco subacuto/cronico o progressione dei sintomi (dispnea e/o fatica con o senza disfunzione ventricolare sinistra e/o destra insorti da più di tre mesi);
4. Sintomi aritmici: palpitazioni, sincope o morte cardiaca abortita;
5. Shock cardiogeno inspiegato.

#### *Criteri strumentali:*

1. Alterazioni elettrocardiografiche quali BAV, blocchi di branca, alterazioni del tratto ST-T, ridotta progressione dell'onda R, bassi voltaggi, battiti prematuri frequenti, tachicardia sopraventricolare;
2. Elevazione dei markers miocardici (aumento dei livelli di troponina);

3. Imaging cardiovascolare positivo (anomalie della cinetica regionale, disfunzione sistolica ventricolare sinistra, disfunzione diastolica, trombosi intracardiaca, versamento pericardico).

4. Caratterizzazione tissutale alla RMN cardiaca (edema alle immagini T2-pesate e/o fibrosi al LGE con pattern specifico).

La miocardite è clinicamente sospetta in soggetti sintomatici in presenza di almeno un criterio clinico ed uno strumentale, in soggetti asintomatici sono necessari almeno due criteri strumentali.

In pazienti in cui vi è il forte sospetto diagnostico di miocardite, delle indagini di II livello possono essere necessarie per meglio definire la diagnosi.

L'angiografia coronarica in elezione è fondamentale per poter escludere la cardiopatia ischemica, soprattutto nella presentazione acuta simil-infartuale e in quella cronica che simula la cardiomiopatia dilatativa.

La biopsia endomiocardica consente la diagnosi di certezza di miocardite e permette al tempo stesso di identificare l'agente eziologico. È indicata già nelle prime fasi in presenza di un forte sospetto clinico ed instabilità emodinamica. Sui campioni prelevati vengano eseguiti gli esami istologici, gli esami immunoistochimici e gli esami virologici con PCR.

Tabella1

## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1. Habib G. Embolic risk in subacute bacterial endocarditis. Role of transesophageal echocardiography. *Curr Cardiol Rep* 2003; 5:129–36.
2. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL; 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015;36(44):3075-128.
3. Habib G, Badano L, Tribouilloy C, et al. Recommendations for the practice of echocardiography in infective endocarditis. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11(2):202–19.
4. Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 1994; 96:200–9.
5. Anguera I, Miro JM, Vilacosta I, et al. Aorto-cavitary fistulous tract formation in infective endocarditis: clinical and echocardiographic features of 76 cases and risk factors for mortality. *Eur Heart J* 2005; 26:288–97.

6. Karalis DG, Bansal RC, Hauck AJ, et al. Transesophageal echocardiographic recognition of subaortic complications in aortic valve endocarditis. Clinical and surgical implications. *Circulation* 1992; 86:353–62.
7. Vilacosta I, San Roman JA, Sarria C, et al. Clinical, anatomic, and echocardiographic characteristics of aneurysms of the mitral valve. *Am J Cardiol* 1999; 84:110–13 A119.
8. Berdejo J, Shibayama K, Harada K, et al. Evaluation of vegetation size and its relationship with embolism in infective endocarditis. A real-time 3-dimensional transesophageal echocardiography study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7:149–54.
9. Bruun NE, Habib G, Thuny F, Sogaard P. Cardiac imaging in infectious endocarditis. *Eur Heart J* 2014 35:624–32.
10. Saby L, Laas O, Habib G, et al. Positron emission tomography/computed tomography for diagnosis of prosthetic valve endocarditis: increased valvular 18F-fluorodeoxyglucose uptake as a novel major criterion. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:2374–82.
11. Thuny F, Di Salvo G, Belliard O, et al. Risk of embolism and death in infective endocarditis: prognostic value of echocardiography: a prospective multicenter study. *Circulation* 2005; 112:69–75.
12. Di Salvo G, Habib G, Pergola V, et al. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:1069–76.
13. Steckelberg JM, Murphy JG, Ballard D, et al. Emboli in infective endocarditis: the prognostic value of echocardiography. *Ann Intern Med* 1991; 114:635–40.
14. Vilacosta I, Graupner C, San Roman JA, et al. Risk of embolization after institution of antibiotic therapy for infective endocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1489–95.
15. García-Cabrera E, Fernández-Hidalgo N, Almirante B, et al. Neurologic complications of infective endocarditis: risk factors, outcome, and impact of cardiac surgery: a multicenter observational study. *Circulation* 2013; 127:2272–84.
16. Habib G, Avierinos JF, Thuny F. Aortic valve endocarditis; is there an optimal surgical timing? *Curr Op Cardiol* 2007; 22:77–83.
17. Kang D-H, Kim Y-J, Kim S-H, et al. Early surgery versus conventional treatment for infective endocarditis. *N Engl J Med* 2012; 366:2466–73.

18. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón-Esquivias G et al; European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2015;36:2921-64.
19. Dajani AS, Ayoub E, Bierman FZ, Bisno AL, Denny FW, Durack DT, Ferrieri P, Freed M, Gerber M, Kaplan EL, Karchmer AW, Markowitz M, Rahimtoola SH, Shulman ST, Stollerman G, Takahashi M, Taranta A, Taubert KA, Wilson W, Durack; Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever: Jones criteria, *JAMA*. 1992; 268:2069–2073.
20. Gewitz MH, Baltimore RS, Tani LY, Sable CA, Shulman ST, Carapetis J, Remenyi B, Taubert KA, Bolger AF, Beeran L, Mayosi BM, Beaton A, Pandian NG, Kaplan EL; American Heart Association Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131:1806-18.
21. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, Olsen E, Thiene G, Goodwin J, Gyrfas I, Martin I, Nordet P. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93:841–842.
22. Sagar S, Liu PP, Cooper LT. Myocarditis. *Lancet* 2012; 379:738–747.
23. Liu PP, Mason JW. Advances in the understanding of myocarditis. *Circulation* 2001; 104:1076–1082.
24. Woodruff JF. Viral myocarditis. A review. *Am J Pathol* 1980; 101:425–484.
25. Malkiel S, Kuan AP, Diamond B. Autoimmunity in heart disease: mechanisms and genetic susceptibility. *Mol Med Today* 1996; 2:336–342.
26. Li Y, Heuser JS, Cunningham LC, Kosanke SD, Cunningham MW. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis. *J Immunol* 2006; 177:8234–8240.
27. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013 Sep;34:2636-48, 2648a-2648d.

28. Caforio AL, Marcolongo R, Basso C, Iliceto S. Clinical presentation and diagnosis of myocarditis. *Heart*. 2015 Aug;101:1332-44.
29. Perazzolo Marra M, Thiene G, Rizzo S. Cardiac magnetic resonance features of biopsy-proven endomyocardial diseases. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014 Mar; 7(3):309-12.

## L'ECOCARDIOGRAFIA NELLA RICERCA DELLE FONTI CARDIACHE EMBOLIGENE.

**Donatella Ferraioli, Iaria Radano, Giuseppe Iuliano, Martina Pucci,  
Rodolfo Citro**

*U.O.C. Cardiologia. A.O.U. "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" Salerno*

L'ictus rappresenta la terza causa di morte e la prima causa di invalidità nei Paesi industrializzati. L'87% dei casi di ictus è di tipo ischemico e di questi il 15-40% presenta una genesi cardioembolica, caratterizzata da un impatto prognostico particolarmente infausto (mortalità a 3 anni pari al 50%).

L'ecocardiografia, sia transtoracica (ETT) che transesofagea (ETE), rappresenta una metodica di primo livello nella ricerca di potenziali fonti emboligene cardiache. Recenti sviluppi tecnologici, come la diffusione dell'ecocardiografia tridimensionale (Eco3D) e l'impiego di mezzi di contrasto, consentono uno studio sempre più accurato di dettagli anatomici e funzionali non altrimenti valutabili. L'eco permette, inoltre, la stratificazione del rischio embolico e di eventuale recidiva, costituendo un prezioso ausilio nella scelta delle strategie di prevenzione primaria e secondaria.

Le principali **fonti cardiache di embolizzazione** sono:

- **Trombi intracardiaci**
- **Vegetazioni endocarditiche**
- **Tumori cardiaci**

### **TROMBI INTRACARDIACI**

Trombi localizzati in atrio e più precisamente in auricola sinistra (AS) rappresentano la causa principale di eventi cardioembolici. L'ETE è la metodica di scelta nello studio anatomico e funzionale dell'auricola. L'AS può essere uni o multilobulata; può presentare quattro differenti morfologie: cactus, manica a vento, cavolfiore e ala di pollo, quest'ultima meno frequentemente associata ad eventi embolici <sup>(2)</sup>. Tra i fattori che favoriscono la formazione di trombi vi è in primis la dilatazione delle cavità: mediante ecocardiografia è possibile valutare e quantificare un eventuale ingrandimento atriale, attraverso la misura dei diametri e del volume (indicizzato per la superficie corporea), e auricolare (un'area > 6 cm<sup>2</sup> si associa ad un maggiore rischio tromboembolico) <sup>(5)</sup>. In aggiunta, il rallentamento dei flussi intracavitari e il rimodellamento atriale, tipici dei pazienti con fibrillazione o flutter atriale e/o affetti da stenosi mitralica, contribuiscono all'incremento del rischio cardioembolico <sup>(1)</sup>. La presenza di ecocontrasto spontaneo, segno di aumentata densità ematica e rallentamento dei flussi, e di ridotte velocità di svuotamento dell'auricola al Doppler pulsato, configurano l'auricola "a rischio" <sup>(3,4)</sup>.

Anche il ventricolo sinistro (VS) può essere sede di formazioni trombotiche, specie in pazienti con scompenso cardiaco e/o pregresso infarto miocardico; fattori predisponenti sono, infatti, la stasi ematica, la ridotta gittata cardiaca, la dilatazione ventricolare, anomalie della cinetica segmentaria e lo sviluppo di aneurismi

ventricolari. L'incidenza di trombosi nelle sindromi coronariche acute varia dal 7 al 46%, con una prevalenza nei casi di infarto della parete anteriore e dell'apice, e una maggiore probabilità di embolizzazione entro le 4-6 settimane dall'evento acuto. L'incidenza raggiunge il 50% dei casi in presenza di aneurisma ventricolare. In pazienti con cardiomiopatia dilatativa gli eventi embolici sono riportati con una frequenza dell' 1.7-18% <sup>(1)</sup>. L'ETT svolge anche in questo caso un ruolo primario, dallo studio morfologico e funzionale del VS all'identificazione di trombi intracavitari <sup>(1,3)</sup>.

Il trombo appare come una massa ecodensa, a margini distinti dal bordo endocardico, visibile sia in sistole che in diastole e in almeno due sezioni (apicale e asse corto parastenale). Esso può essere murale, ovvero adeso linearmente alla parete endocardica, oppure protrudente nella cavità; può essere fisso o mobile, e in tal caso la motilità può riguardare tutta la formazione o parte di essa. Con l'ETT si possono inoltre stimare le dimensioni dei trombi, mediante misure lineari in almeno due piani e calcolo dell'area <sup>(1,3)</sup>. Lo studio ecocardiografico di tali caratteristiche consente di stimare il rischio di embolia sistemica, maggiore nel caso di trombi di grandi dimensioni, ipoaneconegeni, protrudenti e mobili; minore per trombi localizzati a livello di dilatazioni aneurismatiche <sup>(6)</sup>. La sensibilità e la specificità dell'ETE nella diagnosi di trombosi ventricolare sinistra sono di circa il 95% e l'86% rispettivamente <sup>(7)</sup>. Pseudotendini, ipertrabecolatura della parete ventricolare e un'alterata visualizzazione dell'apice possono creare artefatti e rendere dubbia l'identificazione di trombi intraventricolari; in questi casi l'uso di trasduttori a più alta frequenza e l'impiego del contrasto migliorano la qualità delle immagini e l'accuratezza diagnostica <sup>(8,9)</sup>.

## **VEGETAZIONI ENDOCARDITICHE**

Vegetazioni endocarditiche possono essere riscontrate a livello di valvole cardiache, sia native che protesiche, oltre che su elettrocateri.

L'ETT è raccomandata nei seguenti casi:

- valutazione iniziale di sospetta endocardite con emocolture positive o soffio di nuova insorgenza
- rivalutazione di endocardite ad alto rischio di progressione o complicanze o in caso di cambiamento del quadro clinico
- valutazione delle conseguenze emodinamiche (rigurgito valvolare, fistole, dilatazione cavitaria)
- rivalutazione al termine della terapia antibiotica <sup>(1)</sup>

Sebbene la specificità dell'ETT nell'individuazione di vegetazioni sia >90%, la sua limitata risoluzione spaziale ne riduce la sensibilità ad un range del 62-79%; pertanto vegetazioni <2-3 mm possono non essere visualizzate <sup>(10)</sup>. Al contrario sensibilità e specificità dell'ETE sono entrambe >90% <sup>(11)</sup>. Per tale motivo l'ETE ha le seguenti raccomandazioni:

- reperto dubbio o negativo all'ETT a fronte di un forte sospetto clinico
- presenza di protesi valvolari e di elettrocateri
- sospetto di complicanze quali perforazione di lembi valvolari o ascesso <sup>(1,3)</sup>.

Molteplici sono le caratteristiche delle vegetazioni e degli ascessi endocarditici che è possibile valutare ecocardiograficamente, dall'ecogenicità, alle dimensioni, alla

morfologia, alla localizzazione, alla mobilità, alla presenza di difetti associati (rigurgito valvolare, perforazione delle cuspidi, ascesso perivalvolare, deiscenza di protesi) <sup>(1)</sup>. L'ecocardiografia consente anche una stima del rischio embolico nell'endocardite infettiva; esistono infatti predittori ecocardiografici di embolia sistemica e stroke: vegetazione visibile sia in ETT che in ETE; formazione di ascesso; vegetazione altamente mobile; dimensioni >10-15 mm; endocardite della valvola mitralica (specie del lembo anteriore); interessamento bivalvolare <sup>(1)</sup>. Valvole protesiche e device intracardiache possono essere sede, oltre che di endocardite, anche di processi trombotici. L'ETT, quale prima linea, e l'ETE, come metodica di scelta, consentono tale diagnosi mediante identificazione di segni quali una ridotta motilità dei lembi o dei dischi, un anomalo jet transprotesico al color-doppler, la riduzione dell'effective orifice area, l'incremento dei gradienti transprotesici, la visualizzazione diretta del trombo <sup>(12)</sup>. Il rischio di embolizzazione aumenta in relazione alle dimensioni del trombo, e le complicanze correlate alla terapia trombolitica risultano più frequenti per dimensioni >0,8 cm<sup>2</sup>; pertanto l'ETE si configura come guida utile nella scelta tra terapia anticoagulante e trombolitica <sup>(10)</sup>.

