



ESC CONGRESS

Barcellona, 26-30 agosto 2017

WWW.PHARMASTAR.IT

PDF INTERATTIVO



**144 PAGINE
39 ARTICOLI
18 INTERVISTE**





ESC CONGRESS
BARCELONA 2017

Where the world of
cardiology comes together



ESC
European Society
of Cardiology

Accès/ Acceso/ Access SUD

L' ESC celebra i 40 anni dell'angioplastica coronarica

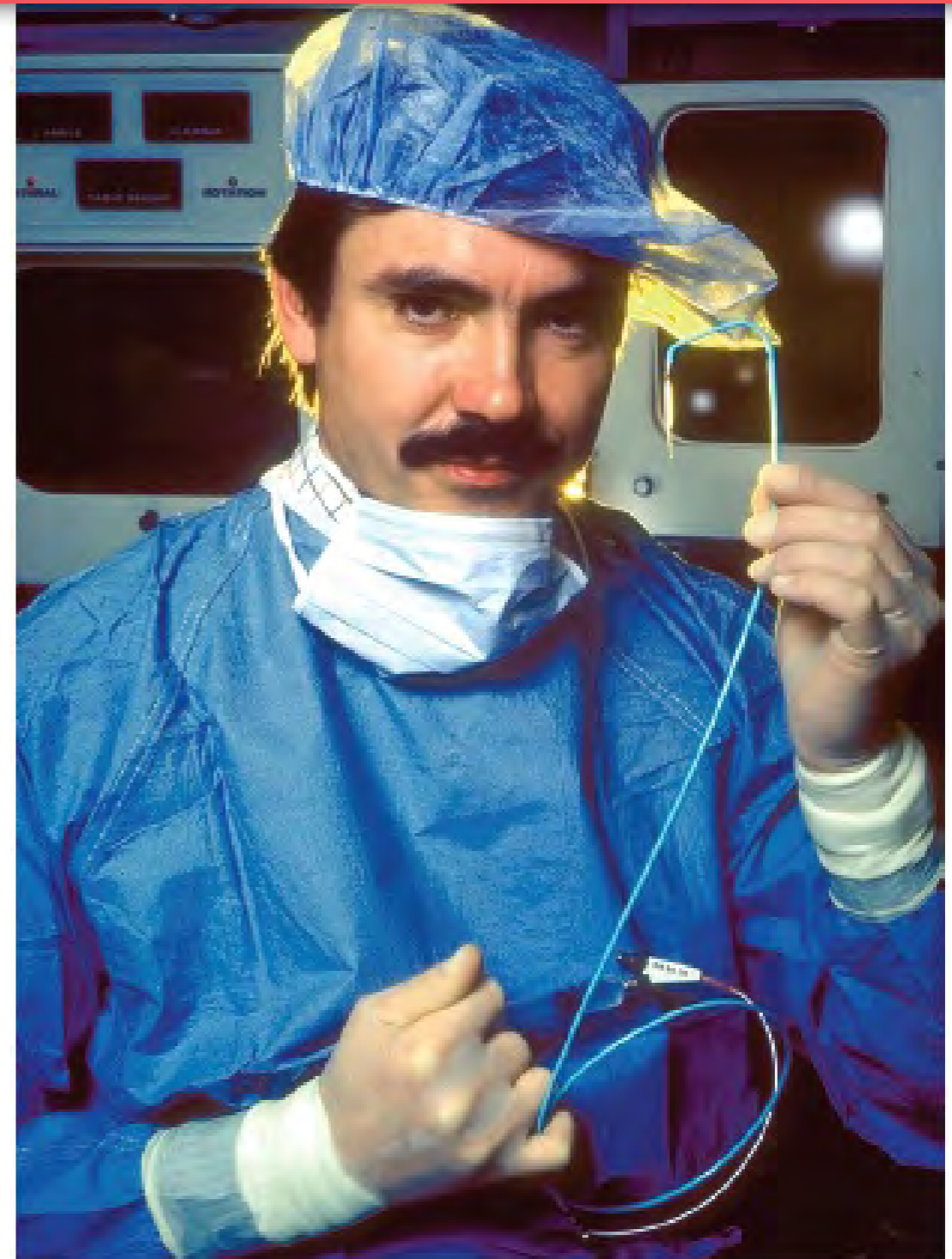
Il 16 settembre 1977 **Andreas Grüntzig** eseguì la prima procedura di angioplastica coronarica nell'uomo. Quasi 40 anni dopo, il Congresso della Società Europea di Cardiologia celebra l'intervento coronarico percutaneo (PCI) e i decenni di innovazione che ne sono seguiti, attraverso 59 sessioni dedicate.

L'intervento di angioplastica coronarica, lo ricordiamo, viene effettuato per dilatare un'arteria ostruita, attraverso l'inserimento di un sottile catetere dotato di "palloncino". È una procedura mininvasiva, le cui sicurezza ed efficacia sono unanimemente riconosciute, e ormai entrata nella pratica clinica quotidiana.

"Andreas Grüntzig è stato un pioniere", ha affermato a Barcellona il professor **Marco Valgimigli**, cardiologo interventista dell'Ospedale Universitario di Berna, in Svizzera.

Grüntzig, che svolgeva la sua professione di medico a Zurigo, trascorse due anni alla ricerca di un paziente adatto all'intervento. Un suo collega, il Professor **Bernhard Meier**, dell'Università di Berna, allora giovane medico, individuò il candidato ideale in un uomo di 38 anni, un forte fumatore, sorpreso una mattina da un attacco di angina severa. Meier, studiando l'angiogramma del paziente sotto forma di pellicola cinematografica da 35 mm, si rese subito conto che quell'uomo aveva esattamente le caratteristiche che stava cercando Grüntzig per il suo intervento.

Il medico tedesco gonfiò così, per la prima volta, un palloncino in un'arteria coronarica con stenosi, effettuando la prima angioplastica coronarica al mondo e inaugurando, di fatto, la nuova era della cardiologia interventistica.



Andreas Gruentzig (1939-1985) fu il primo a sviluppare la metodica dell'angioplastica coronarica.



Il primo paziente sottoposto ad angioplastica coronarica.

Il paziente fu sottoposto alla procedura con grande successo: l'uomo fu dimesso e sottoposto a una terapia con un antagonista della vitamina K, ma in poche settimane smise di assumere farmaci.

Secondo la testimonianza di Meier, il paziente è sopravvissuto per 40 anni senza necessitare di farmaci ipolipidemizzanti o antiaggreganti.

Tuttavia, le polemiche per la nuova tecnica, al tempo ritenuta rischiosa, furono roventi e Gruentzig dovette portare avanti da solo la propria battaglia, senza il consenso e il supporto della comunità scientifica.

La produzione dei dispositivi da parte della società svizzera Hugo Schneider proseguì a rilento e su basi decisamente artigianali, con una produzione iniziale di 5 palloncini alla settimana. Ma l'efficacia della procedura era fuori discussione e l'evoluzione inarrestabile.

Nel 1980 vennero effettuate circa 1000 angioplastiche coronariche nel mondo; nel 1999 la statunitense Boston Scientific acquisì l'azienda svizzera (divenuta nel frattempo Schneider Medintag), favorendo lo sviluppo della procedura su larga scala e a livello internazionale.

I cateteri con filo guida orientabile sono stati introdotti nel 1981 e il catetere a scambio rapido o "monorotaia" è stato introdotto nel 1984. Poiché l'angioplastica con palloncino ha mostrato alcune limitazioni, come la comparsa di ri-stenosi e dissezioni occlusive dopo la procedura, la metodica è stata migliorata attraverso l'utilizzo di stent metallici.

"L'introduzione di stent metallici coronarici è sicuramente l'avanzamento più rilevante della metodica", ha spiegato Valgimigli. "Successivamente l'idea di rendere questi stent biologicamente attivi e quindi a rilascio di farmaco, fu un progresso fondamentale".

A seguito di alcune segnalazioni di trombosi acuta e subacuta dello stent, sono state studiate come possibili soluzioni la doppia terapia antiplastrinica (DAPT) e la metodica di posizionamento dello stent sotto guida IVUS (ecografia intravascolare). Tuttavia, la ri-stenosi è ancora una limitazione degli stent metallici.

Nel 1996, il cardiologo **Robert Falotico** sviluppò un sistema che eluiva un farmaco antiproliferativo. Approvato nel 2003 dall'FDA, tale stent ha permesso di ridurre l'incidenza di ri-stenosi in fase iniziale.

Le innovazioni più recenti riguardano i supporti bioassorbibili. Sebbene vi siano ancora dei problemi tecnici per questi dispositivi, essi potrebbero offrire una piattaforma per una prossima fase dell'angioplastica coronarica.

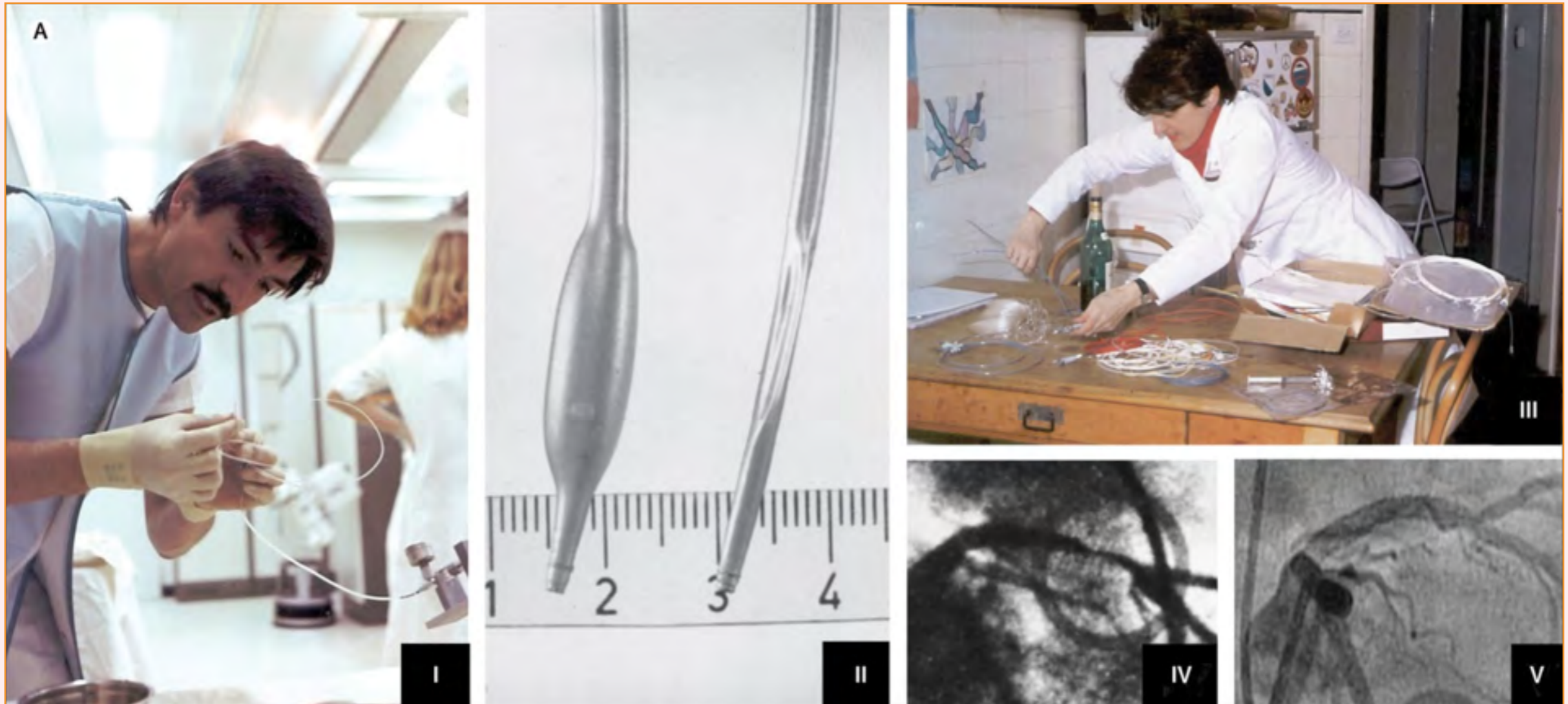
Principali tappe dell'angioplastica coronarica

Nel **1976** un team di 10 specialisti dell'azienda svizzera **Hugo Schneider** cominciò a produrre palloncini **in un garage**.

In un primo momento venivano prodotti solo **5 (!) device alla settimana**.

Il **16/09/1977** Andreas Gruentzig **utilizzò uno dei palloncini della Hugo Schneider** per eseguire la **1ª angioplastica coronarica al mondo**.

La Hugo Schneider diventò poi **Schneider Medintag** e nel **1999 l'azienda fu acquisita da Boston Scientific**.



1977

1ª angioplastica coronarica al mondo

1980

Appena **1.000 angioplastiche** coronariche eseguite in tutto il mondo

1986

1ª procedura di stenting

2016

154.307(!)* angioplastiche coronariche eseguite solo in Italia!

** Dato GISE*

Appassionante e controversa la storia di questo intervento e del dispositivo che oggi viene impiegato negli ospedali di tutto il mondo. I dati ufficiali del nostro Paese (GISE e MdS) stimano che per ogni bypass coronarico vengano eseguite 11 procedure di angioplastica e che nel 2016, in Italia, siano stati effettuati ben 154.307 interventi di questo tipo.

“Penso che sia difficile trovare un'altra area della medicina in cui gli operatori sanitari abbiano rivoluzionato in tal modo un determinato ambito rispetto all'industria”, ha affermato Valgimigli elogiando l'innovazione guidata da Grüntzig e da coloro che hanno seguito le sue orme. “Ogni passo in avanti importante in questo ambito è stato avviato prima da cardiologi e l'industria ha seguito, non viceversa”.

Commentando il futuro della cardiologia interventistica, Valgimigli ha aggiunto: “Dobbiamo ancora lavorare nel cercare di prevenire la rottura della placca aterosclerotica che provoca gli attacchi cardiaci. Dobbiamo continuare ad esplorare la possibilità di somministrare farmaci all'interno dell'albero vascolare, non solo per migliorare la sicurezza e l'efficacia degli stent, ma anche per prevenire la progressione dell'aterosclerosi”.

Il Congresso ESC di Barcellona ha puntato i riflettori sulle ultime novità della ricerca e dell'innovazione tecnologica nell'ambito della cardiologia interventistica, oltre a offrire una guida per i giovani cardiologi. Oltre ad affrontare la teoria e la pratica alla base del PCI, numerosi incontri, dibattiti e simposi hanno dato ai partecipanti la possibilità di conoscere la storia delle tecniche attuali, il ruolo delle donne nello sviluppo di determinati interventi e l'opportunità di incontrare alcune “leggende” della cardiologia, come il Professor **William Wijns** della National University of Ireland di Galway, in Irlanda.

Quattro decenni di innovazione hanno portato a una sostanziale riduzione dei principali eventi avversi cardiovascolari. I prossimi quattro decenni potranno essere caratterizzati dallo sviluppo di supporti bioassorbibili o da altre innovazioni. In ogni caso, la disciplina della cardiologia interventistica sembra destinata a progredire rapidamente.

**NUOVE LINEE GUIDA
E AGGIORNAMENTI DI LINEE GUIDA**

IPERCOLESTEROLEMIA

**INFARTO DEL MIOCARDIO
E SINDROMI CORONARICHE**

FIBRILLAZIONE ATRIALE

IPERTENSIONE

ALTRI STUDI

NUOVE LINEE GUIDA E AGGIORNAMENTI DI LINEE GUIDA

- ➔ Nuovo aggiornamento ESC delle indicazioni sulla DAPT, focus sull'approccio personalizzato
- ➔ Gestione delle valvulopatie, cosa cambia nelle nuove linee guida congiunte ESC/EACTS
- ➔ Update 2017 delle linee guida ESC sull'IMA-STEMI, le novità salienti
- ➔ Nuove linee guida ESC sulle malattie arteriose periferiche

Nuovo aggiornamento ESC delle indicazioni sulla DAPT, focus sull'approccio personalizzato

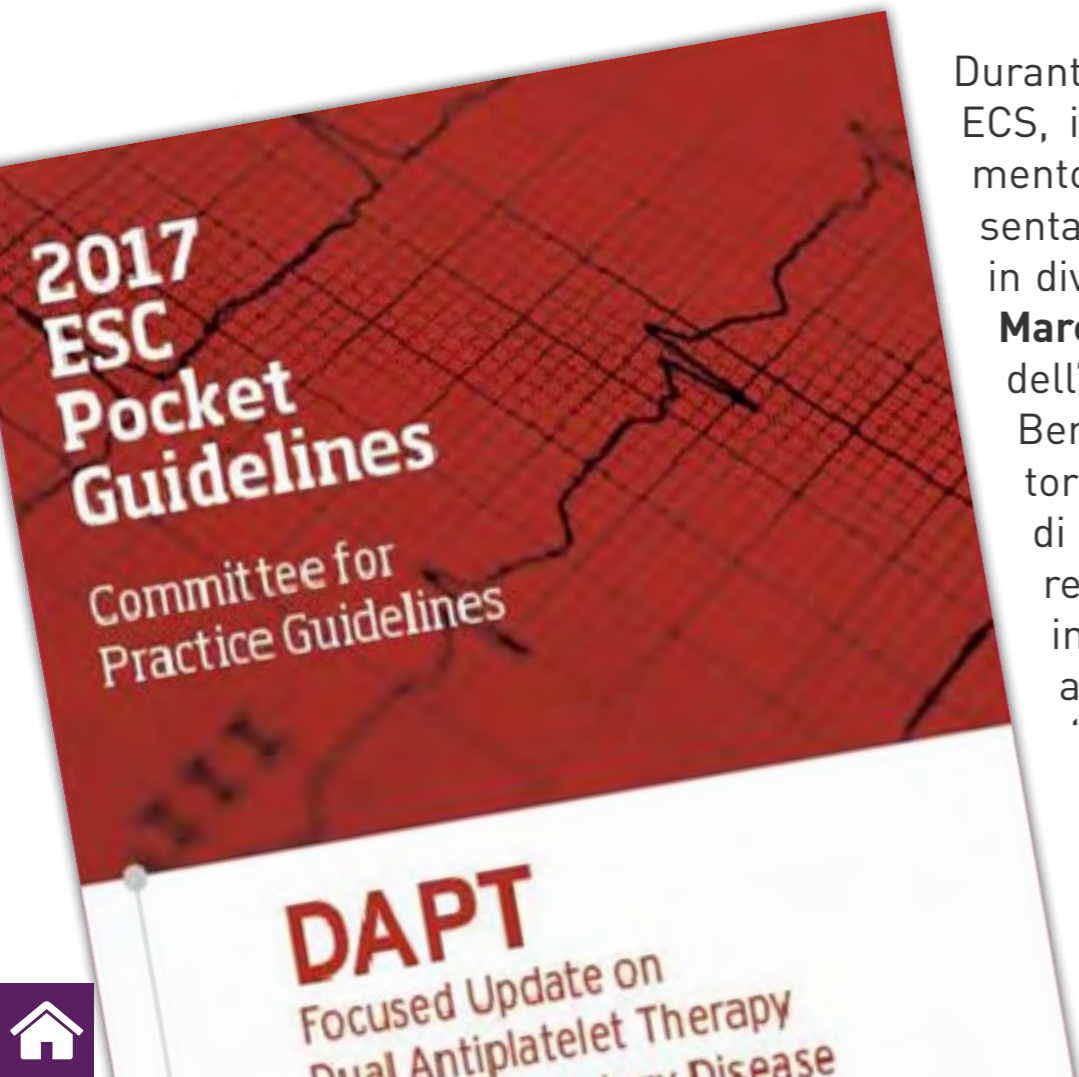
Publicato sullo European Heart Journal e sul sito web della European Society of Cardiology (ESC), in concomitanza con il congresso annuale della società scientifica, il primo aggiornamento sulla doppia terapia antiaggregante (*Dual Antiplatelet Therapy, DAPT*) nei pazienti con malattia coronarica (CAD).

Un messaggio generale del documento, sviluppato in collaborazione con la European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) e pubblicato anche sul Journal of Cardiothoracic Surgery, è che il trattamento deve essere adattato alle circostanze dei singoli pazienti.

Durante il congresso ECS, in cui il documento è stato presentato e discusso in diverse sessioni, **Marco Valgimigli**, dell'Università di Berna, coordinatore del gruppo di lavoro che ha redatto le nuove indicazioni, ha affermato che “non esiste un unico regime valido per tutti”.

Valutare rischio ischemico ed emorragico

“Prima di decidere il tipo e la durata della DAPT, si dovrebbe sempre valutare il rischio di sanguinamento del paziente. Questo rischio e il rischio ischemico dovrebbero essere gli elementi più importanti quando bisogna decidere per quanto tempo trattare il paziente” ha detto il cardiologo, aggiungendo che bisognerebbe anche fare una “rivalutazione dinamica” di entrambi i rischi. “La valutazione non può essere statica. Non si può valutare il paziente una volta sola. Bisogna continuare a seguirlo e, se si nota che il rischio ischemico e/o di sanguinamento cambia nel tempo, bisogna cambiare la prescrizione di conseguenza”.



What is new in the 2017 ESC focussed update on DAPT?

ESC
European Society of Cardiology

Change in recommendations	New recommendations 2017	New/ revised concepts
Before → 2017		
Change in recommendations		
Before		
2017		
Pretreatment with P2Y ₁₂ inhibitors when PCI is planned	The occurrence of actionable bleeding while on DAPT should prompt reconsideration of type and duration of DAPT regimen.	Metallic stent and DAPT duration
Liberal use of PPI to mitigate GI bleeding risk	The decision for DAPT duration should be dynamic and reassessed during the course of the initially selected DAPT regimen.	Switch between P2Y₁₂ inhibitors
Elective surgery requiring discontinuation of the P2Y ₁₂ inhibitor after 1 month	Discontinuation of P2Y ₁₂ inhibitor therapy after 6 months when stenting ACS patients with PRECISE-DAPT ≥ 25	Risk scores to guide DAPT duration -PRECISE DAPT score -DAPT score
Ticagrelor interruption of 3 days prior elective surgery	6-month DAPT regimen in patients with SCAD treated with drug-coated balloon	Specific profiling -Definition of complex PCI -Unfavourable profile for OAC and APT -Gender considerations and special populations
Dual therapy as an alternative to triple therapy when bleeding risk outweighs the ischaemic risk	Early administration of ticagrelor/ clopidogrel in NSTEMI-ACS with invasive approach	DAPT duration without stenting -Medical management -CABG or cardiac surgery
Discontinuation of antiplatelet treatment in patients treated with DAC should be considered at 12 months.	Ticagrelor 60 mg b.i.d preferred over other oral P2Y ₁₂ inhibitors for DAPT continuation >12 months in post-MI	Anticoagulation and DAPT -Acute and chronic setting -Dosing regimen
Routine platelet function testing to adjust therapy		

www.escardio.org/guidelines

2017 ESC Focused Update on DAPT in Coronary Artery Disease, developed in collaboration with EACTS (European Heart Journal 2017 - doi:10.1093/eurheartj/ehx419)

5



Per attuare quest'approccio personalizzato, sostiene la task force, si può prendere in considerazione l'utilizzo di strumenti di valutazione del rischio, tra cui gli score DAPT e PRECISE-DAPT per la valutazione del rischio di sanguinamento in corso di DAPT.

Il nuovo documento, in cui gli esperti hanno fatto una revisione delle raccomandazioni contenute nelle linee guida di diverse società scientifiche e le hanno riunite in un testo unico, è stato concepito per affrontare le aree di incertezza, in primis la giusta durata della DAPT, oggetto di molti studi nell'ambito della medicina cardiovascolare e di un ampio dibattito in anni recenti.

“La DAPT è un argomento controverso su cui sono state prodotte molte evidenze contrastanti”, ha detto Valgimigli. “Ciò ha portato a una grande incertezza nella comunità medica, in particolare per quanto riguarda la durata ottimale della DAPT dopo l'impianto di uno stent coronarico”.

Un aspetto unico di questo aggiornamento è che è corredato da un articolo di commento in cui si descrivono 18 scenari clinici comuni e si spiega cosa si dovrebbe fare in questi casi sulla base delle nuove indicazioni ESC.

“Abbiamo cercato di dare consigli pratici ai professionisti e penso che la comunità dei cardiologi potrà veramente approfittarne” ha affermato il cardiologo.



 **GUARDA IL VIDEO**

Durata della DAPT nei pazienti con CAD

Uno dei principali elementi di novità del nuovo documento ESC riguarda, appunto, la durata della DAPT. In questo senso, ha spiegato ai nostri microfoni **Davide Capodanno**, cardiologo interventista dell'Università di Catania, “questo aggiornamento introduce un grosso elemento di flessibilità: bisogna abbandonare il concetto di durata fissa della DAPT e invece adattare la durata di default – 6

mesi per i pazienti con coronaropatia (CAD) stabile e 12 mesi per quelli con sindrome coronarica acuta (SCA) – alle circostanze cliniche individuali e procedurali del paziente”.

Per esempio, ha precisato il professore, “nei pazienti con CAD stabile si può anche accorciare la doppia antiaggregazione in coloro che hanno un alto rischio di sanguinamento, e in alcuni casi si propone addirittura una DAPT di soli 3 mesi associata a determinati stent, oppure si può proseguire oltre i 6 mesi se tale rischio è basso, cioè se il paziente non ha sanguinato negli ultimi 6 mesi e può avere invece un vantaggio di natura anti-ischemica”.

Secondo le nuove linee guida, la durata della DAPT nei pazienti affetti da CAD sottoposti a PCI indipendentemente dal tipo di stent impiantato, dovrebbe essere compresa fra 1 e 6 mesi a seconda del rischio di emorragia, ma si può prendere in considerazione una DAPT più lunga nei pazienti il cui rischio ischemico è superiore al rischio di sanguinamento.

Invece, si legge nel documento, non ci sono dati sufficienti per raccomandare la DAPT nei pazienti affetti da CAD sottoposti a by-pass.

Durata della DAPT nei pazienti con SCA

“Nei pazienti con SCA, la durata minima di default della DAPT sarebbe di 12 mesi, perché in questo caso il rischio protrombotico è più alto rispetto a quello insito nella CAD; nello stesso tempo, tuttavia, applicando il buon giudizio clinico, in questo gruppo si possono selezionare anche persone candidabile a una DAPT più breve o, all’opposto, persone - per esempio quelle con caratteristiche simili a quelle dei soggetti inclusi nello studio PEGASUS - candidabili, eventualmente dopo un pregresso infarto, a un prolungamento della doppia antiaggregazione fino anche a 36 mesi” ha aggiunto Capodanno.



Il punto più controverso riguarda la necessità di un regime prolungato di DAPT (oltre i 12 mesi) nei pazienti con SCA sottoposti a una PCI. “Questo è un setting in cui bisogna pensarci due volte su come massimizzare i benefici rispetto ai rischi” ha rimarcato Valgimigli. “Il messaggio più nuovo e importante è che la DAPT è un regime utilizzato per curare un paziente, non lo stent impiantato in precedenza. Questo è un punto cruciale e i cardiologi devono adattarsi a questo nuovo paradigma di trattamento”.

Dunque, secondo la task force ESC, per i pazienti affetti da SCA la durata della DAPT di default dovrebbe essere di 12 mesi, indipendentemente dalla strategia di rivascularizzazione (terapia medica, PCI o bypass aorto-coronarico, CABG), mentre nei pazienti ad alto rischio di emorragia dovrebbe essere di 6 mesi. Invece, si può prendere in considerazione una terapia di durata superiore all'anno nei pazienti con SCA che hanno tollerato la DAPT senza complicazioni emorragiche.

Inoltre, in quello che Valgimigli ha definito “un importante cambiamento del paradigma”, la durata e anche il tipo e della DAPT non devono più essere decise in base al tipo di stent impiantato, ma al rapporto tra rischio ischemico ed emorragico. Inoltre, la necessità di una DAPT breve non giustifica più l'utilizzo di uno stent metallico nudo anziché uno medicato di nuova generazione. “Se un paziente può fare solo 30 giorni di DAPT perché ha un rischio troppo alto di emorragia, ciò non giustifica l'uso di stent metallici tradizionali, che si sono dimostrati inferiori agli stent medicati” ha rimarcato il cardiologo. “Quindi, secondo le nostre linee guida, non ci sono più giustificazioni per impiantare uno stent metallico nudo. Probabilmente l'unica rimasta è il denaro, il costo del device, e nient'altro”.

Passaggio da un antiaggregante a un altro

Un altro aspetto su cui l'aggiornamento ESC presenta elementi nuovi riguarda il passaggio (*switch*) da un antiaggregante all'altro.

“Nella pratica clinica ci sono svariate circostanze in cui questo può essere utile: alcuni pazienti, per esempio, arrivano già in terapia con un determinato farmaco, ma a un certo punto sviluppano effetti collaterali oppure il clinico non crede nella terapia che stanno facendo, per cui ritiene opportuno passare a un altro agente, più potente oppure meno potente o con una migliore tollerabilità” ha spiegato Capodanno

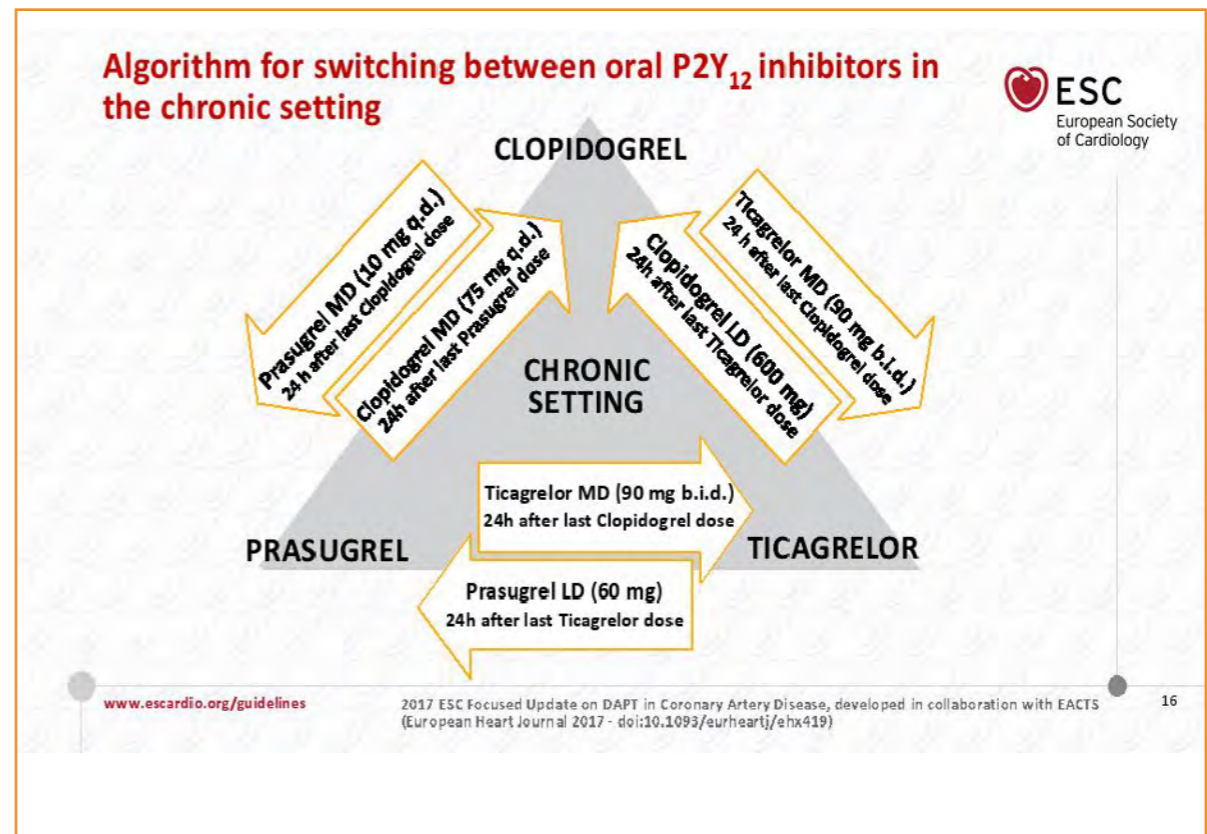
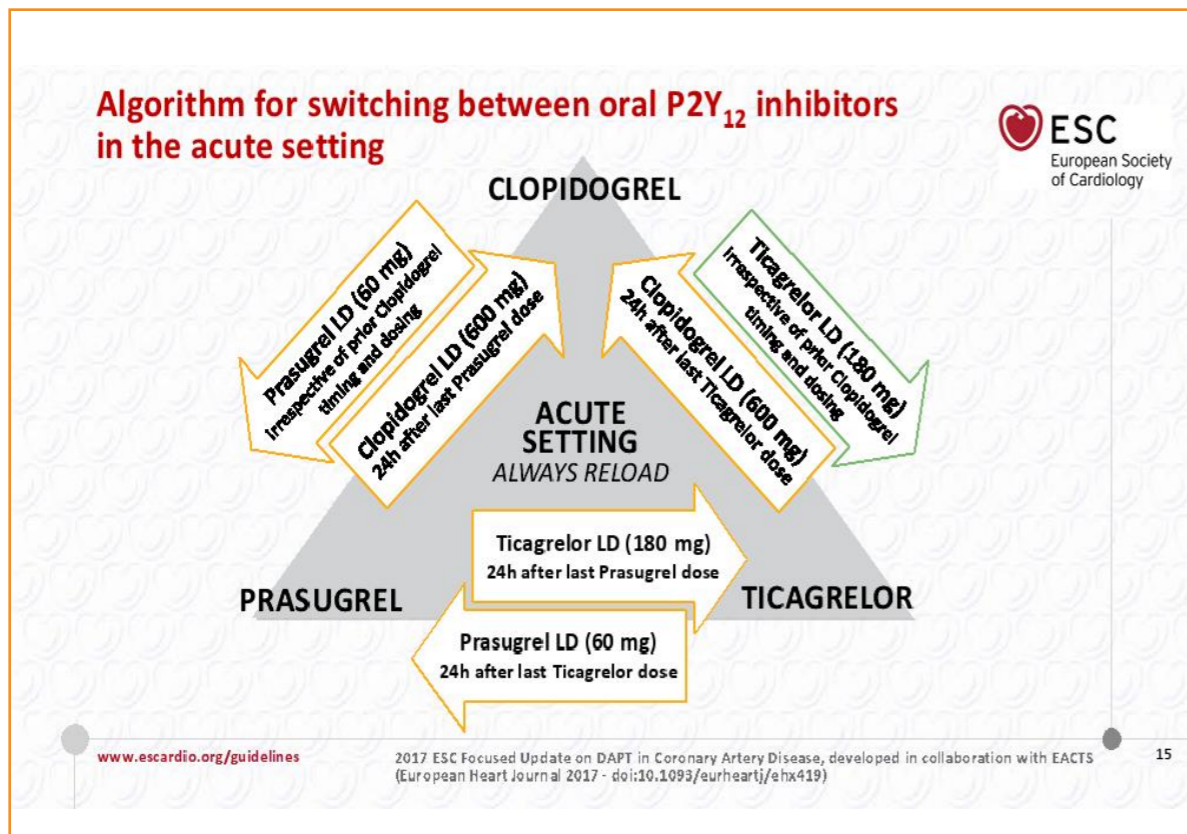
“Nella pratica ciò configura un problema: come effettuare questo *switch*? Farlo con la dose di carico o con quella di mantenimento, per esempio? Senza entrare in dettaglio, le nuove linee guida contengono algoritmi visivi molto pratici su questo aspetto che rappresentano una novità rispetto al passato e consentono al clinico di ricordare facilmente quali sono le regole da applicare per fare la scelta giusta in merito alla terapia più appropriata per ciascun paziente” ha detto il cardiologo.

Pretrattamento, sì o no?

Una questione piuttosto controversa, su cui il nuovo documento prende posizione, è quella del pretrattamento, cioè dell'utilità o meno di somministrare gli antiaggreganti al paziente prima di una procedura interventistica come la PCI.

“Quando va fatto il pretrattamento? Già in ambulanza? Nell'ospedale spoke rispetto all'ospedale di riferimento? Già nella sala di emodinamica? Questo tema è oggetto da tempo di grosso dibattito. Le raccomandazioni sono via via cambiate, a volte favorendo il pretrattamento, a volte scoraggiandolo” ha ricordato Capodanno.

“Ora, questo aggiornamento delle linee guida ESC va nella direzione di sostenere l'opportunità del pretrattamento, che viene indicato un po' in tutti i contesti della coronaropatia: dai pazienti con CAD stabile che devono fare la PCI, fino ai pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST e a quelli con STEMI. In sintesi, il documento aggiornato pone l'enfasi sul pretrattare piuttosto che sul non farlo” ha spiegato l'esperto italiano.



Inoltre, le raccomandazioni relative al pretrattamento sono state modificate, con indicazioni più dettagliate sulla scelta tra specifici inibitori di P2Y12.

Consigli dettagliati su svariati scenari

L'aggiornamento ESC copre davvero moltissimi aspetti: oltre agli strumenti di stratificazione del rischio sopra ricordati, si va dalla terapia da impostare dopo una PCI, nei pazienti sottoposti a chirurgia cardiaca e in quelli con SCA gestita con una terapia medica, al trattamento dei pazienti in cui c'è indicazione all'anticoagulazione orale, alla gestione della chirurgia non cardiaca elettiva in pazienti in trattamento con la DAPT, fino a cosa fare in popolazioni specifiche, tra cui le donne, i pazienti diabetici e coloro che hanno complicanze emorragiche durante il trattamento.

Ora è consigliabile utilizzare in modo più liberale gli inibitori della pompa protonica per attenuare il rischio di emorragie, piuttosto che limitare le raccomandazioni d'uso ai pazienti con alto rischio di emorragie gastrointestinali.

Il tempo necessario di attesa dopo la PCI prima di prendere in considerazione una chirurgia non cardiaca elettiva che richieda la sospensione degli inibitori di P2Y12 è stato abbassato ad almeno un mese (prima era almeno 6 mesi).

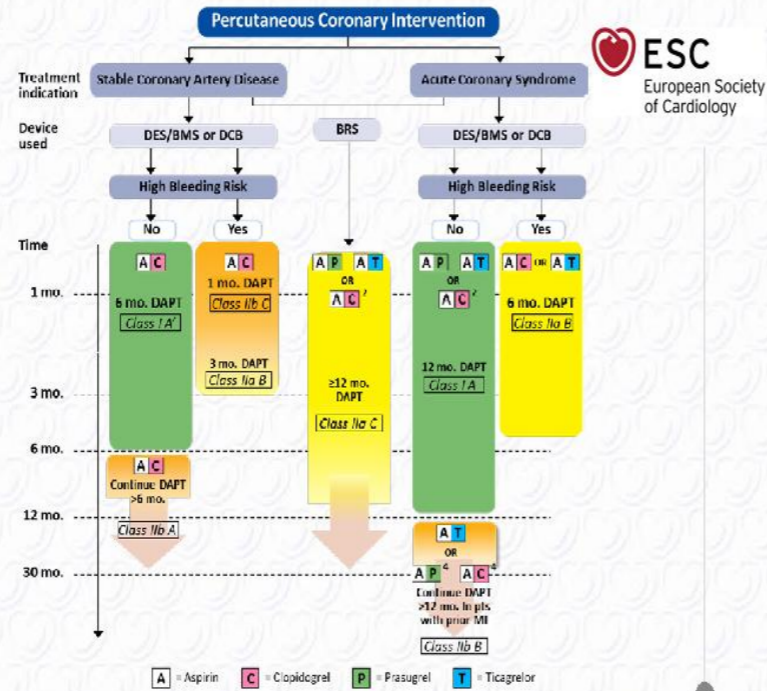
Nei pazienti sottoposti a chirurgia non cardiaca elettiva o a chirurgia cardiaca non di emergenza, va presa in considerazione la sospensione di ticagrelor almeno 3 giorni prima dell'intervento chirurgico (erano 5 nelle indicazioni precedenti), mentre i tempi di sospensione raccomandati restano pari a 5 giorni per clopidogrel e 7 per prasugrel.

Quale inibitore di P2Y12?

Clopidogrel è l'inibitore di P2Y12 di default raccomandato nei pazienti con CAD stabile sottoposti a PCI, nei pazienti in cui è indicata l'anticoagulazione orale e nei pazienti con SCA in cui sono controindicati ticagrelor o prasugrel; questi ultimi sono, invece, raccomandati nei pazienti con SCA a meno che non presentino controindicazioni specifiche all'uso di questi agenti. La decisio-



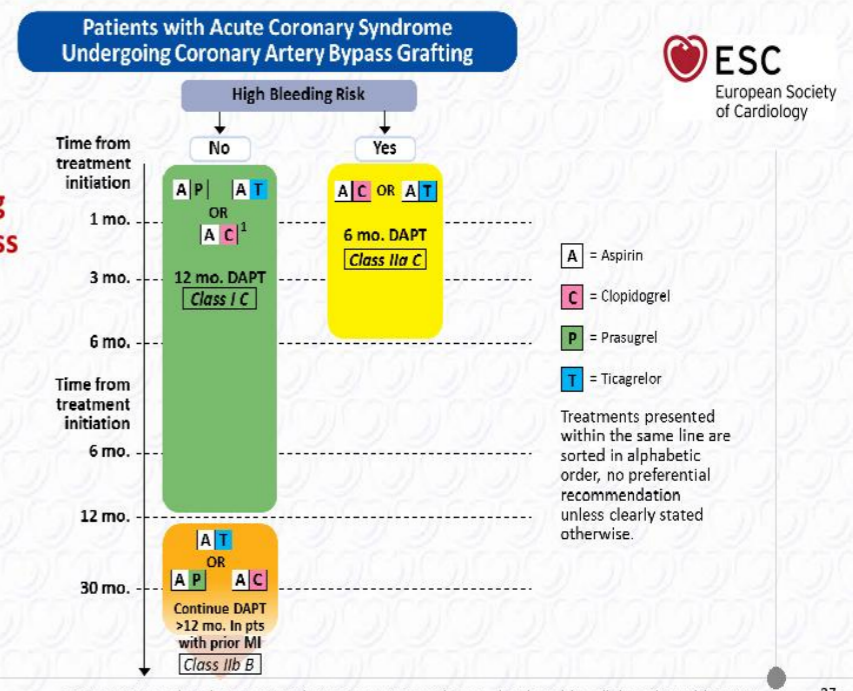
Algorithm for dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients treated with percutaneous coronary intervention



www.escardio.org/guidelines

21

Algorithm for dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary artery bypass grafting



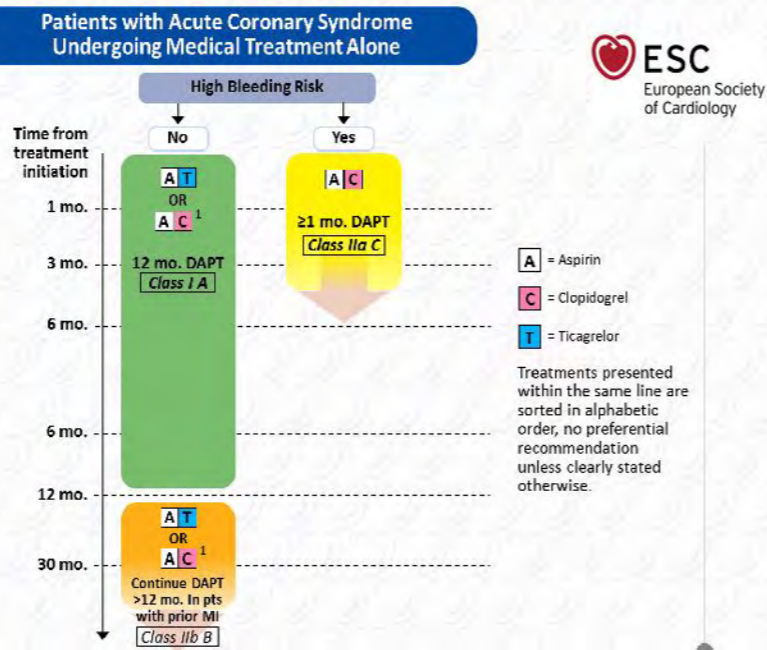
www.escardio.org/guidelines

27

ne su quando iniziare un inibitore di P2Y12 dipende sia dal farmaco specifico sia dalla specifica malattia (CAD stabile o SCA).

Per la prima volta, si raccomanda ticagrelor rispetto agli altri inibitori di P2Y12 nei pazienti con infarto miocardico e alto rischio ischemico che hanno tollerato la DAPT senza complica-

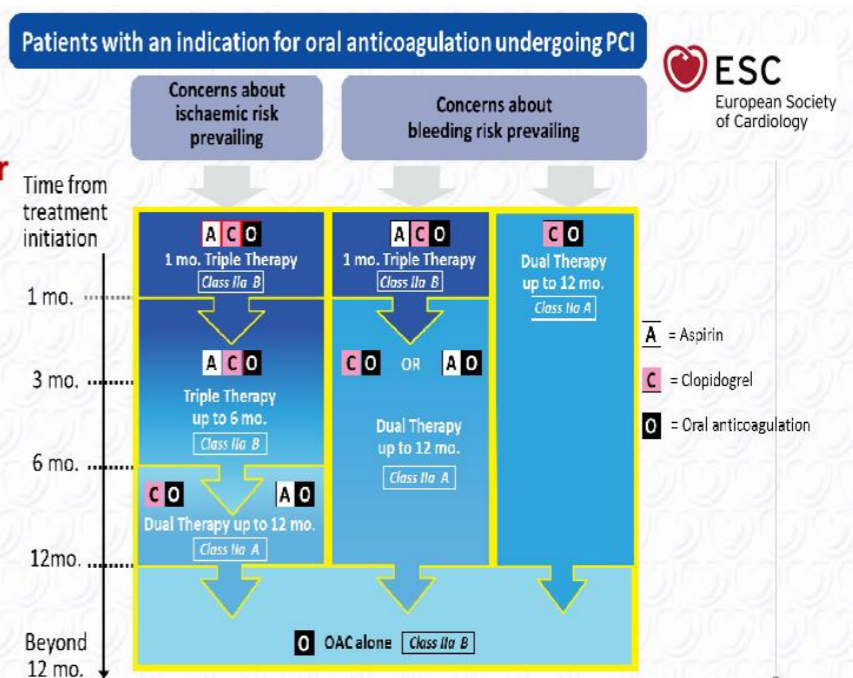
Algorithm for dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with acute coronary syndrome undergoing medical management



www.escardio.org/guidelines

32

Algorithm for dual antiplatelet therapy (DAPT) in patients with an indication for oral anticoagulation undergoing percutaneous coronary intervention (PCI)



www.escardio.org/guidelines

40

zioni emorragiche. In quel gruppo, ticagrelor per più di 12 mesi assieme all'aspirina "potrebbe essere preferibile a clopidogrel o prasugrel", dicono gli esperti ESC.

Aggiunta della DAPT all'anticoagulante orale

La guida apre poi la porta a una doppia terapia antitrombotica nei pazienti con indicazione all'anticoagulazione orale, affermando che il trattamento con clopidogrel e un anticoagulante orale dovrebbe essere preso in considerazione come alternativa a un mese di terapia tripla (DAPT più anticoagulazione orale) comprendente l'aspirina nei pazienti con un rischio emorragico superiore al rischio ischemico.

L'aggiunta di DAPT alla terapia anticoagulante orale, ricordano gli esperti ESC, aumenta il rischio di complicanze emorragiche da due a tre volte. L'indicazione all'anticoagulazione orale deve, quindi, essere rivalutata periodicamente e il trattamento va continuato solo se vi è un'indicazione significativa come la presenza di fibrillazione atriale, di una protesi valvolare o di una storia recente di trombosi venosa profonda ricorrente o embolia polmonare. La terapia tripla (DAPT più anticoagulazione orale) deve avere una durata limitata a 6 mesi oppure essere interrotta dopo la dimissione dall'ospedale a seconda del rischio ischemico e di quello di sanguinamento.

Infine, sono stati introdotti algoritmi visivi per aiutare i medici a selezionare la durata appropriata della DAPT in vari scenari, a passare da un inibitore orali di P2Y12 a un altro, a gestire i pazienti con indicazione all'anticoagulazione orale che devono sottoporsi alla PCI, a interrompere gli inibitori di P2Y12 dopo la PCI per una chirurgia non cardiaca elettiva e, infine, a gestire il sanguinamento durante la DAPT con o senza l'anticoagulazione orale.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Valgimigli, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2017; doi: 10.1093/eurheartj/ehx419.

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/4095043/2017-ESC-focused-update-on-dual-antiplatelet>

Gestione delle valvulopatie, cosa cambia nelle nuove linee guida congiunte ESC/EACTS

In concomitanza con la loro presentazione a Barcellona durante l'edizione 2017 del Congresso dell'European Society of Cardiology (ESC), sono state pubblicate online sull'European Heart Journal (1) e sul sito web dell'ESC (2) le linee guida aggiornate per la gestione delle malattie cardiache valvolari (MCV), redatte congiuntamente con l'EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery).

Molte le raccomandazioni nuove o modificate: le più rilevanti riguardano la stenosi aortica (AS), l'insufficienza mitralica (IM) primaria e secondaria, la disfunzione delle protesi valvolari e la gestione della fibrillazione atriale (AF) nei pazienti con MCV.

Update necessario rispetto alla precedente versione del 2012

«Rispetto alle precedenti linee guida del 2012 si è accumulata una grande quantità di nuovi dati, in particolare nel campo del trattamento interventistico transcateretere della MCV» ha affermato **Helmut Baumgartner**, presidente dell'ESC.

Per esempio, ha spiegato, solo «riguardo all'AS sono stati effettuati cinque studi clinici randomizzati che hanno confrontato la sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVR) con il suo impianto transcateretere (TAVI) nonché i dati di registro su larga scala».

«Ci sono anche, tra le altre innovazioni, nuove evidenze circa i predittori di outcome nei pazienti asintomatici con MCV e sulla terapia antitrombotica in questa popolazione di pazienti» ha proseguito. «Tutto ciò ha decisamente imposto un aggiornamento delle raccomandazioni sulla gestione di queste patolo-

gie». «Inoltre» ha aggiunto **Volkmar Falk**, presidente EACTS «abbiamo ora ampliato le indicazioni per la TAVI in quanto ci sono nuove evidenze nella popolazione a rischio intermedio».

L'innovazione fondamentale: il concetto di "Heart Team"

«Questa è una linea guida comune tra cardiologi e chirurghi. È assolutamente indispensabile che entrambe le specialità seguano le stesse raccomandazioni perché stiamo trattando gli stessi pazienti. Le decisioni nella malattia strutturale delle valvole devono essere prese da un Heart Team costituito da cardiologi e chirurghi» ha precisato Falk.

Innovativa anche l'impostazione editoriale online per consentire una più agevole consultazione delle raccomandazioni: un documento sintetico fornito di link ai capitoli del manuale ESC integrale per avere maggiori informazioni di base sulle MCV.



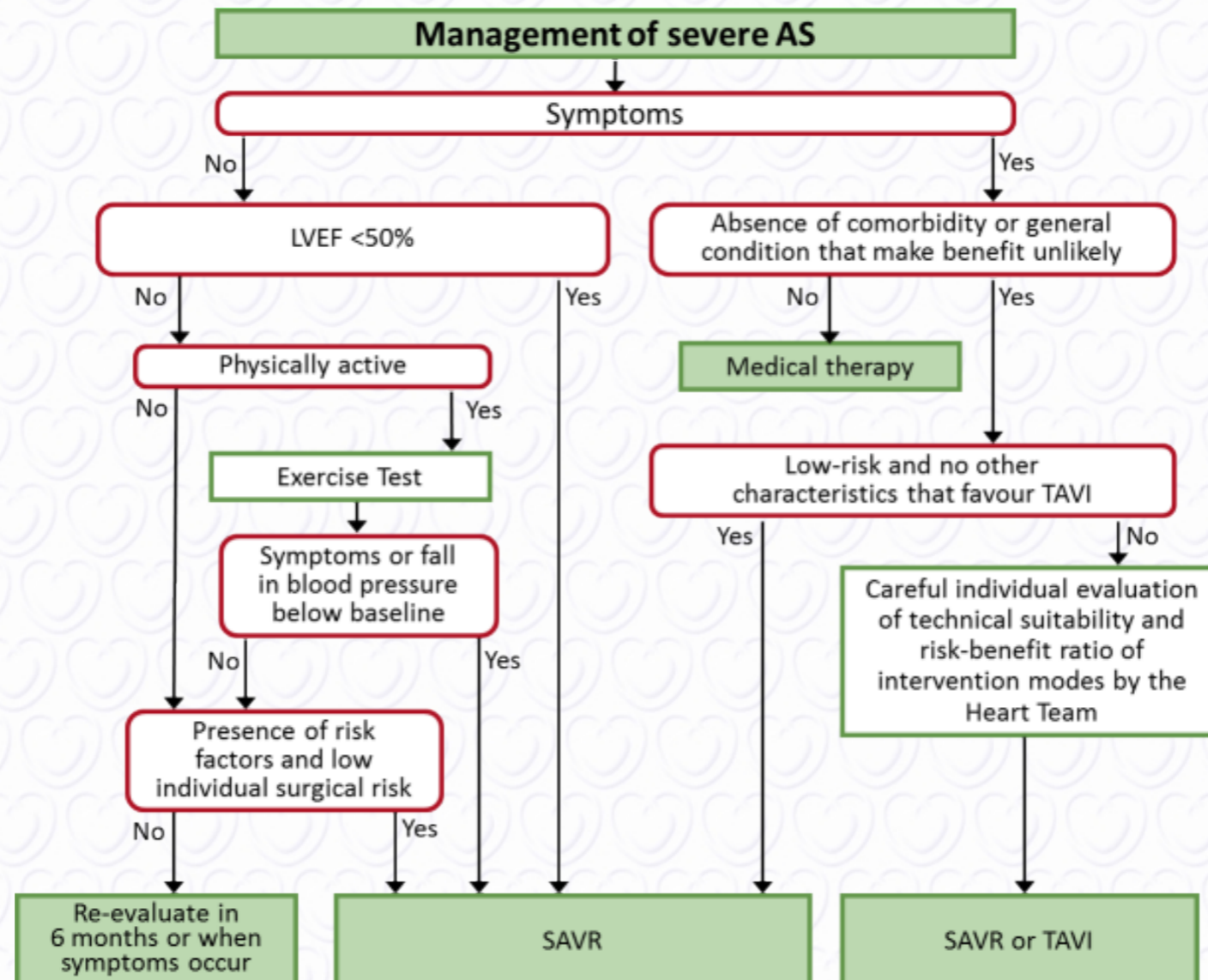
Volendo sintetizzare in cinque punti i cambiamenti principali apportati rispetto all'edizione del 2012, questi sono – oltre alla nuova modalità di presentazione citata sopra – i concetti di “centro dedicato alle valvulopatie” e di “Heart Team”, il ruolo degli interventi transcateretere, le indicazioni per la chirurgia nelle MCV asintomatiche e la terapia medica (AF e MCV, terapia antitrombotica dopo sostituzione valvolare).

Il documento integrale affronta naturalmente tutte le tematiche (come, per esempio, l'insufficienza aortica, la stenosi mitralica, il rigurgito tricuspide, la stenosi tricuspide, le valvulopatie

combinata e multiple, la gestione durante la chirurgia non cardiaca e in corso di gravidanza) ma in questa sede si affronteranno gli elementi di maggiore rilievo clinico e in cui si sono registrate le più significative e numerose variazioni tra le raccomandazioni.

La stenosi aortica: TAVI o SAVR?

Sono stati innanzitutto stabiliti due nuovi diagrammi di flusso, molto articolati e precisi, volti a definire rispettivamente la valutazione ecocardiografica della gravità dell'AS e la gestione dell'AS severa.



In particolare, una raccomandazione del 2012, che riguardo alle indicazioni per l'intervento nell'AS sintomatica recitava "l'intervento può essere considerato nei pazienti sintomatici con AS con basso flusso e basso gradiente e ridotta frazione d'eiezione senza riserva contrattile" è stata completata dalla frase "particolarmente quando il calcium score alla TC conferma una grave AS", passando da IIb C a IIa C.

Riguardo la decisione tra SAVR e TAVI per l'AS, le linee guida sottolineano che dovrebbe essere fatta dall'Heart Team. Una nuova raccomandazione (grado I, livello di evidenza C) stabilisce che entrambe le procedure dovrebbero essere eseguite in un centro dedicato alle valvole cardiache con reparti sia di chirurgia cardiaca sia di cardiologia che forniscono una collaborazione organizzata sul in sede, svolgono un training strutturato, registrano i dati sulle prestazioni e gli outcomes del paziente e partecipano alla tenuta dei registri.

In ogni caso, si specifica che la TAVI va considerata in alternativa alla SAVR in un ampio range di pazienti con rischio chirurgico

umentato (intermedio ed elevato). In linea di massima, i pazienti ad alto rischio di intervento chirurgico dovrebbero ricevere una TAVI e quelli a basso rischio (soprattutto i più giovani) dovrebbero essere sottoposti a SAVR.

«La scelta tra SAVR e TAVI non è basata semplicemente su un punteggio di rischio o sull'età» ha però precisato Baumgartner. «L'Heart Team deve pesare i rischi e i benefici di entrambe le procedure, in particolare nella situazione di rischio intermedio. La discussione dovrebbe includere l'età, le comorbidità, l'anatomia e gli outcomes del centro per l'intervento chirurgico e transcateretere».

«Le evidenze sono basate su trial in pazienti con un'età media di 80 anni e le raccomandazioni non possono essere applicate a soggetti di età inferiore a 70-75 anni» ha proseguito il presidente ESC. «I pazienti più giovani hanno più valvole bicuspidi, che possono avere peggiori risultati alla TAVI rispetto alle valvole tricuspidi e non esistono dati a lungo termine sulla durata delle valvole impiantate con la TAVI».





«Le complicanze come la perdita paravalvolare (leak) o la necessità di un pacemaker sono ancora più frequenti con la TAVI rispetto alla chirurgia che è importante nei pazienti più giovani con una più lunga aspettativa di vita. Nei pazienti più giovani vi deve ancora essere un rischio critico derivante dall'intervento chirurgico prima di considerare la TAVI» ha precisato.

Nei pazienti asintomatici studi sulle malattie valvolari suggeriscono che la chirurgia precoce può migliorare i risultati, ma decidere quando intervenire rimane controverso. Per esempio, l'ipertensione polmonare è stata introdotta nei criteri per la selezione di pazienti con AS asintomatica per l'intervento chirurgico dopo la dimostrazione che è un predittore di scarsi outcomes.

Si tratta di una nuova raccomandazione 2017 di grado IIa e livello C relativa alle indicazioni per la chirurgia nell'AS asintomatica: "ipertensione polmonare grave (pressione arteriosa polmonare sistolica a riposo superiore a 60 mmHg confermata da misura invasiva) senza altre spiegazioni".

Studi conflittuali sul valore prognostico dei parametri ecocardiografici sotto esercizio (relativi all'aumento del gradiente pressorio medio e all'eccessiva ipertrofia ventricolare sinistra) hanno provocato inoltre la loro rimozione dai criteri di selezione dei pazienti asintomatici con AS e rigurgito mitralico.

Da segnalare, per completezza, che la raccomandazione 2012 di grado IIb e livello C – riguardante sempre le indicazioni alla chirurgia in caso di AS asintomatica - relativa a "livelli marcatamente elevati di BNP" passa a IIa C, con l'aggiunta "(più di tre volte il range di normalità corretto per età e sesso) confermato da ripetute misure senza altre spiegazioni)".

L'insufficienza mitralica primaria e secondaria

Significative modifiche si registrano anche nel campo dell'IM. In particolare, tra le indicazioni all'intervento in caso di IM asintomatica primaria severa, scompare l'ipertensione polmonare all'esercizio.



Inoltre, viene profondamente modificata un'altra raccomandazione, di grado IIb e livello C: "la chirurgia può essere considerata nei pazienti asintomatici con funzione ventricolare sinistra preservata, elevata probabilità di riparazione duratura, basso rischio chirurgico, dilatazione dell'atrio sinistro [LA] (indice di volume pari o superiore a 60 ml/m² BSA [area della superficie corporea]) e ritmo sinusale".

Quest'ultima, assurgendo a IIa C, nell'edizione 2017 è sostituita da una raccomandazione più articolata: "la chirurgia può essere considerata in pazienti asintomatici con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) preservata (superiore al 60%) e diametro sistolico televentricolare (LVESD) di 40-44 mm quando una riparazione duratura è probabile, il rischio chirurgico è basso, la riparazione è effettuata in centri dedicati alle valvulopatie ed è presente il seguente reperto: presenza di significativa dilatazione LA (indice di volume pari o superiore a 60 mL/m² BSA) in ritmo sinusale".

Riguardo alle indicazioni per l'intervento in caso di IM secondaria, si notano due importanti variazioni rispetto alla precedente versione. La prima consiste nell'abolizione della breve raccomandazione "la chirurgia dovrebbe essere considerata in pazienti con IM secondaria moderata sottoposti a by-pass aorto-coronarico (CABG)".

Viene inoltre modificata un'altra indicazione di grado IIb e livello C, che nell'edizione 2012 recitava: "quando la rivascolarizzazione non è indicata la chirurgia può essere considerata in pazienti con grave IM secondaria e LVEF superiore al 30% che rimane sintomatica nonostante una gestione medica ottimale (inclusa una terapia di resincronizzazione [CRT] se indicata)".

Nell'update 2017, nella stessa raccomandazione che rimane IIb C, vi è l'aggiunta di una specificazione finale: "(...) e hanno un basso rischio chirurgico", ma soprattutto vi è una lunga integrazione costituita da due ulteriori corposi periodi.

Il primo: "quando la rivascolarizzazione non è indicata e il rischio chirurgico non è basso, una procedura percutanea con tecnica 'edge-to-edge' [Mitraclip, ndr] può essere considerata nei pazienti con grave IM secondaria e LVEF superiore al 30% che rimangono sintomatici nonostante una gestione medica ottimale (inclusa una CRT, se indicata) e che hanno un'adeguata morfologia valvolare valutata mediante ecocardiografia, evitando interventi inutili".

Nel secondo periodo aggiuntivo, riprendendo il caso di pazienti con le caratteristiche descritte nella frase precedente, si specifica che "l'Heart Team può considerare la procedura percutanea edge-to-edge o la chirurgia valvolare dopo una meticolosa valutazione di dispositivi di assistenza ventricolare o di un trapianto cardiaco sulla base delle caratteristiche individuali del paziente".

La disfunzione di una protesi valvolare

Riguardo alla gestione della disfunzione di una protesi valvolare, nell'update 2017 delle linee guida le innovazioni particolarmente rilevanti riguardano l'introduzione di quattro nuove raccomandazioni.

Due sono di grado I e livello C. La prima: "l'anticoagulazione mediante un VKA (antagonista della vitamina K) o UFH (eparina non frazionata) è raccomandata nella trombosi di una bioprotesi valvolare prima di considerare un intervento". La seconda: "il reintervento è raccomandato se il leak paravalvolare è correlato a endocardite o se causa emolisi che richiede ripetute trasfusioni di sangue o comporta gravi sintomi".

Altre due novità sono: "la chiusura transcateretere può essere considerata per leaks paravalvolari con rigurgito clinicamente significativo in pazienti ad alto rischio chirurgico (decisione dell'Heart Team)" [IIb C] e "l'impianto transcateretere 'valve-in-valve' in posizione aortica dovrebbe essere considerato dall'Heart Team a seconda del rischio di reintervento e del tipo e dimensione della protesi" [IIa C].

La terapia antitrombotica: NAO in caso di AF e ASA

Nell'area della terapia antitrombotica, sono ora disponibili dati sufficienti per raccomandare anticoagulanti orali antagonisti non-VKA (NAO) in alternativa ai VKA nei pazienti con AF e malattia aortica o IM. I NAO rimangono tuttavia controindicati nei pazienti con valvole meccaniche e nella stenosi mitralica. In particolare, sono state inserite quattro specifiche raccomandazioni per la gestione dell'AF in pazienti con MVC mediante NAO.

Questi ultimi “dovrebbero essere considerati come alternativi ai VKA in pazienti con stenosi aortica, insufficienza aortica e IM” [IIa B]. Inoltre, “i NAO dovrebbero essere considerati come alternativi ai VKA dopo il terzo mese di impianto chirurgico o transcateretere di una bioprotesi valvolare” [IIa C]. Peraltro, come accennato, “l'uso dei NAO non è raccomandato in pazienti con AF e stenosi mitralica da moderata a grave” [III C] e “sono controindicati in pazienti con valvola meccanica” [III B].

Vi è anche una piccola modifica relativa alla terapia antitrombotica con acido acetilsalicilico (ASA) in pazienti con protesi valvolare cardiaca o riparazione valvolare. La raccomandazione IIa C del 2012 (“L'aggiunta di ASA a bassa dose (75-100 mg/die) al VKA dovrebbe essere considerato in caso di concomitante malattia aterosclerotica”) diventa ora IIb C, semplicemente modificando un predicato verbale: “...dovrebbe essere...” è cambiato in “...può essere...”.

Da segnalare, inoltre, che è stato adottato un diagramma di flusso per la definizione dello schema antitrombotico da adottare nei pazienti con protesi valvolare meccanica sottoposti ad an-

gioplastica (PCI), in cui si specificano le combinazioni da usare in modo preferenziale di ASA, clopidogrel e VKA quando prevale la preoccupazione per il rischio ischemico oppure emorragico.

La gestione chirurgica dell'AF

Concludiamo questa rapida carrellata con tre nuove raccomandazioni riguardanti l'ablazione o l'escissione chirurgica dell'AF. La prima [IIa A] afferma che “l'ablazione chirurgica dell'AF dovrebbe essere considerata in pazienti con AF sintomatica sottoposti a chirurgia valvolare”.

La seconda [IIb C] specifica che “l'ablazione chirurgica dell'AF può essere considerata in pazienti con AF asintomatica sottoposti a chirurgia valvolare, se effettuabile, con il minimo rischio”. Infine, la terza [IIb B] chiarisce che “l'escissione chirurgica o il clipping esterno dell'appendice LA può essere considerata in pazienti sottoposti a chirurgia valvolare”.

Giorgio Ottone

Bibliografia

- 1) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*, 2017 Aug 26. [Epub ahead of print]
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/4095039/2017-ESC-EACTS-Guidelines-for-the-management-of#supplementary-data>
- 2) Versione online sul sito ESC
<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Valvular-Heart-Disease-Management-of>

Update 2017 delle linee guida ESC sull'IMA-STEMI, le novità salienti

In occasione del recente congresso dell'European Congress of Cardiology (ESC) sono state presentate le linee guida aggiornate sulla gestione dell'infarto acuto miocardico (IMA) in pazienti con elevazione del segmento ST (STEMI), pubblicate contestualmente online sull'"European Heart Journal" (1) e sul sito web dell'ESC (2).

È il frutto del lavoro di una task force di 19 autori e di 30 revisori che hanno effettuato 1.224 tra commenti e richieste. In totale il documento è costituito da 159 raccomandazioni basate su 477 riferimenti.



Da sottolineare che, in termini di classi delle raccomandazioni, il 58% (n=92) sono di classe I ("raccomandato/è indicato"), seguite dal 24% (n=38) di classe IIa ("dovrebbe essere considerato"), dall'8% (n=13) di classe IIb ("può essere considerato") e dal 10% (n=16) di classe III ("non raccomandato").

Sotto il profilo del livello di evidenza, i dati derivano per il 23% (n=37) da trial clinici randomizzati multipli o metanalisi (classe A), il 28% (n=44) da singoli trial clinici randomizzati o ampi studi non randomizzati (classe B) e il 49% (n=78) da documenti di consenso basati su opinioni di esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi o di registro (classe C).

Più chiarezza nei tempi e nei modi della strategia di riperfusione

Un aspetto rilevante è la definizione di una nuova flow-chart che chiarisce i modi di presentazione del paziente infartuato, le componenti del tempo dell'ischemia e la selezione della strategia di riperfusione.

Spesso non vi era chiarezza nel definire il cosiddetto ritardo alla presentazione nel centro ospedaliero dovuto al paziente oppure al trasferimento in ambulanza, e si è sempre ricorso a termini generici come "door-to-door" e "door-to-balloon" per evidenziare eventuali ritardi intraospedalieri (o "di sistema").

Per la prima volta c'è una chiara definizione di quando far partire l'orologio per contare il target della finestra terapeutica dei 90 minuti di tempo utili per trattare i pazienti con intervento coronarico percutaneo (PCI). L'orologio dovrebbe essere avviato al momento della diagnosi di IMA-STEMI tramite elettrocardiogramma (ECG).

«Finora c'era confusione sul fatto che l'orologio partisse quando il paziente aveva i primi sintomi o quando il paziente chiamava i servizi di emergenza, quando l'ambulanza arrivava sulla scena

o quando il paziente arrivava all'ospedale» ha spiegato **Stefan James**, co-presidente della task force.

In realtà, ha proseguito, «non sappiamo se il paziente soffre di STEMI fino all'ECG, quindi questo è un punto di partenza ragionevole e il vaso dovrebbe essere disostruito entro 90 minuti da quel momento».