## **TUMORI CARDIACI**

I tumori cardiaci primitivi sono molto rari (prevalenza autoptica dello 0,05%). I più frequenti sono di natura benigna (mixoma e fibroelastoma papillare), ma dall'evoluzione clinica insidiosa a causa del loro elevato potenziale emboligeno, sia di tessuto tumorale che di formazioni trombotiche sovrapposte. Rare sono le masse maligne primitive, che prediligono le camere cardiache destre, dando più spesso luogo a fenomeni embolici polmonari.

Più comuni sono tumori maligni secondari, di origine metastatica, che risultano tuttavia meno spesso associati ad embolia <sup>(13)</sup>. Attraverso l'ETE è possibile valutare dimensioni, morfologia, mobilità e localizzazione di tali formazioni, mediante studio bi e tridimensionale. Mediante analisi Doppler si possono valutare anche eventuali complicanze emodinamiche, come l'ostruzione e la stenosi valvolare. La diagnosi è generalmente affidata all'ETT, sebbene tumori molto piccoli o coinvolgenti le sezioni destre possano richiedere l'impiego dell'ETE.

Il mixoma è il più comune tumore cardiaco primitivo benigno. L'età media di insorgenza è circa 50 anni, con prevalente interessamento del sesso femminile. Nel 90% dei casi esso si localizza in atrio sinistro e appare come una lesione polipoide adesa alla fossa ovale. In oltre il 50% dei pazienti il mixoma tende a determinare stenosi mitralica, mentre il 30-40% dei casi viene complicato da eventi embolici <sup>(3)</sup>. Essendo i mixomi tumori di piccole dimensioni e spesso molto mobili, l'ecocardiografia è considerata un presidio diagnostico superiore ad altre metodiche di imaging quali risonanza magnetica e tomografia computerizzata.

Il fibroelastoma papillare è il più comune tumore valvolare che in genere colpisce la valvola aortica: esso è generalmente legato tramite un peduncolo al versante ventricolare delle semilunari aortiche. La mobilità è un predittore indipendente di morte e di embolizzazione. Il fibroelastoma va distinto dalle escrescenze di Lambl che sono generalmente di dimensioni ridotte e presenti soprattutto in pazienti anziani <sup>(3)</sup>.

## **EMBOLIA PARADOSSA E FORAME OVALE PERVIO.**

Il forame ovale pervio (PFO) è un residuo embriologico della circolazione fetale, presente in circa un terzo della popolazione adulta sana. Il PFO è caratterizzato da una comunicazione interatriale delimitata da due sottili membrane, il *septum secundum* e il *septum primum*, nella porzione craniale della fossa ovale. Normalmente esso è mantenuto chiuso dal fisiologico gradiente pressorio sinistro-destro; in concomitanza con un aumento della pressione atriale destra (colpo di tosse, manovra di Valsalva, incremento della pressione arteriosa sistolica polmonare) si determina uno scollamento delle due membrane con conseguente shunt destro-sinistro e passaggio di materiale embolico dal circolo venoso a quello arterioso. Tale fenomeno è definito "embolia paradossa"<sup>(3)</sup>.

Da notare, che diversi studi riportano un'associazione tra PFO ed ictus criptogenetico giovanile fino al 40%<sup>(14)</sup>. Per tale motivo l'ecocardiogramma teso ad escludere la eventuale presenza di PFO è raccomandata dalle linee guida, in questo sottogruppo di pazienti. Il PFO si associa quasi sempre ad aneurisma del setto interatriale (ASA). L'ASA è definito dal dislocamento fisso o da un'escursione mobile (oltre 10 mm dalla linea mediana) della fossa ovale verso l'atrio destro o sinistro o entrambi. L'associazione ASA PFO predispone allo shunt ed all'embolia paradossa infatti si ipotizza che l'ASA favorisca la progressione e la convergenza del materiale trombotico verso il PFO. Sebbene l'ETT può essere in alcuni casi sufficiente per porre diagnosi di PFO, attraverso il riscontro di evidente shunt interatriale al color Doppler, il *gold standard* diagnostico rimane l'ETE. Utile ai fini diagnostici è lo studio contrastografico con soluzione salina sonicata. L'iniezione del contrasto per via venosa, si esegue durante la manovra di Valsalva, che determinando incremento delle pressioni atriali destre, elicitava lo shunt interatriale. La presenza di contrasto in atrio sinistro entro tre cicli cardiaci dalla completa opacizzazione delle sezioni destre supporta la diagnosi di PFO; il passaggio di >20 bolle in atrio sinistro definisce un PFO di ampie dimensioni<sup>(1)</sup>. Lo studio della sede e dimensioni del PFO (ampiezza e lunghezza del tunnel) sono utili per pianificare procedure di impianto di device occlusori nei casi opportuni (ictus criptogenetico)

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Saric, Muhamed, et al. "Guidelines for the Use of Echocardiography in the Evaluation of a Cardiac Source of Embolism." *Journal of the American Society of Echocardiography* 29.1 (2016): 1-42.
2. Di Biase, Luigi, et al. "Does the left atrial appendage morphology correlate with the risk of stroke in patients with atrial fibrillation?: results from a multicenter study." *Journal of the American College of Cardiology* 60.6 (2012): 531-538.
3. Celeste, Fabrizio, et al. "The evolving role and use of echocardiography in the evaluation of cardiac source of embolism." *Journal of Cardiovascular Echocardiography* 27.2 (2017): 33.

4. Lowe, Boris S., et al. "Prognostic significance of left atrial appendage "sludge" in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor." *Journal of the American Society of Echocardiography* 27.11 (2014): 1176-1183.
5. Tsang, Teresa SM, et al. "Prediction of cardiovascular outcomes with left atrial size: is volume superior to area or diameter?." *Journal of the American College of Cardiology* 47.5 (2006): 1018-1023.
6. Haugland, J. M., et al. "Embolitic potential of left ventricular thrombi detected by two-dimensional echocardiography." *Circulation* 70.4 (1984): 588-598.
7. Jugdutt, Bodh I., et al. "Prospective two-dimensional echocardiographic evaluation of left ventricular thrombus and embolism after acute myocardial infarction." *Journal of the American College of Cardiology* 13.3 (1989): 554-564.
8. Srichai, Monvadi B., et al. "Clinical, imaging, and pathological characteristics of left ventricular thrombus: a comparison of contrast-enhanced magnetic resonance imaging, transthoracic echocardiography, and transesophageal echocardiography with surgical or pathological validation." *American heart journal* 152.1 (2006): 75-84.
9. Kurt, Mustafa, et al. "Impact of contrast echocardiography on evaluation of ventricular function and clinical management in a large prospective cohort." *Journal of the American College of Cardiology* 53.9 (2009): 802-810.
10. Jacob, Sonia, and Ann T. Tong. "Role of echocardiography in the diagnosis and management of infective endocarditis." *Current opinion in cardiology* 17.5 (2002): 478-485.
11. Shively, Bruce K., et al. "Diagnostic value of transesophageal compared with transthoracic echocardiography in infective endocarditis." *Journal of the American College of Cardiology* 18.2 (1991): 391-397.
12. Lancellotti, Patrizio, et al. "Recommendations for the imaging assessment of prosthetic heart valves: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging endorsed by the Chinese Society of Echocardiography, the Inter-American Society of Echocardiography, and the Brazilian Department of Cardiovascular Imaging." *European Heart Journal—Cardiovascular Imaging* 17.6 (2016): 589-590.
13. Aggarwal, Suneil Kumar, et al. "Clinical presentation and investigation findings in cardiac myxomas: new insights from the developing world." *American heart journal* 154.6 (2007): 1102-1107.
14. Kent DM, Trikalinos TA, Thaler DE." Patent foramen ovale and cryptogenic stroke." *N Engl J Med* 2008;358:1519-20.

## 9. STENOSI AORTICA DELL'ANZIANO

- Storia naturale della stenosi aortica dell'Anziano **A. PANZA**
- La diagnostica per immagini nella stenosi aortica dell'Anziano **A. D'ANDREA**
- Stenosi Aortica dell'Anziano Il Trattamento Interventistico **R. VIOLINI**



# STORIA NATURALE DELLA STENOSI AORTICA DELL'ANZIANO

**Marta Belmonte, Antonio Panza**

*S.C. Cardiocirurgia d'Urgenza, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno*

## INTRODUZIONE

Negli individui con valvole aortiche normali, l'area effettiva della valvola aortica aperta è pari all'area della sezione trasversa (perpendicolare) del tratto di efflusso del ventricolo sinistra, che è circa 3.0 – 4.0 cm<sup>2</sup> negli adulti. Quando si sviluppa la stenosi aortica, è presente un gradiente valvolare minimo fino a quando l'area dell'orifizio aortico diventa inferiore alla metà di quella presente fisiologicamente. Pertanto, la storia naturale della stenosi aortica ha inizio con un prolungato periodo asintomatico associato ad un minimo tasso di mortalità.

Esami emodinamici seriali nel corso di un arco temporale che va dai 2 ai 9 anni rivelano una progressione significativa e inizialmente silente nella maggior parte dei pazienti, ma non in tutti. Questa progressione si manifesta con una riduzione dell'area valvolare aortica e un incremento del gradiente pressorio sistolico transvalvolare. Lo sviluppo di sintomi costituisce un'indicazione alla sostituzione valvolare dal momento che la prognosi dei pazienti sintomatici non trattati è scarsa [1-6].

Ora analizziamo la storia naturale e, in particolare, il tasso di progressione della stenosi aortica asintomatica negli adulti.

## DEFINIZIONI

La stima dell'area valvolare aortica, della velocità del jet aortico, e del gradiente transvalvolare determinata attraverso l'ecocardiografia è stata utilizzata per definire la stenosi aortica come lieve, moderata o severa. La stenosi aortica viene definita severa quando l'area valvolare effettiva calcolata è inferiore di 1 cm<sup>2</sup>. La stenosi aortica viene definita critica quando l'area valvolare effettiva è inferiore a 0.75 cm<sup>2</sup> o la velocità del jet aortico (Doppler CW) è superiore ai 5 m/sec.

Alcune considerazioni sulle dimensioni corporee devono essere incluse in ogni stima dell'area valvolare. Tuttavia, una semplicistica normalizzazione in base alla superficie corporea può condurre a conclusioni fuorvianti, soprattutto nei pazienti obesi. In generale, valori leggermente più bassi devono essere utilizzati in pazienti molto piccoli e leggermente più alti in pazienti molto grossi.

Il termine "stenosi aortica sintomatica" si riferisce alla stenosi aortica che causa sintomi cardiaci quali scompenso cardiaco, dolore o fastidio toracico anginoso, o sincope. Tuttavia, i sintomi che più frequentemente sono stati riscontrati in pazienti seguiti prospetticamente sono non-specifici (ad esempio, ridotta tolleranza all'esercizio e dispnea da sforzo).

I sintomi in pazienti con stenosi aortica e normale funzione sistolica del ventricolo sinistro si verificano raramente fino a quando l'area valvolare è <1.0 cm<sup>2</sup>, la velocità del jet aortico è superiore ai 4.0 m/sec, e/o il gradiente medio transvalvolare supera i 40 mmHg. Tuttavia, molti pazienti non sviluppano sintomi

fino a quando non sia presente un'ostruzione ancora più severa, mentre alcuni pazienti hanno sintomi quando la stenosi è meno severa, soprattutto se c'è una concomitante insufficienza aortica o una ipertensione arteriosa sistemica.

## **PROGRESSIONE DELLA STENOSI AORTICA ASINTOMATICA**

### **Studi osservazionali**

Studi di pazienti sottoposti a procedure seriali di cateterismo cardiaco hanno individuato sottogruppi di pazienti con stenosi aortica con tassi di progressione nettamente differenti. Studi ecocardiografici seriali hanno fornito dati simili a quelli ottenuti dagli studi di cateterismo cardiaco, sebbene gli intervalli temporali tra i follow-up siano stati più brevi e sia stata minore la probabilità di un bias di selezione in questi studi. Il tasso medio di progressione è stato simile in numerosi studi, ma il tasso di progressione cambia notevolmente tra i singoli pazienti [7]:

- Il tasso medio di incremento del gradiente sistolico medio è di  $4-7 \text{ mmHg all'anno}$ , ma alcuni pazienti mostrano un incremento di  $15-19 \text{ mmHg all'anno}$ .
- L'area valvolare si riduce con una velocità media di circa  $0.1 \text{ cm}^2 \text{ all'anno}$ , ma alcuni pazienti presentano una piccola progressione o non ne presentano alcuna mentre altri progrediscono più velocemente.
- La velocità del jet aortico aumenta con una media di  $0.3 \text{ m/sec all'anno}$ , ma anche questo è variabile.

La velocità di progressione è influenzata anche dall'entità della stenosi. Infatti, pazienti con una malattia lieve (i.e., velocità del jet aortico inferiore a  $3.0 \text{ m/sec}$ ) sviluppano con minore probabilità sintomi legati alla stenosi aortica nel corso dei successivi cinque anni.

Dati derivanti da studi osservazionali di pazienti con stenosi aortica asintomatica suggeriscono che la velocità del picco sistolico dell'aorta e/o il tasso di progressione della velocità del picco sistolico aortico è associato a il rischio di morte. Infatti, un numero cospicuo di pazienti con stenosi aortica severa non ancora sintomatici ha un basso tasso di sopravvivenza libera da eventi (dal 56% al 63% a due anni e dal 25% al 33% a 4-5 anni) [10].

Studi in tre siti differenti illustrano i fattori predittivi e i tassi di progressione:

*Università di Washington* (pazienti asintomatici e S.V.A. moderata)

L'importanza di fattori emodinamici è stata dimostrata in uno studio prospettico di 123 pazienti con stenosi aortica nei quali un esame ecocardiografico e un test da sforzo annuali sono stati eseguiti per una media di 2.5 anni [8]. I criteri di arruolamento includevano una velocità di jet aortico  $\geq 2.5 \text{ m/sec}$  e l'assenza di sintomi dovuti alla stenosi aortica. L'endpoint è stato definito come morte o chirurgia della valvola aortica.

- La sopravvivenza libera da eventi a uno, tre e cinque anni è stata del 93%, 62% e 26%, rispettivamente.
- La velocità del jet aortico era aumentata dello  $0.32 \pm 0.34 \text{ m/sec all'anno}$ , il gradiente medio del  $7 \pm 7 \text{ mmHg all'anno}$ , e l'area valvolare aortica si era ridotta dello  $0.12 \pm 0.19 \text{ cm}^2 \text{ all'anno}$ . All'analisi multivariata i fattori predittivi di outcome erano:

- la velocità del jet di base
  - il tasso di cambiamento della velocità del jet aortico
  - il punteggio di valutazione dello stato funzionale.
- Fattori quali l'età, il sesso o la causa della stenosi aortica non erano predittivi di outcome.
- La probabilità di sopravvivere e di non essere sottoposti a chirurgia della valvola aortica a due anni variava in modo inversamente proporzionale alla severità della malattia stimata dalla velocità del jet aortico di base: i rispettivi valori erano 84%, 66%, e 21% quando la velocità del jet aortico di base era  $<3.0$ ,  $3.0 - 4.0$ , e  $> 4.0$  m/sec, rispettivamente (valori che definivano i pazienti con una stenosi aortica lieve, moderata e severa).

*Università Medica di Vienna*(pazienti asintomatici e S.V.A. severa o molto severa)  
 Uno studio prospettico ha valutato 126 pazienti *asintomatici con stenosi aortica severa*, definita come velocità di jet aortico  $\geq 4$ m/sec, che sono stati seguiti per una media di 22 mesi [9].

- La sopravvivenza libera da eventi (con l'endpoint definito come morte o sostituzione della valvola aortica per sintomi) era del 67% a un anno, 56% a due anni, e del 33% a quattro anni.
- Solo l'estensione della calcificazione della valvola aortica era un fattore predittivo indipendente di outcome. Pazienti con nessuna o una lieve calcificazione valvolare, comparati a coloro che avevano una calcificazione moderata o severa, avevano tassi significativamente più elevati di sopravvivenza libera da eventi a uno e quattro anni (92% versus 60% e 75% versus 20%, rispettivamente)
- Prevedibilmente, i pazienti che avevano eventi avevano un tasso maggiore di progressione della stenosi. Tra i pazienti con una calcificazione da moderata a severa con un incremento della velocità del jet aortico  $\geq 0.3$  m/sec entro 1 anno, il tasso di eventi cardiaci era del 79%.

Gli investigatori in questa sede hanno seguito prospetticamente anche una serie di 116 pazienti *asintomatici con una stenosi aortica molto severa*, definita da una velocità del jet aortico di picco sistolico  $\geq 5$  m/sec[11].

- La sopravvivenza libera da eventi (con gli endpoints di morte o indicazione alla sostituzione valvolare aortica includente sintomi, disfunzione sistolica del ventricolo sinistra, o rapida progressione emodinamica) era del 64%, 36%, 25%, 12% e 3% a uno, due, tre, quattro e sei anni. La velocità di picco sistolico della valvola aortica, ma non l'area valvolare aortica, era un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza libera da eventi. Pazienti con una velocità di picco sistolico della valvola aortica  $\geq 5.5$  m/sec avevano una sopravvivenza libera da eventi del 44%, 25%, 11%, e 4% a uno, due, tre, e quattro anni comparati con il 76%, 43%, 33% e il 17% dei pazienti con velocità di picco sistolico della valvola aortica tra il 5.0 e il 5.5 m/s.
- Tutti ad eccezione di sette pazienti avevano una calcificazione della valvola aortica da moderata a severa. La calcificazione valvolare non era associata a sopravvivenza libera da eventi.

*Mayo Clinic* (pazienti asintomatici e S.V.A. severa)

Un grande studio retrospettivo ha incluso 622 pazienti con stenosi aortica severa, asintomatica (velocità del jet aortico di picco sistolico  $\geq 4$  m/sec e area media valvolare aortica di  $0.9 \text{ cm}^2$ ) [10].

- La probabilità di restare liberi da morte cardiaca e sostituzione valvolare aortica era 80%, 63% e 25% a uno, due, e cinque anni; il tasso della sopravvivenza libera da eventi cardiaci e da operazione chirurgica era 82%, 67% e 33% negli stessi intervalli temporali.
- Pazienti con una velocità del jet aortico di picco sistolico  $\geq 4.5$  m/sec avevano un aumentato tasso di eventi (rischio relativo 1.34 per sintomi e 1.48 per sostituzione valvolare o morte).
- Il tasso di morte improvvisa quando il paziente era ancora asintomatico e non sottoposto a chirurgia era inferiore all'1% all'anno.

Una limitazione maggiore di questo studio era che tra i 352 pazienti sottoposti a chirurgia, 131 (37%) erano indirizzati alla chirurgia dal proprio medico mentre erano ancora asintomatici, il che non corrisponde alla strategia terapeutica raccomandata dalle attuali linee guida.

### **FATTORI DI RISCHIO PER LA PROGRESSIONE**

Il tasso di progressione della lesione stenotica e il tempo di insorgenza dei sintomi variano significativamente tra i pazienti. La possibilità di individuare con successo i pazienti ad alto rischio di rapida progressione resta controversa [7]. Numerose serie prospettive hanno cercato di identificare i fattori di rischio per la progressione in pazienti asintomatici (essendo i pazienti sintomatici trattati chirurgicamente) [16-18,24,26,27]. Tra i fattori che potrebbero essere importanti vi sono:

- Velocità del jet aortico e area valvolare
- Grado di calcificazione valvolare
- Risposta al test da sforzo
- Causa della stenosi aortica
- Ipercolesterolemia
- Insufficienza renale
- Ipercalcemia

Altri fattori di rischio legati al paziente che sono stati individuati sono età avanzata, sesso maschile e tabagismo. Altre caratteristiche valvolari che possono avere un valore prognostico includono l'indice di perdita di energia (ELI) e l'entità del cambiamento dell'area valvolare aortica durante un ciclo cardiaco.

Il ruolo potenziale del test da sforzo e dei livelli del peptide natriuretico cerebrale nella stratificazione del rischio dei pazienti con stenosi aortica possono smascherare i pazienti "falsamente asintomatici".

#### *Limitazioni dei fattori emodinamici*

Misurazioni emodinamiche seriali da sole non si sono dimostrate clinicamente utili in pazienti asintomatici dal momento che l'area valvolare assoluta o il gradiente di

pressione transvalvolare non determinano l'insorgenza dei sintomi o il momento ottimale per la sostituzione valvolare. Circa un terzo dei pazienti con stenosi aortica sintomatica non ha una stenosi aortica critica (area valvolare inferiore a  $0.75 \text{ cm}^2$ ). Tuttavia, esami ecocardiografici seriali, che forniscono informazioni anche sulla funzione del ventricolo sinistro e le lesioni associate, costituiscono una parte importante di un approccio integrato che include una storia dettagliata, un attento esame obiettivo, e una valutazione della tolleranza all'esercizio.

#### *Effetto della causa della stenosi aortica*

Le cause principali della stenosi valvolare aortica sono tre: una valvola congenitamente bicuspidale con calcificazione sovrimposta (unicuspidale o bicuspidale), malattia calcifica degenerativa di una valvola tricuspide e, molto meno comunemente nei paesi sviluppati, malattia valvolare reumatica.

Tra i pazienti con una malattia congenita o degenerativa, la progressione verso la sostituzione valvolare si verifica più precocemente con una valvola unicuspidale, più tardi con una valvola bicuspidale e ancora successivamente con una valvola tricuspide. Queste relazioni sono state illustrate in uno studio di 932 pazienti sottoposti a chirurgia per stenosi aortica isolata [12]. Pazienti con sostituzione di valvola mitralica o stenosi mitralica sono stati esclusi per assicurarsi che i pazienti con malattia reumatica non fossero inclusi. Sono stati esclusi anche pazienti con una precedente valvulotomia aortica, indicante un'ostruzione valvolare severa dovuta ad una malattia congenita.

Una valvola anatomicamente anormale era presente nel 54% dei casi: il 49% aveva una valvola bicuspidale e il 4% aveva una valvola unicuspidale, ma la frequenza variava significativamente con l'età:

- tra il 10% dei pazienti sottoposti a chirurgia ad un'età  $\leq 50$  anni, circa i due terzi aveva una valvola bicuspidale e circa un terzo aveva una valvola unicuspidale.
- tra il 30% dei pazienti sottoposti a chirurgia ad un'età compresa tra i 50 e i 70 anni, circa i due terzi aveva una valvola bicuspidale e un terzo una valvola tricuspide; solo raramente i pazienti avevano una valvola unicuspidale.
- Tra i restanti pazienti di età superiore ai 70 anni, circa il 60% aveva una valvola tricuspide e il 40% aveva una valvola bicuspidale.

#### *Sclerosi della valvola aortica*

L'ispessimento della valvola aortica (sclerosi) senza stenosi è comune negli anziani. È tipicamente individuata o come un soffio sistolico all'esame obiettivo o dall'ecocardiografia, ed è associata ad un incremento della mortalità cardiovascolare.

La sclerosi aortica può progredire verso una significativa stenosi aortica. In una review di 2131 pazienti con ispessimento valvolare aortico individuato all'ecocardiografia, la stenosi aortica si era sviluppata in 338 pazienti (16%) dopo sette anni [13]. La stenosi era da lieve a moderata nell'84% di questi pazienti e severa nel 16%. Solo la calcificazione dell'anulus mitralico era significativamente associata alla progressione nella analisi multivariata.

### *Ipercolesterolemia*

Un'associazione con l'ipercolesterolemia suggerisce che la lesione valvolare nella stenosi aortica può essere simile ad un ateroma (come potrebbe la sclerosi valvolare aortica) e che la sua progressione potrebbe essere correlata ai noti fattori di rischio aterosclerotici [14]. Queste osservazioni hanno costituito il razionale per la valutazione della terapia con statine in pazienti con la stenosi aortica, che è al momento di beneficio non provato.

### *Altri fattori predittivi*

In aggiunta a questi fattori di rischio, è stato suggerito che pazienti asintomatici ad incrementato rischio di sviluppare sintomi nell'anno successivo possono essere individuati con il test da sforzo e con la misurazione della concentrazione plasmatica del Peptide Natriuretico Cerebrale o N-terminale pro-BNP.

## **PROGNOSI DELLA STENOSI AORTICA SINTOMATICA**

Pazienti con una stenosi aortica severa sintomatica che non sono sottoposti a sostituzione valvolare hanno una prognosi scarsa. La mortalità nei pazienti con stenosi aortica aumenta drammaticamente dopo lo sviluppo dei sintomi cardiaci. Di conseguenza, la tempestiva sostituzione valvolare è raccomandata in questi pazienti. Outcomes cliniciscadenti in pazienti con stenosi aortica sintomatica sono stati documentati in studi recenti e hanno continuato ad essere osservati in serie successive di pazienti trattati con terapia medica. In serie successive, pazienti sintomatici trattati con terapia medica frequentemente ricevevano la valvuloplastica aortica con pallone come palliazione ma i loro outcomes clinici non erano influenzati in modo sostanziale da questa procedura, che è stata dimostrata incapace di migliorare la prognosi negli adulti con severa stenosi aortica. Gli alti tassi di mortalità osservati in pazienti sintomatici non sottoposti a sostituzione valvolare potrebbero essere in parte dovuti a comorbidità che precludono la chirurgia.

Gli esempi seguenti dimostrano l'alto tasso di mortalità associato alla stenosi aortica severa sintomatica:

- Una review di studi eseguiti nel periodo compreso tra il 1913 e il 1970 ha mostrato che la sopravvivenza media dopo insorgenza di scompenso cardiaco variava da 0.5 a 2.8 anni, dopo l'insorgenza della sincope variava da 2 a 4.7 anni. Studi eseguiti nel periodo compreso tra il 1967 e il 1982 hanno riportato tassi di mortalità a due anni dal 24% al 69% in pazienti con sintomi compatibili con classe funzione New York Heart Association (NYHA) III o IV.
- Nel trial PATNER, 179 pazienti con stenosi aortica con sintomi di scompenso cardiaco sono stati assegnati al braccio candidato alla terapia standard. La maggior parte di questi pazienti ha ricevuto una valvuloplastica aortica con pallone (64% durante i primi 30 giorni e 20% successivamente). Il tasso di mortalità ad un anno era del 51% in questo gruppo.
- In uno studio osservazionale dei pazienti con stenosi aortica sintomatica non eleggibili per il trial TAVI, 274 pazienti hanno ricevuto trattamento medico (inclusa la valvuloplastica aortica con pallone nel 65%). La mortalità era del 32% durante un follow-up medio di un anno.

### ***Ipertensione polmonare***

L'ipertensione polmonare (pressione arteriosa polmonare >30 mmHg) si verifica comunemente nei pazienti sintomatici con stenosi aortica ed è associata ad un quadro clinico più severo e ad una prognosi scarsa dopo sostituzione di valvola aortica.

Queste relazioni sono state illustrate in uno studio di 388 pazienti sintomatici con stenosi aortica isolata sottoposti a cateterismo cardiaco; l'ipertensione polmonare era assente nel 35%, ipertensione polmonare da lieve a moderata (definita come pressione arteriosa sistolica da 31 a 50 mmHg) era presente nel 50% e ipertensione polmonare severa nel 15%. I soli fattori associati ad una ipertensione polmonare severa erano scompenso cardiaco manifesto e elevata pressione telediastolica del ventricolo sinistro; né l'area valvolare aortica né la frazione di eiezione del ventricolo sinistro mostravano correlazione con la pressione arteriosa polmonare.