I termini ambigui “door-to-balloon” e “door-to-door” sono stati pertanto rimossi dalle linee guida 2017 (una notevole innovazione) e il primo contatto medico (FMC) viene definito come il momento (che può avere luogo in ambulanza, in un centro PCI o in un centro non-PCI) in cui il paziente è valutato inizialmente da un medico, da un paramedico o un infermiere che riceve e interpreta l'ECG.

«Il termine “door-to-balloon” non è più un termine utile» ha precisato **Borja Ibanez**, co-presidente della task force. «Si è soliti iniziare il trattamento in ospedale ma ora può iniziare nell'ambulanza: pertanto il concetto di “door” varia a seconda della situazione».

Va aggiunto che il blocco di branca sinistro e destro sono considerati uguale per raccomandare l'angiografia urgente quando i pazienti presentano sintomi ischemici. In generale, nelle presentazioni ECG atipiche (onde T iperacute, ritmo ventricolare, depressione universale ST con elevazione aVR), in presenza di sintomi dovrebbe essere seguita una strategia di PCI primaria (angiografia urgente e PCI se indicata).

Un'altra novità rilevante: nei casi in cui la fibrinolisi costituisca la strategia di riperfusione, il tempo massimo di ritardo dalla diagnosi di STEMI al trattamento è stato ridotto dai 30 minuti raccomandati nella versione del 2012 ai 10 minuti dell'edizione 2017.

I cambiamenti derivati dai risultati di studi clinici

La rivascolarizzazione completa non era stata raccomandata nel documento del 2012, secondo cui solo le arterie correlate all'infarto avrebbero dovuto essere trattate. Le attuali linee guida affermano che la rivascolarizzazione completa dovrebbe essere presa in considerazione, con arterie non correlate all'infarto trattate durante la procedura indice o un altro punto temporale prima della dimissione dall'ospedale (alla luce degli studi CVL-PRIT, PRAMI, DANAMI-3-PRIMULTI).

L'aspirazione del trombo non è più raccomandata, sulla base di due grandi studi condotti in oltre 15.000 pazienti (TOTAL, TASTE). Inoltre non è raccomandato (raccomandazione di classe III) il differimento dello stenting che ha coinvolto l'apertura dell'arteria e l'attesa di 48 ore per l'impianto di uno stent (in base allo studio DANAMI 3-DEFER).

Per quanto riguarda la PCI, l'uso di stent a eluizione di farmaco invece di quello a metallo nudo ha guadagnato una raccomandazione più forte per via dell'impiego dell'accesso arterioso radiale anziché femorale (studi EXAMINATION, COMFORTABLE-AMI, NORSTENT).

Inoltre, il cut-off per la somministrazione della terapia di ossigeno è stato abbassato da una saturazione dell'ossigeno arterioso inferiore al 95% a meno del 90% (studi AVOID, DETOX2).

Raccomandazioni farmacologiche nuove o modificate

Passando ai farmaci, gli autori delle linee guida affermano che l'estensione della doppia terapia antiplastrinica (DAPT) estesa oltre 12 mesi può essere considerata in pazienti selezionati. La bivalirudina è stata declassata da I a IIa (in base ai risultati di MATRIX e HEAT-PPCI) mentre l'enoxaparina ha avuto una 'promozione', passando dalla classe IIb alla IIa (studio ATOLL e metanalisi).

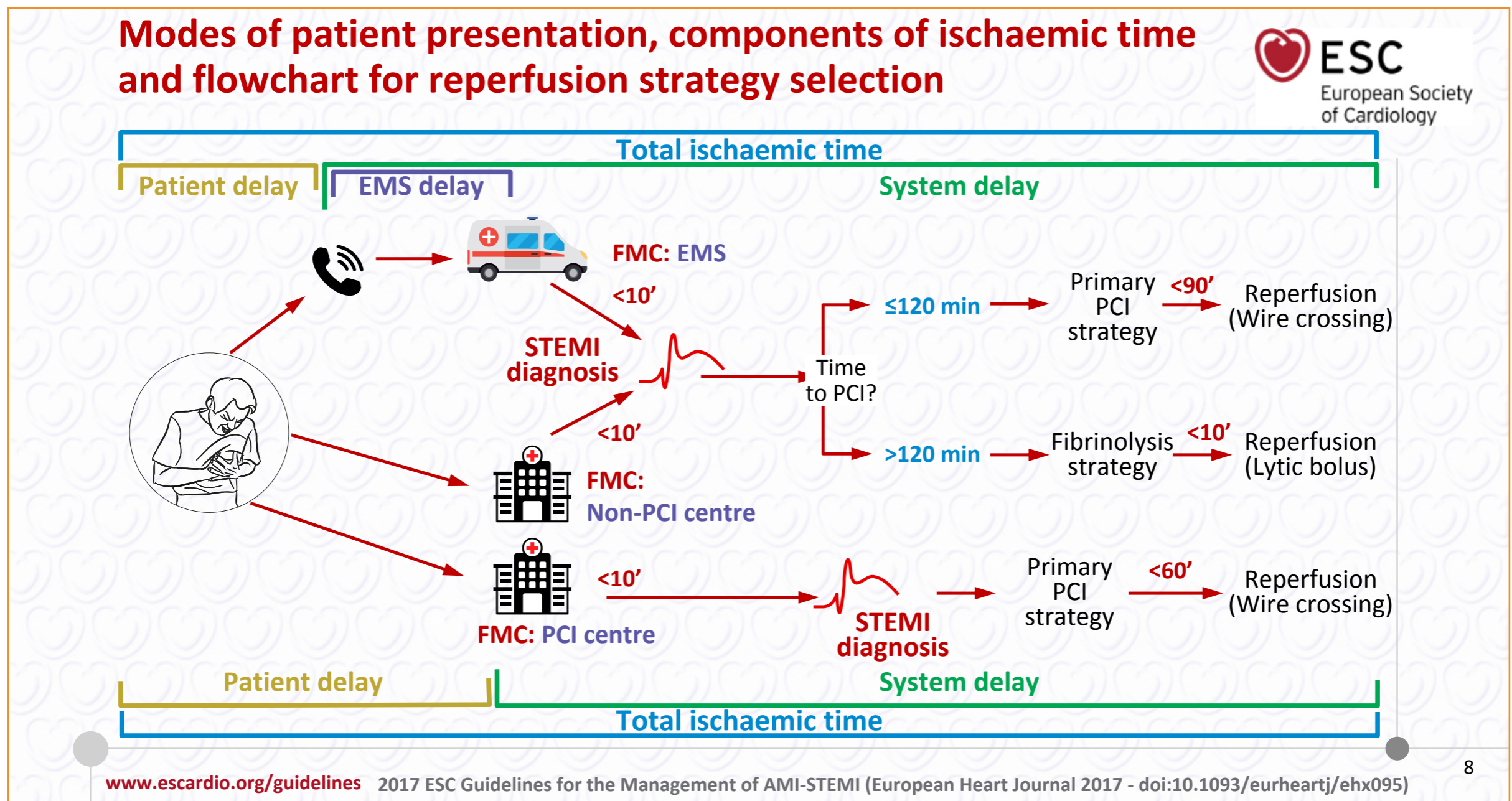
Cangrelor, che non era stato menzionato nel documento del 2012, è stato raccomandato (IIb) come opzione nei pazienti che non hanno ricevuto inibitori P2Y12 (studio CHAMPION). Altre due raccomandazioni IIb indicano l'estensione di ticagrelor fino a 36 mesi nei pazienti ad alto rischio (PEGASUS-TIMI 54) e l'uso della "polypill" per aumentare l'adesione al trattamento (trial FOCUS).

Vi è anche una nuova raccomandazione per un'ulteriore terapia di abbassamento dei lipidi nei pazienti con elevata colesterolemia (LDL superiore a 70 mg/dl [1,8 mmol/l]) nonostante la massima dose di statine (IMPROVE-IT, FOURIER).

La strategia fibrinolitica

Rispetto al 2012, è stata introdotta una nuova raccomandazione (IIa B) secondo cui una mezza dose di tenecteplase dovrebbe essere considerata nei pazienti con età pari o superiore a 75 anni. L'ESC ha comunque approntato un'app interattiva per smartphone con carte, punteggi e calcolatori per stabilire le dosi degli agenti antitrombotici, tenendo conto dell'età e della funzione renale.

La task force ha definito un preciso orologio per la strategia fibrinolitica, procedura farmacoinvasiva. Quando il tempo dalla diagnosi di STEMI alla PCI supera i 120 minuti si deve seguire



questa via. Entro 10 minuti si deve iniettare un bolo di fibrinolitico, trasferire il paziente a un centro PCI, in circa 60-90 minuti, al termine dei quali si deve stabilire se il paziente soddisfa i criteri della riperfusione.

In caso negativo occorre tentare una PCI di salvataggio, in caso positivo in un intervallo di tempo compreso tra 2 e 24 ore si deve procedere a una strategia PCI routinaria.

I farmaci per il trattamento di mantenimento

In primo piano è posta la strategia antitrombotica: il concetto-chiave è che le linee guida su IMA-STEMI sono ben allineate con quelle sulla DAPT realizzate dall'ESC insieme all'EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery).

«Abbiamo collaborato con altre ESC Guideline Task Forces che producono documenti per quest'anno e per quelli successivi, in particolare sulla DAPT e la definizione universale dell'infarto miocardico, per garantire la coerenza delle raccomandazioni» ha confermato Ibanez.

Di pari rilevanza sono le terapie ipolipemizzanti. In tal senso, vi è una nuova raccomandazione (IIa A), alla quale si è già accennato, derivata dai risultati degli studi IMPROVE-IT e FOURIER, che ritiene opportuno considerare ulteriori trattamenti in soggetti a elevata colesterolemia nonostante la massima dose tollerata di statine.

Due novità riguardano i beta-bloccanti. Una raccomandazione riguarda il loro uso precoce endovenoso (IIa A). “Beta-bloccanti per via e.v. dovrebbero essere considerati al momento della presentazione in pazienti avviati a PCI primaria senza controindicazioni, senza segni di scompenso cardiaco acuto e con una pressione sistolica (SBP) superiore a 120 mmHg”.

L'altra è relativa alla terapia di mantenimento per os (I A). “Il trattamento orale con beta-bloccanti è indicato in pazienti con scompenso cardiaco e/o frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) pari o inferiore al 40% in assenza di controindicazioni”.

Passando agli ACE-inibitori/sartani nei pazienti con LVEF pari o inferiore a 40% e/o scompenso cardiaco, è rilevante una raccomandazione I A: “gli ACE inibitori sono raccomandati, iniziando entro le prime 24 ore dello STEMI in pazienti con evidenza di scompenso cardiaco, disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, diabete o infarto anteriore”.

Quanto agli antagonisti dei mineralcorticoidi (MRA), nella stessa popolazione, una raccomandazione I B afferma che “gli MRA sono raccomandati in pazienti con LVEF pari o inferiore al 40% e scompenso cardiaco o diabete, che stanno già ricevendo un ACE inibitore e un beta-bloccante, verificato che non vi sia insufficienza renale o iperpotassiemia”.



Un'innovazione si ha anche nel campo della gestione della fibrillazione atriale (AF), con una raccomandazione IIa C: “in pazienti con documentata AF de novo durante la fase acuta dello STEMI, un'anticoagulazione orale a lungo termine dovrebbe essere considerata sulla base del punteggio CHA2DS2VASc e tenendo conto di una terapia antitrombotica concomitante”.

Due nuovi capitoli: “MINOCA” e indicatori di qualità

È stato aggiunto un capitolo sull'infarto miocardico con arterie coronarie non ostruttive (MINOCA), che comprende fino al 14% dei pazienti STEMI e richiede ulteriori prove diagnostiche e terapie su misura che possono differire dai tipici STEMI (miocardite, embolia polmonare, etc.). In altre parole è un invito, in caso di sospetto STEMI non confermato, a non focalizzarsi su specifici trattamenti quanto a ricercare l'eziologia dei sintomi.

Infine, considerando che vi è un ampio gap tra le cure ottimali e quelle effettivamente attuate per i pazienti con STEMI in tutto il mondo, la task force dell'ESC ha definito degli indicatori di qualità, ovvero misure relative a: struttura, performance (terapia di riperfusione, valutazione del rischio, trattamento antitrombotico, prescrizioni alla dimissione e counseling), outcomes correlati al paziente, misure di outcomes e indici qualitativi compositi basati sull'opportunità.

Giorgio Ottone

Bibliografia:

1] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 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). *Eur Heart J*, 2017 Aug 26. [Epub ahead of print]

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx393/4095042/2017-ESC-Guidelines-for-the-management-of-acute>

2] Versione online sul sito ESC

<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Acute-Myocardial-Infarction-in-patients-presenting-with-ST-segment-elevation-Ma>



Nuove linee guida ESC sulle malattie arteriose periferiche

Sono state presentate al Congresso 2017 dell'ESC (European Society of Cardiology) le nuove linee guida sulla diagnosi e il trattamento delle malattie arteriose periferiche (PAD). Sviluppato in collaborazione con l'ESVS (European Society for Vascular Surgery), il documento è stato pubblicato contestualmente online sull'"European Heart Journal" (1), l'"European Journal of Vascular and Endovascular Surgery" (2) e sul sito ESC (3).

È stato sottolineato che più di 40 milioni di europei sono affetti da PAD, con aumentato rischio di ictus, disabilità, attacchi cardiaci e morte. Le PAD includono la malattia aterosclerotica delle

arterie carotidi e vertebrali extracraniche, mesenteriche, renali e delle estremità superiori e inferiori, ovvero tutte le malattie arteriose tranne quelle a carico delle coronarie e dell'aorta. Comprendono in particolare la malattia dell'arteria dell'arto inferiore (LEAD), spesso chiamata arteriopatia periferica.

Questa è la prima volta che le raccomandazioni ESC sulle malattie arteriose periferiche sono state sviluppate come uno sforzo di collaborazione tra cardiologi e chirurghi vascolari. La task force è stata guidata da **Victor Aboyans** (coordinatore ESC, della Università Dupuytren di Limoges, Francia) e da **Jean-Baptiste Ricco** (co-coordinatore ESVS, dell'Università di Poitiers, Francia).

Il capitolo sulla malattia dell'arteria mesenterica, per esempio, è stato interamente rivisto. «Abbiamo aggiornato questo capitolo con nuovi dati che evidenziano l'interesse della chirurgia endovascolare in questi pazienti spesso fragili» ha commentato Ricco.

«Abbiamo ora un unico documento europeo sulla gestione dei pazienti con PAD. Lavorare insieme ci ha permesso di essere completi nella stesura delle nostre raccomandazioni» ha dichiarato Aboyans. Alle linee guida si accompagna un documento costituito da domande e risposte che illustrano come gestire i pazienti con diverse presentazioni di PAD.

Inoltre, esiste per la prima volta un singolo capitolo dedicato all'uso dei farmaci antitrombotici. Questo è un argomento centrale e viene fornito un consiglio per ogni sede della PAD per quanto riguarda l'uso di terapie antiplastriniche e anticoagulanti (in questa sede l'argomento verrà discusso nei vari paragrafi dedicati alle varie localizzazioni della malattia).

La presentazione clinica delle PAD

Alla base delle PAD si trova sempre un processo aterosclerotico che può colpire più sedi anatomiche alle quali corrispondono specifiche presentazioni cliniche. Le malattie cerebrovascolari,



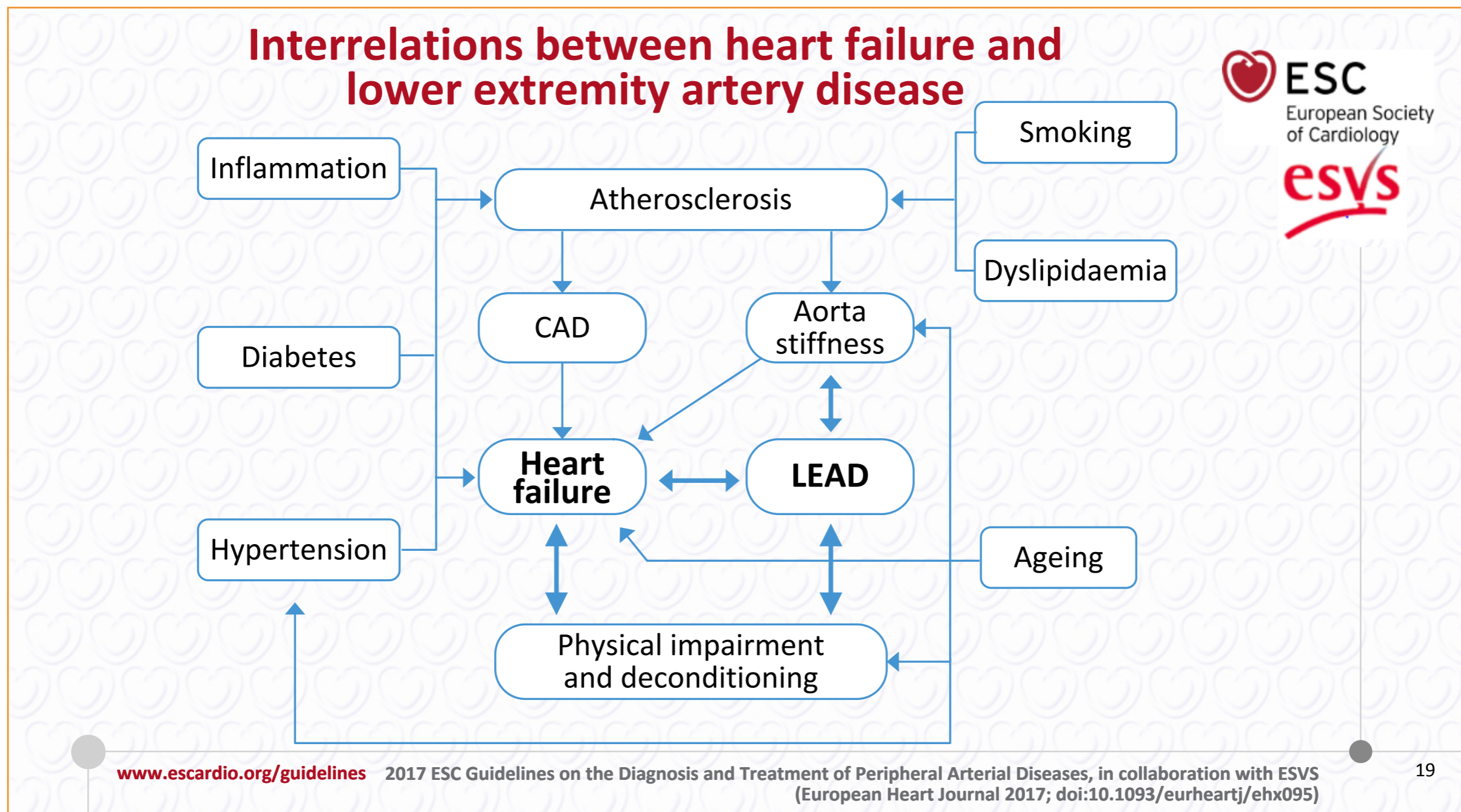
ovvero le malattie della carotide e dell'arteria vertebrale, possono manifestarsi con un ictus, un attacco ischemico transitorio (TIA) o una cecità acuta monocolare.

Una malattia arteriosa delle estremità superiori (UEAD) può portare a ischemia acuta, sindrome da furto della succlavia, dolore da sforzo, sintomi (crampi, formicolii) alle dita. La malattia dell'arteria mesenterica può dare ischemia mesenterica cronica (CMI) e acuta (AMI).

La malattia dell'arteria renale (RAD) può dare ipertensione e/o insufficienza renale, mentre la LEAD comporta la tipica claudicatio, sintomi atipici, ischemia cronica pericolosa per l'arto (CLTI) e ischemia acuta dell'arto (ALI).

La prevenzione generale

Le linee guida prevedono che la gestione del paziente con PAD si focalizzi sul rischio cardiovascolare (CV) generale e sulla sua prevenzione, da un lato, e, dall'altro, si indirizzi ai sintomi in relazione alla specifica localizzazione.



Una nuova raccomandazione (classe I, livello C) sottolinea che nei centri ospedalieri occorre organizzare un “Vascular Team” multidisciplinare per prendere le decisioni più appropriate in questa popolazione di pazienti.

Quanto alla prevenzione CV generale deve basarsi sulla migliore terapia medica (BMT), composta a sua volta da terapia non farmacologica (cessazione del fumo [I B] e sana alimentazione, perdita di peso, regolare esercizio fisico [I C]) e da misure farmacologiche (antipertensivi, statine, ottimale controllo glicemico nei pazienti diabetici, farmaci antitrombotici).

La gestione dell'arteriopatia dell'arto inferiore (LEAD)

Viene sottolineato un concetto nuovo, definito “LEAD mascherata”, corrispondente a quella che allo stadio I della classificazione di Fontaine e al grado 0 della classificazione di Rutherford è definita ‘asintomatica’. Si sottolinea come la mancanza di sintomi possa nascondere la LEAD nei più anziani, nei soggetti fragili o in caso di neuropatie, malattie articolari, insufficienza cardiaca (HF) e broncopneumopatia cronico ostruttiva (COPD).

Si specifica che dovrebbero essere sottoposti a misura dell'indice caviglia braccio (ABI) non solo i pazienti con sospetto clinico di LEAD, ma anche quelli a rischio di LEAD per determinate condizioni cliniche (quali malattie aterosclerotiche, HF, nefropatia cronica) e in individui asintomatici e senza patologie ma a rischio di LEAD (donne e uomini di età superiore a 65 anni o inferiore a 65 anni ma classificati ad alto rischio CV o di età superiore a 50 con storia familiare per LEAD).

Per quanto riguarda gli stadi intermedi (claudicatio intermittens non disabilitante e disabilitante) si prevede in generale una prevenzione della malattia CV e una terapia mediante esercizio fisico e, nel secondo caso, una procedura di rivascolarizzazione. Nell'attuale gestione non risultano prove in favore dei farmaci vasoattivi.

In caso di CLTI, ovvero di dolore ischemico a riposo o presenza di ulcere o gangrena, una raccomandazione di Classe I C indica un immediato invio a un Vascular Team per la stratificazione del rischio e la gestione del paziente.

Ricco ha sottolineato l'importanza della nuova classificazione “WIFI” che è stata introdotta per la stratificazione del rischio di



pazienti con CLTI. Il sistema tiene conto dei tre principali fattori che contribuiscono al rischio di amputazione, ovvero ferite (W [wound]), ischemia (I [ischaemia]) e infezione del piede (FI [foot infection]).

Tra le raccomandazioni relative alla gestione della CLTI, due sono le più rilevanti: “per il risparmio dell’arto, la rivascolarizzazione è indicata ogni qualvolta sia effettuabile” (I B), “nei pazienti CLTI con lesioni sotto il ginocchio, un’angiografia comprendente il deflusso dei piedi dovrebbe essere considerato prima della rivascolarizzazione” (IIa C).

Riguardo alla terapia antiplastrinica nei pazienti con LEAD è specificato che non è richiesta anticoagulazione. In particolare, nei soggetti asintomatici non vi è bisogno di SAPT (singola terapia antiplastrinica) con acido acetilsalicilico (A) o clopidogrel (C) mentre è indicata nei pazienti sintomatici (I A).

In caso di rivascolarizzazione, se effettuata per via percutanea si deve ricorrere alla DAPT (A + C) entro il primo mese (IIa C) per poi passare alla SAPT fino a un anno e oltre con A o C (IIa C). Se l’intervento è chirurgico si deve somministrare da subito una SAPT (A o C; IIb) ma è possibile anche optare per un anticoagulante orale antagonista della vitamina K (VKA).

PAD associate ad altre condizioni cardiache

Nuovo è anche un capitolo sulla gestione di altre condizioni cardiache frequentemente incontrate nei pazienti con PAD, quali HF e fibrillazione atriale (AF). «I pazienti affetti da PAD hanno spesso altre condizioni cardiache e, visto che non esistono molte prove specifiche su come gestirle, abbiamo prodotto raccomandazioni, basate principalmente sull’opinione di esperti» ha dichiarato Aboyans.

Un diagramma di flusso spiega le molteplici interrelazioni tra LEAD e HF. Semplificando, possiamo dire che l’infiammazione,

il diabete, l’ipertensione, stimolando anche l’aterosclerosi (favorita da fumo e dislipidemia), agiscono direttamente e indirettamente sull’HF.

Altri fattori come la rigidità aortica (legata all’ipertensione), l’invecchiamento e il deterioramento delle condizioni fisiche agiscono direttamente sull’HF. Alcuni di questi elementi (in primis la stessa HF e le condizioni fisiche deteriorate, ma anche la rigidità aortica) interagiscono in maniera biunivoca con la LEAD.

Nascono quindi tre raccomandazioni concatenate: “una completa valutazione vascolare è indicata in tutti i pazienti candidati a trapianto cardiaco o a impianto di dispositivi di assistenza cardiaca” (I C), “nei pazienti con PAD sintomatiche, lo screening per l’HF con ecocardiogramma transtoracico (TTE) o valutazione dei peptidi natriuretici dovrebbe essere considerata” (IIa C), “lo screening per LEAD può essere considerato in pazienti con HF” (IIb C).

Riguardo ai pazienti con LEAD e AF, l’anticoagulazione “è raccomandata quando lo score CHAD2DS2-VASc è pari o superiore a 2” (I A) e “dovrebbe essere considerata in tutti gli altri pazienti” (IIA B).

La terapia antitrombotica nei pazienti con LEAD che richiedono un’anticoagulazione orale prevede per i pazienti sia sintomatici (o asintomatici) che in quelli sottoposti a chirurgia una monoterapia anticoagulante orale (OAC) per almeno un anno (Classe I).

Nei soggetti sottoposti a intervento percutaneo, si distinguono quelli a basso e ad alto rischio emorragico. Nei primi è previsto un mese di doppia terapia antitrombotica (DAT), basata su un’associazione di un anticoagulante orale ad A o C per un mese (Classe IIa), seguita fino a un anno dall’intervento e oltre da una monoterapia OAC (Classe IIb) che però può essere associata in una DAT ad A + C (Classe IIb).

L'approccio all'arteriopatia renale (RAD): meno chirurgia, più farmaci

Ricco ha sottolineato il motivo dell'importanza della RAD: è un forte predittore indipendente di mortalità e l'incremento della sua gravità a un effetto crescente sulla probabilità di sopravvivenza.

Nei pazienti con malattia dell'arteria renale vi è una forte raccomandazione contro la rivascolarizzazione sistematica della stenosi renale a seguito della pubblicazione di risultati di tre studi: STAR, ASTRAL e CORAL. Le linee guida del 2011 affermavano che lo stenting poteva essere considerato nei pazienti con stenosi renale dovuta a malattia aterosclerotica.

Ora invece si afferma che “la rivascolarizzazione di routine non è raccomandata nella RAD secondaria ad aterosclerosi” (III A), “l'angioplastica con palloncino, con o senza stenting, può essere considerata in pazienti selezionati con RAD e HF congestizio ricorrente inspiegato o con edema polmonare improvviso” (IIb C).

In ogni caso, “in caso di ipertensione e/o segni di disfunzione renale correlato a displasia fibromuscolare dell'arteria renale, l'angioplastica con palloncino con stenting di salvataggio dovrebbe essere considerata” (IIa B).

Infine “in caso di indicazione per rivascolarizzazione, quella chirurgica dovrebbe essere considerata nei pazienti con anatomia complessa delle arterie renali, dopo fallimento di una procedura endovascolare o durante chirurgia aortica a cielo aperto” (IIa B).

Riguardo la terapia medica della RAD, si sottolinea che “gli ACE-I/ARB sono raccomandati per il trattamento dell'ipertensione associata a RAD unilaterale” (I B) e che le due stesse classi di farmaci “possono essere considerate in caso di RAD bilaterale grave e in caso di stenosi in un singolo rene funzionante, se ben tollerati e sotto stretto monitoraggio” (IIb B).

Restano comunque raccomandati per il trattamento dell'ipertensione associata a RAD i calcio-antagonisti, i beta-bloccanti e i diuretici (I C).

Le malattie della carotide extracranica: se e come rivascolarizzare

Nonostante dopo le linee guida del 2011 non ci siano state nuove importanti sperimentazioni sulla gestione della malattia dell'arteria carotidea asintomatica, sono stati registrati nuovi dati sul rischio a lungo termine di ictus nei pazienti con stenosi carotidea asintomatica (ASC). La task force ora raccomanda la rivascolarizzazione dell'ASC solo nei pazienti ad alto rischio di ictus.



«Le precedenti linee guida raccomandavano la rivascolarizzazione per tutti i pazienti con ASC, quindi questo è un cambiamento importante» ha osservato Aboyans.

«I trial che hanno dimostrato i benefici della rivascolarizzazione rispetto alla migliore terapia medica da sola sono stati eseguiti negli anni '90 ma i tassi di ictus in tutti i pazienti con ASC sono diminuiti da allora - a prescindere dal tipo di trattamento - quindi l'applicabilità di tali risultati sperimentali nell'attuale gestione di questi pazienti è più discutibile».

In ogni caso, ha ricordato Ricco, un trattamento medico ottimale riduce il rischio di ictus nei pazienti asintomatici. Una flow-chart indica, per i pazienti con ASC tra il 60 e il 99%, di considerare se l'aspettativa di vita è superiore a 5 anni, se l'anatomia è favorevole e se vi sono caratteristiche suggestive per un più alto rischio di ictus con la BMT.

Se la risposta a queste domande è affermativa, si dovrebbe considerare l'associazione BMT + CEA (endoarteriectomia carotidea) [IIa B] oppure può essere considerata l'associazione BMT + CAS (stenting dell'arteria carotidea) [II B].

In caso di risposta negativa oppure se l'ASC è inferiore al 60% o è occlusiva o vicina all'occlusione, si deve rimanere sulla BMT (Classe I A).

Una raccomandazione importante, dunque, è che “nei pazienti a rischio chirurgico intermedio con un'ASC del 60-99%, in presenza di caratteristiche cliniche o di imaging che possono essere associate a un maggiore rischio di ictus tardivo ipsilaterale, il CAS può essere un'alternativa al CEA (...)” (IIb B).

L'attuale visione della rivascolarizzazione della malattia carotidea sintomatica si basa sul fatto che “il CEA è raccomandato in pazienti sintomatici con stenosi del 70-99%, verificato che il

tasso di morte/ictus documentato della procedura sia inferiore al 6%” (I A).

Inoltre, “in pazienti divenuti sintomatici di recente con una stenosi del 50-99% che presenta caratteristiche anatomiche avverse o comorbilità mediche che le fanno considerare ad alto rischio per CEA, il CAS dovrebbe essere considerato (...)” (IIa B).

Una raccomandazione IIb B ricorda che “quando la rivascolarizzazione è indicata in pazienti a rischio chirurgico intermedio con malattia carotidea sintomatica, il CAS può essere considerato come alternativa alla chirurgia (...)”. Invece “la rivascolarizzazione non è raccomandata in pazienti con stenosi carotidea inferiore al 50%” (III A).

Il tempo per effettuare l'intervento è importante. “Quando si è giunti a decisione, si raccomanda di effettuare la rivascolarizzazione di stenosi carotidee sintomatiche tra il 50 e il 99% il prima possibile, preferibilmente entro 14 giorni dall'insorgenza dei sintomi” (I A).

Riguardo al trattamento antitrombotico in questa popolazione di pazienti, per i soggetti asintomatici è prevista una SAPT con A o C (IIa C) per un anno e oltre, mentre per gli individui sottoposti a stenting carotideo è previsto un mese di DAPT con A + C (I A) seguito fino a un anno e oltre da SAPT con A o C (I A). Infine, nelle persone sottoposte a chirurgia, è prevista una SAPT da subito per un anno e oltre con A o C (I A).

Le malattie della carotide extracranica: screening in condizioni specifiche

Sono infine prese in considerazione situazioni cliniche in cui può essere raccomandato effettuare uno screening per malattia carotidea mediante ecodoppler: sicuramente in soggetti sottoposti a by-pass aorto-coronarico (CABG) con una storia recente (inferiore a 6 mesi) di TIA/ictus (I b) oppure in soggetti avviati a CABG

senza anamnesi recente di ictus e TIA se di età pari o superiore a 70 anni, con coronaropatia multivasale, LEAD concomitante o soffio carotideo (IIb B).

Si raccomanda che il metodo e il tempo della rivascolarizzazione carotidea nei soggetti avviati a CABG sia personalizzata dopo una discussione nell'ambito di un team multidisciplinare che coinvolga i neurologi (I C).

Sono in genere meno stringenti le regole di gestione nei pazienti sottoposti a CABG con ASC, fatta eccezione per la presenza di stenosi di grado elevato o di caratteristiche potenzialmente associate ad aumentato rischio di ictus ipsilaterale.

Giorgio Ottone

Bibliografia:

- 1] Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L EL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries. Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO). *Eur Heart J*, 2017 Aug 26. [Epub ahead of print]
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx095/4095038/2017-ESC-Guidelines-on-the-Diagnosis-and-Treatment>
- 2] Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-L EL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017 Aug 25. [Epub ahead of print]
[http://www.ejves.com/article/S1078-5884\(17\)30454-9/fulltext](http://www.ejves.com/article/S1078-5884(17)30454-9/fulltext)
- 3] Versione online sul sito ESC
<https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Peripheral-Artery-Diseases-Diagnosis-and-Treatment-of>



IPERCOLESTEROLEMIA

- ➔ Studio REVEAL: anacetrapib riduce il rischio di eventi cardiovascolari gravi in pazienti ad alto rischio trattati con statine
- ➔ Meno colesterolo LDL c'è, meglio è. Lo dimostra sottoanalisi dello studio FOURIER
- ➔ Alirocumab dimezza il colesterolo LDL nei pazienti ad alto rischio, anche senza ipercolesterolemia familiare
- ➔ Inclisiran (anti PCSK9 su base genetica) riduce il colesterolo LDL per almeno un anno. Studio ORION-1



Novità dall'ESC sulla terapia anti lipidi: facciamo il punto con il prof. Alberico Catapano

Sono state come sempre numerose le novità sulle terapia contro le dislipidemie presentate a Madrid al congresso europeo di cardiologia, l'ESC, conclusosi da pochi giorni. Abbiamo chiesto al prof. **Alberico Catapano**, Ordinario di farmacologia all'Università degli Studi di Milano e uno dei massimi esperti mondiali di questi temi, di mettere a punto una sintesi ragionata delle principali novità.