### **CONCLUSIONI**

- I classici sintomi della stenosi aortica sono scompenso cardiaco, angina e sincope. Tuttavia, i sintomi più comuni nei pazienti che sono seguiti prospetticamente sono non specifici (ad esempio, ridotta tolleranza all'esercizio e dispnea da sforzo) pertanto bisogna porre attenzione ad attribuire questi sintomi alla stenosi aortica.
- La stenosi aortica si sviluppa ad un'età inferiore nei pazienti con valvola aortica bicuspidata comparati con quelli con valvola aortica tricuspide ma c'è sostanziale sovrapposizione tra le diverse età.
- La progressione emodinamica della stenosi aortica è variabile. L'area valvolare aortica si riduce con una velocità media di 0.1 cm<sup>2</sup> per anno ma alcuni pazienti hanno una progressione minima o non ne mostrano alcuna mentre altri progrediscono più rapidamente.
- Dati da studi osservazionali di pazienti con stenosi aortica asintomatica suggeriscono che la velocità del jet aortico di picco sistolico e/o il tasso di progressione della velocità di picco aortico è associato al rischio di morte o di sostituzione valvolare aortica.
- Misurazioni emodinamiche seriali da sole non si sono dimostrate clinicamente utili in pazienti asintomatici dal momento che l'area valvolare assoluta o il gradiente di pressione transvalvolare non determina l'insorgenza dei sintomi o il timing ottimale per la sostituzione valvolare.
- LA mortalità nei pazienti con AS aumenta drammaticamente dopo lo sviluppo di sintomi cardiaci. Di conseguenza, la tempestiva sostituzione valvolare è raccomandata in questi pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. Chizner MA, Pearle DL, deLeon AC Jr. The natural history of aortic stenosis in adults. *Am Heart J* 1980; 99:419.
2. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38:61.
3. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982; 66:1105.
4. Kitai T, Honda S, Okada Y, et al. Clinical outcomes in non-surgically managed patients with very severe versus severe aortic stenosis. *Heart* 2011.
5. 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* 2010; 363:1597.
6. Ben-Dor I, Pichard AD, Gonzalez MA, et al. Correlates and causes of death in patients with severe symptomatic aortic stenosis who are not eligible to participate in a clinical trial of transcatheter aortic valve implantation. *Circulation* 2010; 122:S37.
7. Faggiano P, Aurigemma GP, Rusconi C, Gaasch WH. Progression of valvular aortic stenosis in adults: literature review and clinical implications. *Am Heart J* 1996; 132:408.
8. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95:2262.
9. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343:611.
10. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005; 111:3290.
11. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121:151.
12. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation* 2005; 111:920.
13. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, et al. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med* 2002; 162:2345.
14. Agmon Y, Khandheria BK, Meissner I, et al. Aortic valve sclerosis and aortic atherosclerosis: different manifestations of the same disease? Insights from a population-based study. *J Am CollCardiol* 2001; 38:827.

## DIAGNOSTICA PER IMMAGINI DELLA STENOSI AORTICA NELL'ANZIANO

**Antonello D'Andrea, Marianna D'Amato, Lucia Riegler, Raffaella Scarafile,  
Rosangela Cocchia, Raffaella America, Maurizio Cappelli Bigazzi,  
Raffaele Calabrò.**

*UOC Cardiologia – UOD Diagnostica Cardiologica Integrata –  
AORN dei Colli – Monaldi - Napoli*

*“Un uomo è vecchio solo quando i rimpianti, in lui,  
superano i sogni”.*  
*(Albert Einstein)*

### **Epidemiologia**

La stenosi aortica (SA) calcifica rappresenta oggi la valvulopatia più comune nei paesi industrializzati, con una prevalenza che aumenta con l'aumentare dell'età.

Nello specifico, negli ultimi 50 anni si è assistito, nei paesi industrializzati, a una vera e propria inversione della prevalenza dell'eziologia reumatica rispetto a quella degenerativa della stenosi aortica e delle valvulopatie in generale, in parte a causa del miglioramento delle condizioni di vita generali e ai cambiamenti dello stile di vita, e quindi a fattori ambientali, ma anche e soprattutto a causa dell'aumento dell'età media della popolazione<sup>1,2</sup>.

In realtà i dati sull'epidemiologia delle valvulopatie disponibili in letteratura sono pochi e talvolta frammentari o in contrasto tra loro. Ad esempio, uno studio piuttosto recente ha stimato, tramite un'indagine ecocardiografica eseguita su un campione di popolazione anziana dell'area mediterranea, una prevalenza di stenosi aortica di circa il 3%<sup>3</sup>.

Un altro studio, condotto in Italia, che ha considerato come campione la popolazione anziana di età 75-95 anni di un Comune di circa 26 000 abitanti, ha mostrato una prevalenza di SA degenerativa del 3.8%<sup>1</sup>, dato non dissimile da quello precedentemente citato.

Invece un'indagine condotta da ricercatori della Mayo Clinic sulla popolazione dell'Olmsted County, ha documentato una prevalenza di stenosi aortica dell'1.4% nella popolazione di età compresa tra 65 e 74 anni, che aumenta fino al 2.8% per i soggetti di età >75 anni<sup>4</sup>.

Da questi lavori emerge comunque come la SA sia la seconda valvulopatia più frequente nella popolazione anziana dopo l'insufficienza mitralica, e quella che più spesso richiede un trattamento invasivo<sup>4,5</sup>. Inoltre, poiché la tempestività del trattamento può condizionare la prognosi, è importante il riconoscimento e il follow-up anche di forme iniziali di SA, trattandosi di una patologia rappresentata da un *continuum* tra le iniziali alterazioni degenerative valvolari, la progressiva riduzione dell'area funzionale e il successivo sviluppo di manifestazioni cliniche<sup>6</sup>.

Sino a pochi anni fa, l' intervento chirurgico di sostituzione valvolare ha rappresentato l' unica opzione per il trattamento definitivo della stenosi aortica sintomatica, anche per i soggetti anziani. Nonostante i buoni risultati della chirurgia classica, il rischio operatorio per i pazienti anziani risulta maggiore a causa delle frequenti co-morbidità. L' impianto transcateretere della valvola aortica (TAVI, Transcatheter Aortic Valve Implantation) consente l' impianto di una valvola protesica per via percutanea senza la necessità di intervento a cuore aperto e del by-pass cardiopolmonare, offrendo una nuova opzione terapeutica per i pazienti anziani considerati a rischio chirurgico troppo elevato.

### **Diagnosi e Follow-up**

La tipica presentazione clinica della stenosi aortica sintomatica comprende la classica triade: angina pectoris, dispnea da sforzo e sincope. Nella maggior parte dei pazienti la stenosi aortica viene diagnosticata prima dello sviluppo di sintomi sulla base del reperto auscultatorio tipico dato dal soffio sistolico eiettivo, a carattere aspro, ben auscultabile alla base, con irradiazione alle carotidi, e talvolta, soprattutto nei soggetti con anziani con valvola calcifica, alla punta. Il dato auscultatorio viene confermato poi dall' ecocardiogramma trans-toracico, che rappresenta la metodica standard per la diagnosi e il follow-up dei pazienti affetti di stenosi aortica.

### **Storia Naturale**

La storia naturale della stenosi aortica comprende un lungo periodo di latenza, in assenza di manifestazioni cliniche, durante il quale la mortalità è bassa e paragonabile a quella della popolazione generale. La morte improvvisa rappresenta una complicanza possibile, che si verifica più frequentemente nei pazienti che hanno sviluppato sintomi, è invece relativamente infrequente per i pazienti asintomatici, con una incidenza che dalle diverse casistiche risulta essere in media dell' 1% anno fra i pazienti con stenosi severa asintomatica<sup>7-10</sup>. Con la comparsa dei tipici sintomi di angina, dispnea da sforzo e sincope la prognosi peggiora nettamente, con una sopravvivenza media di 2-3 anni ed un alto rischio di morte improvvisa<sup>11</sup>.

Lo sviluppo di sintomi rappresenta quindi un punto critico nella storia naturale della malattia e le decisioni riguardo al trattamento con sostituzione valvolare sono di solito, nella pratica clinica, prese sulla base della presenza dei sintomi. Occorre ricordare a tal proposito che spesso la presenza di sintomi può non essere evidente nei pazienti anziani fisicamente inattivi, per tale ragione è importante eseguire una anamnesi accurata e talvolta possono essere necessari test provocativi per elicitarli i sintomi. Per i pazienti asintomatici la decisione fra intervento chirurgico/procedura di TAVI, il follow-up e terapia medica è complessa e va tenuto conto di diversi fattori, in particolare la buona sopravvivenza, il rischio di morte improvvisa, il rischio legato all' intervento chirurgico, i rischi legati alla protesi valvolare e al trattamento anticoagulante e fattori prognostici clinici o ecocardiografici.

La valutazione del paziente richiede pertanto un approccio multidisciplinare in modo da stabilire la più opportuna strategia di intervento.

In questo scenario, le metodiche di imaging risultano utili non solo per ottenere dati di tipo anatomico, ma anche informazioni di carattere clinico e funzionale.

## **Ruolo dell'ecocardiografia transtoracica**

L'ecocardiografia rappresenta la principale metodica di valutazione della stenosi aortica. L'ecocardiografia transtoracica fornisce una dettagliata descrizione anatomica dell'intero complesso valvolare aortico e permette di stimare l'entità della stenosi valvolare. Un adeguato esame ecocardiografico dovrebbe includere informazioni riguardo la morfologia della valvola (valvola bicuspidale o tricuspide) e la severità della compromissione della mobilità delle cuspidi. Inoltre fornisce un'accurata valutazione delle alterazioni morfologiche e funzionali del ventricolo sinistro indotte da un aumento del postcarico e consente di valutare strutturalmente e morfologicamente anche le altre valvole cardiache.

### *Severità della stenosi aortica*

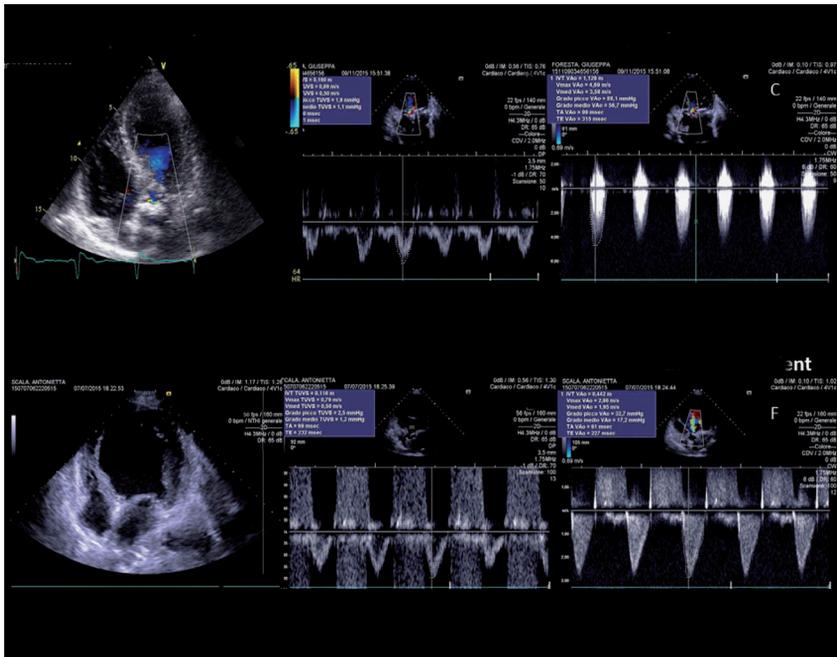
Un'appropriata valutazione emodinamica della stenosi valvolare aortica richiede la stima dell'area funzionale valvolare aortica (AVA) o indicizzata per superficie corporea, ottenute utilizzando l'equazione di continuità, il gradiente di picco transvalvolare e la velocità ( $V_{max}$ ), il gradiente di pressione transvalvolare medio (MPG) e lo stroke volume index (SVi). Secondo le ultime linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association, la stenosi valvolare aortica si considera severa quando la  $V_{max}$  è al di sopra di 4 m/s, il gradiente medio supera i 40 mmHg e l'AVA misurata o stimata è al di sotto di  $1 \text{ cm}^2$  ( $<0.6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$  se indicizzata per la superficie corporea), in presenza di una normale frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (LVEF). Quando si esegue l'equazione di continuità ci si dovrebbe ricordare che il diametro del tratto di efflusso del ventricolo sinistro (LVOT) dovrebbe essere preso da 1 a 5 mm dall'anulus valvolare aortico in modo da ottenere il massimo diametro<sup>12</sup>. LVOT spesso è ellittico così in caso di misurazione di un diametro più piccolo l'equazione di continuità potrebbe sottostimare l'AVA e lo stroke volume.

Il calcolo dell'impedenza valvulo-arteriosa ( $Z_{va}$ ) potrebbe diventare parte dell'esame ecocardiografico di routine in quanto questo parametro fornisce una stima del carico emodinamico globale e può risultare utile nella valutazione della stenosi aortica paradossa.

Nella pratica clinica spesso ci si può trovare di fronte a parametri discordanti così che comunemente un'AVA severamente ridotta può essere riscontrata in concomitanza di gradienti medio e di picco che rientrano nella categoria lieve o moderato. Questo pattern è tipicamente osservato quando lo stroke volume sistolico e di conseguenza il flusso transvalvolare sono ridotti, realizzando quindi la cosiddetta stenosi aortica low-flow low-gradient (LF-LG). In questa situazione la valutazione visiva della struttura, delle calcificazioni e della mobilità della valvola aortica rappresenta un elemento cruciale in quanto consente di sospettare la diagnosi di stenosi aortica severa indipendentemente dai valori ottenuti al Doppler. Sono state descritte due forme di stenosi aortica LF-LG: la classica, definita da un'AVA  $< 1 \text{ cm}^2$  in presenza di LVEF  $< 50\%$  e MPG  $< 40 \text{ mmHg}$  o  $V_{max} < 4 \text{ m/s}$ ; la forma paradossa in presenza di un'AVA  $< 1 \text{ cm}^2$ , LVEF  $> 50\%$ , ridotto stroke volume del ventricolo sinistro ( $< 35 \text{ ml/m}^2$ ), MPG  $< 40 \text{ mmHg}$  o  $V_{max} < 4 \text{ m/s}$ . In questo caso lo stroke volume è basso di solito a causa di una marcata ipertrofia del ventricolo sinistro con conseguente formazione di una

cavità piccola che non si può riempire in maniera appropriata e quindi non può espellere un normale stroke volume, in caso di deplezione di volume dovuto alla terapia diuretica<sup>13,14</sup> o in presenza di alta impedenza valvulo-arteriosa ( $ZVa > 5.5$  mmHg/ml/mq). Questi pazienti sembrano avere una scarsa prognosi, che potrebbe essere migliorata dalla sostituzione della valvola aortica o dalla procedura di TAVI, come dimostrato dall'analisi di un sottogruppo dello studio PARTNER.