Evolocumab

Un'analisi interessante dello studio FOURIER presentata all'ESC e pubblicata su The Lancet ha valutato la sicurezza di raggiungere valori molto bassi di LDL. Lo studio FOURIER ha analizzato i pazienti in base ai livelli di LDL colesterolo raggiunti durante lo studio che implicava nel gruppo di soggetti trattati l'utilizzo di evolocumab: i livelli arrivavano anche a valori inferiori di 10 mg decilitro fino a livelli superiori a 90-100 mg decilitro. È stata osservata una incidenza di eventi che si riduceva in modo del tutto analogo alla riduzione del colesterolo LDL. Questa linearità era già stata vista con le statine e con ezetimibe; il nuovo trial ci dà una importante conferma che meno colesterolo LDL c'è, meglio è.

Inoltre, in questo studio anche ai livelli più bassi di colesterolo non è stato segnalato alcun problema riguardante la sicurezza derivante dall'impiego del farmaco. Questo indica che, al contrario di quanto osservato per la glicemia e la pressione arteriosa, con il colesterolo LDL si può scendere a livelli molto bassi senza rischi apparenti.



Alirocumab

Sono stati presentati dati su sottogruppi di pazienti che dimostrano che il beneficio è distribuito su tutta la popolazione. L'anno prossimo, probabilmente nel mese di marzo sarà disponibile lo studio Odissey sugli eventi cardiovascolari. A quel punto potremo dare un giudizio definitivo anche sul secondo anti PCSK9.

Studio REVEAL su anacetrapib

È il primo studio positivo per un inibitore del CEPT. Questi farmaci sono stati disegnati per aumentare il colesterolo HDL, ma quello che emerge è un beneficio che deriva dal fatto che abbassano le LDL. Il 9% di riduzione degli eventi cardiovascolari è legato al fatto che si partiva da un livello di LDL già piuttosto ridotto, intorno ai 60 mg decilitro, per scendere a un livello ancora più basso. Come abbiamo imparato, il beneficio assoluto dipende da i livelli di partenza per le LDL a parità di rischio cardiovascolare. Il messaggio

è: l'aumento delle HDL non fa male, ma non fornisce nemmeno un beneficio. Il beneficio che si ottiene con questo farmaco è legato alla riduzione delle LDL. Anacetrapib potrebbe essere una molecola da utilizzare nei pazienti con intolleranza alle statine. Insieme ad ezetimibe porta a una riduzione del 50% delle LDL e potrebbe essere un'alternativa più economica degli anti PCSK9.

Studio CANTOS su canakinumab

Gli autori hanno fatto un eccellente lavoro e finalmente si dimostra il ruolo dell'infiammazione nell'aterosclerosi. Sappiamo benissimo che le cellule che infiltrano la parete vascolare sono cellule infiammatorie. In questo caso la domanda che si sono posti gli investigatori dello studio CANTOS è stata se l'inibizione del pathway dell'interleukina-1 beta, che porta all'aumento di CRP, fosse un mezzo per ridurre infiammazione e quindi eventi CV. I pazienti arruolati allo studio erano già trattati ragionevolmente bene con statine, e il loro colesterolo LDL di partenza piuttosto basso. Quei soggetti che presentavano ancora livelli elevati di proteina C reattiva ad alta sensibilità sono stati trattati con canakinumab, un anticorpo monoclonale anti interleuchina 1 beta.

L'effetto del farmaco è stata una riduzione degli eventi del 12-15%. Questo non sorprende più di tanto, così come non mi sorprende l'aumento delle morti per infezione. Il dato più rilevante però è la riduzione di morte per tumori polmonari steroide-dipendenti, molto marcata.

Per quanto riguarda la teoria delle LDL e dell'infiammazione, il cerchio si chiude. Ricordiamoci che deve esistere uno stimolo per l'infiammazione e il deposito di colesterolo nelle arterie mediato dalle LDL è molto efficace nell'indurre infiammazione locale.

Questo studio è importante per quanto riguarda l'avanzamento delle nostre conoscenze, ribadisce l'importanza dell'infiammazione, che deve tuttavia essere indotta, e in questo caso le LDL sono il fattore principale.

Ho qualche dubbio che il farmaco possa diventare una terapia per l'aterosclerosi per via della poca maneggevolezza e del costo non indifferente.

Linee guida

Ci sono prime indicazioni dell'importanza di includere nella classificazione del rischio anche il rischio genetico. Questa è una fatto importante ed è quello che stiamo cercando come Società Europea di Aterosclerosi di introdurre nelle linee guida. Esistono infatti polimorfismi genici che aumentano l'LDL. Quindi i nostri livelli di colesterolo non sono dovuti solo a ciò che mangiamo o come viviamo ma anche e soprattutto al nostro corredo genetico.

Inclisiran (anti PCSK9)

Si conferma l'efficacia del prodotto che è il primo anti PCSK9 che agisce per via genetica e inibendo la espressione del gene stesso. Il farmaco ha il vantaggio di avere un'efficacia persistente e una ragionevole tollerabilità anche se sono necessari tempi più lunghi di valutazione. Bisognerà anche valutarne il costo. Sicuramente l'aderenza alla terapia non sarà un problema perché il farmaco verrà somministrato (probabilmente) ogni 3 mesi. Attendiamo ovviamente i risultati di studi di più ampia portata che sono in corso.

Studio REVEAL: anacetrapib riduce il rischio di eventi cardiovascolari gravi in pazienti ad alto rischio trattati con statine

Dopo tre fallimenti di studi su altri inibitori della colesteril-ester-transferasi (CETP), una nuova classe di ipolipemizzanti che agiscono innalzando il colesterolo HDL, quello "buono", le speranze che anacetrapib potesse dare risultati positivi nella riduzione del rischio cardiovascolare non erano molte.

Invece, nello **studio REVEAL** presentato in anteprima al congresso della European Society of Cardiology, a Barcellona, e pubblicato in contemporanea sul *New England Journal of Medicine*, questo farmaco (sviluppato da MSD) ha dato buona prova di sé, riducendo del 9% gli eventi cardiovascolari maggiori in pazienti sottoposti anche a un trattamento intensivo con atorvastatina.

I pazienti con malattia vascolare aterosclerotica rimangono ad alto rischio di eventi cardiovascolari anche se sottoposti a un trattamento intensivo con statine. Anacetrapib è un potente inibitore della CEPT che ha già dimostrato di aumentare il colesterolo HDL e ridurre il colesterolo LDL, ma finora non si sapeva se questo si traducesse o meno in una riduzione degli eventi cardiovascolari.

Su questo fronte, i tre precedenti farmaci della stessa classe non avevano dato i risultati sperati: torcetrapib (di Pfizer) si era addirittura associato un aumento della mortalità a causa di un aumento dei valori pressori, che in una quota di pazienti era risultato di oltre 10 mmHg, mentre gli altri due farmaci, dalcetrapib (di Roche) e evacetrapib (di Lilly), non erano (apparentemente) risultati efficaci, forse per via della durata troppo breve e della potenza statistica inadeguata degli studi.

A questo proposito **Louise Bowman**, dell'Università di Oxford e co-autrice principale del trial, ha spiegato che "rispetto agli altri trial, lo studio REVEAL ha arruolato circa il doppio dei partecipanti condotti con la classe dei CETP-inibitori, ha raccolto informazioni su un numero doppio di eventi cardiovascolari e ha trattato i pazienti per il doppio del tempo. Gli effetti completi di anacetrapib si sono manifestati solo dopo il primo anno e un pattern simile si era osservato negli studi randomizzati sulle statine. Di conseguenza, i precedenti trial sugli inibitori della CETP potrebbero essere stati troppo brevi per poter far emergere qualsiasi beneficio di questa classe di ipolipemizzanti".

"I nostri pazienti erano soggetti con il colesterolo ben control-

lato, già sottoposti a un

trattamento ipolipemizzante

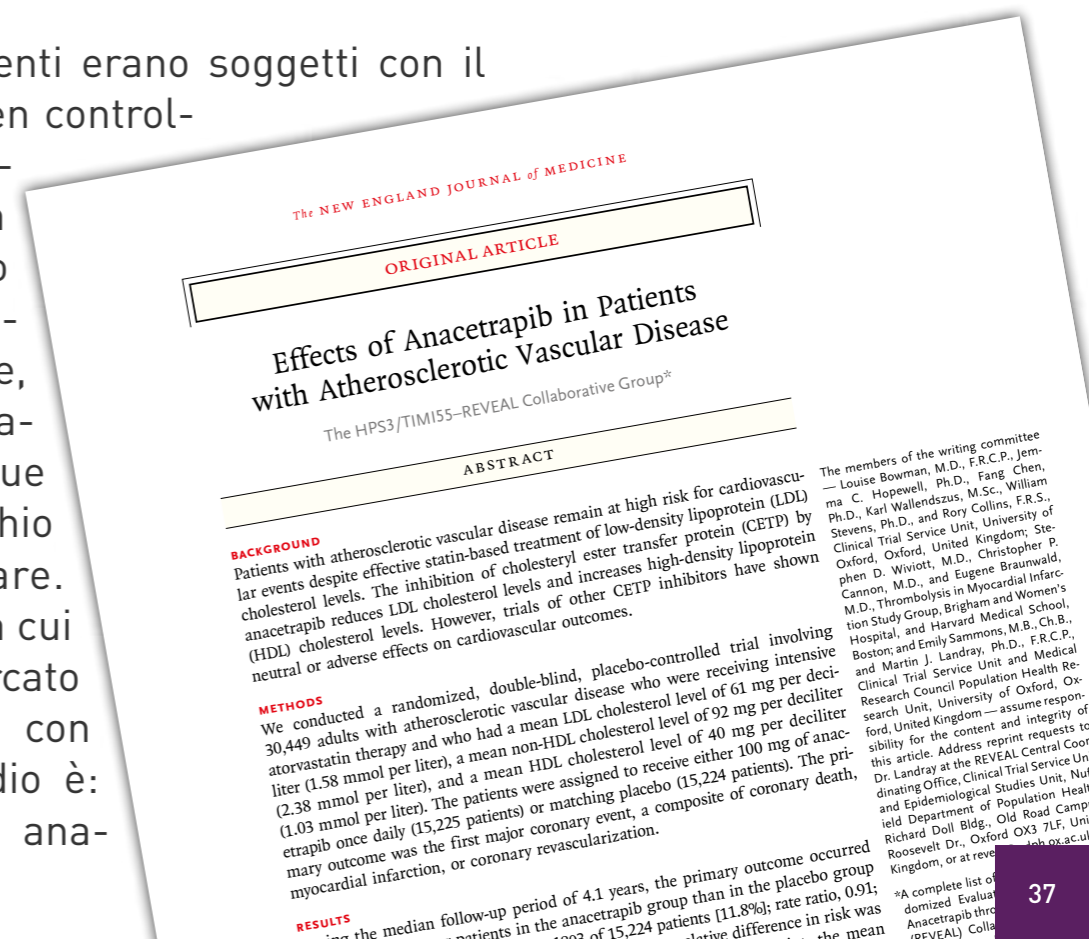
eccellente, ma che restavano comunque

ad alto rischio cardiovascolare.

La domanda a cui abbiamo cercato

di rispondere con il nostro studio è:

aggiungendo ana-



cetrapib alla statina, si potrebbe ridurre ulteriormente questo rischio, e ridurlo in modo sicuro?” ha spiegato ai nostri microfoni l'autore principale del trial, **Martin Landray**, dell'Università di Oxford.

Nello studio REVEAL, Landray e gli altri ricercatori hanno valutato l'efficacia e la sicurezza dell'aggiunta di anacetrapib (in confronto al placebo) a dosi efficaci di atorvastatina in un campione di 30.449 uomini e donne di età non inferiore ai 50 anni, con una storia di malattie cardiovascolari, tra cui infarto del miocardio, malattia aterosclerotica cerebrovascolare, arteriopatia periferica e diabete con coronaropatia sintomatica. I partecipanti sono stati arruolati in oltre 400 ospedali di Regno Unito, USA, Canada, Cina, Germania, Italia e Scandinavia.

I partecipanti, tutti sottoposti anche a un trattamento intensivo con atorvastatina per garantire un buon controllo del colesterolo LDL (al basale il valore delle HDL era di 61 mg/dl) sono stati assegnati in modo casuale al trattamento con anacetrapib (100 mg al giorno) o un placebo per una durata media di circa 4 anni, durante i quali i ricercatori hanno raccolto dati sugli eventi cardiovascolari, i decessi, i casi di tumore, i motivi di un eventuale ricovero in ospedale e una serie di altri outcome relativi alla salute rilevanti ai fini della sicurezza e all'efficacia del farmaco in studio.

L'outcome primario era il verificarsi di un evento coronarico importante, tra cui l'infarto, la rivascolarizzazione coronarica (impianto di stent coronarico o bypass) o il decesso causato da una coronaropatia.

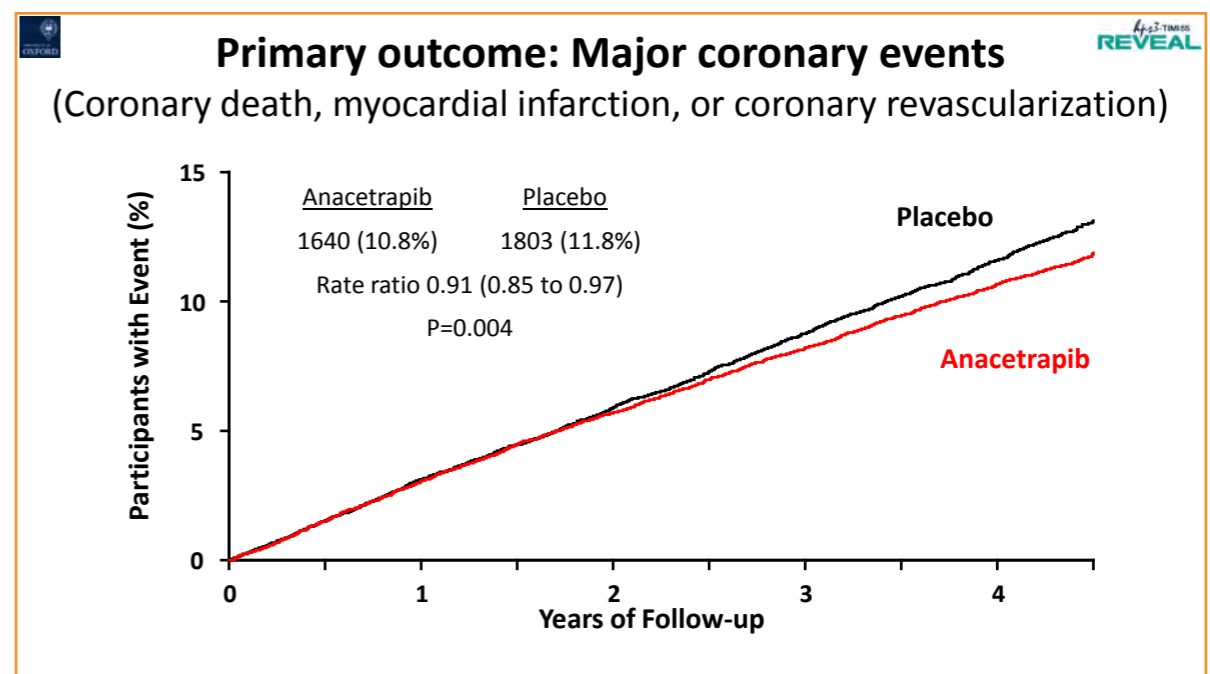
Durante un follow-up medio di 4,1 anni, l'outcome primario si è verificato in un numero di pazienti significativamente inferiore nel gruppo trattato con anacetrapib rispetto al gruppo di controllo: 10,8% contro 11,8%. Pertanto, l'aggiunta del CETP-inibitore alla statina si è associata a una riduzione proporzionale



GUARDA IL VIDEO

del 9% dell'incidenza dell'outcome primario rispetto al placebo (rapporto di rischio [RR], 0,91, IC al 95% 0,85-0,97; P = 0,004).

“Anche quando il colesterolo è già ben controllato con dosi intensive di statina, aggiungere anacetrapib riduce ulteriormente il rischio di decesso legato alla coronaropatia, infarto miocardico e rivascolarizzazione coronarica” ha commentato Landray.



Ma qual è la rilevanza di questo risultato per la pratica clinica?

“La riduzione proporzionale del 9% che abbiamo osservato, altamente significativa, probabilmente si applica a un range maggiore di pazienti rispetto a quanto visto nel nostro studio, e in effetti l'effetto potrebbe essere ancora maggiore in persone che hanno il colesterolo non così ben controllato come il nostro campione e/o non tollerano le statine per qualche ragione. Perciò ritengo che questo risultato sia non solo statisticamente, ma anche clinicamente molto significativo” ha affermato il professore.

Nelle analisi secondarie, inoltre, l'inibitore della CETP ha mostrato di ridurre in modo significativo anche l'incidenza di un outcome combinato che comprendeva i decessi legati alla coronaropatia, l'infarto miocardico e i presunti ictus ischemici.

Invece, non si è trovato alcun effetto significativo del farmaco sul solo ictus ischemico, mentre l'aggiunta di anacetrapib alla terapia con statina si è associata a una riduzione del rischio di sviluppare il diabete.

Come atteso, l'aggiunta di anacetrapib alla statina ha portato anche a un miglioramento dei livelli di colesterolo. “Il valore ba-



Dott. Aldo P. Maggioni

Pazienti ad alto rischio trattati con statine: anacetrapib riduce gli eventi cardiovascolari gravi

 **GUARDA IL VIDEO**

sale dell'LDL era pari a circa 1,6 mmol/l e quello dell'HDL pari a 1,0 mm/l; quando lo studio è stato completato abbiamo registrato una riduzione dei livelli di LDL circa del 18% e un raddoppio di quelli dell'HDL” ha riferito l'autore.

Il CETP-inibitore è risultato ben tollerato e lo studio ha confermato che i livelli del farmaco nel grasso corporeo continuano ad aumentare durante il trattamento. Durante il trial, inoltre, non



sono emerse problematiche importanti relative alla sicurezza e non si è registrato nessun aumento di decessi, dei tumori o di altri eventi medici gravi, ma si sono osservati un modesto aumento della pressione sanguigna e un lieve calo della funzionalità renale.

Se sarà approvato dalle agenzie del farmaco, quale potrà essere il posizionamento di anacetrapib nell'era delle statine generiche, e considerato che ezetimibe sta per perdere il brevetto e che sono comparsi sulla scena nuovi anti-colesterolo molto potenti come gli inibitori della PCSK9? "Siamo già abituati con gli antipertensivi ad aver a disposizione tre o quattro tipi di farmaci. Le statine ed ezetimibe sono diventati i caposaldi del trattamento, ma ci sono pazienti che non li tollerano o in cui sono controindicati, magari perché fanno una politerapia, e che quindi necessitano di altri agenti" ha detto Landray.

Inoltre, ha aggiunto il professore, "ci sono pazienti in cui le statine o l'ezetimibe non bastano, e servono trattamenti aggiuntivi. Per tutti questi soggetti, avere a disposizione più classi di farmaci nella nostra 'cassetta degli attrezzi' è senz'altro una buona cosa".

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

The HPS3/TIMI55-REVEAL Collaborative Group. Effects of Anacetrapib in Patients with Atherosclerotic Vascular Disease. New Engl J med. 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1706444. http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706444?query=featured_home



Meno colesterolo LDL c'è, meglio è. Lo dimostra sottoanalisi dello studio FOURIER (evolocumab)

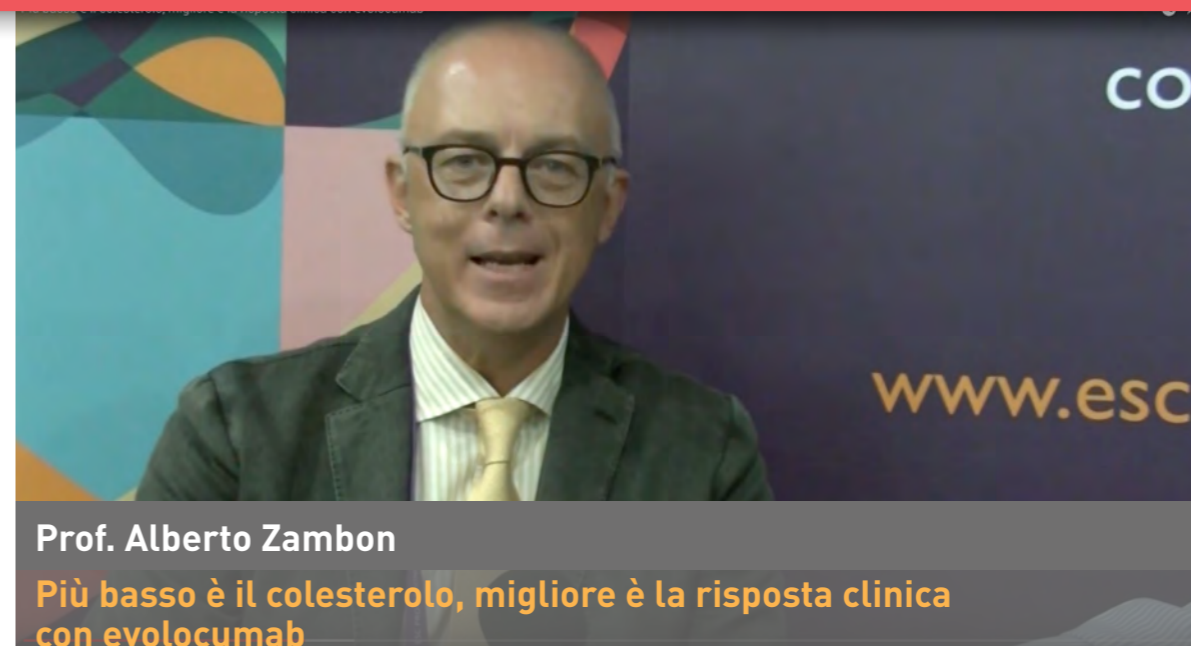
Una nuova analisi sullo studio sugli outcome cardiovascolari (FOURIER) ha mostrato una relazione statisticamente significativa tra bassi livelli di colesterolo LDL (C-LDL) e minori tassi di eventi cardiovascolari in pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica consolidata.

Nell'analisi, inoltre, non c'è stata nessuna evidenza della stabilizzazione dell'effetto e nessun nuovo problema di sicurezza.

I risultati sono stati presentati oggi nella Late-Breaking Clinical Trials Session dell'ESC (European Society of Cardiology) di Barcellona e contestualmente pubblicati su The Lancet.

“Con questa analisi, abbiamo ulteriormente dimostrato la sicurezza e l'efficacia del raggiungimento di livelli di C-LDL ben al di sotto degli obiettivi attuali”, ha affermato **Robert P. Giugliano**, del Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School di Boston e autore principale dell'analisi. “Questi risultati della prima analisi su una grande coorte di pazienti che ha ottenuto livelli bassissimi di C-LDL supportano l'uso di terapie ipolipemizzanti, come la combinazione con evolocumab e statina, in pazienti ad alto rischio per ridurre in maniera sicura la probabilità di incorrere in un altro evento cardiovascolare”.

Circa 26.000 pazienti provenienti dallo studio sugli eventi cardiovascolari di evolocumab, il FOURIER, sono stati seguiti per una mediana di 2,2 anni e stratificati post-randomizzazione in cinque gruppi prespecificati, indipendentemente dall'assegnazione



GUARDA IL VIDEO

zione del trattamento, in base ai livelli di C-LDL raggiunti alla quarta settimana rispetto al basale: <19 mg/dl, 19 mg/dl ≤ 50 mg/dl, 50 mg/dl ≤ 70 mg/dl, 70 mg/dl ≤ 101 mg/dl, ≥ 101 mg/dl. Sono stati confrontati i tassi per gli endpoint compositi primari e secondari e per la funzione cognitiva, nonché gli eventi di sicurezza inclusi cancro, ictus emorragico, diabete, cataratta, disfunzione neurocognitiva e morte non cardiovascolare.

L'analisi ha dimostrato una relazione progressiva altamente significativa tra i bassi livelli di C-LDL e un più basso rischio dell'endpoint primario composito (P trend <0,0001). È stata anche osservata in tutti e cinque i gruppi una riduzione progressiva simile, che comprendeva infarto, ictus o morte cardiovascolare,

nell'endpoint composito secondario ($P = 0,0001$ per una relazione monotonica). Non c'è stata una differenza significativa nel profilo di sicurezza nei cinque gruppi, compreso quello con il livelli di C-LDL più bassi. Infine, i pazienti hanno avuto maggiori probabilità di raggiungere livelli molto bassi di C-LDL quando trattati con Repatha® e statine rispetto alla sola terapia con statine.

Relazione tra i livelli di C-LDL e gli endpoint di efficacia compositi primari e secondari

Il rischio dell'endpoint di efficacia composito primario, che includeva morte cardiovascolare, infarto, ictus, rivascolarizzazione coronarica o ospedalizzazione per l'angina instabile, è stato progressivamente più basso in quanto i livelli di C-LDL raggiunti alla settimana 4 sono stati ridotti.

Sulla base dei tassi di eventi a tre anni secondo l'analisi di Kaplan-Meier, evolocumab ha ridotto il rischio dell'endpoint primario composito in tutti e cinque i gruppi i (24% in pazienti con C-LDL <19 mg/dl; 15% nei pazienti con C-LDL ≤ 50 mg/dl, 6% nei pazienti con C-LDL da 50 mg/dl a <70 mg/dl e 3% in pazienti con C-LDL di 70 mg/dl ≤ 101 mg/dl, utilizzando come riferimento il gruppo con C-LDL ≥ 101 mg/dl [ptrend <0,0001]).



GUARDA IL VIDEO

In un'analisi post-hoc, 504 pazienti che hanno raggiunto un C-LDL inferiore a 10 mg/dl, hanno sperimentato una riduzione del rischio del 31% nell'endpoint primario composito ($P = 0,035$) e del 41% nell'endpoint secondario composito ($P = 0,020$).

ESC CONGRESS
BARCELONA 2017



Relazione tra C-LDL e sicurezza

In tutti i cinque gruppi non esisteva un'associazione significativa tra i livelli di C-LDL raggiunti e i risultati sulla sicurezza per tutti gli eventi avversi gravi (AE) e altri AE di interesse: aspartato transaminasi o alanina transaminasi > 3 volte il limite superiore dell'intervallo di normalità (ULN), della creatina-chinasi > 5 volte ULN, eventi neurocognitivi, diabete di nuova insorgenza, cancro, ictus emorragico, cataratta e morte non cardiovascolare. AE gravi dopo la quarta settimana si sono verificati nel 24% dei pazienti, con meno del 4% che portano alla sospensione del farmaco. Non sono state osservate differenze negli AE gravi dovuti ai livelli C-LDL raggiunti a quattro settimane.

Analisi primaria dello studio sui risultati cardiovascolari di evolocumab

L'analisi primaria comprendeva 2 64 pazienti con malattia cardiovascolare. Lo studio è stato potenziato statisticamente sull'endpoint composto di eventi cardiovascolari maggiori (MACE) come primo attacco cardiaco, ictus o morte cardiovascolare (endpoint composto secondario chiave) ed è stato rilevato che l'aggiunta di evolocumab alla terapia statinica ottimizzata ha determinato una riduzione statisticamente significativa del 20% ($P < 0,001$) nella riduzione di questi eventi. Lo studio ha inoltre riscontrato una riduzione statisticamente significativa del 15% ($P < 0,001$) nel rischio di MACE esteso composto (primario), che includeva ospedalizzazione per l'angina instabile, rivascolarizzazione coronarica, infarto, ictus o morte cardiovascolare.

Non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza in questa grande sperimentazione clinica con circa 60.000 pazienti-anno di follow-up. Questa ha incluso la valutazione dei pazienti che hanno ottenuto bassi livelli di C-LDL.



Alirocumab dimezza il colesterolo LDL nei pazienti ad alto rischio, anche senza ipercolesterolemia familiare

I pazienti trattati con l'anti PCSK9 alirocumab mostrano una riduzione dei livelli di colesterolo LDL di circa il 50%, indipendentemente dalla presenza o meno di ipercolesterolemia familiare. È quanto emerso da uno studio presentato al congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC).

Lo studio ODYSSEY APPRISE è un trial in aperto, a singolo braccio, condotto nella vita reale in 16 paesi europei e in Canada. Lo studio ha incluso soggetti con livelli lipidici non adeguatamente controllati, nonostante il trattamento con la dose massima tollerata di statine, con o senza terapie ipolipidizzanti aggiuntive, esclusi gli anti PCSK9.

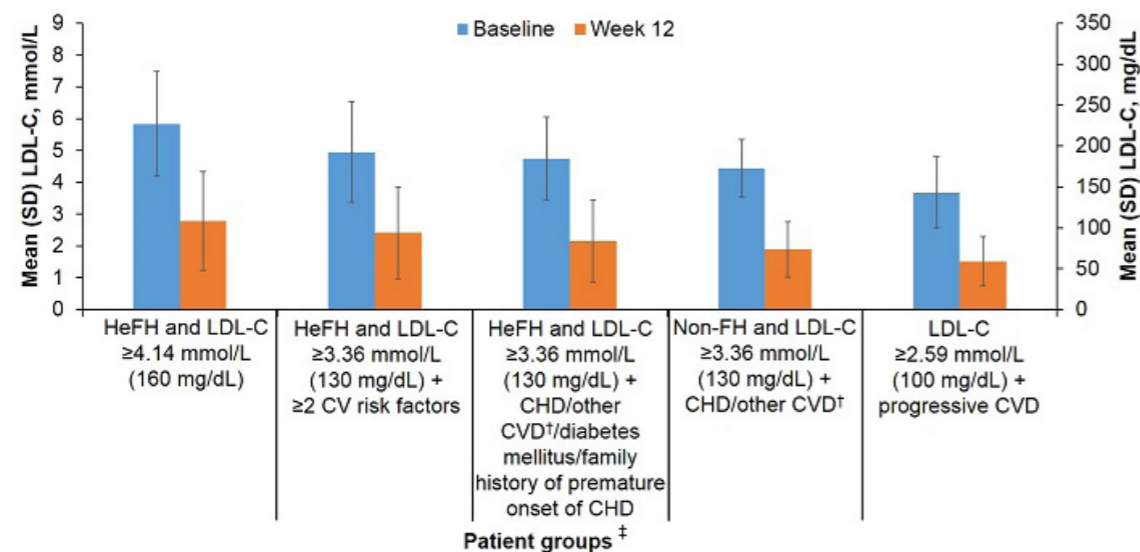
I partecipanti sono stati trattati con alirocumab alla dose da 75 mg ogni due settimane o alla dose da 150 mg ogni due settimane,

a discrezione degli sperimentatori, per un periodo uguale o superiore a 12 settimane. L'endpoint principale dello studio includeva la sicurezza e l'efficacia a 12 settimane.

L'analisi ha incluso 842 pazienti trattati (63,7% uomini di età media pari a 56,9 anni, il 63,3% con ipercolesterolemia familiare nella forma eterozigote e il 68,4% con storia di malattia coronarica o altre malattie cardiovascolari). Al basale, il 57,1% dei partecipanti era in trattamento con dosi elevate di statine (atorvastatina 40 o 80 mg, rosuvastatina 20 o 40 mg o simvastatina 80 mg) e il 55,2% riportava una storia di problemi di tollerabilità verso le statine, risultante in un cambiamento della terapia o di un aggiustamento della dose del farmaco. Il livello medio di LDL-C al basale era pari a 4,7 mmol/L. I livelli basali di LDL-C per le diverse categorie di partecipanti sono indicati in **Figura 1**.



Figure 1. Mean LDL-C levels at baseline and Week 12 according to patient groups and HeFH status



Mean (SD) LDL-C at baseline and Week 12 according to HeFH status, mmol/L [mg/dL]

Baseline:	5.11 (1.69) [197.3 (65.2)]	4.09 (1.06) [158.0 (40.9)]
Week 12:	2.40 (1.47) [92.5 (56.7)]	1.69 (0.79) [65.2 (30.4)]
	All patients with HeFH	All patients without HeFH

†Defined as history of acute myocardial infarction, ischaemic stroke, peripheral arterial disease, coronary or peripheral arterial revascularisation, stable or unstable angina, transient ischaemic attack, carotid artery stenosis ≥50% and aortic abdominal aneurysm.

‡Not mutually exclusive.

CVD, CV disease; CHD, coronary heart disease; HeFH, heterozygous familial hypercholesterolaemia

La riduzione dei livelli di LDL-C a 12 settimane rispetto al basale era pari al 55,7%. Più specificatamente, i livelli di LDL-C si sono ridotti del 54,1% nei pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote e del 58,8% nei pazienti senza la malattia (**Figura 1**).

Per quanto riguarda la sicurezza, il 54,2% dei partecipanti ha presentato eventi avversi, tra cui i più frequenti erano nasofaringiti (5,1%), mialgia (4,4%), reazioni al sito di iniezione (3,8%), astenia (3,1%), diarrea (2,7%) e dolore lombare (2,0%). Il 5% dei partecipanti ha interrotto la terapia a causa di eventi avversi.

“Nella vita reale è stata osservata una riduzione significativa dei livelli di colesterolo LDL con alirocumab alla dose da 75 o 150 mg ogni due settimane, in pazienti con rischio cardiovascolare elevato, sia con ipercolesterolemia familiare, sia in pazienti che non presentavano la malattia”, ha spiegato **Bertrand Cariou**, dell’Università di Nantes, in Francia.

“Un documento frutto di una recente consensus di esperti indica che gli inibitori di PCSK9 potrebbero rappresentare una terapia ragionevole nei pazienti ad alto rischio, nei soggetti con ipercolesterolemia familiare nella forma eterozigote o con livelli persistenti di colesterolo LDL nonostante la terapia con la dose massima tollerata di statine ed ezetimibe”, concludono i ricercatori che hanno condotto lo studio.

Elisa Spelta

Bibliografia

Open Label ODYSSEY APPRISE Study: Interim Data From the First 843 Participants. Abstract P1502

Inclisiran (nuovo anti PCSK9 su base genetica) riduce il colesterolo LDL per almeno un anno. Studio ORION 1

L'oligonucleotide inclisiran è in grado di abbassare il colesterolo LDL per almeno un anno nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare e con valori elevati di colesterolo LDL. A evidenziarlo sono i risultati dello studio di fase II ORION-1, presentato a Barcellona in occasione del congresso annuale della European Society of Cardiology (ESC).

“La facilità di somministrazione - iniezioni sottocutanee di piccolo volume due volte all'anno - promette di migliorare l'aderenza del paziente alla terapia ipolipemizzante, che ha finora rappresentato un problema con tutti gli altri approcci”, ha dichiarato l'autore principale* dello studio, **Kausik K Ray**, dell'Imperial College di Londra.

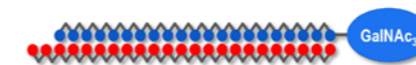
Gli ultimi arrivati fra gli ipolipemizzanti, gli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 si sono dimostrati molto efficaci nel ridurre il colesterolo LDL e la malattia aterosclerotica cardiovascolare. Tuttavia, il trattamento con questi farmaci richiede da 12 a 26 iniezioni all'anno, per cui è molto improbabile che l'aderenza mostri miglioramenti sostanziali rispetto a quanto ottenuto con le statine.

Inclisiran è il capostipite di una nuova classe di farmaci che agiscono disattivando la sintesi della PCSK9 nel fegato. Pur avendo come target la PCSK9, il meccanismo d'azione di inclisiran è diverso rispetto a quello degli anticorpi monoclonali anti-PCSK9 attualmente disponibili sul mercato. Inclisiran, infatti, è un oligonucleotide sintetico a doppio filamento (PCSK9si), che viene

Background GalNAc-siRNA conjugates facilitate rapid hepatic uptake

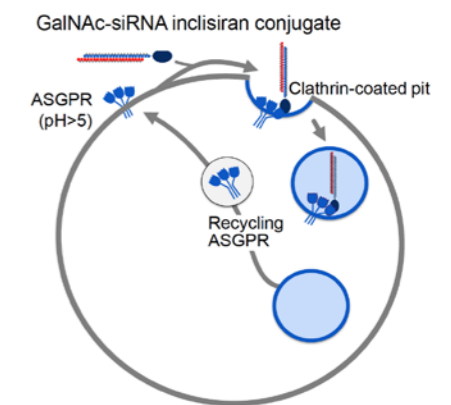
Asialoglycoprotein receptor (ASGPR)

- Highly expressed in hepatocytes only
- High rate of uptake



Inclisiran

- siRNA conjugated to N-acetylgalactosamine
- Subcutaneous administration
- Targeted delivery to hepatocytes



7

Imperial College
London

amc

Alnylam

The
Medicines
Company

assorbito selettivamente a livello epatico e attiva un complesso di silenziamento in grado di degradare l'RNA messaggero responsabile della sintesi della PCSK9.

L'obiettivo dello studio ORION 1, un trial randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, era quello di identificare il dosaggio e la frequenza di somministrazione necessari per gli studi di fase III; in particolare si è valutato l'impatto di una o due iniezioni sottocutanee di inclisiran sulla riduzione del colesterolo LDL dopo un anno.

Lo studio ha coinvolto 501 pazienti con malattia aterosclerotica cardiovascolare e livelli elevati di colesterolo LDL (> 70 mg/ml), nonostante una terapia con statine alla dose massima tollera-

ta, e pazienti senza malattia aterosclerotica cardiovascolare ma con fattori di rischio cardiovascolare elevato come il diabete e l'ipercolesterolemia familiare con colesterolo LDL > 100mg/dl nonostante la terapia con statine alla dose massima tollerata.

I pazienti sono stati randomizzati in otto gruppi di trattamento: 200, 300 o 500 mg di inclisiran o un placebo somministrati con una singola iniezione il giorno 1 oppure 100, 200 o 300 mg di inclisiran o un placebo somministrati con due iniezioni, una il giorno 1 e una il giorno 90.

L'endpoint primario dello studio era la variazione del colesterolo LDL a 6 mesi per ogni dose di inclisiran rispetto al placebo. Come già riportato in precedenza, il dosaggio pari a due iniezioni da 300 mg è quello con cui si ottiene la maggiore riduzione del colesterolo LDL a 6 mesi.

A Barcellona i ricercatori hanno portato i risultati di uno degli endpoint secondari, che era la variazione del colesterolo LDL a un anno con una o due somministrazioni di inclisiran.

Le analisi dimostrano che l'effetto di riduzione del colesterolo LDL ottenuto da inclisiran si mantiene nel tempo. La riduzione media del colesterolo LDL a un anno con una singola iniezione da 200, 300 o 500 mg di inclisiran è risultata rispettivamente del 31,6%, 38,1% e 39,8%, mentre quella associata a due iniezioni da 100, 200 o 300 mg è stata rispettivamente del 31%, 41,1% e 46,8%.

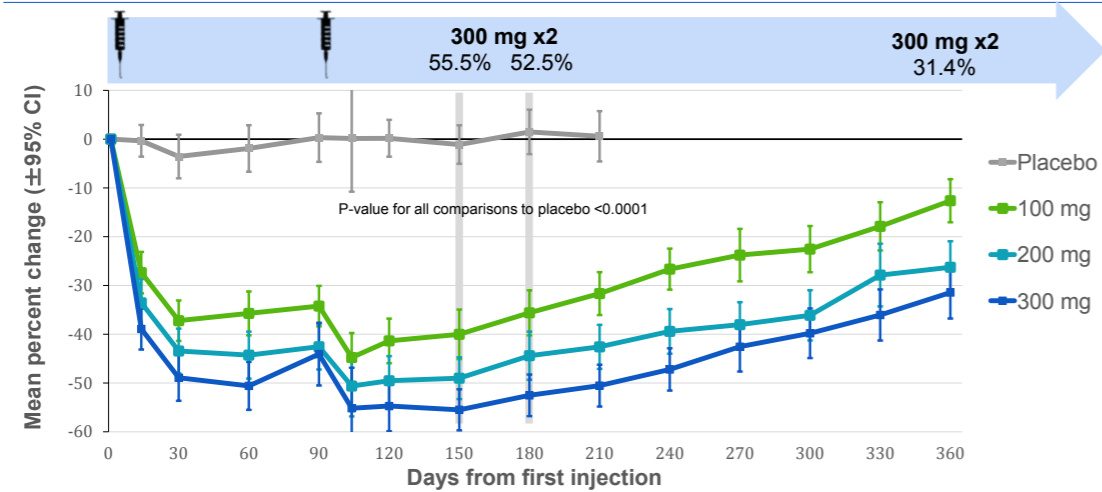
Come previsto sulla base di modelli predittivi, i pazienti hanno cominciato a tornare ai valori di colesterolo LDL basali a un tasso medio del 2-3% al mese, il che significa che torneranno di nuovo ai livelli di partenza entro circa 18-21 mesi nei due gruppi.

Ogni paziente trattato con le due iniezioni ha avuto una risposta significativa e le riduzioni del colesterolo LDL nel tempo sono state praticamente costanti.

Il profilo complessivo degli eventi avversi e la loro incidenza sono risultati simili con inclisiran e il placebo, a parte un lieve eccesso numerico di reazioni nel sito di iniezione con il farmaco in studio.



Efficacy: Two dose starting regimen
Robust, sustained LDL-C reductions – optimal start regimen



12

Imperial College London amc Alnylam The Medicines Company

Non si sono osservati aumenti delle transaminasi epatiche ritenuti correlati al farmaco in studio e gli aumenti transitori delle transaminasi hanno avuto un'incidenza simile nei due gruppi.

Inoltre, non si sono evidenziate differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza delle mialgie o degli aumenti della CPK e non si sono registrati decessi correlati al farmaco in studio. In precedenza erano stati registrati due decessi, dopo 100 giorni dalla prima iniezione, correlati alla malattia di base.

“Questi dati di un anno confermano i risultati a 6 mesi e ne estendono la validità. Il regime basato su due iniezioni da 300 mg è quello che ha prodotto le maggiori riduzioni del colesterolo LDL, con una riduzione media di quasi il 50% a un anno” ha detto Ray.

Inoltre, ha sottolineato l'autore, “Gli effetti prolungati di abbassamento del colesterolo LDL si sono stati ottenuti senza effetti collaterali e sono stati accompagnati da un'inversione graduale e prevedibile”

Visti i buoni risultati di ORION-1, sono già partiti gli studi di fase III. Sono attualmente in corso diversi studi sulla riduzione del colesterolo LDL: ORION-10 e -11, che vedono coinvolti 3000 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, ORION-9, a cui partecipano 400 soggetti con ipercolesterolemia familiare omozigote e ORION-5, su 60 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote. Inoltre, è in preparazione ORION-4, uno studio su outcome cardiovascolari che dovrebbe arruolare circa 15.000 pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

K.K. Ray, et al. Impact of a single or two dose regimen of inclisiran, a novel siRNA inhibitor to PCSK9 on time averaged reductions in LDL-C over 1 year. ORION 1. ESC 2017



INFARTO DEL MIOCARDIO E SINDROMI CORONARICHE

- ➔ Un antinfiammatorio riduce gli infarti del miocardio: studio CANTOS apre nuove prospettive di cura per le malattie cardiovascolari
- ➔ Rivaroxaban possibile 'game changer' in prevenzione secondaria nei pazienti con vasculopatia aterosclerotica stabile. Studio COMPASS
- ➔ Ossigenoterapia inutile per migliorare l'outcome nei pazienti con sospetto infarto. Studio DETO2X-AMI
- ➔ Studio PEGASUS, usare ticagrelor più a lungo riduce rischio di morte del 29 per cento
- ➔ Dopo stent e in presenza di FA, dabigatran associato a un solo antiaggregante (senza ASA) meglio della triplice terapia (DAPT e warfarin)
- ➔ Sicuro e accurato l'algoritmo rapido 0-1 ora per escludere/confermare uno NSTEMI
- ➔ Aggiunta di farmaci anti-aldosterone può aumentare la sopravvivenza nei pazienti con STEMI
- ➔ PCI per STEMI, linee guida USA ed ESC contestate sull'uso preospedaliero di antagonisti P2Y12



Un antinfiammatorio riduce gli infarti del miocardio: lo studio CANTOS apre nuove prospettive di cura per le malattie cardiovascolari

Ridurre l'infiammazione può avere un effetto positivo nei pazienti con storia di infarto del miocardio: quella che fino ad oggi era una affascinante ipotesi adesso è realtà. Ce lo confermano i dati dello studio di fase III **CANTOS** appena presentati al congresso europeo di cardiologia e pubblicati contemporaneamente sul New England Journal of Medicine.

Dal 1994, data di pubblicazione dello studio 4S su simvastatina, che ha segnato l'inizio di una nuova era nel trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta, lo studio CANTOS rappresenta il primo vero passo avanti di tipo concettuale.

Questo studio, iniziato nel 2011 e completato nel giugno del 2017, ha valutato un approccio completamente nuovo ai pazienti con sindrome coronarica acuta. Accanto alla terapia per la riduzione dei livelli di colesterolo e alle terapie cardiologiche di base, i pazienti sono stati sottoposti a una terapia con un potente antiinfiammatorio che agisce inibendo i livelli di IL-1 β , il canakinumab, un anticorpo monoclonale completamente umano già in commercio ma finora utilizzato solo per rare patologie reumatiche caratteristiche dell'età pediatrica associate a una sovra produzione di interleuchina -1.

“Questi dati rappresentano un traguardo importante in oltre due decenni di ricerca, durante i quali si è cercato di capire come mai più della metà degli attacchi di cuore si verificano in persone che non presentano livelli elevati di colesterolo”, ha spiegato **Paul M. Ridker**, direttore del Centro per le Malattie Cardiova-

scolari del Brigham and Women's Hospital di Boston, l'autore principale dello studio CANTOS.

Il trial aveva l'obiettivo di valutare l'efficacia della riduzione dell'infiammazione nel diminuire il rischio di un secondo evento cardiovascolare in pazienti che avevano già presentato in passato un attacco cardiaco e con aterosclerosi con una importante componente infiammatoria residua.

Lo studio ha arruolato 10.061 pazienti con livelli elevati (≥ 2 mg/dl) e persistenti di proteina C reattiva, un marcatore di infiammazione.

Tutti i partecipanti sono stati randomizzati a ricevere 50, 150 o 300 mg di canakinumab, somministrati per via sottocutanea una volta ogni tre mesi, o placebo. I pazienti sono stati seguiti per un periodo di quattro anni. I pazienti erano



sottotosti un terapia di base che prevedeva l'impiego di statine in oltre il 90% dei casi, ACE inibitori o sartani, betabloccanti e aspirina.

L'endpoint principale dello studio era di tipo composito (MACE) e includeva l'incidenza di infarto del miocardio non fatale, ictus non fatale o morte cardiovascolare.

Gli endpoint secondari includevano i singoli eventi dell'endpoint principale e le ospedalizzazioni per angina instabile che richiedeva una urgente rivascolarizzazione.

«Nello studio CANTOS – ha dichiarato Ridker – abbiamo osservato una riduzione del 15% dei reinfarti e del 30% del numero di pazienti che hanno richiesto una angioplastica. Tutto questo è stato ottenuto senza modificare i livelli di colesterolo ma semplicemente abbassando la risposta infiammatoria».

Alle dosi di 150 o 300 mg. canakinumab ha ridotto il rischio di eventi cardiovascolari maggiori (l'endpoint principale dello studio), rispettivamente, del 15% e del 14%. Gli HR per l'endpoint principale erano pari a 0,93 (95% CI 0,80–1,7; P = 0,30) 0,85 (95% CI, 0,74–0,98; P = 0,021) e 0,86 (95% CI, 0,75–0,99; P = 0,031), con le tre dosi del farmaco. Le rivascolarizzazioni sono ridotte del 30%, anche con la dose più bassa di farmaco.

I livelli di proteina C reattiva si sono ridotti del 20% (canakinumab 50 mg), 39 e 40% (canakinumab 150 e 300 mg). Al contrario, come atteso, i livelli di colesterolo LDL e HDL sono rimasti invariati, così come i trigliceridi. Non vi sono state differenze tra i risultati osservati con la dose da 150 mg e quella da 300 mg. Solo la dose da 150 mg ha raggiunto formalmente la significatività statistica per tutti gli endpoint dello studio.

«Abbiamo osservato che nei pazienti ad alto rischio, un farmaco che reduce l'infiammazione ma che non ha effetti sul colesterolo

diminuisce il rischio di eventi cardiovascolari maggiori. In tutta la mia vita ho visto tre principali aree di prevenzione cardiovascolare. La prima riconosce l'importanza della dieta, dell'esercizio fisico e della cessazione del fumo di sigaretta. Successivamente abbiamo osservato il contributo dei farmaci per la riduzione del colesterolo, come le statine. Ora si è aperta la porta della terza era e questo è molto entusiasmante. Come biologo e cardiologo infiammatorio, il mio primo interesse è la malattia cardiaca, ma CANTOS dimostra la correlazione tra cancro e infiammazione. I dati sull'incidenza di cancro indicano la possibilità di rallentare la progressione di certi tipi di tumore. Questi sono comunque risultati iniziali e necessitano di essere confermati», ha commentato Ridker.

Chi si avvantaggia di più del farmaco?

Un'analisi secondaria prespecificata dello studio ha consentito di ricavare informazioni preziose che potrebbero guidare l'uso futuro del farmaco. Si è infatti visto che nei soggetti nei quali la riduzione a 3 mesi dei livelli di proteina C reattiva era maggiore (< 1,8 mg/dl), anche gli endpoint si sono ridotti di più, precisamente del 27%. Invece, nei pazienti in cui a 3 mesi il livello di proteina C reattiva si riducevano di meno del valore medio, la riduzione dell'endpoint composito era del 5%, un dato non significativo. Il clinico avrà dunque un modo molto semplice per discriminare i pazienti più responsivi al trattamento.

E la sicurezza?

In generale, il farmaco è risultato sicuro, se si esclude un aumento dell'incidenza di infezioni (circa un paziente su 1000 ha presentato un'infezione potenzialmente fatale).

Altri effetti del farmaco

Si è osservata una riduzione, attesa dei livelli di patologie reumatiche. Altre analisi dello studio hanno rilevato che canakinumab ha ridotto anche il rischio di morte per qualunque tumore

(-51%), in particolare i decessi dovuti al tumore del polmone (-77%) e l'incidenza di questa forma di cancro (-67%). Gli effetti osservati erano dose dipendenti. Quest'ultimo dato conferma l'importanza dell'infiammazione nella patogenesi e nello sviluppo di molte forme di tumore così come del ruolo della interleukina-1 in questo ambito.

In sintesi

Lo studio CANTOS è stato disegnato per valutare l'ipotesi infiammatoria nell'insorgenza dell'aterotrombosi. L'inibizione della interleukina-1 β con canakinumab somministrato ogni 3 mesi in pazienti con infarto del miocardio e residua attività infiammatoria riduce i biomarker dell'infiammazione (hs PCR) e riduce la IL-6 senza esercitare effetti sul profilo lipidico

Il canakinumab alla dose di 50 mg non ha effetti cardiovascolari diversi dal placebo durante un follow up di 3,7 anni. Viceversa, il canakinumab alla dose di 150 e di 300 mg somministrati ogni 3 mesi ha ridotto del 15% l'endpoint cardiovascolare composito (MACE) del 15% (P = 0,007) e del 17% l'endpoint cardiovascolare secondario (MACE+), P = 0,006. La dose da 150 mg. ha centrato pienamente gli endpoint primari e secondari.

Un'analisi esplorativa ha evidenziato che nei pazienti che a 3 mesi avevano evidenziato una maggiore riduzione della hs-PCR, la riduzione dell'endpoint primario è stata del 27% (P < 0,001). Una conferma che il paradigma "the lower is better" vale anche per quanto concerne i livelli di infiammazione e non solo per il colesterolo.

A causa della possibile insorgenza di neutropenia e di infezioni, i pazienti che dovessero essere posti in trattamento con canakinumab andranno monitorati attentamente, analogamente a quanto avviene per gli altri farmaci biologici usati per curare le malattie reumatiche.

Il livello di eventi cardiovascolari osservati nei pazienti del gruppo placebo dopo 5 anni di osservazione era elevato (< 25%) a dimostrazione che nei pazienti post infartuati nei quali permane un rischio infiammatorio residuo (hs PCR < 2 mg/l) tale rischio è elevato, superiore a quello dei pazienti con rischio residuo dovuto a livelli di colesterolo elevate nonostante la terapia con statine.

Questi due gruppi di pazienti differiscono sostanzialmente per caratteristiche biologiche e richiedono anche trattamenti farmacologici differenziati.

Oltre a determinare un aumento del rischio cardiovascolare, l'infiammazione costituisce anche un importante fattore di rischio oncologico che è stata confermata dallo studio CANTOS. Un'analisi esplorativa ha dimostrato che nei pazienti trattati con canakinumab si è osservata una riduzione nell'incidenza di tumori, in particolare di quelli del polmone, e della loro mortalità. Questi dati incoraggianti sulla riduzione dei tumori e della loro mortalità grazie a una potente terapia infiammatoria andranno confermati da studi più approfonditi.

E adesso?

L'azienda che ha sviluppato il canakinumab, Novartis, nel prossimo mese di ottobre depositerà all'FDA il dossier registrativo per richiedere l'indicazione all'impiego del farmaco in un setting come quello del CANTOS.

Articles

Effect of interleukin-1 β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial

Paul M Ridker, Jean G MacFadyen, Tom Thuren, Brendan M Everett, Peter Libby*, Robert J Glynn*, on behalf of the CANTOS Trial Group†

Summary Inflammation in the tumour microenvironment mediated by interleukin 1 β is hypothesised to have a major role in cancer invasiveness, progression, and metastases. We did an additional analysis in the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS), a randomised trial of the role of interleukin-1 β inhibition in atherosclerosis, with the aim of establishing whether inhibition of a major product of the Nod-like receptor protein 3 (NLRP3) inflammasome with canakinumab might alter cancer incidence.

Methods We did a randomised, double-blind, placebo-controlled trial of canakinumab in 10 061 patients with atherosclerosis who had had a myocardial infarction, were free of previously diagnosed cancer, and had concentrations of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) of 2 mg/L or greater. To assess dose-response effects, patients were randomly assigned by computer-generated codes to three canakinumab doses (50 mg, 150 mg, and 300 mg, subcutaneously every 3 months) or placebo. Participants were followed up for incident cancer diagnoses, which were adjudicated by an oncology endpoint committee masked to drug or dose allocation. Analysis was by intention to treat. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT01327846. The trial is closed (the last patient visit was in June, 2017).

Findings Baseline concentrations of hsCRP (median 6.0 mg/L vs 4.2 mg/L; p<0.0001) and interleukin 6 (3.2 vs 2.6 ng/L; p<0.0001) were significantly higher among participants subsequently diagnosed with lung cancer than among those not diagnosed with cancer. During median follow-up of 3.7 years, compared with placebo, canakinumab was associated with dose-dependent reductions in concentrations of hsCRP of 26–41% and of interleukin 6 of 25–43% (p<0.0001 for all comparisons). Total cancer mortality (n=196) was significantly lower in the pooled canakinumab group than in the placebo group (p=0.0007 for trend across groups), but was significantly lower than placebo only in the 300 mg group (p=0.0007 for trend across groups), p=0.0009). Incident lung cancer (n=129) was significantly less common in the 300 mg group (HR 0.49 [95% CI 0.31–0.75]; p=0.0034) and 300 mg group (HR 0.33 [95% CI 0.18–0.59]; p=0.0002) compared with placebo. Cancer mortality was significantly less common in the canakinumab group (HR 0.49 [95% CI 0.39–0.62]; p=0.0002) and in the pooled canakinumab group (HR 0.49 [95% CI 0.39–0.62]; p=0.0002) compared with placebo. Mortality from cancer or sepsis was significantly

Articles





Prof. Peter Libby

Vantaggi della riduzione dell'infiammazione nei pazienti con malattia cardiovascolare

GUARDA IL VIDEO

Ovviamente, per poter ottenere la rimborsabilità dovrà essere rivisto il costo del farmaco, adesso molto elevato essendo approvato per rare patologie reumatiche.

“Stiamo programmando di procedere con una documentazione cardiovascolare basata sui risultati di CANTOS, ha detto **Vas Narasimhan**, Global Head Drug Development and Chief Medical Officer di Novartis. Il deposito sarà basato sui risultati totali ma, “al nostro incontro con la FDA intendiamo portare i risultati nei che meglio rispondono alla hs-CRP”. Narasimhan ha affermato che, in CANTOS, i pazienti il cui la hs-CRP diminuiva a 1,8 mg / L o avevano una risposta molto più solida. In quel sottogruppo, il numero necessario per trattare per prevenire un evento endpoint primario (NNT) era di 50 a 2 anni e di 30 a 3,7 anni.

Nel primo trimestre del 2018, l'azienda prevede di iniziare uno studio di fase III nel cancro al polmone non a piccolo cellule (NSCLC).



Dr Paul M. Ridker

Canakinumab riduce gli infarti: nuove prospettive di cura per le malattie cardiovascolari

GUARDA IL VIDEO

Nel frattempo, altri studi con altri farmaci antinfiammatori sono già in corso. Il CIRT (National Heart, Lung and Blood Institute), ha programmato uno studio, anch'esso guidato da Ridker, che arruolerà circa 7.000 pazienti e li randomizza al trattamento con metotrexato a basso dosaggio, un farmaco attualmente utilizzato per il trattamento dell'artrite reumatoide.

Possiamo dire che si apre una nuova era nella cura delle cardiopatie e che si apre un futuro clinico e di ricerca entusiasmante. «Questa è la prima volta in 40 anni in cui abbiamo qualcosa che non riguarda la riduzione dei lipidi» ha dichiarato Ridker.

Bibliografia

Ridker PM, Everett BM, Thuren T, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab of atherosclerotic disease. *N Engl J Med* 2017;

Rivaroxaban possibile 'game changer' in prevenzione secondaria nei pazienti con vasculopatia aterosclerotica stabile. Studio COMPASS

La combinazione rivaroxaban a basso dosaggio e aspirina sembra essere un approccio vincente per migliorare gli outcome nei pazienti con malattia vascolare aterosclerotica (coronaropatia o arteriopatia periferica) stabile. Lo dimostrano i risultati dello studio multicentrico internazionale **COMPASS**, appena presentati a Barcellona, al convegno annuale della European Society of Cardiology (ESC) da **John Eikelboom**, della McMaster University di Hamilton, in Canada, e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine (Njm).

Secondo molti esperti, questi risultati, per la loro rilevanza, porteranno probabilmente nel prossimo futuro a un cambiamento della pratica clinica, che per ora per questi pazienti come terapia standard prevede la sola aspirina.

Efficacia schiacciante e beneficio clinico netto della combinazione rivaroxaban-aspirina

Nello studio, che è stato interrotto in anticipo, la combinazione di rivaroxaban (2,5 mg due volte al giorno) e aspirina (100 mg due volte al giorno) ha portato a una riduzione del rischio dell'insieme degli infarti del miocardio, degli ictus e della mortalità cardiovascolare (eventi avversi cardiovascolari maggiori, MACE) durante un follow-up medio di circa 2 anni (4,1% contro 5,4%; HR 0,76; IC al 95%; $P < 0,001$).

Questo risultato evidenzia un'efficacia "schiacciante" e una chiara superiorità della combinazione dei due farmaci rispetto alla sola aspirina riguardo all'outcome primario dello studio, tale da aver giustificato la conclusione anticipata del trial all'inizio di febbraio, a 23 mesi dal suo inizio.

Il miglioramento dell'efficacia grazie all'aggiunta di rivaroxaban ha comportato il pagamento di un prezzo in termini di aumento dei sanguinamenti maggiori (3,1% contro 1,9%; HR 1,70; IC al 95% 1,40-2,05; $P < 0,001$), ma non si è osservato un aumento signifi-

ficativo dei sanguinamenti fatali o intracranici. Tant'è vero che il beneficio clinico netto (un endpoint combinato che tiene conto sia del beneficio ischemico sia dei sanguinamenti gravi) è risultato comunque



Primary: CV death, stroke, MI

Outcome	R + A N=9,152	R N=9,117	A N=9,126	Rivaroxaban + aspirin vs. aspirin		Rivaroxaban vs. aspirin	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	p	HR (95% CI)	p
CV death, stroke, MI	379 (4.1%)	448 (4.9%)	496 (5.4%)	0.76 (0.66-0.86)	<0.0001	0.90 (0.79-1.03)	0.12

più favorevole per la combinazione dell'anticoagulante più l'aspirina (4,7% contro 5,9%; HR 0,80; IC al 95% 0,70-0,91; $P < 0,001$).

“Il sanguinamento è la conseguenza inevitabile di un trattamento antitrombotico più efficace, ma bisogna guardare il beneficio complessivo, cioè il beneficio clinico netto e la riduzione della mortalità, e noi abbiamo evidenziato vantaggi significativi della combinazione rivaroxaban-aspirina per entrambi questi endpoint” ha dichiarato Eikelboom.

Il razionale dello studio

I pazienti con affetti da coronaropatia (CAD) o arteriopatia periferica (PAD) sono a rischio di decesso, infarto e ictus. “Lo standard of care per la prevenzione di questi eventi è l'aspirina, che ha dimostrato di ridurre il rischio di eventi ricorrenti in questi pazienti, ma non in modo particolarmente marcato, per cui occorre trovare alternative più efficaci” ha detto ai nostri microfoni una delle autrici principali dello studio, **Sonia Anand**, del Population Health Research Institute presso la McMaster University di Hamilton, spiegandone il razionale.

“In trial precedenti sono stati testati due antiaggreganti rispetto alla sola aspirina o anticoagulanti come warfarin in aggiunta all'aspirina, ma questi studi non hanno dato risultati chiari, specie nei

pazienti con PAD. Con alte dosi di anticoagulanti, inoltre, si è visto un aumento dei sanguinamenti” ha aggiunto la professoressa.

“Nello studio ATLAS ACS-2 TIMI 51 su pazienti con sindrome coronarica acuta, rivaroxaban 2,5 o 5 mg due volte al giorno, in aggiunta alla terapia standard, ha mostrato di ridurre il rischio di decessi cardiovascolari, ictus e infarti rispetto al placebo, e il dosaggio più basso ha mostrato di offrire un beneficio anche in termini di riduzione della mortalità. Come atteso, tuttavia, i sanguinamenti maggiori sono aumentati” ha proseguito la Anand.

Pertanto, ha detto infine la ricercatrice, “nello studio COMPASS, al fine di ridurre i sanguinamenti, abbiamo deciso di testare la dose più bassa di rivaroxaban nel braccio trattato con la combinazione, oltre a 5 mg bid nel braccio trattato con la monoterapia, confrontati con la sola aspirina”.

Il disegno dello studio e i risultati principali

Lo studio COMPASS è un trial randomizzato, controllato e in doppio cieco al quale hanno preso parte 602 centri di 33 Paesi (di Nord- e Sudamerica, Asia, Europa, Sudafrica e Australia), presso il quale sono stati arruolati 27.395 pazienti con vasculopatia aterosclerotica stabile (di cui il 90,6% con CAD e il 27,3% con PAD). I partecipanti sono stati suddivisi in tre bracci e assegnati casualmente in rapporto 1:1:1 al trattamento con rivaroxaban 2,5 mg bid più aspirina 100 mg od, il solo rivaroxaban 5 mg bid oppure la sola aspirina 100 mg od. I pazienti che non assumevano un inibitore della pompa protonica sono stati randomizzati anche al trattamento con pantoprazolo o un placebo, ma questa parte dello studio è ancora in corso.

Oltre a ridurre l'incidenza dell'endpoint primario rispetto alla sola aspirina, la combinazione di rivaroxaban ha ridotto in modo significativo anche la mortalità per tutte le cause (3,4% contro 4,1%; HR 0,82; IC al 95% 0,71-0,96; $P = 0,01$) e gli altri outcome secondari.

Net clinical benefit

Outcome	R + A N=9,152	A N=9,126	Rivaroxaban + Aspirin vs. Aspirin	
	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	P
Net clinical benefit (Primary + Severe bleeding events)	431 (4.7%)	534 (5.9%)	0.80 (0.70-0.91)	0.0005

Pertanto, i risultati indicano che l'aggiunta di rivaroxaban all'aspirina ha ridotto i decessi per cause cardiovascolari, gli infarti del miocardio e gli ictus del 24% e migliorato la sopravvivenza del 18%.

La monoterapia con rivaroxaban, invece, non ha mostrato di offrire alcun vantaggio rispetto alla sola aspirina. Infatti, il trattamento con rivaroxaban 5mg bid non solo non si è associato ad alcuna riduzione significativa dell'outcome primario (4,9% contro 5,4%; HR 0,90; IC al 95% 0,79-1,03; P = 0,12), ma ha aumentato in modo significativo i sanguinamenti maggiori (2,8% contro 1,9%; HR 1,51; IC al 95% 1,25-1,84; P < 0,001), senza portare ad alcun beneficio clinico netto (5,5% contro 5,9%; HR 0,94; IC al 95% 0,84-1,07; P = 0,36).

La questione sanguinamenti

Quanto al problema dei sanguinamenti, è vero che l'aggiunta dell'anticoagulante all'aspirina li ha aumentati, ma la sedi più comuni sono risultate lo stomaco e l'intestino, mentre non vi è stato alcun aumento significativo delle emorragie fatali o cerebrali.

“Molti di questi sanguinamenti non sono stati gravi e nonostante il loro aumento, i risultati complessivi del trial mostrano chiaramente un vantaggio netto per i pazienti, come evidenziato dal-

la riduzione della mortalità del 18%” ha sottolineato il secondo firmatario dello studio, **Stuart Connolly**, anch'egli professore di medicina presso la McMaster University.

I dati indicano che per ogni 1000 pazienti trattati per una media di 23 mesi, la combinazione rivaroxaban più aspirina è in grado di prevenire 13 infarti, ictus o decessi per cause cardiovascolari e sette decessi per qualsiasi causa, al prezzo di 12 sanguinamenti maggiori, la maggior parte dei quali facilmente trattabili.

Da notare che i benefici della combinazione sono stati ottenuti in pazienti in cui erano ampiamente utilizzati farmaci ipolipemizzanti e antipertensivi, tra cui gli ACE-inibitori.

“È degno di nota che i benefici della combinazione di rivaroxaban e dell'aspirina siano stati ottenuti in aggiunta a terapie di provata efficacia” ha dichiarato l'autore senior dello studio COMPASS Salim Yusuf, sempre della McMaster University. “Se la combinazione rivaroxaban più aspirina sarà ampiamente adottata, i potenziali benefici saranno enormi. L'impiego di questa combinazione anche solo nel 10% dei circa 300 milioni di persone affette da malattie cardiovascolari in tutto il mondo permetterebbe di evitare ogni anno fino a 100.000 morti e un numero almeno doppio di eventi vascolari prematuri ogni anno”.

COMPASS-PAD: i risultati nei pazienti con PAD

Una presentazione separata, la Anand ha presentato i risultati dell'analisi limitata al sottogruppo di pazienti con PAD degli arti inferiori o alle carotidi (COMPASS-PAD).

“Come nello studio principale, la combinazione rivaroxaban più aspirina ha ridotto in modo significativo i MACE rispetto alla sola aspirina, ma in questo caso ha mostrato di ridurre anche un altro endpoint importante per questa popolazione di pazienti: gli eventi avversi maggiori a carico degli arti (MALE), comprese le amputazioni maggiori” ha riferito la professoressa.

Primary outcome & components

Outcome	R + A N=2,492	R N=2,474	A N=2,504	Riva + aspirin vs. aspirin		Riva vs. aspirin	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
MACE	126 (5.1)	149 (6.0)	174 (6.9)	0.72 (0.57-0.90)	0.005	0.86 (0.69-1.08)	0.19
MI	51 (2.0)	56 (2.3)	67 (2.7)	0.76 (0.53-1.09)	-	0.84 (0.59-1.20)	-
Stroke	25 (1.0)	43 (1.7)	47 (1.9)	0.54 (0.33-0.87)	-	0.93 (0.61-1.40)	-
CV Death	64 (2.6)	66 (2.7)	78 (3.1)	0.82 (0.59-1.14)	-	0.86 (0.62-1.19)	-

La PAD colpisce circa 200 milioni di persone in tutto il mondo. I pazienti che ne sono affetti sono a maggior rischio di infarto, ictus e decesso per cause cardiovascolari, nonché di ischemia e amputazione degli arti. Anche in questo sottogruppo di pazienti l'aspirina è la terapia antitrombotica standard, ma la sua efficacia è modesta. Inoltre, fino ad oggi nessuna terapia aveva mostrato un chiaro beneficio nel ridurre sia i MACE sia i MALE.

L'analisi presentata dalla ANAND si riferisce a 7470 pazienti con PAD degli arti inferiori o delle carotidi, arruolati presso 558 centri di 33 Paesi. Un terzo di essi erano attualmente fumatori e il 44% era diabetico (fumo e diabete sono i due più forti fattori di rischio di PAD).

Riduzione significativa anche di eventi ischemici agli arti e amputazioni maggiori

In linea con quanto osservato nell'analisi principale, rispetto alla sola aspirina, la combinazione rivaroxaban più aspirina ha ridotto il rischio di MACE del 28% (5,1% contro 6,9%; HR 0,72; IC al 95% CI 0,35-0,84).