Dall'altro lato, un'AVA funzionale severamente ridotta associata a basso gradiente transvalvolare potrebbe essere conseguente ad un ridotto flusso transvalvolare dovuto alla disfunzione del ventricolo sinistro che non consente alle cuspidi di aprirsi, definita come stenosi aortica "pseudo-severa". E' importante distinguere queste due condizioni in quanto in quest'ultimo caso l'intervento sulla valvola aortica può non migliorare la prognosi. Nei pazienti con ridotta EF l'eco-stress con basse dosi di dobutamina ( $\leq 20$  mcg/kg per minuto) può essere utilizzata per discriminare la stenosi aortica LF-LG severa dalla forma pseudosevera in quanto, in caso di stenosi aortica severa, l'AVA stimata resta  $< 1$  cm<sup>2</sup> e contemporaneamente il gradiente transvalvolare aumenta, ma questa variazione può essere raggiunta solo in presenza di una riserva di flusso significativa (aumento dello stroke volume  $> 20\%$ ).



**Figura 1: ecocardiogramma standard in paziente con stenosi aortica calcifica severa e normale frazione di eiezione (pannelli superiori) e con stenosi "low flow – low gradient" classica (pannelli inferiori).**

In pazienti con stenosi aortica severa asintomatici l'eco stress può essere utilizzato, con le dovute precauzioni ed in centri esperti, per smascherare

sintomi durante l'esercizio, un calo della pressione sistolica  $>20$  mmHg, aumento durante l'esercizio del gradiente medio  $\leq 18-20$  mmHg, l'assenza di riserva contrattile (nessun o  $< 5\%$  aumento durante l'esercizio della LVEF) o la presenza di ipertensione polmonare durante l'esercizio ( $> 60$  mmHg) i quali rappresentano forti predittori di eventi cardiaci <sup>15-18</sup>.

Quando si esegue la valutazione con eco transtoracico della stenosi aortica, possono essere utilizzate diverse proiezioni per le valvole, incluse l'apicale tre camere o cinque camere e la parasternale destra, in modo da ottenere il migliore allineamento del fascio Doppler al flusso transvalvolare ed evitare incongruenze tra l'AVA funzionale stimata e il gradiente di pressione. Di recente in uno studio che ha incluso 100 pazienti è stato dimostrato che la proiezione parasternale destra è più accurata dell'approccio apicale; infatti, quando è stato utilizzato solo l'approccio apicale un quarto dei pazienti è stato classificato in maniera scorretta, sottostimando la severità in due terzi dei pazienti ritenuti come moderati e valutando in maniera errata un terzo dei pazienti come LF-LG paradosse.

La pressione sanguigna sistemica ed il calibro dell'aorta ascendente possono influenzare la valutazione del grado di severità, l'aumento del postcarico del ventricolo sinistro dovuto all'ipertensione può causare una riduzione del flusso transvalvolare, così da comportare una sottostima del grado di stenosi.

Mentre se il diametro dell'aorta ascendente è inferiore a 30 mm, il gradiente di pressione transvalvolare può essere sottostimato a causa di un fenomeno di recupero di pressione distalmente alla valvola aortica.

**Tabella 1: parametri di severità della stenosi aortica**

	Lieve	Moderata	Severa
<b>Stenosi Aortica</b>			
<b>Velocità di picco Doppler (m/s)</b>	$< 3$	3-4	$>4$
<b>Gradiente medio trans-valvolare (mmHg)</b>	$<25$	25-40	$>40$
<b>Area Valvolare (cm<sup>2</sup>)</b>	$>1.5$	1.5-1	$<1$
<b>Area Valvolare/BSA (cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>)</b>			$<0.6$
<b>Aortic Velocity Ratio</b>	$>0.50$	0.50-0.25	$<0.25$

### **Morfologia della valvola aortica**

L'ecocardiografia transtoracica convenzionale 2D consente nella maggioranza dei pazienti di determinare il numero e la disposizione delle cuspidi valvolari. La valvola aortica bicuspidica con la sua linea di chiusura asimmetrica tende a sviluppare alterazioni degenerative più precocemente rispetto alle normali valvole tricuspide ed ha un anulus marcatamente ellittico con disposizione eccentrica dei depositi di calcio.

In presenza di una valvola aortica bicuspidale l'impianto percutaneo di protesi potrebbe fallire nell'espansione completa con conseguente rigurgito periprotetico (più del 28% dei casi) ed il rischio di dislocazione della valvola. La dilatazione dell'aorta ascendente, che potrebbe rappresentare una controindicazione alla TAVI, è molto comune nella bicuspidia aortica, inoltre la TAVI potrebbe aumentare il rischio di dissezione aortica in questi soggetti. A causa di questi dilemmi tecnici il trial PARTNER non ha incluso soggetti con stenosi aortica su valvola bicuspidale.

Ad ogni modo la TAVI è ancora possibile in questo tipo di pazienti e diversi casi sono stati riportati fino ad oggi. Phan et al hanno pubblicato una metaanalisi e review sistematica che comprende 149 pazienti sottoposti a procedura di TAVI e non si rilevano differenze significative per pazienti con bicuspidia aortica nella mortalità a 30 giorni, emodinamica della protesi post-procedurale e presenza di rigurgito perivalvolare aortico da moderato a severo o tasso di sanguinamento o complicanze vascolari, stando ad indicare che la TAVI può rappresentare in effetti un trattamento anche in questo tipo di pazienti. Nessuna differenza nella mortalità a 30 giorni e ad un anno tra valvole aortiche bicuspidali o tricuspidi stenotiche sottoposte a TAVI è stata riscontrata nel Polan National Registry. Alla luce di queste evidenze sempre più centri stanno proponendo la TAVI come un'opzione da prendere in considerazione per il trattamento dei pazienti portatori di valvola aortica bicuspidale, considerando questa condizione una controindicazione relativa e non più assoluta alla procedura.

#### *Valutazione della funzione del ventricolo sinistro*

La presenza di una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, definita come una EF < 50%, rappresenta un marker prognostico negativo sia nelle forme sintomatiche che in quelle asintomatiche di stenosi aortica severa. Nei pazienti considerati non candidabili per la sostituzione chirurgica della valvola aortica arruolati nello studio PARTNER B la prognosi a 30 giorni ed ad un anno non era differente tra pazienti con LVEF >50% e quelli con ridotta LVEF. Inoltre in questo braccio di studio del PARTNER un aumento del LVEF >10% successivamente alla TAVI era stato riscontrato nel 50% dei pazienti considerati inadatti per la chirurgia, soprattutto per quelli con i diametri della camera ventricolare sinistra più piccoli e con un grado minore di rigurgito mitralico prima della TAVI. Sebbene il miglioramento della LVEF non fosse associato con un miglioramento in termini di sopravvivenza, nei pazienti in cui non si verificava un aumento della LVEF dopo la procedura di TAVI si evidenziava una prognosi peggiore ad un anno durante il follow up. Alla luce di queste evidenze la TAVI rappresenta un'opzione da valutare nella stenosi aortica severa e funzione sistolica del ventricolo sinistro marcatamente ridotta e potrebbe essere presa in considerazione dall'Heart Team, in quanto in questi pazienti a rischio molto elevato per chirurgia la TAVI potrebbe mostrare un outcome migliore.

Inoltre un'alterazione nella struttura e funzione del ventricolo sinistro è stata dimostrata in pazienti con stenosi aortica severa indipendentemente da una LVEF preservata e questo fenomeno può essere studiato anche con l'ecocardiografia speckle tracking, una tecnica relativamente nuova che fornisce una valutazione non-Doppler della deformazione del miocardio come espressione



### ***Rigurgito mitralico***

Un rigurgito mitralico emodinamicamente significativo è presente in una quantità notevole di pazienti con stenosi valvolare aortica severa. Esso può dipendere da diversi meccanismi sottostanti, sia organici che funzionali. Il rigurgito mitralico funzionale può a sua volta avere una natura ischemica, a causa della comune concomitanza di coronaropatia in questi pazienti. Inoltre la disfunzione sistolica del ventricolo sinistro e la dilatazione e il concomitante rigurgito aortico possono contribuire a causare o aggravare il rigurgito mitralico. Inoltre un rigurgito mitralico di alto grado può comportare un ridotto flusso transvalvolare e condurre ad una classificazione scorretta della severità della stenosi, pertanto si deve prendere in considerazione durante l'esame ecocardiografico transtoracico pre-procedurale per una valutazione globale della patologia della valvola aortica. E' interessante notare che in questi sottogruppi di pazienti il miglioramento dell'insufficienza mitralica è stato riportato in circa il 50%, più spesso nel caso di rigurgito mitralico secondario. Questa scoperta era in accordo con i risultati di una metanalisi pubblicata di recente che ha dimostrato che il miglioramento del MR era associato con il grado pre-procedurale e non con il meccanismo causale.

#### *Funzione del ventricolo destro ed ipertensione polmonare*

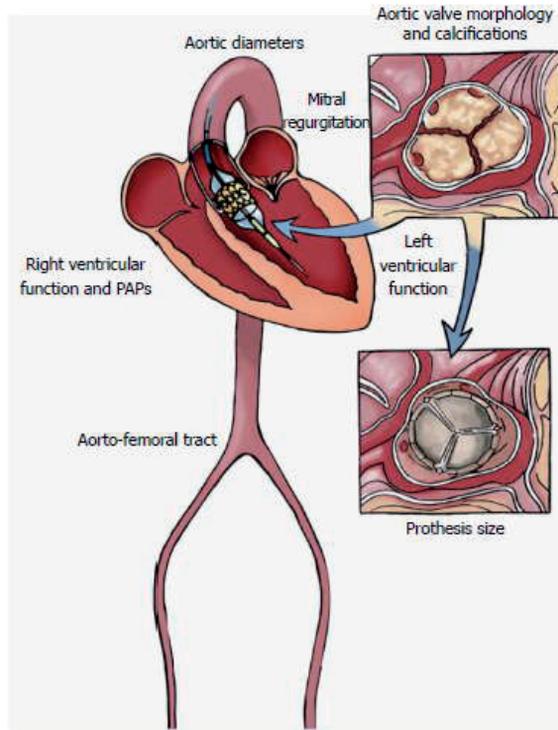
L'esame ecocardiografico pre-procedurale dovrebbe includere una valutazione globale delle dimensioni e della funzione del ventricolo destro, insieme ad una stima della pressione polmonare arteriosa sistolica (PAPs) dalla velocità del rigurgito tricuspidalico.

I registri riportano che dopo la TAVI è frequente un rigurgito tricuspidalico moderato o severo (che si verifica in circa il 15% dei casi) ed in molti casi lo stesso non migliora dopo la procedura.

L'ipertensione polmonare (IP) può essere riscontrata in più del 25% dei soggetti affetti da stenosi aortica severa, secondariamente all'aumento postcapillare della pressione di riempimento e l'eventuale presenza di rigurgito mitralico associato. L'IP è un predittore di prognosi negativa dopo la sostituzione chirurgica della valvola aortica e di recente si è verificato un aumento dell'evidenza per la quale rappresenta un marker prognostico negativo insieme al rigurgito tricuspidalico anche nel setting dell'intervento di sostituzione transcateretere della valvola aortica. Le evidenze dai registri della TAVI suggeriscono che la IP (PAPs misurata > 40 mmHg al TTE) non influenza negativamente il tasso di successo, il numero di complicanze in fase precoce e la sopravvivenza a 30 giorni, ma è presente un effetto prognostico negativo per quanto riguarda la mortalità ad un anno, che aumenta oltre il 22% (o maggiore se la PAPs stimata è al di sopra di 60 mmHg).

### **Ruolo dell'ecocardiografia transesofagea**

L'ecocardiografia transesofagea consente di visualizzare in maniera più corretta le cuspidi aortiche, di definire l'eziologia (bicuspid vs tricuspide) e di misurare direttamente l'area della valvola aortica dalla planimetria nei casi dubbi, quando il TTE non è conclusivo. TEE può essere utilizzata insieme ad altre tecniche di imaging per un adeguato planning pre-procedurale nel contesto della TAVI.



**Figura 3: parametri da valutare nella selezione del paziente anziano per la TAVI.**

### **Misurazione della dimensione dell'anulus**

L'anulus valvolare aortico può essere definito come una struttura a forma di anello identificabile virtualmente a livello dell'attacco basale delle cuspidi aortiche misurato in sistole. Una corretta misurazione delle dimensioni dell'anello consente una scelta appropriata della protesi valvolare aortica e riduce l'incidenza di complicanze.

Quando l'anulus aortico è sottostimato l'impianto di una protesi troppo piccola può essere seguito da una dislocazione della stessa o da rigurgito paraprotetico. Dall'altro lato una protesi troppo grande può causare un'espansione insufficiente ed un rigurgito valvolare o paraprotetico o rottura dell'anello. La misurazione ottimale delle dimensioni dell'anello mira all'impianto di una valvola di adeguate dimensioni, abbastanza grande da impedire il rigurgito paravalvolare, ma non eccedente più del 20% del diametro dell'anulus misurato, condizione che aumenta il rischio di rottura.

Nella pratica il diametro antero-posteriore è misurato mediante il TEE nella proiezione medio-esofagea in asse lungo (120°-150°) in corrispondenza dei punti di attacco basali delle cuspidi aortiche alla radice aortica.

Il TEE 3D permette di visualizzare la forma reale del LVOT, che è ovale nel 90% dei pazienti. 3D-TEE ha dimostrato maggiore efficacia nel fornire la misurazione migliore dell'anulus ed è risultato più utile nel predire il rigurgito aortico paravalvolare rispetto al 2D-TEE. Il 3D-TEE è stato comparato in maniera diretta con la TC cardiaca dimostrando che le due metodiche di imaging erano ugualmente efficaci nel predire il rigurgito aortico paraprotetico, sebbene il diametro dell'anulus e l'area planimetrica determinata dal 3D-TEE tendessero a risultare più piccoli di quelli misurati con la TC cardiaca, eccetto per i diametri sagittali. Se consideriamo i diametri sagittali, entrambe le tecniche diagnostiche risultavano ugualmente accurate nel predire le dimensioni della protesi con buoni risultati post-procedurali. In conclusione prima della TAVI, 3D-TEE può essere considerato un'alternativa valida alla TC cardiaca nel planning pre-procedurale, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale cronica.