“In quest'analisi abbiamo poi osservato nel gruppo trattato con la combinazione una riduzione assai significativa anche dei MALE, che rappresentano un altro outcome molto importante per i pazienti con PAD” ha riferito la Anand. La riduzione è stata



Dott. Aldo P. Maggioni

Rivaroxaban a basse dosi più aspirina migliora outcome nei pazienti con malattia vascolare aterosclerotica

GUARDA IL VIDEO

infatti del 46% (1,2% contro 2,2%; HR 0,54; IC al 95% 0,35-0,84; P = 0,005), e addirittura del 70% nel caso delle amputazioni maggiori (0,2% contro 0,7%; HR 0,30; IC al 95% 0,11-0,80; P = 0,01).

“Combinando insieme i due outcome principali, MACE e MALE, abbiamo osservato una riduzione di circa un terzo, il 31%, di tali eventi nei pazienti trattati con la combinazione rispetto a quelli trattati con la sola aspirina” ha aggiunto la professoressa (6,3% contro 9,0%; HR 0,69; IC al 95% 0,56-0,85; P = 0,0003).

Key Composite Outcome

Outcome	R + A N=2,492	R N=2,474	A N=2,504	Riva + aspirin vs. aspirin		Riva vs. aspirin	
	N (%)	N (%)	N (%)	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
MACE, MALE or Major amputation	157 (6.3)	188 (7.6)	225 (9.0)	0.69 (0.56-0.85)	0.0003	0.84 (0.69-1.02)	0.08



Prof.ssa Barbara Casadei

Malattia vascolare aterosclerotica, rivaroxaban a basse dosi più aspirina migliora gli outcome

GUARDA IL VIDEO

Come nello studio principale, anche nel COMPASS-PAD la monoterapia con rivaroxaban non ha ridotto i MACE rispetto all'aspirina, ma si è invece dimostrata superiore all'aspirina nella riduzione dei MALE.

Inoltre, in linea con i risultati dell'analisi principale, rivaroxaban, sia combinato con l'aspirina sia in monoterapia, ha mostrato di aumentare il rischio di sanguinamenti maggiori nel sottogruppo di pazienti con PAD, ma senza aumentare il rischio di sanguinamenti fatali o carico di organi critici. La maggior parte dei sanguinamenti maggiori, poi, è risultata reversibile.

Possibile 'game changer'

“Questi risultati rappresentano un importante passo avanti per i pazienti con PAD e penso che assolutamente faranno cambiare il modo in cui trattiamo questi pazienti. Finora avevamo solo l'aspirina, che è poco efficace. Ora abbiamo qualcosa in più da offrire; un qualcosa che, come abbiamo visto, riduce il rischio di decesso, infarti e ictus, oltre a prevenire gli eventi ischemici a carico degli arti, tra cui le amputazioni maggiori, il che rappre-



Prof.ssa Sonia Anand

Arteriopatia periferica, rivaroxaban a basse dosi più aspirina migliorano gli outcome

GUARDA IL VIDEO

senta un grosso beneficio per questi pazienti ad alto rischio” ha sottolineato la Anand.

I risultati indicano che per ogni 1000 pazienti con PAD trattati per una media di 21 mesi, rivaroxaban 2,5 mg bis più aspirina 100 mg od può prevenire 27 eventi cardiovascolari gravi, al prezzo di 12 sanguinamenti maggiori, la maggior parte dei quali facilmente trattabili.

Nell'editoriale di commento all'articolo appena pubblicato sul Nejm, Eugene Braunwald, del Brigham and Women's Hospital di Boston, scrive che la combinazione rivaroxaban più aspirina è il “netto vincitore” fra i tre approcci testati.

Braunwald, che è uno degli autori di punta dello studio ATLAS ACS2, era anche l'esperto invitato a discutere i risultati dello studio COMPASS all'ESC, dove ha ribadito che il trial “rappresenta un importante passo avanti nel campo della trombo-cardiologia” ed “è un trial di grosse dimensioni e condotto in modo rigoroso, i cui risultati non ambigui dovrebbero portare, a un

cambiamento delle linee guida per la gestione della malattia coronarica stabile cronica”.

Tuttavia, ha aggiunto lo specialista, c'è ancora molta ricerca da fare in questo campo. Per esempio, la combinazione di un inibitore del fattore Xa come rivaroxaban con l'aspirina dovrebbe essere confrontata con la doppia terapia anti-aggregante e con la combinazione di un inibitore del fattore Xa e di un inibitore di P2Y12. “Sarebbe logico farlo in un singolo studio, che dovrebbe essere molto ampio” ha suggerito Braunwald.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1709118. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1709118>



Ossigenoterapia inutile per migliorare l'outcome nei pazienti con sospetto infarto.

Studio DETO2X-AMI

L'ossigenoterapia di routine nei pazienti in cui si sospetta un infarto miocardico, non ipossemici, non migliora gli outcome. Lo dimostrano i risultati del registro randomizzato svedese **DETO2X-AMI**, presentati al congresso della European Society of Cardiology (ESC), a Barcellona, e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

Infatti, la mortalità per qualunque causa a un anno dalla randomizzazione non ha mostrato alcuna differenza significativa fra i due gruppi ed è risultata del 5% nei pazienti inizialmente sottoposti all'ossigenoterapia e del 5,1% in quelli a cui è stata somministrata solo aria ambientale (HR 0,97; IC al 95% 0,79-1,21).

Inoltre, i pazienti che sono stati di nuovo ricoverati per un infarto entro un anno sono stati rispettivamente il 3,8% e 3,3% (HR 1,13; IC al 95% 0,88-1,46).

Analogamente, non è emersa alcuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda gli altri endpoint secondari, tra cui il rischio di un nuovo infarto o di danno miocardico misurato mediante marcatori ematici.

“Lo studio DETO2X-AMI porta a rimettere in discussione la pratica corrente che prevede l'ossigenoterapia di routine per tutti i pazienti con sospetto infarto miocardico” ha detto il primo autore dello studio, **Robin Hofmann**, dell'Karolinska Institutet di Stoccolma.



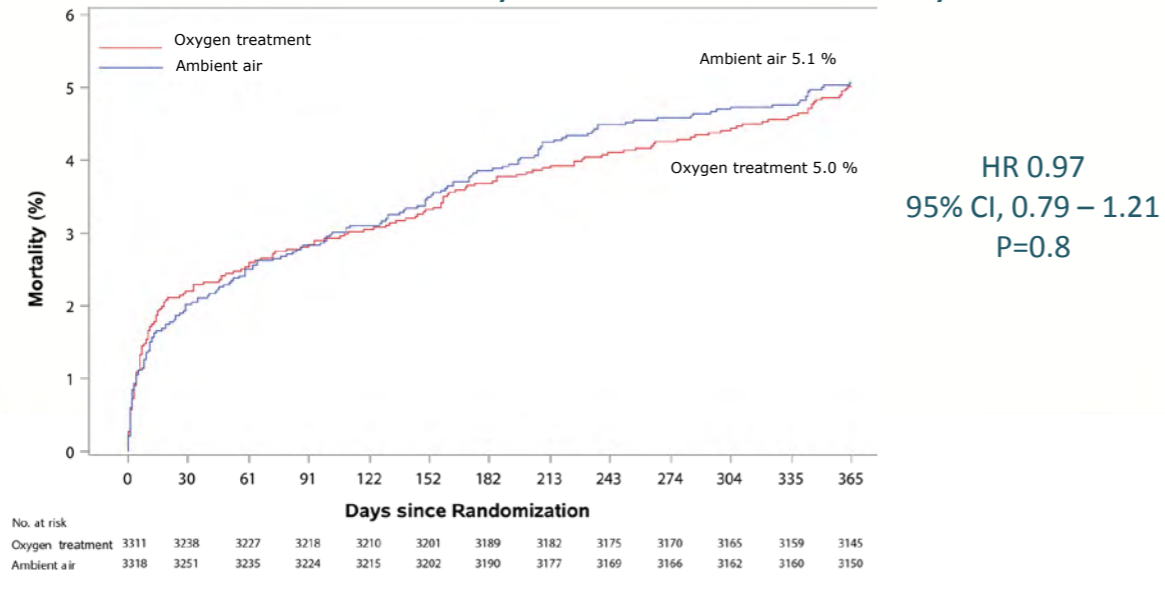
 **GUARDA IL VIDEO**

Evidenze di scarsa qualità sull'efficacia dell'ossigenoterapia in questo setting

L'ossigenoterapia è in uso da più di un secolo ed è ampiamente raccomandata dalle linee guida nonostante vi siano poche evidenze della sua efficacia. L'assunto alla base di questa pratica è che l'aumento della quantità di ossigeno che arriva al miocardio ischemico riduca l'estensione dell'infarto e le conseguenti complicanze.

Ma i benefici valgono i rischi? Una metanalisi del 2016 della Cochrane Library ha evidenziato che non ci sono dati al proposito

Results (1): Primary Endpoint Death from any cause within 365 days



di buona qualità, provenienti da studi controllati e randomizzati sufficientemente ampi; inoltre, l'effetto clinico dell'ossigeno nell'infarto miocardico fino ad oggi rimaneva incerto.

Per vederci più chiaro, Hoffman e i colleghi hanno eseguito lo studio DETO2X-AMI, un trial randomizzato prospettico, in aperto, che ha coinvolto 6229 pazienti selezionati dal registro SWEDEHEART, un registro nazionale a cui afferiscono tutti i 69 ospedali svedesi dotati di un'unità coronarica e che copre oltre il 90% dei casi di infarto che si verificano in Svezia.

Lo studio DETO2X-AMI

DETO2X-AMI è il primo studio su vasta scala sull'impiego dell'ossigenoterapia nei pazienti con sospetto infarto miocardico di dimensioni sufficienti per dare risultati significativi sulla mortalità e la morbilità. Il trial ha arruolato un numero di pazienti sei volte più alto rispetto a tutti i precedenti studi randomizzati su questa terapia e ha incluso una gamma molto più ampia di pazienti per rendere i risultati rilevanti per la pratica clinica quotidiana.

I partecipanti, tutti con un sospetto infarto in corso, sono stati assegnati per metà all'ossigenoterapia praticata mediante una maschera aperta e per l'altra metà alla respirazione dell'aria ambientale senza maschera.

I risultati di mortalità a un anno sono risultati simili nei due gruppi anche nei pazienti ad alto rischio, come i fumatori, gli anziani, i diabetici o i pazienti con una cardiopatia precedente.

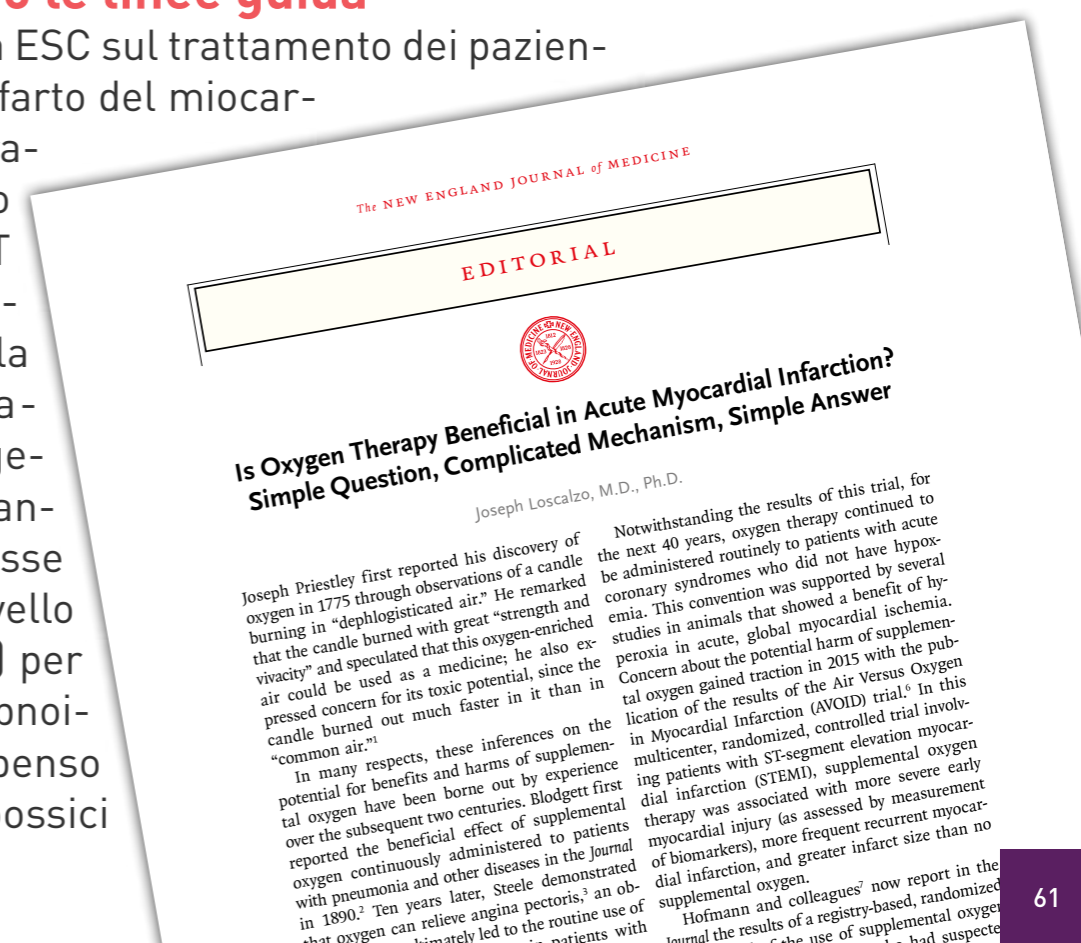
Simili anche i risultati relativi all'estensione del danno miocardico misurata durante l'ospedalizzazione nei pazienti con infarto miocardico confermato, la mortalità a 30 giorni, le riospedalizzazioni dovute a infarto e la combinazione di questi ultimi due endpoint.

Inoltre, l'assenza di effetto dell'ossigeno sulla mortalità si è evidenziata in tutti i sottogruppi specificati dal protocollo, indipendentemente dalle caratteristiche basali e dalla diagnosi finale.

Cosa dicono le linee guida

Le linee guida ESC sul trattamento dei pazienti colpiti da infarto del miocardico con sopra-

slivellamento del tratto ST (STEMI) raccomandano la somministrazione di ossigeno (raccomandazione di classe IA, ma con livello di evidenza C) per pazienti dispnoici, con scompenso cardiaco o ipossici



con una saturazione dell'ossigeno inferiore al 90%, ma specificano che non è necessaria di routine se la saturazione è almeno del 90%. Inoltre aggiungono che l'uso sistematico dell'ossigeno nei pazienti senza dispnea o insufficienza cardiaca è "quanto meno incerto". I pazienti con una saturazione dell'ossigeno inferiore al 90% sono stati esclusi dallo studio DETO2X-AMI.

"Le linee guida ESC si sono progressivamente spostate verso un uso più restrittivo dell'ossigeno. Le raccomandazioni attualmente in vigore, tuttavia, sono basate solo su pareri di esperti, mentre grazie al nostro ampio studio possiamo ora aggiungere nuovi dati significativi" ha spiegato un altro autore dello studio, **Stefan James**, dell'Università di Uppsala.

Cambiare la pratica clinica

"I risultati del trial avranno probabilmente un impatto immediato sulla pratica clinica e sulle prossime linee guida", ha aggiunto cardiologo. "I nostri risultati non giustificano l'uso routinario dell'ossigenoterapia in tutti i pazienti con sintomi di infarto. L'uso generalizzato dell'ossigeno in questi casi è ancora ampiamente diffuso nel mondo, ma ora si potranno fare degli aggiustamenti".

La buona notizia è che sebbene lo studio abbia dimostrato che l'ossigenoterapia non migliora gli outcome, quanto meno non ha confermato l'aumento delle dimensioni dell'infarto e la tendenza a un aumento della mortalità che erano stati osservati nello studio AVOID, suscitando il timore che l'ossigenoterapia potesse essere addirittura dannosa.

"L'ossigenoterapia di routine sembra inutile nel gruppo di pazienti che abbiamo studiato, ma fortunatamente i nostri dati non confermano un aumento del rischio per i pazienti trattati con l'ossigeno. Perciò, tutti i medici che hanno usato l'ossigeno per decenni, ora possono dormire sonni tranquilli" ha affermato James.

"Anche se il disegno dei due studi si differenzia per vari aspetti, il messaggio di fondo è simile ed è che l'ossigenoterapia chiaramente non dà alcun beneficio" scrive **Joseph Loscalzo**, del Brigham and Women's Hospital di Boston, nel suo editoriale di commento allo studio.

"Anche se i meccanismi alla base dell'adattamento fisiologico e biochimico all'ischemia miocardica sono complessi, la risposta alla domanda è semplice e le sue implicazioni per la cura della coronaropatia sono indiscutibili: la somministrazione di ossigeno supplementare non offre alcun beneficio ai pazienti con sindrome coronarica acuta che non presentano ipossemia" ed "è chiaro che la pratica clinica ora deve cambiare in modo da adeguarsi a quest'evidenza definitiva" ha concluso l'esperto.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

Hofmann R, et al. Oxygen Therapy in Suspected Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2017; DOI: 10.1056/NEJMoa1706222.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1706222#t=article>



Studio PEGASUS, usare ticagrelor più a lungo riduce rischio di morte del 29 per cento

Al congresso della European Society of Cardiology (ESC), a Barcellona, sono stati presentati i risultati di una nuova sotto-analisi dei dati del trial di fase III **PEGASUS-TIMI 54** che dimostrano una riduzione del 29% del rischio di morte cardiovascolare ($P = 0,0041$) grazie al trattamento con ticagrelor, verso placebo, nei pazienti che assumono aspirina a bassa dose, ma comunque ad alto rischio di evento aterotrombotico.

Ai pazienti è stato somministrato ticagrelor 60 mg due volte al giorno entro due anni da un infarto del miocardio, o entro un anno dall'interruzione di una terapia con inibitori dell'aggregazione piastrinica a base di adenosina difosfato (ADP).

Gli ultimi risultati evidenziano un potenziale beneficio protettivo dal punto di vista cardiovascolare, associato a un trattamento a più lungo termine a base di ticagrelor 60 mg, rispetto al periodo di trattamento standard post-evento di 12 mesi.

Il rapporto favorevole rischio-beneficio di una doppia terapia anti-aggregante con ticagrelor 60 mg era stato precedentemente suggerito nel trial PEGASUS, i cui dati registrativi avevano supportato l'approvazione di ticagrelor da parte dell'Agenzia europea per i medicinali con indicazione post-IM.

Leonardo Bolognese, Direttore del Dipartimento Cardiovascolare e Neurologico dell'Azienda Sanitaria Toscana Sud-Est, ha dichiarato: "La conclusione sia per i medici che per i pazienti ad alto rischio di morte CV post-IM è chiara. Il trattamento a base di ticagrelor 60 mg, come proseguimento della terapia dopo il periodo iniziale di 12 mesi post-evento, o con interruzione quan-



GUARDA IL VIDEO

to più possibile limitata, è associato a un rapporto rischio-beneficio chiaro e favorevole per questa popolazione di pazienti. Questi nuovi spunti hanno importanti implicazioni nella pratica clinica quotidiana, in quanto, sebbene sette milioni di persone nel mondo vengano colpite da attacco cardiaco ogni anno, sappiamo che meno della metà riceve un trattamento a lungo termine adeguato a ridurre il rischio di ulteriori eventi CV."

La sottoanalisi dei dati di PEGASUS-TIMI 54 ha inoltre mostrato una riduzione del 20% nel rischio di tutte le cause di morte, e del 20% per il composito di morte CV, IM o ictus. Come previsto, i tassi di emorragia grave erano coerenti con il profilo di sicurezza noto di ticagrelor.

Dopo stent e in presenza di FA, dabigatran associato a un solo antiaggregante (senza ASA) meglio della triplice terapia (DAPT e warfarin)

Lo studio clinico **RE-DUAL PCI** ha valutato l'effetto anticoagulante di dabigatran etexilato in associazione con un solo antiaggregante, senza l'utilizzo di aspirina, in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare dopo una angioplastica coronarica con inserimento di stent.

La duplice terapia con dabigatran etexilato, rispetto alla triplice terapia con warfarin, ha dimostrato una incidenza significativamente più bassa sia di sanguinamenti maggiori sia dei minori clinicamente rilevanti.

Il rischio relativo di sanguinamento, l'endpoint primario di sicurezza, rispetto a warfarin in triplice terapia, è stato inferiore del 48% con dabigatran etexilato 110 mg e del 28% con dabigatran etexilato 150 mg, ciascun dosaggio utilizzato in associazione a un solo antiaggregante (senza aspirina), con un dato sovrapponibile per incidenza degli eventi tromboembolici complessivi, cioè a parità di efficacia.

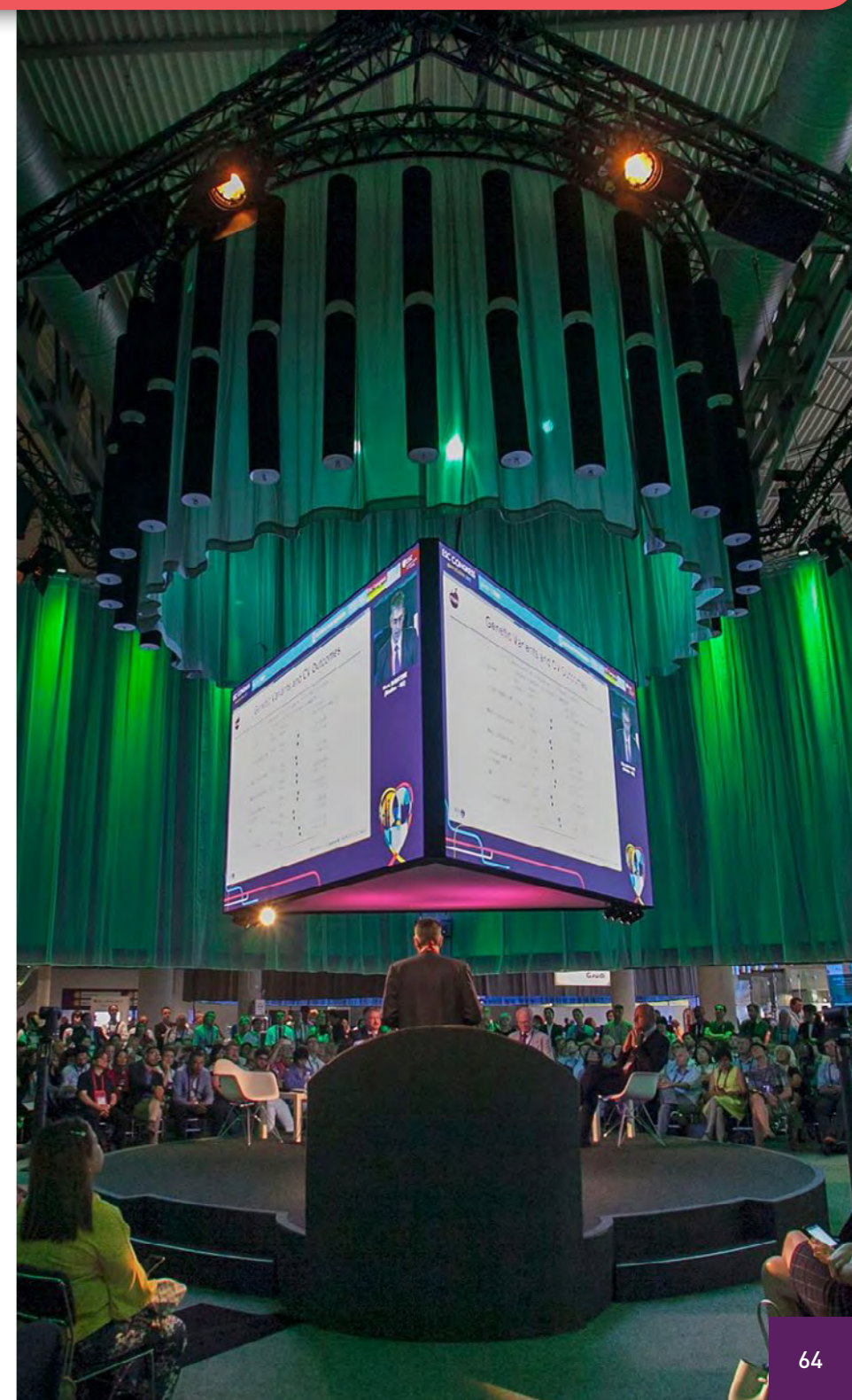
Entrambe le dosi di dabigatran etexilato utilizzate nello studio RE-DUAL PCI sono le stesse approvate dalle autorità regola-

torie in Europa per la prevenzione dell'ictus in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare.

Circa il 20-30% dei pazienti affetti da fibrillazione atriale, in trattamento con un anticoagulante orale per ridurre il rischio di ictus, presentano patologie coronariche concomitanti che possono richiedere un'angioplastica con l'inserimento di stent per migliorare il flusso del sangue al cuore. I pazienti in trattamento con una combinazione di terapie antiaggreganti associate al warfarin, "triplice terapia", sono esposti ad un aumentato rischio di sanguinamenti maggiori.

RE-DUAL PCI ha sperimentato una strategia alternativa di trattamento: la "duplice terapia", ossia dabigatran etexilato associato a un solo antiaggregante, senza aspirina.

"Per gli specialisti che trattano pazienti con fibrillazione atriale, che hanno subito un intervento coronarico percutaneo con l'inserimento di stent, è fondamentale creare un equilibrio tra la necessaria effi-



cacia del trattamento e il rischio di sanguinamento del paziente” - ha dichiarato il professor **Christopher Cannon**, cardiologo del Brigham and Women’s Hospital, autore senior dello studio RE-DUAL PCI ed *executive director dei Cardiometabolic Trials* all’Istituto Baim per la Ricerca Clinica - “La letteratura sino ad oggi non ci ha offerto molti dati sugli anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K in questo ambito clinico. I risultati di RE-DUAL PCI sono rilevanti per i medici che trattano questi pazienti che hanno bisogno di un trattamento antitrombotico sicuro ed efficace”.

I risultati sono stati:

- Incidenza dell’endpoint primario:
 - 15,4% per la duplice terapia con dabigatran etexilato 110 mg vs 26,9% per la triplice terapia con warfarin, che si traduce in una riduzione del rischio relativo del 48%;
 - 20,2% per la duplice terapia con dabigatran etexilato 150 mg vs 25,7% per la triplice terapia con warfarin, che si traduce in una riduzione del rischio relativo del 28%.
- Nello studio RE-DUAL PCI gli *outcome* clinici di sicurezza sono stati analizzati singolarmente secondo le definizioni di sanguinamento maggiore sia ISTH sia TIMI. Entrambi i gruppi di pazienti trattati con dabigatran etexilato in duplice terapia hanno mostrato più bassi livelli di sanguinamenti maggiori, valutati con entrambe le definizioni, e totali.
- Principale endpoint secondario (composito per morte, infarto miocardico, ictus, embolia sistemica e rivascolarizzazione non pianificata):
- Sono stati osservati tassi di eventi simili: 13,7% per i due gruppi di duplice terapia con dabigatran etexilato, e 13,4% per la triplice terapia con warfarin.



GUARDA IL VIDEO

“I risultati che abbiamo osservato nello studio RE-DUAL PCI sono un’ulteriore importante evidenza dei benefici che dabigatran etexilato offre ai pazienti con fibrillazione atriale e ai loro medici.

Questo è emerso anche per altre situazioni, che possono accadere ai pazienti in trattamento anticoagulante orale, come la necessità di una ablazione transcatetere (studio RE-CIRCUIT), le situazioni di emergenza urgenza (studio RE-VERSE AD) e in piena consistenza con i dati di sicurezza dal mondo reale. Tutti insieme, questi dati dipingono un quadro davvero convincente sul profilo di sicurezza ed efficacia di dabigatran etexilato” - ha commentato il professor Jörg Kreuzer, Vice President Medicine dell’area terapeutica cardiovascolare di **Boehringer Ingelheim.**”

Lo studio RE-DUAL PCI

RE-DUAL PCI confronta la duplice terapia con dabigatran etexilato, associato ad una singola terapia antiaggregante (non aspirina), con la triplice terapia costituita da warfarin e due antiaggreganti, tra cui aspirina, in pazienti affetti da fibrillazione

atriale non valvolare dopo una procedura di angioplastica (PCI) con inserimento di stent.

Questo studio ha randomizzato 2.725 pazienti adulti sottoposti a PCI con inserimento di stent, elettiva o a seguito di un evento coronarico acuto, in 414 centri di oltre 41 Paesi nel mondo, con una durata di 30 mesi.

L'obiettivo principale dello studio è stato quello di confrontare un regime di duplice terapia antitrombotica con 110 mg o 150 mg di dabigatran etexilato due volte al giorno, più clopidogrel o ticagrelor, rispetto a una triplice terapia antitrombotica con warfarin più clopidogrel o ticagrelor, più aspirina ad un dosaggio uguale o inferiore a 100 mg una volta al giorno.

L'endpoint principale di sicurezza è la non inferiorità nel tempo intercorso fino al primo evento di sanguinamento maggiore, come definito dalla Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH), o evento di sanguinamento non maggiore clinicamente significativo.

L'endpoint composito, relativo agli eventi correlati con il tromboembolismo, testato per non inferiorità, è il tempo intercorso fino al decesso, al primo evento trombotico (infarto miocardico, ictus o embolia sistemica) e rivascolarizzazione non pianificata.

Bibliografia

1. Cannon CP. et al. RE-DUAL PCI: Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Atrial Fibrillation, ESC Congress, Barcelona, 2017, Abstract 1920.
2. Cannon CP. et al. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *New Engl J Med.* 2017; DOI: [10.1056/NEJMoa1708454]



Sicuro e accurato l'algoritmo rapido 0-1 ora per escludere/confermare uno NSTEMI

L'algoritmo 0-1 ora messo a punto dalla European Society of Cardiology (ESC) per confermare o escludere un infarto miocardico senza sopraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) in pazienti che arrivano al pronto soccorso (PS) riferendo un dolore toracico è sicuro quanto quello precedente, basato sulle 3 ore, e può consentire di distinguere facilmente i pazienti che necessitano effettivamente di un trattamento tempestivo da coloro che, invece, possono essere dimessi in sicurezza. A suggerirlo sono risultati di un ampio studio di validazione, presentato da poco a Barcellona al congresso annuale della Società europea.

I pazienti con sintomi suggestivi di infarto miocardico acuto rappresentano circa il 10% degli accessi in PS. L'identificazione rapida di coloro che hanno realmente un infarto consente l'avvio tempestivo della terapia evidence-based, mentre un'esclusione rapida e sicura di quest'evenienza permette di individuare e curare tempestivamente le cause alternative del dolore toracico acuto, molte delle quali sono benigne, nel qual caso i pazienti possono essere tranquillizzati e mandati a casa, con il vantaggio non trascurabile di ridurre i costi e l'affollamento nei PS.

L'algoritmo 0-1 ora è in pratica un algoritmo semplificato per la diagnosi dei pazienti con sospetto NSTEMI basato su un impiego precoce del test della troponina ad elevata sensibilità e proposto nelle più recenti linee guida ESC sulle sindromi coronariche acute senza elevazione persistente del segmento ST (NSTEMI-ACS), pubblicate nel 2015. Secondo i cardiologi europei, nei centri che ne dispongono, per fare diagnosi di NSTEMI o escluderlo questo test va effettuato all'arrivo del paziente e poi ripetuto dopo appena un'ora, in aggiunta all'esame obiettivo e

all'elettrocardiogramma, senza attendere le 3 ore 'tradizionali', previste dalle linee guida precedenti.

Sicurezza al primo posto, efficacia al secondo

I risultati "dovrebbero assicurare in merito all'elevata sicurezza e applicabilità di questo algoritmo nella pratica clinica quotidiana" ha affermato il primo autore del lavoro, **Raphael Twerenbold**, dell'Istituto di Ricerca Cardiovascolare di Basilea, in conferenza stampa.

Nello studio, in oltre 4000 pazienti con un sospetto infarto miocardico, l'algoritmo ESC 0-1 ora ha identificato in modo appropriato i soggetti che probabilmente avevano, che non avevano o che avrebbero potuto avere uno NSTEMI, sulla base sui livelli di troponina T o I ad alta sensibilità (hs-cTnT o I) nei campioni di sangue prelevati quando il paziente si è presentato in PS e un'ora dopo.

Nell'analisi, la sicurezza, l'accuratezza e l'efficacia di questo algoritmo sono risultate simili nei pazienti che si sono presentati al PS 3 o più ore dopo l'esordio del dolore al petto e in quelli che sono arrivati prima, con segni meno evidenti di infarto.

"La sicurezza è la prima cosa. Cioè, è fondamentale individuare i pazienti che hanno davvero uno NSTEMI, così da non dimmetterli inappropriatamente" ha sottolineato Twerenbold. "L'efficacia è seconda. Cioè, la misurazione dei livelli di troponina ad alta sensibilità al momento dell'accesso in PS e dopo un'ora dovrebbe avere un'alta sensibilità ai fini dell'efficacia del triage" ha aggiunto il cardiologo.

L'algoritmo ESC 0-1 ora "rappresenta un *game-changer*, nel senso che prima si effettua la diagnosi, prima il paziente sarà indirizzato nel posto giusto" per il trattamento, il che aumenta le sua probabilità di sopravvivenza, ha commentato in un'intervista la portavoce dell'ESC **Sarah Catherine Clarke**, presidentessa della British Cardiovascular Society. Inoltre, "fare un corretto triage dei pazienti è molto importante nei reparti di PS, che sono sempre molto affollati" ha aggiunto l'esperta.

"Molti ospedali hanno cambiato il loro comportamento e applicato questo nuovo algoritmo rapido, e questo studio conferma che è una cosa buona da fare" ha aggiunto un'altra portavoce dell'ESC, **Josepa Mauri Ferré**, dell'Hospital Germans Trias i Pujol di Badalona.

Sicurezza dell'algoritmo 0-1 ora messa in dubbio nei pazienti che arrivano presto in PS

Le linee guida ESC del 2015 affermano che l'algoritmo 0-1 ora può essere utilizzato per effettuare un rapido triage dei pazienti. "Tuttavia, la sua sicurezza è stata messa in discussione, in particolare nei pazienti che si presentano molto presto al PS dopo l'insorgenza del dolore toracico, perché in questi soggetti ad alto rischio si potrebbero perdere piccoli infarti" ha spiegato Twerenbold.

Nell'analisi appena presentata all'ESC, lui e i colleghi hanno puntato, quindi, a validare le performance diagnostiche dell'algoritmo ESC 0-1 ora uti-



lizzando i dati combinati di due studi prospettici, l'APACE (Advantageous Predictors of Acute Coronary Syndromes Evaluation) e il BACC (Biomarkers in Acute Cardiovascular Care (BACC), nei quali hanno identificato retrospettivamente 4350 pazienti presentatisi al PS di 14 centri di sei Paesi europei con sintomi suggestivi di un infarto acuto, escludendo i pazienti con STEMI.