L'esame TEE fornisce un'alta risoluzione spaziale e temporale e nella fase pre-procedurale consente di valutare l'aorta ascendente ed il tratto discendente toracico in modo da escludere la presenza di ateromasie estese e friabili che sono associate con un rischio maggiore di stroke ischemico peri-procedurale in quanto possono essere mobilizzate e ostacolare il passaggio del sistema di impianto. Esso rappresenta uno strumento subottimale per la valutazione della porzione distale dell'aorta ascendente e prossimale dell'arco così come dell'aorta addominale infine il TEE può mostrare una significativa ipertrofia del setto basale che può condurre alla dislocazione della protesi nella fase peri e post-procedurale.

### **Ruolo dell'Angiografia ed angioplastica coronarica**

L'angiografia coronarica rappresenta una parte essenziale nella valutazione del paziente prima di pianificare la procedura di TAVI. Una coronaropatia significativa è stata riscontrata molto comunemente nei pazienti con indicazione alla TAVI, però non c'è un accordo universale circa se e come trattarla. L'ipertrofia secondaria del ventricolo sinistro può causare ischemia del miocardio indipendentemente dalla presenza di lesioni aterosclerotiche ostruttive nelle arterie coronarie maggiori, infatti le manifestazioni dell'angina sono riportate anche nei pazienti senza evidenza di coronaropatia (CAD) importante all'esame angiografico.

Inoltre nonostante la stenosi valvolare aortica degenerativa abbia gli stessi fattori di rischio della CAD, c'è una variabilità sostanziale nella prevalenza di CAD nella popolazione con stenosi aortica in studi differenti, che va dal 34% al 75%<sup>21,22</sup>. Una possibile spiegazione di questa incongruenza potrebbe essere ritrovata nella definizione adottata per CAD significativa e in base a quale metodo venga utilizzato per la sua diagnosi, di solito l'esame angiografico, che mostra una variabilità interoperatore rilevante. Di solito il cut-off angiografico per la stenosi coronarica è considerato  $\geq 50\%$ , ma alcuni autori utilizzano un cut off  $\geq 70\%$ .

Le ultime raccomandazioni riguardo la rivascolarizzazione miocardica rilasciate dall'ESC suggeriscono la PTCA per pazienti sottoposti a TAVI in presenza di lesioni ostruttive coronariche di più del 70% (classe II a, livello di evidenza C), nonostante l'impatto sulla sopravvivenza a lungo termine della CAD ostruttiva sia controversa secondo i diversi registri di TAVI. Al fine di definire il beneficio prognostico della rivascolarizzazione di CAD anatomicamente

significativa nei pazienti sottoposti a TAVI è in corso uno studio randomizzato controllato, l'ACTIVATION.

Inoltre il peso della CAD in questo contesto cade in un ampio spettro che va da una semplice singola lesione a multiple lesioni complesse, con differenti implicazioni prognostiche. Attualmente il trattamento della CAD può essere guidato dall'angiografia coronarica e dall' Anatomical Scoring Systems. Inoltre in pazienti con profilo di rischio borderline la valutazione o l'esclusione della coronaropatia può indurre l'Heart Team a propendere per la TAVI o la sostituzione chirurgica della valvola aortica.

### ***Rivascolarizzazione guidata dall'angiografia***

Secondo i dati angiografici la CAD ostruttiva severa è stata riscontrata nel 40%-60% dei pazienti TAVI, valutati attraverso l'angiografia coronarica quantitativa (QCA). Khawaja et al in uno studio retrospettivo "Coronaropatia in pazienti sottoposti a TAVI- perché non trattare" che include 271 pazienti valutati attraverso QCA, ha riportato un'incidenza di CAD ostruttiva del 34% (definita come 70% o più di stenosi delle arterie coronarie maggiori o 50% o più del tronco comune o in un graft venoso); il 26.9% degli stessi era stato sottoposto a rivascolarizzazione prima della procedura di TAVI. Inoltre in questo studio non si è riscontrato un aumento significativo nella mortalità per i pazienti portatori di CAD ostruttiva, o a 30 giorni o ad 1 anno e tra questi, anche quelli trattati con rivascolarizzazione non hanno mostrato alcun miglioramento significativo dal punto di vista prognostico.

La QCA cela però diversi tranelli: (1) le placche eccentriche e molto calcifiche sono difficili da valutare attraverso questa tecnica a causa della proiezione dei depositi di calcio ai raggi X; e (2) coronarie epicardiche molto tortuose possono causare errori nella misurazione dei vasi e quindi nella valutazione delle stenosi. In alternativa lesioni molto calcifiche e distorte possono essere valutate in modo molto più affidabile attraverso la tomografia a coerenza ottica o all'ultrasonorografia intravascolare, ma al momento l'utilizzo di queste tecniche non è stato indagato nella popolazione TAVI.

### ***Score system anatomici***

Gli score anatomici sono utilizzati per valutare l'estensione della coronaropatia nella pratica clinica quotidiana, tra gli stessi quello più frequentemente utilizzato è il SYNTAX score. Questi score system sono stati applicati in pochi registri per TAVI, prendendo in considerazione la localizzazione e la complessità delle lesioni coronariche in modo da poter stimare il rischio procedurale della rivascolarizzazione coronarica.

Nell'analisi retrospettiva di Khawaja et al citata precedentemente un SYNTAX score > 33 (che definisce un alto rischio secondo lo studio SYNTAX) aveva un alto tasso di complicanze periprocedurali durante la TAVI, mentre un SYNTAX score tra 0 e 22 identificava i pazienti con un rischio più basso. Inoltre un valore cut off di 9 era un predittore di morte per tutte le cause ad un mese e al follow up di un anno così la rivascolarizzazione può essere indicata per i pazienti con un SYNTAX score  $\geq$  9.

Inoltre confrontando la sostituzione chirurgica della valvola aortica con la TAVI nel contesto di una stenosi low flow-low gradient, che rappresenta una popolazione

ad alto rischio, l'estensione della CAD valutata attraverso il SYNTAX score o la severità della CAD residua valutata dal SYNTAX score residuo dopo la rivascularizzazione erano entrambi predittori di prognosi pessima e morte cardiovascolare dopo 1 anno di follow up.

### ***Rivascolarizzazione guidata dalla Fractional flow reseve (FFR)***

Nessun metodo è stato convalidato per valutare l'ischemia nei pazienti con stenosi aortica severa e anche la valutazione della stenosi delle coronarie mediante FFR non è raccomandata in questa popolazione. Infatti il meccanismo dell'ischemia nella stenosi aortica severa è più complesso a causa di molteplici fattori emodinamici cosicché la regolazione dell'onda pressoria e del flusso coronarico sono alterati dall'ipertrofia del ventricolo sinistro che porta ad una alterata riserva coronarica anche in assenza di ostruzione coronarica. Inoltre, l'aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro aumenta lo stress di parete dello stesso in fase diastolica, questo fenomeno insieme ad un ridotto tempo di diastole può contribuire di per sé ad alterare il flusso coronarico diastolico. D'altro canto la somministrazione di vasodilatatori, necessaria per la valutazione dell'FFR, potrebbe provocare una caduta critica della pressione arteriosa sistemica con il rischio di indurre instabilità emodinamica.

### **Ruolo della Tomografia Computerizzata Multistrato**

Tra le tecniche di Imaging, la tomografia computerizzata (TC) gioca un ruolo centrale nella valutazione dei pazienti con stenosi aortica severa prima della procedura di TAVI in quanto consente di studiare dettagli anatomici in modo da scegliere la protesi più adatta, valuta la morfologia del punto di accesso, seleziona i migliori angoli di proiezione fluoroscopici ed individua altre comorbidità rilevanti.

#### *Misurazione dell'anulus aortico e valutazione della radice aortica*

Le scansioni multi-detettore consentono ricostruzioni multiplanari e tridimensionali della radice aortica, del tratto ascendente, dell'arco e dei segmenti discendenti dell'aorta. I nuovi progressi tecnologici nella TC risultano in una migliore qualità dell'immagine con durata sostanzialmente ridotta della scansione, del volume del contrasto e dell'esposizione a radiazioni. La TC fornisce un'accurata misurazione dell'AVA anatomica da una proiezione ibrida della valvola aortica che deriva dalle proiezioni sagittale sinistra e coronale obliqua. Inoltre questa tecnica fornisce precise misurazioni dei diametri, espressi anche come valore medio tra differenti acquisizioni planari, l'area ed il perimetro dell'anulus aortico che rappresentano informazioni essenziali per una corretta scelta della protesi. La dimensione dell'anulus è maggiore quando misurata mediante la TC MS rispetto a quella ottenuta mediante l'ecocardiografia transtoracica 2D o la transesofagea con una differenza in termini assoluti  $\leq 1.52 \pm 1.1$  mm. Confrontando le misurazioni delle dimensioni dell'anulus aortico ottenute con l'angio TC (ATC) e l'ecocardiografia transesofagea con la misurazione chirurgica diretta nei pazienti sottoposti a sostituzione chirurgica della valvola, ATC sovrastima il diametro dell'anulus aortico nel 72.2% dei casi, con 46.3%  $>1$  sovrastime delle dimensioni della valvola per la procedura di TAVI ( $>3$ mm), mentre il TEE sottostima il diametro dell'anulus aortico nel 51.1% dei casi, con il 16.7%  $>1$  sottostime della

dimensione della valvola. TC MS consente anche di fornire misurazioni precise della distanza tra l'anulus e l'ostio delle coronarie e rappresenta il gold standard per questo scopo, fornendo una valutazione più globale, mostrando una media della distanza anulus-coronaria destra di  $13.6 \pm 2.8$  mm e della distanza anello-coronaria sinistra di  $13.4 \pm 3.2$  mm. La distanza tra il piano dell'anello della valvola aortica e l'ostio delle coronarie dovrebbe essere almeno  $\geq 10-11$  mm per entrambi i tipi di protesi più utilizzate (Corevalve e Edwards). E' importante anche valutare le dimensioni dell'aorta ascendente a 45 mm al di sopra del piano dell'anulus quando la strategia preveda l'impianto della protesi Corevalve in quanto questo valore non dovrebbe superare i 40 mm per la valvola di 26 mm e 43 mm per quelle di 29 e 31 mm. Questa tecnica è utile per effettuare molte ricostruzioni con informazioni aggiuntive riguardo la severità delle calcificazioni, la presenza di placche aterosclerotiche e reperti importanti come dissezioni e ateroma complicato dell'aorta<sup>23</sup>.

#### *Calcium score della valvola aortica*

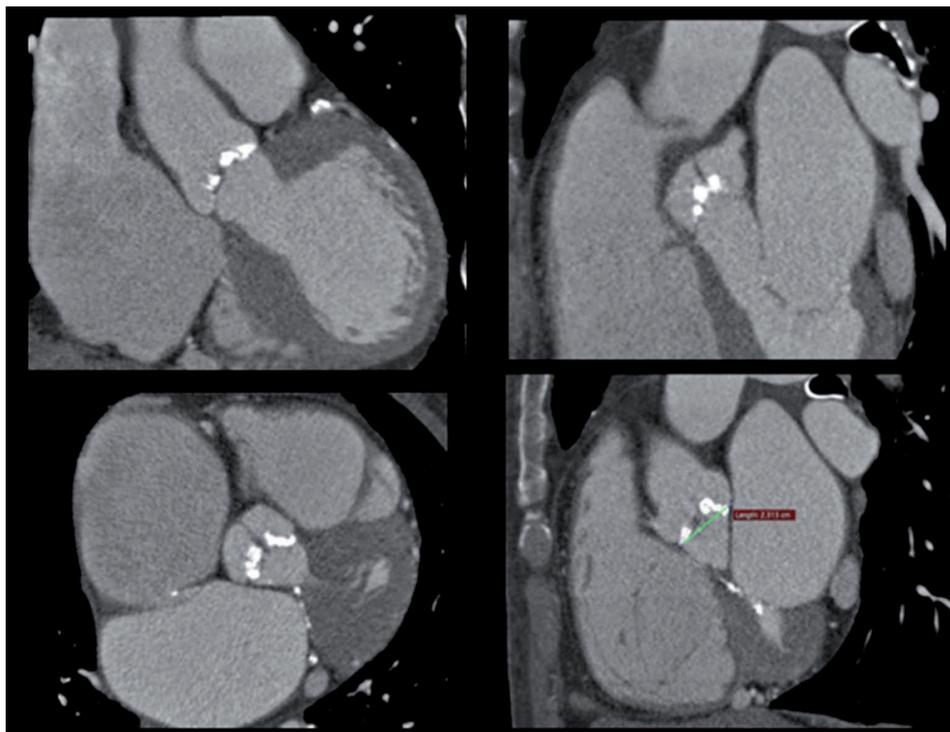
La TC consente di calcolare il calcium score della valvola aortica. Nelle calcificazioni dell'anello aortico severe la protrusione del calcio nel lume  $> 4$  mm può indurre a sottostimare le dimensioni della protesi valvolare e preannunciare così un rigurgito paravalvolare in fase post-procedurale. Inoltre un calcium score elevato può aiutare nella distinzione tra stenosi aortica severa e pseudosevera nei pazienti con bassa FE del ventricolo sinistro. Sono stati descritti cutoff differenti del valore del calcium score nella stenosi aortica tra maschi ( $\geq 2000$  AU o  $\geq 480$ /AU/cm<sup>2</sup> e femmine ( $\geq 1200$  AU o  $\geq 290$  AU/cm<sup>2</sup>) per identificare la stenosi aortica severa. Nella stratificazione del rischio, soprattutto nei pazienti asintomatici o paucosintomatici, la quota di calcio della valvola aortica valutato alla TC MS rappresenta un forte predittore di rapida progressione della stenosi ed eventi cardiaci.

#### *Valutazione degli accessi periferici*

La selezione dell'approccio appropriato è cruciale per un buon risultato della TAVI ed è basato sul diametro di un piccolo tratto aorto-femorale rilevato mediante aortografia o ATC. In aggiunta all'angiografia convenzionale (XA), ATC fornisce immagini 3D più dettagliate incluse calcificazioni e tortuosità e consente di escludere un accesso transfemorale nei pazienti con vasi malati o scarso diametro nel tratto aorto-femorale considerando che il catetere di 18 Fr richiede un diametro arterioso minimo di 6 mm del tratto aorto femorale per il rilascio della protesi. E' importante sapere che la misurazione semiautomatica del diametro mediante ATC del tratto aorto-iliaco risulta in maniera statisticamente significativa più piccola delle misurazioni basate sulla XA. I pazienti non adatti all'approccio transfemorale per la TAVI dovrebbero essere considerati candidabili all'approccio transapicale o alla chirurgia convenzionale.