La diagnosi finale è stata di NSTEMI in 743 pazienti (il 17%), basata sul giudizio centralizzato di due cardiologi indipendenti. I pazienti avevano un'età media di 65 anni e il 67% era di sesso maschile.

I livelli ematici di hs-cTnT e hs-cTnI sono stati misurati al momento della presentazione in PS e poi dopo un'ora. Come specificato nell'algoritmo, in base ai livelli di hs-cTnT e hs-cTnI a 0 e 1 ora, i pazienti sono stati classificati in tre gruppi: con NSTEMI escluso, con NSTEMI confermato e da tenere in osservazione.

La sicurezza dell'algoritmo è stata quantificata in base al valore predittivo negativo rispetto all'esclusione dello NSTEMI. La performance dell'algoritmo, il cui obiettivo è individuare i pazienti da inviare rapidamente a fare la coronarografia, è stata, invece, quantificata mediante il valore predittivo positivo riguardo allo NSTEMI, mentre l'efficacia veniva quantificata in base alla percentuale di pazienti in cui il triage era stato fatto correttamente.

Alto valore predittivo negativo, anche per chi arriva al PS entro 3 ore

La sicurezza dell'algoritmo è stata elevata con entrambi i saggi, con un valore predittivo negativo del 99,8% per l'hs-cTnT e del 99,6% per l'hs-cTnI. Anche la performance nel confermare lo NSTEMI è risultata buona, con un valore predittivo positivo del 74,7% per l'hs-cTnT e del 64,2% utilizzando l'hs-cTnI.

L'efficacia nella correttezza del triage è risultata pure molto alta, con oltre tre quarti dei pazienti (utilizzando l'hs-cTnT) in



cui lo NSTEMI è stato confermato o escluso, mentre il quarto rimanente necessitava di un'ulteriore osservazione.

Cosa importante, i risultati sono stati molto simili anche nel sottogruppo dei 1289 pazienti che si sono presentati molto presto in PS, entro 3 ore dall'esordio dei sintomi. Anche in questo sottogruppo i ricercatori hanno potuto confermare la sicurezza molto alta (con un valore predittivo negativo del 99,5% per l'hs-cTnT e 99,2% per l'hs-cTnI) dell'algoritmo 0-1 ora.

“Molti centri in Germania e in Svizzera sono già passati all'algoritmo 0-1 ora” ha osservato Twerenbold, e negli Stati Uniti, ha ricordato il cardiologo, la Food and Drug Administration (Fda) ha appena dato il suo ok al primo test per la misurazione della troponina T ad alta sensibilità (Elecsys TnT Gen 5 STAT, di Roche) per la diagnosi rapida di infarto miocardico acuto. Questo test dà il risultato in soli 9 minuti e altri saranno approvati presto, ha aggiunto l'autore.

“Con quest'ampia analisi multicentrica abbiamo affrontato la questione dei dubbi circa l'idoneità dell'algoritmo 0-1 ora per pratica clinica di routine” ha proseguito Twerenbold. “L'algoritmo, con entrambi i test, si è dimostrato sicuro ed efficace nel triage dei pazienti con sospetto infarto miocardico acuto. Da notare, che la sicurezza è risultata eccellente in quella che è ad oggi la più ampia popolazione mai testata di pazienti arrivati in PS entro le prime 3 ore dopo l'insorgenza del dolore toracico”.

Inoltre, “questi risultati sono di rilevanza clinica immediata e cruciale, perché molti centri in tutto il mondo stanno prendendo in considerazione la possibilità di passare all'implementazione di un protocollo diagnostico basato sul test della troponina cardiaca ad alta sensibilità, come l'algoritmo 0-1 raccomandato dall'ESC” ha concluso l'autore senior dello studio, Christian Mueller, direttore dell'Istituto di Ricerca Cardiovascolare di Basilea.

Twerenbold e i colleghi hanno valutato la performance diagnostica dell'algoritmo 0-1 ora anche in alcuni centri negli Stati Uniti e il relativo studio sarà presto pubblicato.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

R. Twerenbold, et al. Validation of the European Society of Cardiology 0/1-hour algorithm for rule-out and rule-in of acute myocardial infarction. ESC 2017; abstract 2271.

Aggiunta di farmaci anti-aldosterone può aumentare la sopravvivenza nei pazienti con STEMI

Alcuni pazienti colpiti da infarto miocardico, quelli con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), hanno significativamente più chance di sopravvivere se vengono trattati precocemente con farmaci anti-aldosterone, oltre alla terapia standard. A rivelarlo è un'analisi di due studi randomizzati combinati, presentata al congresso della European Society of Cardiology (ESC), a Barcellona.

Gli antagonisti dei recettori del mineralocorticoidi (MRA), considerati in precedenza diuretici, "sono ancora poco utilizzati nella pratica clinica di routine, ma speriamo che i nostri dati possano contribuire a un impiego più ampio di questi farmaci salvavita e a basso costo", ha affermato il professor **Farzin Beygui**, del Centre Hospitalier Universitaire de Caen, in Francia, in rappresentanza del gruppo di **studio ACTION**, autore dell'analisi.

Gli MRA come lo spironolattone e l'eplerenone, ha spiegato il cardiologo, possono controbilanciare l'effetto dannoso di livelli elevati di aldosterone, che aumentano immediatamente dopo un infarto, aumentando i benefici della terapia standard ottimale, che comprende il trattamento di riperfusione, i betabloccanti, la doppia terapia antiaggregante (DAPT), le statine e gli ACE-inibitori.

Nell'analisi presentata a Barcellona, Beygui e i colleghi hanno combinato i dati di due studi già pubblicati – ALBATROSS, pubblicato nel 2016 sull'*American Journal of Cardiology*, e REMINDER, uscito nel 2014 sullo *European Heart Journal* – ognuno dei quali, preso singolarmente, non aveva la potenza sufficiente per valutare appieno l'impatto degli MRA.

Lo studio ALBATROSS ((Aldosterone Lethal effects Blockade in Acute myocardial infarction Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up) è stato considerato in sé uno studio negativo, perché non è riuscito a evidenziare un beneficio di un trattamento con MRA a base di spironolattone rispetto alla sola terapia standard in un gruppo di pazienti non scompensati che avevano appena avuto un infarto, sia STEMI sia non STEMI.

Tuttavia, già quando lo studio era stato presentato al congresso ESC del 2015, in un'analisi sui sottogruppi specificata dal protocollo gli autori avevano evidenziato una riduzione significativa della mortalità nei 1229 pazienti con STEMI trattati con il regime sperimentale.

In quell'occasione, **Gilles Montalescot**, del Centre Hospitalier Universitaire Pitie Salpetriere di Parigi, disse che questo dato lasciava un barlume di speranza per questo trattamento e che servivano nuovi studi focalizzati specificamente su questo sottogruppo di pazienti.

Lo studio REMINDER (Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating The Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone In Patients With Acute Myocardial Infarction), invece, ha coinvolto solo pazienti con STEMI e ha mostrato che l'eplerenone aggiunto alla terapia standard nelle prime 24 ore è risultato più efficace rispetto alla sola terapia standard nel ridurre l'endpoint clinico-biologico.

Results 4: Outcomes and inter-study heterogeneity

	n (%)		Active versus control				Inter-study heterogeneity		
	Active n=1118	Control n=1123	HR (95% CI)	p	Adj-HR (95% CI)	p	B-D p	Cox p	I ² (%)
Death	4 (0.4)	18 (1.6)	0.23 (0.08-0.67)	0.003	0.24 (0.08-0.72)	0.01	0.7	0.7	0
Death/resuscitated sudden death	5 (0.4)	23 (2)	0.22 (0.08-0.57)	0.0006	0.21 (0.08-0.57)	0.002	0.8	0.8	0
Sudden cardiac death	2 (0.2)	3 (0.3)	0.2 (0.02-1.7)	0.1	0.54 (0.08-3.83)	0.5	0.2	0.99	17
Cardiovascular death	4 (0.4)	14 (1.2)	0.28 (0.09-0.86)	0.02	0.28 (0.09-0.88)	0.03	0.6	0.6	0
Resuscitated sudden death	1 (0.1)	5 (0.4)	0.20 (0.02-1.70)	0.1	0.21 (0.02-1.84)	0.2	0.3	0.99	0
Ventricular fibrillation	1 (0.1)	6 (0.5)	0.18 (0.02-1.54)	0.08	0.19 (0.02-1.56)	0.1	0.3	0.99	0
Ventricular tachycardia	42 (3.8)	43 (3.8)	1.24 (0.81-1.91)	0.3	1.29 (0.84-1.99)	0.3	0.3	0.99	0
Heart failure	43 (3.8)	48 (4.3)	1.06 (0.7-1.6)	0.8	0.90 (0.59-1.38)	0.6	0.3	0.2	0
Recurrent myocardial infarction	11 (1.0)	12 (1.1)	0.98 (0.43-2.23)	0.96	1.04 (0.46-2.38)	0.92	0.1	0.2	58
Safety outcomes			OR (95% CI)	p					
Acute renal failure	24 (2.1)	15 (1.3)	1.62 (0.84-3.11)	0.3	-	-	0.4	-	0
K+> 5.5 mmol/L	37 (3.3)	20 (1.8)	1.89 (1.09-3.29)	0.03	-	-	0.8	-	0
K+> 6 mmol/L	11 (1.0)	4 (0.4)	2.77 (0.88-8.74)	0.1	-	-	0.2	-	29

Per l'analisi attuale, Beygui e i colleghi hanno combinato i risultati dell'intero campione dello studio REMINDER e del sottogruppo di pazienti con STEMI dello studio ALBATROSS.

In totale, nei due trial, 2241 pazienti sono stati assegnati in modo casuale e in rapporto 1:1 all'aggiunta di un MRA alla terapia standard (1118 pazienti) o alla sola terapia standard (1123 controlli).

Dopo un follow-up mediano di 190 giorni, la mortalità è risultata significativamente inferiore nei pazienti trattati con MRA rispetto ai controlli: 0,4% contro 1,6% (OR stratificato 0,22; IC al 95% 0,07-0,65; P = 0,006).

“Le prove fornite dalla nostra analisi non sono forti come quelle di un trial randomizzato specificamente progettato, ma la riduzione della mortalità da noi osservata nei pazienti con STEMI supporta l'uso degli MRA in questa indicazione” ha concluso Beygui.

Inoltre, ha sottolineato il professore, “questi risultati evidenziano la necessità di ulteriori studi di dimensioni adeguate e progettati specificamente per confermare il vantaggio clinico potenzialmente importante associato a questi trattamenti a basso costo”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F. Beygui, et al. Aldosterone Lethal Effects Blocked in Acute Myocardial Infarction Treated With or Without Reperfusion to Improve Outcome and Survival at Six Months Follow-up. ESC 2016; abstract 3833.



PCI per STEMI, linee guida USA ed ESC contestate sull'uso preospedaliero di antagonisti P2Y12

Al contrario di quanto sostenuto dalle linee guida europee e americane - che raccomandano una terapia antiplastrinica preospedaliera per i pazienti con attacco cardiaco colpiti da infarto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI) - un nuovo studio presentato al Congresso 2017 dell'ESC (European Society of Cardiology) a Barcellona suggerisce che questa pratica non porta vantaggi rispetto all'attesa per il trattamento intraospedaliero.

«La somministrazione preospedaliera di un antiplastrinico è pratica comune, nonostante la mancanza di prove definitive di un suo beneficio» ha detto il responsabile della ricerca **Elmir Omerovic**, dell'Ospedale Universitario Sahlgrenska di Göteborg (Svezia).

«Il nostro studio di coorte - che è il più grande condotto finora - si aggiunge però rispetto ad alcune evidenze precedenti suggerendo che così vi è la potenzialità di arrecare un danno» ha affermato. «Infatti, una somministrazione disattenta di questi farmaci in pazienti con controindicazione alla terapia antitrombotica è frequente».

Pertanto, ha proseguito Omerovic, considerando tutte le prove attuali, dobbiamo considerare che la somministrazione preospedaliera di antiplastrinici in questa popolazione debba essere disincentivata.

Potenziali rischi e benefici del pretrattamento con antitrombotici in ambulanza

«Il pretrattamento con agenti antitrombotici nella sindrome coronarica acuta (ACS) può portare benefici e pericoli al momento dell'intervento coronarico percutaneo (PCI)» ha spiegato.

«I potenziali benefici consistono in un aumento della pervietà dell'arteria correlata all'infarto (IRA), una riduzione periprocedurale dell'infarto miocardico, una ridotta trombosi precoce dello stent, una diminuita riuclusione dell'IRA e un minore rischio nell'attesa della rivascolarizzazione».

D'altra parte, ha proseguito, vi possono essere vari pericoli: un maggiore rischio di sanguinamento periprocedurale o di emorragia correlata a un by-pass aorto-coronarico (CABG) o un prolungamento dell'ospedalizzazione. In ogni caso, ha sottolineato, «il sanguinamento in pazienti che sono stati trattati inappropriatamente è inaccettabile».

I dati a supporto di un pretrattamento con un antagonista P2Y12 in pazienti con STEMI sottoposti a PCI primaria sono indiretti e deboli e questo si riflette nelle attuali linee guida europee e americane, ha sostenuto Omerovic.

Dati ripresi dal Registro nazionale svedese online SCAAR

Lo studio presentato a Barcellona, retrospettivo, si è basato sui dati del registro SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) - database online nazionale che coinvolge 31 ospedali - per identificare 44.804 pazienti STEMI sottoposti consecutivamente - tra il 2005 e il 2016 - a procedura di rivascolarizzazione mediante PCI.

Sono stati esclusi soggetti che avevano ricevuto acido acetilsalicilico (ASA) prima del ricovero o che erano stati sottoposti a trombolisi prima della PCI.

«Lo scopo dello studio» ha puntualizzato Omerovic «era quello di valutare l'effetto del trattamento con antagonisti P2Y12 su importanti outcomes clinici in un'ampia coorte di pazienti consecutivi trattati con PCI primaria allo scopo di fornire prove del 'mondo reale'».

Nessuna differenza rispetto alla somministrazione in emodinamica

La maggior parte dei pazienti (n=37.840) era pretrattata con terapia antiaggregante ma 6.964 non lo erano. Confrontando i pazienti pretrattati con quelli non pretrattati i ricercatori non hanno riscontrato benefici significativi derivanti dal pretrattamento in termini né di endpoint primario, ossia mortalità a 30 giorni (odds ratio [OR]: 0,91; P = 0,36) né di altri endpoint secondari, tra cui le misure di ostruzione arteriosa, shock cardiogeno, complicanze neurologiche o emorragiche intraospedaliere.

«In questa ampia coorte di pazienti STEMI sottoposti a PCI primaria, il pretrattamento con antagonisti P2Y12 non si è associato a un miglioramento della sopravvivenza a 30 giorni, della pervietà dell'IRA e della trombosi dello stent a 30 giorni, ma nemmeno a un aumentato rischio di sanguinamento o a complicanze neurologiche» ha affermato Omerovic.

Lo studio ha alcuni limiti, ha aggiunto: lo studio osservazionale fornisce solo prove di associazione, non le cause, per cui non si possono escludere bias di selezione e confondenti residui. Inoltre non vi sono dati sulla mortalità specifica per causa e non si hanno informazioni sui pazienti che sono deceduti prima del ricovero.

Uno studio del 2016 aveva concluso che “il pretrattamento pre-ospedaliero non poteva essere raccomandato nei pazienti con STEMI rispetto alla somministrazione intraospedaliera del farmaco dato che le due strategie hanno outcomes simili”.

«Il nostro studio supporta questa conclusione» osserva Omerovic e, prosegue, in un certo senso conferma anche le linee guida ESC 2017 secondo cui “l'uso di un potente inibitore P2Y12 è raccomandato prima (o al più tardi al momento) della PCI (...)”.

Presentato al Congresso ESC pochi anni fa, il trial ATLANTIC aveva dato il primo indizio che il pretrattamento avrebbe potuto non offrire alcun vantaggio. Si trattava però di uno studio con ritardi relativamente brevi per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento intraospedaliero, ha spiegato Omerovic.

«I nostri nuovi dati affrontano alcune delle preoccupazioni emerse con l'ATLANTIC e offrono evidenze più forti che il pretrattamento non è necessario. Speriamo che le prove accumulate siano abbastanza convincenti per scoraggiare questa pratica e innescare un cambiamento nelle raccomandazioni» ha concluso.

Giorgio Ottone

Bibliografia

Redfors B, Dworeck C, Haraldsson I, et al. Improved Clinical Outcomes in ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report from the Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry. Barcellona, ESC 2017.

PHARMASTAR 

il Giornale on-line sui Farmaci



FIBRILLAZIONE ATRIALE

- ➔ Con apixaban minor rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale in attesa della cardioversione. Studio EMANATE
- ➔ Ictus e fibrillazione atriale, anche nei pazienti a più alto rischio edoxaban è efficace e più sicuro di warfarin
- ➔ Terapia “upstream” per la fibrillazione atriale basata sui fattori di rischio migliora il mantenimento del ritmo sinusale Studio RACE-3
- ➔ Registro Garfield-AF : impatto della FA in Europa e variazione dell'utilizzo di risorse sanitarie
- ➔ Studio IMPACT-AF: educazione di medici e pazienti aumenta l'impiego degli anticoagulanti nei pazienti con fibrillazione atriale
- ➔ Fibrillazione atriale, i farmaci più recenti guidano l'aumento della terapia anticoagulante orale
- ➔ Scopenso cardiaco con fibrillazione atriale, l'ablazione transcatetere migliora gli outcomes



Con apixaban minor rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale in attesa della cardioversione. Studio EMANATE

I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare trattati con l'anticoagulante orale apixaban prima della cardioversione programmata sembrano avere un rischio di ictus minore rispetto a quelli trattati con la terapia standard, cioè warfarin ed eparina. A evidenziarlo sono i risultati dello studio multicentrico di fase IV EMANATE, appena presentato al congresso annuale della Società europea di cardiologia (ESC) a Barcellona.

La fibrillazione atriale è il più comune disturbo del ritmo cardiaco ed è associata a un aumento del rischio di ictus e decesso. La cardioversione, cioè ripristinare e mantenere il ritmo normale (sinusale) del cuore, è parte integrante della gestione di questo disturbo, così come la somministrazione di anticoagulanti per la prevenzione dell'ictus, che è una possibile complicanza della cardioversione.

“L'attuale standard di cura per ridurre il rischio di ictus nei pazienti che devono essere sottoposti a una cardioversione è il trattamento con eparina e warfarin, che, tuttavia, richiedono un monitoraggio e un possibile aggiustamento della dose. Ciò può ritardare la cardioversione, ma lo studio EMANATE indica apixaban come un potenziale approccio alternativo” ha dichiarato l'autore principale dello studio **Michael D. Ezekowitz**, del Sidney Kimmel Medical College presso la Thomas Jefferson University di Philadelphia.

L'eparina e il warfarin sono anticoagulanti standard non facili da utilizzare anche perché l'eparina si somministra median-



Prof Michael Ezekowitz

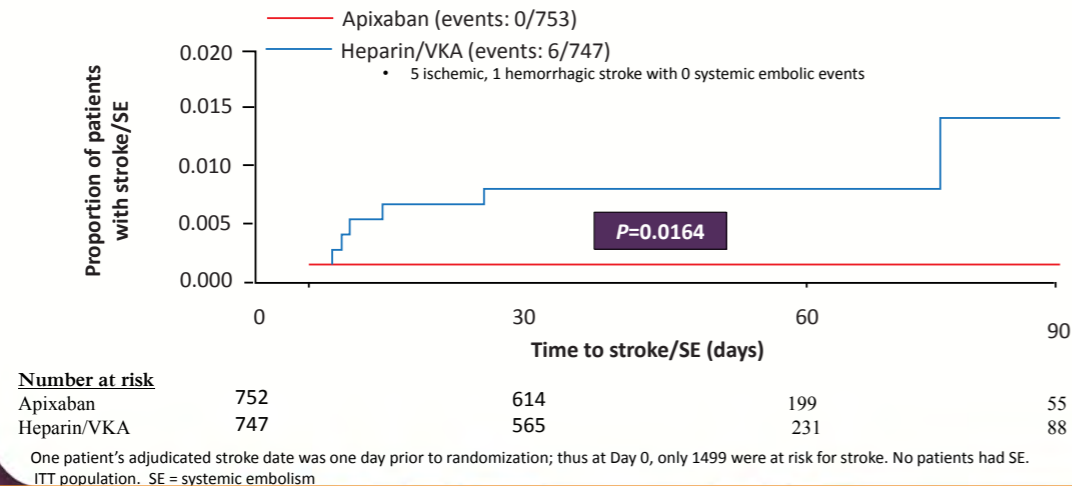
Con apixaban minor rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale in attesa della cardioversione

 **GUARDA IL VIDEO**

te iniezione e il warfarin può richiedere anche una settimana o anche di più per avere un effetto terapeutico. Inoltre, a fronte della comprovata efficacia nella prevenzione dei trombi e degli ictus, questi farmaci aumentano il rischio di sanguinamento. Apixaban, un anticoagulante di nuova generazione che agisce inibendo il fattore Xa, indispensabile per la coagulazione, agisce invece rapidamente ed è di impiego più semplice.

Finora apixaban non era mai stato testato in modo prospettico nei pazienti che devono essere sottoposti a cardioversione elettiva. Nello studio EMANATE, Ezekowitz e i colleghi hanno quindi provato a valutarne efficacia e sicurezza rispetto alla terapia standard con warfarin ed eparina in pazienti naïve all'anticoagu-

Stroke/Systemic Embolic Outcomes



lazione (cioè soggetti che avevano fatto meno di 48 ore di terapia anticoagulante) con fibrillazione atriale non valvolare per lo più di recente insorgenza, per i quali era in programma una cardioversione elettiva.

Lo studio, randomizzato, in aperto, ma con aggiudicazione degli endpoint in cieco, ha coinvolto 1500 pazienti, che sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con apixaban 5 mg due volte al giorno (o 2,5 mg due volte al giorno se presentavano due delle seguenti caratteristiche: età ≥ 80 anni; peso ≤ 60 kg; creatinina sierica $\geq 1,5$ mg/dl) o eparina più warfarin. Quelli assegnati ad apixaban, a discrezione dello sperimentatore locale, potevano anche essere trattati con una dose di carico iniziale pari a 10 mg o 5 mg di apixaban (rispettivamente se la dose finale era 5 mg e 2,5 mg) se la cardioversione veniva eseguita nell'immediato.

Gli anticoagulanti sono stati somministrati per 30 giorni dopo la cardioversione o per un massimo di 90 giorni se la cardioversione non è stata eseguita.

Gli autori hanno quindi confrontato i tassi di ictus, embolia sistemica, decesso, sanguinamenti maggiore e sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti nei due gruppi.

Safety Outcomes (Safety Population*, N=1456)

	Apixaban Total (n=735)	Apixaban Loading Dose Subset (n=342)	Heparin/VKA Total (n=721)
Major bleeds	3	(1)	6
Clinically relevant non-major bleeds	11	(4)	13

*Randomized and received ≥ 1 dose of study medication (by treatment received).

I pazienti trattati con apixaban hanno avuto meno ictus e un tasso di sanguinamenti simile rispetto a quelli sottoposti alla terapia standard. Infatti, non si sono verificati ictus nei 753 pazienti trattati con apixaban, mentre ne sono stati registrati sei nei 747 pazienti trattati con eparina e warfarin ($P = 0,01$).

Inoltre, non ci sono stati eventi embolici sistemici in nessuno dei due gruppi.

I risultati relativi alla sicurezza, compresi i sanguinamenti maggiori e i sanguinamenti non maggiori clinicamente significativi, sono stati valutati in una popolazione di pazienti (1456) che avevano ricevuto almeno una somministrazione del farmaco in studio. Nei pazienti trattati con apixaban si sono verificati tre sanguinamenti maggiori contro tre nel gruppo sottoposto alla terapia standard, mentre i sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti si sono verificati rispettivamente in 11 e 13 pazienti.

Inoltre, si sono registrati due decessi nel gruppo trattato con apixaban (uno dovuto a epatite alcolica acuta prima della somministrazione, uno per complicazioni legate alla perforazione del colon) e uno nel gruppo trattato con eparina e warfarin.

Su 753 pazienti del gruppo apixaban, 342 sono stati trattati con la dose di carico. In questo sottogruppo, i ricercatori non hanno registrato ictus o eventi embolici sistemici, ma ci sono stati un decesso, un sanguinamento maggiore e quattro sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti.

In 840 pazienti è stato eseguito anche l'imaging. L'ecocardiografia ha identificato 61 pazienti in cui erano presenti trombi nell'appendice atriale sinistra, 30 nel gruppo apixaban e 31 nel gruppo assegnato alla terapia standard. L'imaging è stato ripetuto dopo una media di 37 giorni in ogni sottogruppo, evidenziando che il trombo si era risolto nel 52% dei pazienti trattati con apixaban e nel 56% di quelli trattati con eparina e warfarin. In nessuno dei due sottogruppi, comunque, è stato registrato alcun outcome.

“Nei pazienti con fibrillazione atriale che devono essere sottoposti a cardioversione, apixaban, con o senza dose di carico, si è dimostrato sicuro, causando pochi episodi di sanguinamento e meno ictus rispetto alla terapia anticoagulante convenzionale” ha concluso Ezekowitz.

“Crediamo che i risultati osservati nello studio EMANATE giustifichino l'uso di apixaban nei pazienti affetti da fibrillazione atriale sottoposti a cardioversione” e “ci aspettiamo che questi risultati verranno tradotti nella pratica clinica” ha aggiunto il professore, riconoscendo, però, che servono ulteriori studi per confermarli”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M.D. Ezekowitz, et al. Apixaban vs conventional therapy in anticoagulation-naive patients with atrial fibrillation undergoing cardioversion: The EMANATE Trial. ESC 2017



Ictus e fibrillazione atriale, anche nei pazienti a più alto rischio edoxaban è efficace e più sicuro di warfarin

Edoxaban è altrettanto efficace e più sicuro del warfarin per tutti i pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare, anche quelli a più alto rischio di ictus o eventi embolici sistemici (secondo la scala CHADS₂DS₂-VASc). A dimostrarlo è l'ultima sotto-analisi del trial clinico **ENGAGE AF-TIMI 48** (Effective aNticoagulation with factor XA next GEneration in Atrial Fibrillation), presentata al Congresso Europeo di Cardiologia di Barcellona.

I risultati generali dello studio ENGAGE AF-TIMI 48 avevano già dimostrato che, nei pazienti con FANV, edoxaban in monosomministrazione giornaliera fosse altrettanto efficace del warfarin per la prevenzione di ictus o di eventi embolici sistemici, e che al contempo riducesse significativamente il rischio di sanguinamenti. Questa nuova sotto-analisi ha confermato che il vantaggio di edoxaban rispetto al warfarin si mantiene indipendentemente dai valori del CHA₂DS₂VASc, che valuta il rischio di ictus in modo più accurato rispetto al precedente CHADs.

Oltre ad approfondire il profilo rischio-beneficio di edoxaban nella prevenzione dell'ictus, questa sotto-analisi dimostra che edoxaban, all'aumentare del rischio tromboembolico, garantisce una riduzione assoluta dei sanguinamenti (inclusi i sanguinamenti maggiori, emorragie intracraniche e ospedalizzazioni per patologie cardiovascolari) ancora maggiore rispetto ai pazienti trattati con warfarin; i risultati di sicurezza rimangono infatti invariati anche in pazienti con un punteggio più alto di CHA₂DS₂VASc (P-int=0,99 per sanguinamenti maggiori).



“Ridurre il rischio di ictus è di vitale importanza per una gestione efficace della fibrillazione atriale non valvolare. I dati di edoxaban in pazienti a diversi livelli di rischio possono aiutare molto gli specialisti nella pratica clinica, consentendo loro di prendere la decisione migliore per i singoli pazienti”, ha spiegato il cardiologo **Joris De Groot**, ricercatore dell’Università di Amsterdam e principale autore dello studio.

Edoxaban dunque protegge efficacemente anche i pazienti a più alto rischio di ictus o eventi embolici sistemici. La sua efficacia rispetto al warfarin per la prevenzione dell’ictus rimane stabile in pazienti con diversi CHA₂DS₂VASc (P-int=0,546 per ictus ed eventi embolici sistemici).

Le analisi dell’ENGAGE AF-TIMI 48 confermano e supportano le linee guida ESC 2016 per la gestione della FA, che raccomandano l’utilizzo degli anticoagulanti orali diretti come ampiamente preferibili agli antagonisti della vitamina K, quale il warfarin, per la prevenzione dell’ictus nei pazienti con FANV, proprio grazie alla riduzione del rischio di sanguinamenti che questo tipo di trattamento comporta.

ENGAGE AF-TIMI 48 è un trial clinico globale di fase 3 che ha randomizzato 21.105 pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare in tre bracci di trattamento: warfarin, edoxaban alta dose (60 o 30 mg una volta al giorno), edoxaban bassa dose (30 o 15 mg una volta al giorno). In questa particolare sotto-analisi, i pazienti sono stati raggruppati secondo il loro CHA₂DS₂VASc (≤ 2 , 3, 4, 5, ≥ 6) e si sono valutate efficacia (ictus ed eventi embolici sistemici) e sicurezza (sanguinamenti maggiori, emorragie intracraniche e risultati di ospedalizzazioni cardiovascolari) di edoxaban alta dose rispetto al warfarin.



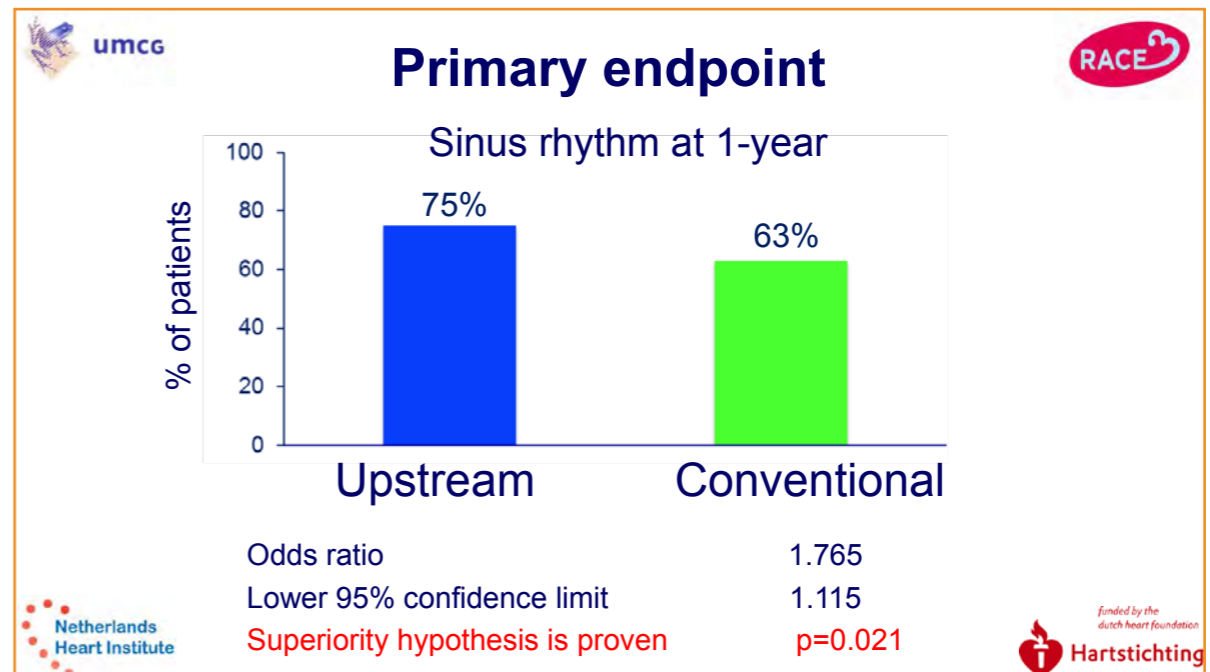
Terapia “upstream” per la fibrillazione atriale basata sui fattori di rischio migliora il mantenimento del ritmo sinusale Studio RACE-3

Nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) e scompenso cardiaco in stadio iniziale, un trattamento “upstream” articolato per il controllo del ritmo cardiaco basato sulla gestione dei principali fattori di rischio cardiovascolare e composto da cambiamenti dello stile di vita e terapia farmacologica combinati si è dimostrato efficace, fattibile, sicuro e soprattutto significativamente superiore alla sola terapia farmacologica standard per il mantenimento del ritmo sinusale. Il risultato arriva dallo studio multicentrico internazionale **RACE 3**, presentato a Barcellona durante la seconda giornata del congresso annuale della European Society of Cardiology (ESC).

Dopo un anno, i pazienti in ritmo sinusale sono risultati il 75% circa nel gruppo sottoposto al trattamento sperimentale contro il 63% nel gruppo trattato con la terapia standard (P = 0,021).

“Lo studio RACE 3 potrebbe contribuire a spostare l’attenzione sul cambiamento dei fattori di rischio per migliorare gli outcome nei pazienti con fibrillazione atriale” ha affermato **Isabelle Van Gelder**, dell’Università di Groningen, presentando i risultati al congresso.

“La fibrillazione atriale è la aritmia cardiaca più comune e colpisce milioni di persone in Europa. I pazienti con questo disturbo manifestano palpitazioni, respiro corto, ridotta tolleranza allo sforzo e hanno una scarsa qualità di vita e un maggior rischio di ictus, insufficienza cardiaca e decesso”, ha spiegato **Michiel Rienstra**, direttore clinico della cardiologia dello University Medical Centre di Groningen.



Nella maggior parte dei pazienti, la FA è in parte causata da comorbidità come ipertensione, insufficienza cardiaca e obesità. Inoltre, è una malattia progressiva e nonostante le terapie mediche e interventistiche disponibili, il mantenimento a lungo termine del normale ritmo sinusale è problematico, per via del rimodellamento strutturale dell’atrio sinistro. Un trattamento “upstream” per il controllo del ritmo potrebbe rallentare il rimodellamento atriale e contribuire a prevenire la FA e la sua progressione.

La Van Gelder, Rienstra e gli altri colleghi hanno quindi progettato lo RACE 3 per verificare l’ipotesi che una terapia “upstream” basata sul controllo dei fattori di rischio fosse superiore alla terapia convenzionale per mantenere il ritmo sinusale a 12 mesi nei pazienti con FA persistente e insufficienza cardiaca in stadio iniziale.