### **Ruolo della Risonanza Magnetica**

La Risonanza magnetica cardiovascolare (RMC) è una metodica emergente per la valutazione dei pazienti prima della procedura di TAVI e ci si aspetta possa guadagnare sempre più spazio in questo contesto, soprattutto nei pazienti con controindicazioni al mezzo di contrasto.



**Figura 4: TC di paziente anziano in selezione per la TAVI**

Come la TC MS, questa tecnica fornisce misurazioni precise della valvola aortica, dell'anulus, della radice aortica, dell'ostio delle coronarie, la definizione dell'aorta toraco-addominale e il calibro del lume dei rami iliofemorali. Inoltre è capace di studiare la funzione del VS con il vantaggio di non utilizzare radiazioni ionizzanti. La RM senza contrasto dovrebbe avere un importante ruolo nella valutazione preoperatoria in gruppi selezionati di pazienti con stenosi aortica: 1) pazienti affetti da insufficienza renale con  $GFR < 30 \text{ mL/min/mq}$ ; 2) pazienti con inadeguata finestra acustica soprattutto nel contesto del riscontro di un basso gradiente e/o ridotta FE del VS; 3) discrepanza tra i parametri ottenuti all'ecocardiografia e i sintomi; e (4) storia di reazione allergica al mdc iodato.

Le tecniche di RM sono influenzate da alcune limitazioni. In primo luogo il fatto di trattenere il respiro molte volte, la claustrofobia e la presenza di aritmie possono interferire con un'adeguata acquisizione. Clip per chiudere gli aneurismi, device per la neurostimolazione, clamp vascolari per la carotide, pompe di infusione, impianti acustici e corpi estranei oculari rappresentano controindicazioni assolute.

### ***Valutazione della valvola aortica e della radice***

La RM è capace di fornire misurazioni accurate dell'anulus aortico che in termini di capacità di predire la presenza e la severità del rigurgito aortico post-impianto è simile alla TC MS<sup>24</sup>. Una buona concordanza tra TC MS, RMC ed ecocardiografia è stata documentata nella definizione della morfologia della valvola aortica e le misurazioni dell'area della stessa. Infatti la RM è capace di fornire la planimetria dell'area di apertura della valvola aortica che è simile alle altre tecniche diagnostiche come il TEE 3D ed il calcolo dell'area derivata dal flusso (flow derived) dalla cateterizzazione utilizzando l'equazione di Gorlin o dall'ecocardiografia con Doppler attraverso l'equazione di continuità. Sebbene la planimetria anatomica della stenosi aortica e la valutazione dell'anatomia valvolare e della motilità sia possibile con RM, ciò è diventato meno che ottimale nei pazienti con calcificazioni severe soprattutto in presenza di orifizi non planari. Inoltre la valutazione della severità della stenosi aortica può essere completata dalla cine RM velocity-encoded con altre misurazioni standard come la velocità di picco anterogrado ed il gradiente di pressione ma è necessario sapere che i gradienti e le velocità sono di solito sottostimate se confrontate con l'ecocardiografia Doppler.

La RM può rappresentare un'alternativa alla modalità di imaging 3D per la misurazione dell'anulus aortico (diametro maggiore e minore, area e perimetro) avendo mostrato una buona concordanza con la TC in questo contesto anche in presenza di una forma ovale della struttura nella quale, dopo adeguato orientamento del piano e la ricostruzione dimensionale 3D, generalmente il diametro coronale è più grande di quello sagittale. Come per la TC MS, i diametri della RM si sono dimostrati essere maggiori di quelli misurati con la metodica TEE 2D.

Le misurazioni dei diametri dei seni di Valsalva e la definizione dell'orientamento della radice aortica sono possibili con questa metodica ma al contrario essa non rappresenta una buona tecnica nella definizione delle placche in aorta toracica così come delle calcificazioni a causa del vuoto di segnale. Inoltre la angio RM può caratterizzare le arterie aorto-ilio-femorale per pianificare un accesso più adeguato.

### ***Volume e funzione ventricolare***

La RM fornisce una valutazione quantitativa dei volumi e della funzione del VS ed il "late gadolinium enhancement" nelle sequenze T1 pesate permette di individuare la fibrosi miocardica la quale è spesso localizzata nel mid wall del miocardio, come nelle cardiomiopatie con sovraccarico di pressione, e rappresenta un predittore di scarsa prognosi. La fibrosi rappresenta uno dei più importanti fattori implicati nella progressione dell'ipertrofia verso lo scompenso cardiaco ed una rilevazione precoce può essere utile nella definizione del profilo di rischio soprattutto nei pazienti asintomatici o in caso di parametri borderline alla valutazione ecocardiografica convenzionale.

## **Ruolo della Tomografia ad emissione di positroni (PET)**

Un ruolo emergente nella valutazione pre-procedura di TAVI è attribuibile alla PET/TC con il vantaggio di combinare la definizione anatomica derivante dalla TC e la caratterizzazione funzionale e metabolica ottenuta con la PET.  $^{18}\text{F}$ -fluoruro di sodio ( $^{18}\text{F}$ -NaF) è il tracciante utilizzato per identificare le calcificazioni e nella stenosi aortica la quota di uptake correla con la severità della malattia ed è capace di predire la progressione della patologia <sup>25-27</sup>. Dall'altro lato, l'uptake di  $^{18}\text{F}$ -fluorodesossiglucosio, che rappresenta il carico di infiammazione, è più alto nei pazienti con stenosi aortica lieve o moderata e diminuisce con la progressione della stenosi.

## **Conclusioni**

L'ingresso della TAVI nella pratica clinica ha fornito un'opzione terapeutica valida per i pazienti anziani fragili con comorbidità che sono considerati inoperabili per l'eccessivo rischio chirurgico. In questo campo in rapida evoluzione le tecniche di imaging risultano fondamentali sia nella fase diagnostica che nella scelta del tipo di intervento sulla base dei dati ottenuti di carattere clinico e funzionale oltre che morfologici, sia nella scelta della protesi e nella valutazione post procedurale e nel follow up.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Barbara Bordoni, Francesco Saia, Cristina Ciuca, Cinzia Marrozzini et al. Prevalenza della stenosi aortica degenerativa negli anziani: risultati di uno studio epidemiologico di comunità. *G Ital Cardiol* 2013;14(4):262-268
2. Soler-Soler J, Galve E. Worldwide perspective of valve disease. *Heart* 2000;83: 721-5.
3. Ferreira-Gonzalez I, Pinar-Sopena J, Ribea A, et al. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol* 2012 Jun 7 [Epub ahead of print].
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006;368: 1005-11.
5. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003;24:1231-43.
6. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2111-5.
7. Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient 'severe' aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887-895.

8. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262–2270.
9. Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611–617.
10. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111: 3290–3295
11. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151–156.
12. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Guyton RA, O’Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM, Thomas JD. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: e57-185 [PMID: 24603191 DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004352]
13. Hachicha Z, Dumesnil JG, Bogaty P, Pibarot P. Paradoxical low-ow, low-gradient severe aortic stenosis despite preserved ejection fraction is associated with higher afterload and reduced survival. *Circulation* 2007; 115: 2856-2864 [PMID: 17533183 DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.106.668681]
14. Herrmann S, Störk S, Niemann M, Lange V, Strotmann JM, Frantz S, Beer M, Gattenlöhner S, Voelker W, Ertl G, Weidemann F. Low- gradient aortic valve stenosis myocardial brosis and its in uence on function and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 402-412 [PMID: 21757118]
15. Lancellotti P, Lebois F, Simon M, Tombeux C, Chauvel C, Pierard LA. Prognostic importance of quantitative exercise Doppler echocardiography in asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 2005; 112: I377-I382 [PMID: 16159850 DOI: 10.1161/ CIRCULATIONAHA.104.523274]
16. Maréchaux S, Hachicha Z, Bellouin A, Dumesnil JG, Meimoun P, Pasquet A, Bergeron S, Arsenault M, Le Tourneau T, Ennezat PV, Pibarot P. Usefulness of exercise-stress echocardiography for risk stratification of true asymptomatic patients with aortic valve stenosis. *Eur Heart J* 2010; 31: 1390-1397 [PMID: 20308041 DOI: 10.1093/eurheartj/ehq076]
17. Lancellotti P, Magne J, Donal E, O’Connor K, Dulgheru R, Rosca M, Pierard LA. Determinants and prognostic significance of exercise pulmonary hypertension in asymptomatic severe aortic stenosis. *Circulation* 2012; 126: 851-859 [PMID: 22832784 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.088427]
18. Maréchaux S, Ennezat PV, LeJemtel TH, Polge AS, de Groote P, Asseman P, Nevière R, Le Tourneau T, Deklunder G. Left ventricular response to exercise in aortic stenosis: an exercise echocardiographic study. *Echocardiography* 2007; 24: 955-959 [PMID: 17894574 DOI: 10.1111/j.1540-8175.2007.00501.x]
19. Lafitte S, Perlant M, Reant P, Serri K, Douard H, DeMaria A, Roudaut R. Impact of impaired myocardial deformations on exercise tolerance and prognosis in patients with asymptomatic aortic stenosis. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 414-419 [PMID: 18996958 DOI: 10.1093/ejehocard/jen299]

20. Lancellotti P, Donal E, Magne J, Moonen M, O'Connor K, Daubert JC, Pierard LA. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay. *Heart* 2010; 96: 1364-1371 [PMID: 20483891 DOI: 10.1136/hrt.2009.190942]
21. Julius BK, Spillmann M, Vassalli G, Villari B, Eberli FR, Hess OM. Angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. Mechanisms and pathophysiological concepts. *Circulation* 1997; 95: 892-898 [PMID: 9054747 DOI: 10.1161/01.CIR.95.4.892]
22. Khawaja MZ, Asrress KN, Haran H, Arri S, Nadra I, Bolter K, Wilson K, Clack L, Hancock J, Young CP, Bapat V, Thomas M, Redwood S. The effect of coronary artery disease defined by quantitative coronary angiography and SYNTAX score upon outcome after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) using the Edwards bioprosthesis. *EuroIntervention* 2015; 11: 450-455 [PMID: 24832041 DOI: 10.4244/EIJY14M05\_09]
23. Barbanti M1, Immè S, Ohno Y, Gulino S, Todaro D, Sgroi C, Tamburino C2, Patanè M, Pilato G, Capodanno D, Tamburino C. Prosthesis choice for transcatheter aortic valve replacement: Improved outcomes with the adoption of a patient-specific transcatheter heart valve selection algorithm. *Int J Cardiol* 2016; 203: 1009-1010 [DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.105]
24. Jabbour A, Ismail TF, Moat N, Gulati A, Roussin I, Alpendurada F, Park B, Okoroafor F, Asgar A, Barker S, Davies S, Prasad SK, Rubens M, Mohiaddin RH. Multimodality imaging in transcatheter aortic valve implantation and post-procedural aortic regurgitation: comparison among cardiovascular magnetic resonance, cardiac computed tomography, and echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2165-2173 [PMID: 22078422 DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.010]
25. Irkle A, Vesey AT, Lewis DY, Skepper JN, Bird JL, Dweck MR, Joshi FR, Gallagher FA, Warburton EA, Bennett MR, Brindle KM, Newby DE, Rudd JH, Davenport AP. Identifying active vascular microcalcification by (18)F-sodium fluoride positron emission tomography. *Nat Commun* 2015; 6: 7495 [PMID: 26151378 DOI: 10.1038/ncomms8495]
26. Dweck MR, Jenkins WS, Vesey AT, Pringle MA, Chin CW, Malley TS, Cowie WJ, Tsampasian V, Richardson H, Fletcher A, Wallace WA, Pessotto R, van Beek EJ, Boon NA, Rudd JH, Newby DE. 18F-sodium fluoride uptake is a marker of active calcium cation and disease progression in patients with aortic stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 371-378 [PMID: 24508669 DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001508]
27. Dweck MR, Jones C, Joshi NV, Fletcher AM, Richardson H, White A, Marsden M, Pessotto R, Clark JC, Wallace WA, Salter DM, McKillop G, van Beek EJ, Boon NA, Rudd JH, Newby DE. Assessment of valvular calcification and inflammation by positron emission tomography in patients with aortic stenosis. *Circulation* 2012; 125: 76-86 [PMID: 22090163 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.051052].

## STENOSI AORTICA DELL'ANZIANO. IL TRATTAMENTO INTERVENTISTICO

**Roberto Violini**

*UOC Cardiologia Interventistica, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini -  
Roma*

L'allungamento della vita media dell'uomo è stato accompagnato da un sensibile aumento dell'incidenza della stenosi valvolare aortica di tipo degenerativo e da una serie di patologie o comorbidità che, a loro volta, facilitano l'usura e la degenerazione dell'apparato valvolare aortico. Diabete, ipertensione arteriosa sistemica, insufficienza renale cronica, dislipidemia, vasculopatia ostruttiva coronarica carotidea e periferica, insufficienza cardiaca sono appunto le principali espressioni delle comorbidità che possono variamente coesistere nei soggetti con età >80aa.

La storia naturale della stenosi aortica è caratterizzata da una lunga fase di latenza asintomatica, che, però, quando viene interrotta da angina pectoris, sincope o insufficienza cardiaca, ha una prognosi infausta nell'arco di 3-5 anni<sup>1</sup>. La valvola va incontro ad una progressiva riduzione dell'area, mediamente di 0,12 cm<sup>2</sup>/anno, con un aumento del gradiente trans valvolare di 10-15 mmHg/anno, ma in alcuni casi mostra una evoluzione molto più rapida, in altri più lenta o assente, in modo da vanificare ogni previsione<sup>2</sup>. L'unico provvedimento efficace in questi malati, quando la stenosi diviene severa, è la sostituzione della valvola aortica stenotica e calcifica. Per tale intervento, l'età di per sé determina incremento del rischio di morte oscillando fra il 5% nei soggetti >65 anni e il 2,3% in quelli <65 anni<sup>3</sup>. La sopravvivenza a 5 ed a 10 anni dopo la sostituzione valvolare oscilla fra il 75% ed il 60%<sup>4</sup>. In sostanza, l'età di 80 anni non rappresenta una controindicazione di per sé all'intervento, ma spesso la concomitanza di più comorbidità rende "proibitivo" il ricorso alla chirurgia. Con l'avanzare dell'età aumenta il numero di questi fattori concomitanti, i quali finiscono con il condizionare eccessivamente le scale di rischio più usate (EuroSCORE<sup>5</sup>; STS predicted risk of mortality<sup>6</sup>, Ambler risk score<sup>7</sup>) e con il dare più peso all'età che ad altri fattori biologici.

La conclusione è che, in una popolazione in cui la durata della vita media aumenta, è sempre più numerosa la quota di pazienti con SA severa che vengono rifiutati dalla cardiocirurgia: proprio per questi si è aperta negli ultimi 10 anni l'alternativa della TAVI (Transcatheter Aortic Valve Implantation).

Il primo impianto di protesi aortica per via percutanea è stato eseguito da Alain Cribier nel 2002<sup>8</sup>, dopo lunghi anni di sperimentazione in laboratorio. Il principio di tale procedura mirava a realizzare una valvola aortica biologica all'interno di uno stent espandibile con pallone da posizionare perfettamente sul piano valvolare aortico all'interno della valvola nativa stenotica. I dispositivi protesici attualmente dotati di marchio CE sono almeno dieci, ma i più diffusi, sui quali si sono sviluppate una grande esperienza ed un'ampia letteratura sono:

1) Core Valve Revalving System<sup>9</sup>, costituito da tre lembi di pericardio suino montati su un cestello autoespandibile di nitinol; è impiantabile per via retrograda

trans-femorale, trans-ascellare, trans-aortica; è disponibile nelle dimensioni di 23-26-29-34 mm e necessita di un introduttore di 20F nell'attuale versione Evolut Pro. Nella protesi si distinguono tre parti: inferiore che esercita una forza radiale contro la valvola nativa malata per dare una fissazione stabile della protesi; una parte centrale contenente i lembi valvolari; una parte superiore allargata per fissare la protesi all'aorta ascendente ed allinearla ad essa. Il modello più recente ha anche un "gonnellino" di tessuto pericardico suino per limitare i leakparavalvolari residui.

2) Valvola di Edwards Sapien 3<sup>10</sup>, costituita da tre lembi di pericardio bovino montati su uno stent di cromo cobalto espandibile con palloncino; è impiantabile per via retrograda femorale o anterograda (trans-apicale); è disponibile nelle dimensioni di 20-23-26-29 mm e necessita di introduttori di 14-16 F. E' stata la prima ad essere dotata di un "gonnellino" esterno, nella sua parte inferiore, per minimizzare i rigurgiti perivalvolari.

La misurazione dell'anello aortico per selezionare le dimensioni della protesi si effettua con l'ecocardiografia transesofagea e soprattutto con l'angio-CT cardiosincronizzata. Questa e' ormai l'esame essenziale per la scelta delle dimensioni della valvola e per lo studio degli accessi arteriosi. Nella maggior parte dei casi, la procedura di impianto della bioprotesi è preceduta da una valvuloplastica con pallone per facilitare il passaggio attraverso la valvola nativa stenotica. Il rilascio della Sapien è effettuato con pacing ventricolare rapido per ridurre il flusso trans valvolare ad evitare la migrazione del pallone e quindi della protesi verso l'aorta durante la manovra. Il corretto allineamento del dispositivo rispetto al piano valvolare e agli osti coronarici viene monitorato con la fluoroscopia e l'aortografia; talvolta si ricorre alla ecocardiografia trans-esofagea. All'approccio transapicale vengono avviati quei malati rifiutati dalla cardiocirurgia, nei quali l'approccio transarterioso è sconsigliato o impossibile per severa arteriopatia<sup>11</sup>. La percentuale di successo è comunque superiore al 90%, come per l'approccio trans femorale; in ogni caso il successo è influenzato dalla corretta selezione dei pazienti, dalla disponibilità di imaging di alta qualità in sala operatoria, da una naturale curva di apprendimento. Il primo studio randomizzato di oltre 1000 pazienti è stato il PARTNER<sup>12-16</sup> con risultati noti ormai a 5 anni<sup>15,16</sup>: la coorte B<sup>12</sup> di 358 pazienti inoperabili avviati a terapia medica ottimale o semplice valvuloplastica oppure a TAVI transfemorale (TAVI-TF), ha mostrato un netto vantaggio della mortalità a 12 mesi nel sottogruppo TAVI TF (30,7% vs 50,7%, p<0,001), anche se con ictus o complicanze vascolari più frequenti (11,6% vs 4,5%, p=0,04). In questi pazienti la sopravvivenza a 5 anni è stata del 28,2% (sottogruppo TAVI-TF) e del 6,4% nel sottogruppo in terapia medica<sup>15</sup>. Nella coorte A<sup>13</sup> sono stati raccolti 699 pazienti ad alto rischio operabili sia con sostituzione valvolare chirurgica (AVR), sia con TAVI-TF che con TAVI transapicale (TAVI-TA). Il confronto TAVI/AVR non ha mostrato differenze significative di mortalità a 1 anno, né a 5 anni<sup>16</sup>; mentre nel confronto TAVI-TA/TAVI-TF a 6 mesi si è riscontrata una minore sopravvivenza nel primo sottogruppo (58% con TA vs 90,2% con TF)<sup>14</sup>, anche se e' noto che il primo sottogruppo presentava un rischio basale più elevato. Dopo la procedura è prudente un breve soggiorno in Unità di Terapia Intensiva o sub intensiva per la

sorveglianza degli accessi arteriosi, delle eventuali alterazioni del ritmo cardiaco e dei parametri emodinamici, della funzione renale.

Le complicanze peri-procedurali sono: infarto miocardico acuto (2-11%), ostruzione arteriosa (1%), embolizzazione del dispositivo (1%), ictus (1-5%), disturbi della conduzione atrio-ventricolare che richiedono impianto di pacemaker definitivo (intorno al 6% dei pazienti trattati con la Sapien e al 25% con la Core Valve)<sup>17,18</sup>, ma la complicanza più frequente, fino quasi al 50% nelle casistiche storiche, è l'insufficienza aortica paravalvolare legata alle irregolarità e calcificazioni dell'anulus nativo su cui si modella quello protesico. Il suo significato emodinamico e le conseguenze sulla prognosi sono generalmente modesti. La mortalità a 30 giorni è ormai inferiore al 5%<sup>19</sup>. Il follow-up a 2 anni considera una sopravvivenza del 70-80% con notevole miglioramento della qualità della vita, ma i decessi tardivi sono abitualmente da collegare a comorbidità non cardiovascolari e controlli seriati ecocardiografici sulla funzione valvolare protesica raramente indicano un deterioramento strutturale.

Il registro italiano nel follow-up di cinque anni in 353 pazienti trattati con Corevalve<sup>20</sup> ha mostrato una sopravvivenza del 45% con mortalità cardiovascolare del 28%; Il gradiente medio a 5 anni risultava essere  $12.8 \pm 1$  l con solo 10 pazienti che presentavano un gradiente superiore a 20 mmHg, mentre la disfunzione valvolare veniva evidenziata in solo 5 pazienti di cui solo 2 sottoposti a reimpianto. In un altro studio italiano<sup>21</sup> è stata registrata una mortalità a 30 giorni del 5%, strettamente legata a complicanze procedurali, e una mortalità ad 1 anno del 15% riconducibile a co-morbilità.

Un importante limite della tecnica è la mancata conoscenza di dati a lungo termine sulla durabilità della protesi: comunque è dimostrato il perfetto funzionamento a 5 anni, con un'incidenza di endocardite del 0.5-3.4% e di trombosi dello 0,5%<sup>22</sup>.

Non esistono particolari differenze fra i due tipi di protesi attualmente più impiantate, la Sapien 3 e la CorevalveEvolut: la seconda ha un sistema di rilascio più semplice ed è riposizionabile, non richiede il pacing ventricolare, ha meno frequentemente complicanze coronariche, però si accompagna più frequentemente a turbe della conduzione atrio-ventricolare che richiedono l'elettrostimolazione permanente.

Le indicazioni attuali alla TAVI sono le seguenti:

- 1) Severità della stenosi aortica (gradiente pressorio transvalvolare medio  $>40$  mmHg o  $V_{max}$  del flusso aortico  $>4$  m/s; area valvolare basale  $<1$  cm<sup>2</sup>; area valvolare aortica indicizzata per superficie corporea  $<0,6$  cm<sup>2</sup>/m<sup>2</sup>);
- 2) Sintomaticità (classe NYHA  $>2$ ; FE  $<40\%$ );
- 3) Controindicazioni o alto rischio all'intervento cardiocirurgico per co-morbilità (Euroscore  $>20\%$  per  $>75$  aa; Euroscore  $>10\%$  per  $>80$  aa; aorta a porcellana; insufficienza respiratoria grave; cirrosi epatica; anomalie strutturali toraciche; presenza di by-pass aorto-coronarici pervi; precedente irradiazione toracica; morbo di Paget).

A parte viene anche considerata una particolare condizione di "fragilità" (frailty) del paziente, definita come "sindrome biologica caratterizzata dalla riduzione delle riserve funzionali e della resistenza agli agenti stressanti, per deterioramento cumulativo di organi o apparati, capace di determinare aumento della vulnerabilità

ad eventi avversi”<sup>23</sup>. Si tratta di una complessa valutazione clinica e psicologica che ha lo scopo di evitare la “futility” della procedura, ossia la mancanza di utilità clinica, dal momento che essa impiega notevoli risorse tecnologiche, umane ed assistenziali.

Due recenti, grandi trial, il Partner II<sup>24</sup> con la Sapien ed il SURTAVI<sup>25</sup> con la Corevalve hanno dimostrato la non inferiorità della TAVI rispetto alla sostituzione valvolare anche nei pazienti cosiddetti a rischio intermedio. Anzi in entrambi gli studi l’impianto effettuato per via transfemorale ha determinato minore incidenza di mortalità e di stroke disabilitante.

Sulla base di questi dati le recentissime Linee Guida ESC<sup>26</sup> hanno inserito in classe I con livello di evidenza B l’indicazione alla TAVI per i pazienti con rischio chirurgico *aumentato* (STS  $\geq$  4%, LogisticEuroscore  $\geq$  10% o per altri fattori di rischio), sulla base della valutazione dell’Heart Team.

Si aprono così nuovi scenari che nei prossimi anni dovranno trovare conferma.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1) Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38 (Suppl V): V61-V68
- 2) Otto CM, Burwash IG, Legget ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. *Circulation* 1997;95: 2262-70
- 3) Dingh WH, Lam YY, Pepper JR et al. Early and long term survival after aortic valve replacement in septuagenarians and octogenarians with severe aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2010;141(1):24-31
- 4) Thourani VH, Myung R, Kilgo P et al. Long term outcome after isolated aortic valve replacement in octogenarians: a modern perspective. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1458-64
- 5) Roques F, Nashef SA, Michel P et al for Euro SCORE Study Group. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in 1990s: lessons from the Euro SCORE pilot program. *J Heart Valve Dis* 2001;10:572-7
- 6) STS US Cardiac Surgery Database. 1997 aortic valve replacements patients: preoperative risk variables. Chicago IL, Society of thoracic Surgeons, 2000
- 7) Ambler G, Omar RZ, Royston P et al. Generic simple risk stratification model for heart valve surgery. *Circulation* 2005;112:224-31
- 8) Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis; first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8
- 9) Grube E, Schuler G, Buellesfeld L et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high -risk-patients using the second and curing third generation self expanding core valve prosthesis. *JACC* 2007;50:69-76.
- 10) Walther T, Falk V, Dewey T et al. Valve in a valve concept for trans-catheter minimally invasive repeat xenograft implantation. *JACC* 2007; 50:56-60
- 11) Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV et al. Six month outcome of trans-apical TAVI in the initial seven patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007;31:16-21

- 12) Leon MB, Smith CR, Mack M et al. PARTNER EU Investigator Group. TAVI for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *NEJM*2010;363:1597-10607
- 13) SmithCR, Leon MB, Mack M et al. TAVI vs surgical aortic valve replacement in high risk patients. *NEJM* 2011; 364:2187-98
- 14) Lefèvre T, Keppetein AP, Womer E et al. PARTNER EU Investigator Group. One year follow-up of multi-centre European PARTNER transcatheter heart valve study. *Eur Heart J* 2011;32:148-57
- 15) Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER I): a randomised controlled trial. *Lancet*, published online March 15, 2015
- 16) Mack MJ, Leon MB, Miller DC et al. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER I): a randomised controlled trial. *Lancet* published online March 15, 2015
- 17) Tissot CM, Attias D, Himbert D et al. Reappraisal of percutaneous aortic balloon valvuloplasty as a preliminary treatment strategy in this TAVI era. *Euro Intervention*2011;7:49-56
- 18) Piazza N, Grube E, Gerckens U et al. Procedural and 30-day-outcome following TAVI using third generation (18F) corevalving system. *EuroIntervention* 2008;4:242-9
- 19) Linke A, Gerckens U, Wenaweser P et al. Treatment of aortic stenosis with a self-expanding transcatheter valve: the International multi-centre ADVANCE Study. *Eur Heart J* 2014;35:2672-84
- 20) Barbanti M, Petronio AS, Etti F et al. 5-Year Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation With CoreValve Prosthesis. *JACC CardiovascInterv.* 2015 Jul;8(8):1084-1091.
- 21) Tamburino C, Capodanno D, Ramondo A et al, Incidence and predictors of early and late mortality after TAVI in 663 patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;123:299-308
- 22) Barbanti m, Tamburino C: Late degeneration of transcatheter aortic valves: pathogenesis and management. *Eurointervention* 2016; 12:Y33-Y36
- 23) Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Cardiovascular health study collaborative research Groupe. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J GerontolBiolSci Med* 2001;56:M146-56
- 24) Leon MB, Smith CR, Mack MJ et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *NEJM* 2016; 374:1609-1620
- 25) Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ et al. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *NEJM* 2017; 376:1321-1331
- 26) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*, Volume 38, Issue 36, 21 September 2017, Pages 2739–2791