Lo studio, prospettico e in aperto, ha coinvolto 250 pazienti con diagnosi recente di FA sintomatica e scompenso cardiaco lieve o moderato già in lista per essere sottoposti alla cardioversione elettrica, arruolati presso 13 centri dei Paesi Bassi e tre del Regno Unito fra il 2009 e il 2015. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a un trattamento causale per la FA e lo scompenso cardiaco e sono stati quindi assegnati in modo casuale alla terapia convenzionale raccomandato dalle linee guida per il controllo del ritmo cardiaco con o senza altri quattro interventi “upstream” basati sulla gestione dei fattori di rischio.

Il gruppo sottoposto al trattamento “upstream” è stato trattato con antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi, statine, ACE-inibitori o sartani e sottoposto a un programma di riabilitazione cardiaca che comprendeva attività fisica, restrizioni dietetiche un counseling regolare sull’aderenza ai farmaci, sul mantenimento dell’esercizio fisico e sulla dieta. Le terapie “upstream” sono iniziate almeno 3 settimane prima della cardioversione elettrica e sono proseguite per 12 mesi. Inoltre, è stato fatto ogni sforzo per titolare in modo ottimale tutti i farmaci. In caso di recidiva della FA, erano consentiti la ripetizione della cardioversione, il ricorso a farmaci antiaritmici e l’ablazione atriale.

L’endpoint primario era la presenza del ritmo sinusale dopo un anno di follow-up, valutato mediante monitoraggio continuo con l’Holter per 7 giorni durante l’ultima settimana dello studio. Gli endpoint secondari comprendevano le dimensioni atriali, la funzione ventricolare sinistra, la capacità di esercizio, le ospedalizzazioni dovute a scompenso cardiaco o altri motivi, la mortalità, la qualità della vita e gli effetti collaterali delle terapie “upstream”.

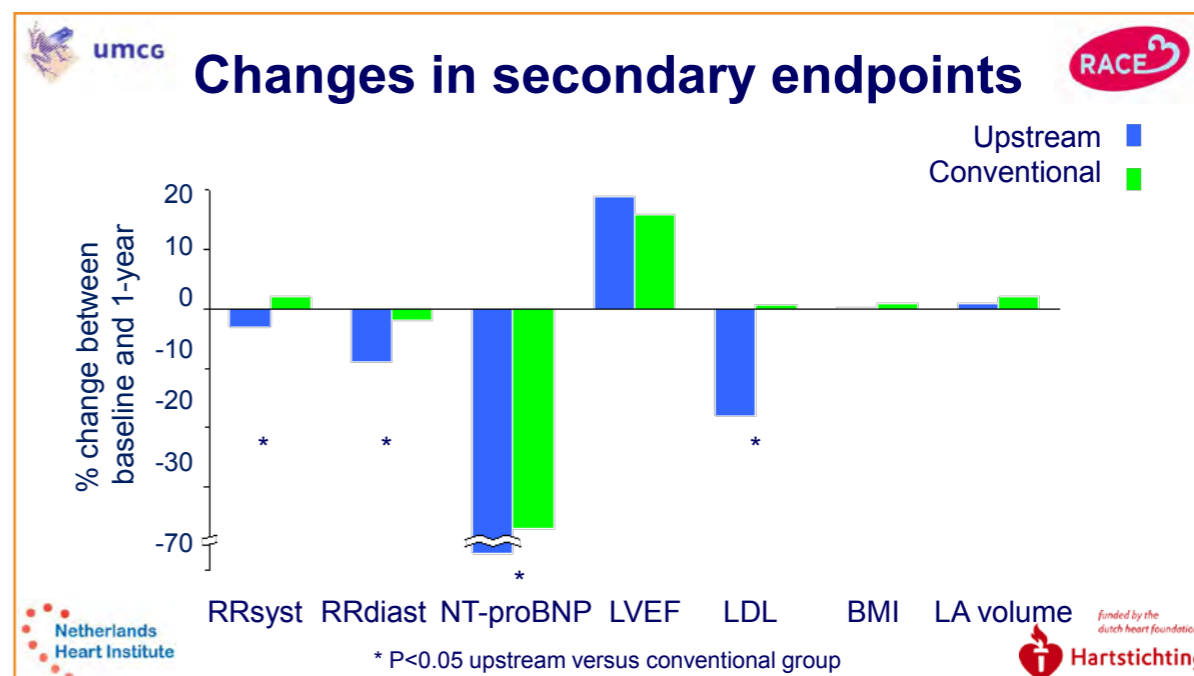
Dopo un anno di follow-up, il ritmo sinusale era presente in 89 pazienti su 119 (il 75%) nel gruppo sottoposto alla terapia “upstream” contro 79 su 126 (il 63%) nel gruppo di controllo (P = 0,021).

Inoltre, gli autori non hanno osservato alcuna differenza nell’uso di farmaci antiaritmici o nel numero di cardioversioni elettriche tra i due gruppi.

“Il controllo del ritmo con un approccio “upstream” non solo si è rivelato più efficace del trattamento convenzionale, ma ha consentito di ottenere miglioramenti sostanziali in tutti i fattori di rischio cardiovascolare interessati” ha affermato Rienstra.

Infatti, il trattamento “upstream” ha portato a una riduzione della pressione arteriosa sistolica e diastolica, dei livelli di NT-proBNP e del colesterolo LDL, ha riferito la Van Gelder.

La cardiologa ha anche spiegato che un obiettivo dello studio era anche valutare se il trattamento “upfront” delle persone a cui è stata diagnosticata una FA possa avere un impatto sul rimodellamento cardiaco, ma i ricercatori non hanno osservato differenze tra i due gruppi in termini di dimensione atriale dopo un anno. Dal momento che la FA è una malattia progressiva, ha suggerito l’autrice, il rimodellamento del cuore potrebbe verificarsi prima che appaiano i sintomi e, quindi, il trattamento potrebbe essere iniziato troppo tardi per avere effetto sulle dimensioni del cuore.



“In ogni caso, il nostro studio ha implicazioni importanti” ha affermato la cardiologa. “Mostra che se si trattano con attenzione i fattori di rischio e le condizioni associate con un trattamento “upstream” si può incidere sulla fibrillazione atriale”.

Nel commentare lo studio, Richard Chazal, direttore medico dell’Heart and Vascular Institute for Lee Health di Ft. Myers e past president dell’American College of Cardiology, ha dichiarato che gli interventi testati nello studio RACE 3 sono già terapie standard e dovrebbero essere utilizzate liberamente.

“Certamente, se questi sono pazienti con una diagnosi di fibrillazione atriale e di insufficienza cardiaca, allora il trattamento con antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi ha un senso; anche il trattamento con ACE-inibitori e/o bloccanti del recettore dell’angiotensina ha un senso, ci sono buone evidenze anche che la riabilitazione cardiaca sia efficace e che l’uso delle statine abbia un senso” ha detto l’esperto.

“Non è così facile far sì che i pazienti eseguano la riabilitazione cardiaca, ma ci sono prove che la perdita di peso, ad esempio, riduce il rischio di fibrillazione atriale” ha sottolineato Chazal.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

I.C Van Gelder, et al. Routine versus aggressive upstream rhythm control for prevention of early atrial fibrillation in heart failure, the RACE 3 study. ESC 2017; abstract 1145.



Registro Garfield-AF: impatto della FA in Europa e variazione dell'utilizzo di risorse sanitarie



I primi dati di economia sanitaria emersi dal Global Anticoagulant Registry in the Field - Atrial Fibrillation (GARFIELD-AF) sono stati presentati al congresso ESC 2017 organizzato dalla European Society of Cardiology e tenutosi a Barcellona, in Spagna.

I dati mostrano che, in tutta Europa, la FA comporta elevati oneri finanziari, economici e umani; inoltre, a seconda delle aree geografiche, la quantità e il tipo di servizi sanitari a cui i pazienti ricorrono variano in maniera significativa.

Nella presentazione poster dal titolo "The burden of atrial fibrillation in the more populated European countries: perspectives from the GARFIELD-AF registry (Il peso della fibrillazione atriale nei Paesi europei maggiormente popolati: prospettive dal registro GARFIELD-AF)", [1] sono stati presentati dati riguardanti pazienti con FA arruolati in Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito dal 2010 al 2015, che hanno generato un totale di 8.574 anni-paziente (pys).

Sono state riscontrate importanti differenze tra i cinque Paesi: in particolare nel Regno Unito (£ 2.857,3) e in Germania (€ 2.504,1)

i costi annui per paziente sono risultati più elevati rispetto agli altri Paesi. Anche i costi diretti di ciascun Paese presentano differenze relative alla tipologia di costo, con le cure ambulatoriali che, in proporzione ai costi totali, passano dal 9,4% dell'Italia al 25,1% della Spagna. Anche le spese per il ricovero ospedaliero appaiono diverse, con cifre che vanno dal 63,9% dei costi totali in Spagna all'83,7% dei costi totali in Italia.

Gli autori della presentazione sono quindi arrivati giunti alla conclusione che le grandi differenze osservate nei costi per i trattamenti farmacologici possono probabilmente essere ascritte alle diverse combinazioni di cure mediche. Inoltre, sulla base delle dinamiche della popolazione, l'attuale onere economico, finanziario e umano della FA è quasi certamente destinato a crescere. Oltretutto, la mortalità prematura aggrava sostanzialmente i già considerevoli costi diretti della patologia.

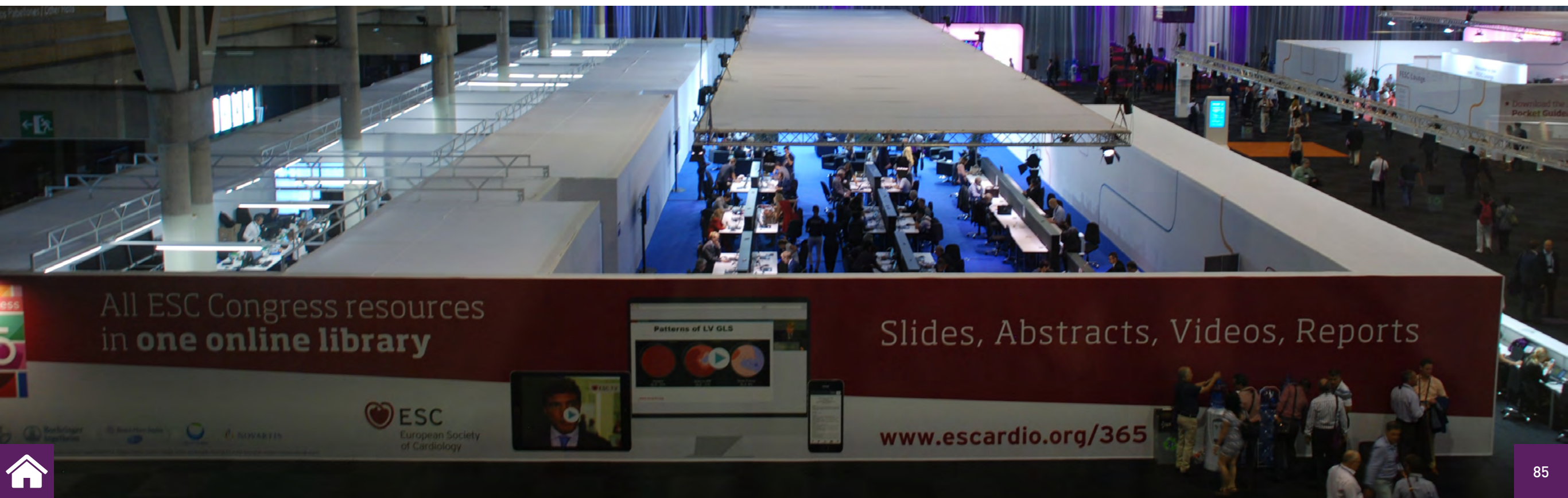
Nella seconda presentazione, intitolata "Global healthcare resource use in 39,670 patients with AF: perspectives from GARFIELD-AF (Utilizzo delle risorse sanitarie in 39.670 pazienti con FA: prospettive dal GARFIELD-AF)", [2] sono stati analizzati i dati

Mentre i pazienti di classe NYHA I sembravano aver ottenuto risultati simili a quelli dei pazienti non affetti da scompenso cardiaco, nell'anno successivo alla diagnosi di FA i primi hanno visto un notevole peggioramento dello scompenso cardiaco.

Keith A. A. Fox, dell'Università di Edimburgo, ha parlato della gestione e dei risultati delle sindromi coronariche acute con FA, interrogandosi su dove apportare dei miglioramenti. Il professore ha spiegato che il tasso di eventi successivo a SCA, specialmente nei casi di pazienti affetti da FA, aumenta con il tempo, notando però che il tasso di emorragie era minore nei pazienti trattati con terapie anticoagulanti orali (TAO) senza terapia antiaggregante. Tuttavia, il rischio percepito di emorragia è stata una delle ragioni principali per evitare l'uso di TAO. Nei pazienti con FA e SCA preesistente, sono sempre più i casi trattati con una terapia combinata di antiaggregante e anticoagulante - e questa terapia antitrombotica combinata è associata a un modesto aumento delle emorragie. "I principali fattori che contribuiscono agli esiti avversi nei pazienti con FA e SCA preesistente sono la morte cardiovascolare e una nuova SCA," ha affermato il professor Fox.

Le differenze geografiche nella terapia di routine dei pazienti con malattia renale cronica e FA sono state esaminate da **Shinya Goto**, della Tokai University School of Medicine di Kanagawa, in Giappone. Il professore ha affermato che, dei pazienti cui è stata da poco diagnosticata la FA, il 16% ha una MRC lieve mentre il 10% soffre di una patologia renale cronica medio-grave. Una MRC allo stadio avanzato è stata inoltre associata a un tasso più alto di altre comorbidità. "Sorprensamente", ha aggiunto Goto, "l'uso di TAO in pazienti con FA si è dimostrato simile nei vari stadi delle MRC anche se i pazienti con MRC medio-grave hanno mostrato un rischio maggiore di ictus/embolia, emorragia grave e mortalità rispetto a quelli non affetti da MRC. Tendenze simili sono state evidenziate nella maggior parte delle aree nei tre endpoint".

Osservando l'impatto dell'indice di massa corporea (IMC) e la sindrome metabolica sui risultati FA, **A. John Camm**, della St. George's University di Londra, ha detto che la maggior parte dei pazienti cui è stata di recente diagnosticata la FA era in sovrappeso o obesa. I pazienti con obesità patologica (e sindrome metabolica associata) erano quasi 10 anni più giovani (valore me-



di pazienti affetti da FA provenienti da 35 Paesi; i pazienti arruolati hanno generato nel complesso 30.117 anni-paziente (Asia 7.521; Europa 18.358; America Latina 2.630; America settentrionale 780; resto del mondo 827). In totale sono stati documentati 402,3 contatti medici ogni 100 anni-paziente, pari a una media di 4 contatti medici (di qualunque tipo) per paziente all'anno. L'America settentrionale e l'Europa hanno evidenziato un utilizzo di risorse sanitarie più elevato (HCRU: Health Care Resources Utilization) (rispettivamente 544 e 432 contatti medici per 100 anni-paziente) rispetto ad Asia e America Latina (rispettivamente 344 e 360 contatti medici per 100 anni-paziente).

Prendendo in considerazione la mole di risorse sanitarie impiegate nel mondo, sono state evidenziate significative variazioni geografiche in termini di quantità e tipologia di servizi sanitari utilizzati che, secondo le conclusioni degli autori, sono potenzialmente associate alla disponibilità effettiva dei servizi sanitari e ai diversi modelli di organizzazione sanitaria dei 35 Paesi oggetto di studio.

L'autore principale delle due presentazioni, **Lorenzo G. Mantovani**, professore associato di Salute Pubblica presso l'Università degli Studi di Milano-Bicocca ha così commentato: "La variabilità osservata nelle voci di costo dei cinque Paesi europei dipende, molto probabilmente, dalle pratiche di rimborso sanitario e non dalle differenze specifiche delle condizioni dei pazienti o dal tipo di cura. Il miglioramento dei risultati sui pazienti più giovani avrebbe un notevole impatto in termini di costi sociali".

"Inoltre - continua il professore - in termini di utilizzo di risorse sanitarie, il passo successivo è mettere in relazione i risultati clinici dei pazienti affetti da FA delle varie aree analizzate per comprendere il rapporto costi/efficacia delle varie strategie di gestione del paziente, e individuare così l'approccio più vantaggioso".



Prof. Lorenzo Mantovani

Fibrillazione atriale e farmaci anticoagulanti orali, i dati del registro GARFIELD

GUARDA IL VIDEO

Nel corso del congresso, durante il simposio satellite dedicato e sponsorizzato dal Thrombosis Research Institute (TRI), i membri del Comitato Direttivo del registro GARFIELD-AF hanno illustrato i risultati reali ottenuti nel primo anno dalla diagnosi di FA in tutti i 52.081 pazienti prospettici iscritti. Nella sua nota di apertura, il professor Lord Ajay K. Kakkar, Direttore del TRI di Londra (Regno Unito), ha spiegato gli obiettivi del simposio:

- comprendere l'impatto delle comorbidità sulla prognosi dei pazienti affetti da FA
- apprezzare l'importanza di una gestione globale della FA

Analizzando il carico della FA, specialmente in relazione a morbidità e mortalità, **Samuel Z. Goldhaber**, del Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School di Boston, ha concluso che la FA rappresenta un marker di rischio per la malattia sistemica e un fattore di rischio per l'ictus. Nei pazienti affetti da FA, infatti, il primo compito dei medici è prevenire l'ictus. Il professore ha poi spiegato che i dati hanno dimostrato come il collasso cardiaco sia una causa comune di morte e l'aumento

di d-dimero, troponina e di peptide natriuretico cerebrale (BNP) siano anche fattori predittivi di ictus. Mentre il tasso di anticoagulanti appariva simile in uomini e donne iscritti al registro GARFIELD-AF, per ragioni ignote nelle donne vi è un rischio maggiore di ictus/embolia (SE) rispetto agli uomini. “Ciò evidenzia la necessità di coinvolgere e responsabilizzare il paziente, orientarlo e condividere con lui le decisioni, nell’ottica di una cura integrata della FA”, aggiunge l’autore.

Nel registro GARFIELD-AF sono stati riscontrati tassi elevati di comorbidità, inclusi scompenso cardiaco 20,6%; s coronaropatie pregresse 19,9%; episodi passati di sindrome coronarica acuta (SCA) 9,4% e di ipertensione 77,5%; sovrappeso/obesità 71,0%; diabete mellito 21,7%, malattie renali croniche moderate-gravi (MRC) 10,4%.

Nella sua presentazione, **Alexander G. G. Turpie** della McMaster University di Hamilton, in Canada, si è concentrato sul profilo e sui risultati dei pazienti affetti da FA e scompenso cardiaco, notando che il 18% dei pazienti cui era stata diagnosticata di recente la FA era già affetto da scompenso cardiaco, e che questi pazienti erano più anziani/malati rispetto a quelli non affetti da scompenso cardiaco. La terapia anticoagulante era simile in entrambi i gruppi, ma i pazienti più malati (classe IV in base alla classificazione della New York Heart Association [NYHA]) avevano più probabilità di ricevere la terapia antiaggregante. Nonostante una migliore applicazione delle cure raccomandate per lo scompenso cardiaco nei pazienti di classe NYHA III/IV - in particolare il blocco dell’aldosterone - la prescrizione di digitalici è rimasta elevata. Oltretutto, il peso delle comorbidità vascolari e il tasso di mortalità sono aumentati considerevolmente in base alla classe NYHA.



diano) rispetto a quelli normopeso al momento della diagnosi di FA. Inoltre, un IMC più elevato è stato associato a un più intenso uso di anticoagulanti. Soprattutto, i pazienti sottopeso hanno mostrato un rischio maggiore di morte (rispetto ai pazienti normopeso) a 1 anno dalla diagnosi di FA. Camm ha dunque concluso che all'aumentare dell'IMC, la mortalità paradossalmente cala nel resitro GARFIELD-AF - sebbene questo effetto possa essere ridotto dopo aver adeguato le caratteristiche di riferimento quali l'età.

Nelle sue note conclusive, **Jean-Pierre Bassand**, dell'Università di Besançon, ha osservato cambiamenti più evidenti nei pattern della terapia anticoagulante delle coorti GARFIELD-AF da 1 a 5, con un aumento del tasso di anticoagulanti dal 57,4% al 71,2%, e l'assunzione di anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K in crescita dal 4,2% al 43,1%.

Anche Bassand ha commentato le cause di mortalità confermando che la morte è stato l'evento avverso più frequente nella FA e si è manifestato a un tasso tre volte superiore rispetto a ictus/SE e cinque volte superiore rispetto a emorragie gravi. Sono stati osservati tassi simili di mortalità cardiovascolare e non-cardiovascolare. Scompenso cardiaco, tumore maligno, infezione/sepsi, insufficienza respiratoria e morte improvvisa sono state le cause note di morte più frequenti; l'ictus è responsabile solo del 5,5% di tutte le cause di morte note.

Relativamente alle patologie concomitanti, Bassand ha affermato che il tasso di anticoagulanti non era ottimale nei pazienti più malati, indipendentemente dalla comorbidità in esame. Inoltre, più dei due terzi dei pazienti non ha ricevuto terapia TAO dopo 4 mesi. E ancora, le comorbidità associate ai risultati peggiori nei pazienti con FA, cioè scompenso cardiaco, malattia vascolare e MRC, sono state trattate in maniera non ottimale in circa il 50% dei casi.



Informazioni sul registro GARFIELD-AF

GARFIELD-AF è il più grande registro prospettico continuo di pazienti con FA. Il 2016 ha segnato il termine della fase di reclutamento di GARFIELD-AF, con 57.262 pazienti iscritti in totale, di cui 52.000 prospettici. Gli approfondimenti reali che continuano ad essere raccolti dal registro GARFIELD-AF sono convertiti in prove reali che aiutano a informare e identificare le aree in cui la comunità medica può continuare a migliorare i risultati dei pazienti.

GARFIELD-AF è un'iniziativa di ricerca accademica pionieristica e indipendente, condotta da un comitato direttivo internazionale sotto l'egida del TRI di Londra, Regno Unito.

Si tratta di uno studio internazionale non interventistico della prevenzione dell'ictus in pazienti con FA di nuova diagnosi. I pazienti registrati provengono da oltre 1.000 centri in 35 Paesi del mondo, comprese le Americhe, l'Europa, l'Africa e la regione dell'Asia-Pacifico.

La conoscenza attuale della FA è fondata sui dati raccolti in studi clinici controllati. Sebbene siano essenziali per la valutazione dell'efficacia e della sicurezza delle nuove terapie, questi studi non sono rappresentativi della pratica clinica quotidiana e pertanto rimangono delle incertezze sul carico reale e sulla gestione di questa patologia. GARFIELD-AF intende fornire conoscenze sull'impatto della terapia anti-coagulante sulle complicazioni emorragiche e trombo-emboliche riscontrate nella popolazione dei pazienti. Offrirà una migliore comprensione delle potenziali opportunità di miglioramento delle cure e degli esiti clinici fra un gruppo di pazienti rappresentativo e diversificato e fra popolazioni distinte. Questo dovrebbe aiutare i medici e i sistemi sanitari ad adottare correttamente le innovazioni per assicurare i migliori esiti per i pazienti e le popolazioni.

Il registro ha avuto inizio a dicembre 2009. Quattro caratteristiche chiave di progettazione del protocollo GARFIELD-AF assicurano una descrizione rappresentativa e completa della FA; si tratta di:

- cinque coorti sequenziali di pazienti prospettici di nuova diagnosi, per facilitare il confronto fra periodi di tempo discreti e descrivere l'evoluzione delle terapie e degli esiti;
- sedi di ricerca selezionate casualmente all'interno di distribuzioni di istituti di cura della FA nazionali, assegnati con attenzione, per assicurare che la popolazione dei pazienti arruolati sia effettivamente rappresentativa;
- arruolamento di pazienti idonei, a prescindere dalla terapia, per eliminare il potenziale bias di selezione;
- dati di follow-up raccolti per un minimo di 2 anni e un massimo di 8 anni successivi alla diagnosi, per creare un database completo di decisioni terapeutiche ed esiti nella pratica clinica quotidiana.

I pazienti inclusi devono aver ricevuto una diagnosi di FA non valvolare entro le 6 settimane precedenti e devono presentare almeno un fattore di rischio per l'ictus; pertanto sono potenziali candidati della terapia anticoagulante per prevenire i trombi che possono causare un ictus. Resta allo sperimentatore l'identificazione del fattore o dei fattori di rischio per ictus di un paziente, che non devono essere necessariamente limitati a quelli inclusi nei punteggi di rischio già affermati. I pazienti sono inclusi indipendentemente dal fatto che ricevano o meno la terapia anticoagulante, in modo che possa essere compreso correttamente il merito delle strategie terapeutiche attuali e future in rapporto ai profili di rischio individuali dei pazienti.

Il registro GARFIELD-AF è finanziato da una borsa di ricerca non vincolante di Bayer AG, Berlino, Germania.

Bibliografia

1. Mantovani L G, et al. The burden of atrial fibrillation in the more populated European countries: perspectives from the GARFIELD-AF registry. [P86619]. Poster presented at ESC Congress 2017, Barcelona.
2. Mantovani L G, et al. Global healthcare resource use in 39,670 patients with AF: perspectives from GARFIELD-AF. [P85944]. Poster presented at ESC Congress 2017, Barcelona.
3. Camm A J, Kirchhof P, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31(19):2369-429.
4. Krijthe B P, Kunst A, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J* 2013; 34(35):2746-51.
5. Colilla S, Crow A, Petkun W, et al. Estimates of current and future incidence and prevalence of atrial fibrillation in the U.S. adult population. *Am J Cardiol* 2013; 112(8):1142-7.
6. National Heart, Lung, and Blood Institute. What is Atrial Fibrillation? Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/af/>. [Last accessed: 1 August 2017].
7. World Thrombosis Day. Know Thrombosis. Available at: <http://www.worldthrombosisday.org/issue/thrombosis/>. [Last accessed: 1 August 2017].
8. World Stroke Organization. World Stroke Campaign. Available at: <http://www.worldstrokecampaign.org/>. [Last accessed: 1 August 2017].
9. Stroke Centre. Stroke Statistics. Available at: <http://www.strokecenter.org/patients/about-stroke/stroke-statistics/>. [Last accessed: 1 August 2017].
10. American Heart Association. Why Atrial Fibrillation (AF or AFib) Matters. Available at: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Arrhythmia/AboutArrhythmia/Why-Atrial-Fibrillation-AF-or-AFib-Matters_UCM_423776_Article.jsp. [Last accessed: 1 August 2017].



WHAT IS AF?

In atrial fibrillation (AF) the heart sends rapid, disorganised electrical signals creating an irregular heartbeat. This can cause blood to pool and lead to a blood clot which can travel to the brain and trigger a stroke¹.

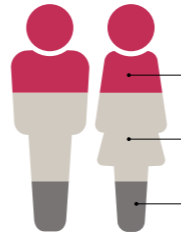


AF is associated with at least a **x 2 higher risk** of ischaemic stroke than patients without AF.



AF numbers will **increase x 2 by 2050** as the global population ages².

AF is the **most common heart rhythm disturbance**, affecting ~ 2% of the overall population and around 10% of over-75s, usually occurring in patients with other heart or lung conditions:



Approx. **8.8m** EU

8m CHINA

5-6m USA



INVESTIGATING COMORBIDITIES ASSOCIATED WITH AF²

Comorbidities are important risk factors for thrombotic events and GARFIELD-AF is the only global AF registry without exclusions due to comorbidities or treatment.

Obesity³:



Obesity **increases the risk** of AF. **71%** of GARFIELD-AF patients with a new diagnosis of AF were overweight or obese

In patients with newly diagnosed AF, obesity is not associated with a higher rate of mortality compared with patients of normal weight one year after diagnosis of AF.

Increasing BMI* was associated with **younger age at the time of the diagnosis** of AF as well as a higher rates of history of hypertension, hypercholesterolemia, type 2 diabetes, coronary artery disease, and Congestive Heart Failure (CHF).

Obese patients have a **higher risk** of developing permanent or persistent AF.



Cardiomyopathy and CHF⁴:

Both AF and CHF are increasing in prevalence



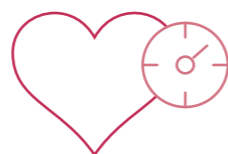
Patients with AF have a **significantly higher risk of CHF** compared with those without AF

Ischaemic cardiomyopathy is a common clinical presentation in patients with AF.

Patients with AF and CHF:

- have a **worse prognosis** than either condition alone.
- had **higher rates of all-cause mortality, stroke and major bleed** and new or worsened CHF compared to patients with no CHF.

Hypertension⁵:



Both **stroke/systemic embolism and major bleed rates increase** with the severity of uncontrolled hypertension.

In GARFIELD-AF, most patients with newly diagnosed AF have a history of hypertension.



THE BURDEN OF AF: FACTS AND FIGURES FROM GARFIELD-AF^{6,7}

AF imposes a high financial, economic and human burden to societies and this burden is likely to grow in the future.

GARFIELD-AF describes the burden of AF on healthcare resource utilised (HCRU) in
~ 40,000 patients from 35 countries:



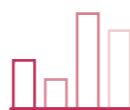
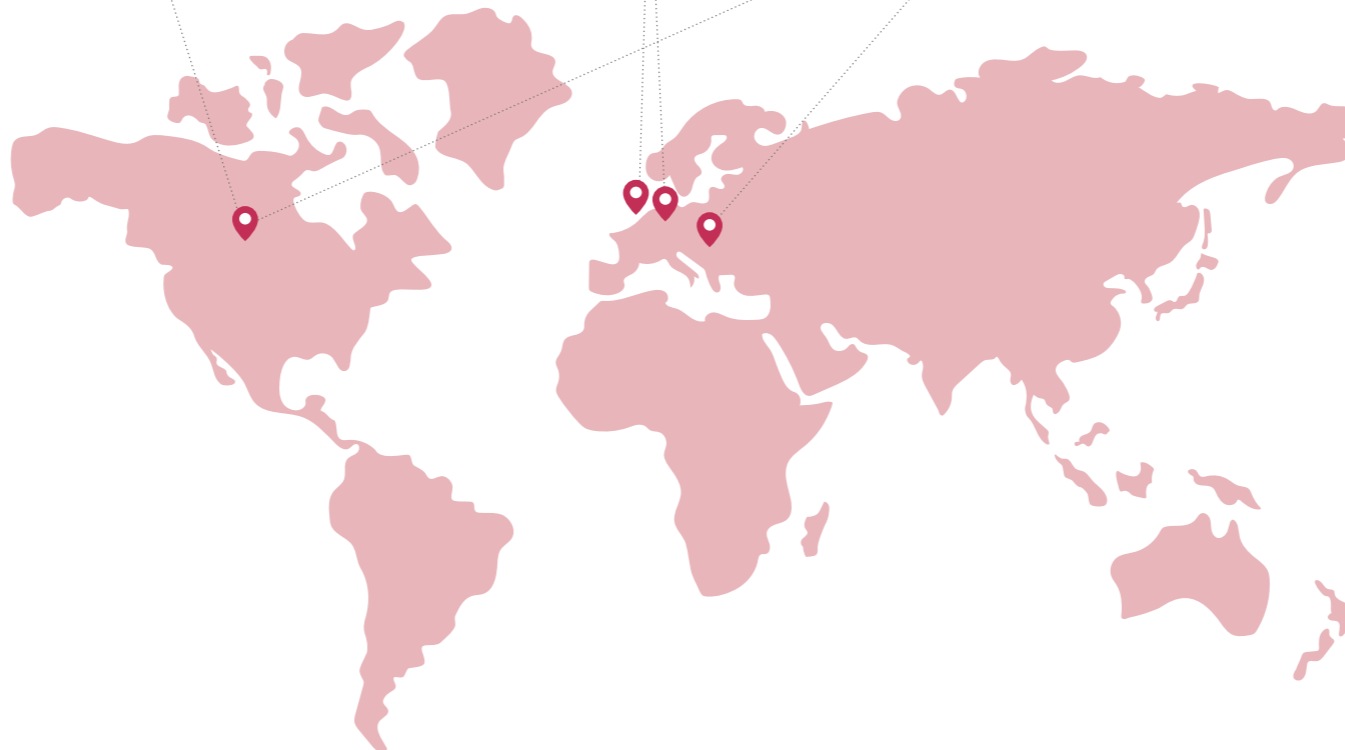
Patients from North America were more likely to experience an **emergency room contact** than the overall cohort.



There are **higher costs per patient** per year in the UK (£2,857.30) and Germany (€2,504.10) than in the other European countries.



North America and Europe showed **higher HCRU** (544 and 432 medical contacts per 100 pys*) than Asia and Latin America (344 and 360 medical contacts per 100 pys).



The amount and type of health service **utilisation** varies around the world, depending on the availability of services and different models of care.



Patients from Europe, North America, and ROW* had more **hospital admissions** than those from Asia and Latin America.

* BMI=body mass index, pys = patient years, ROW = rest of world

References

1 National Heart, Lung, and Blood Institute. What is Atrial Fibrillation? Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/af/>. Accessed August 2017. 2 About Atrial Fibrillation. GARFIELD-AF website. Available at: <http://af.garfieldregistry.org/about/about-af>. Accessed August 2017. 3 Goldhaber SZ et al. Impact of body mass index in newly diagnosed atrial fibrillation in the GARFIELD-AF registry. European Society of Cardiology 2017 Poster Presentation P87116. 4 Corbalan R et al. One-year clinical outcomes and management of patients with ischaemic vs non-ischaemic cardiomyopathy and newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF. European Society of Cardiology 2017 Poster Presentation P85662. 5 Camm JA et al. Which definition of hypertension best defines thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation? Data from the GARFIELD-AF registry. European Society of Cardiology 2017 Poster Presentation P86713. 6 Mantovani LG et al. Global healthcare resource use in 39,670 patients with AF: perspectives from GARFIELD-AF. European Society of Cardiology 2017 Poster Presentation P85944. 7 Mantovani LG et al. The burden of atrial fibrillation in the more populated European countries: perspectives from the GARFIELD-AF registry. European Society of Cardiology 2017 Poster Presentation P86619.

For more information, visit www.garfieldregistry.org | @GARFIELD_reg

The GARFIELD-VTE registry is an independent academic research initiative sponsored by the Thrombosis Research Institute (London, UK) and supported by an unrestricted research grant from Bayer AG (Berlin, Germany).

Studio IMPACT-AF: educazione di medici e pazienti aumenta l'impiego degli anticoagulanti nei pazienti con fibrillazione atriale

L'impiego di un programma educativo integrato rivolto sia ai medici sia ai pazienti con fibrillazione atriale (FA) ha portato a un aumento assoluto del 9% in un anno della percentuale di pazienti trattati con terapie anticoagulanti per la prevenzione dell'ictus rispetto a quanto ottenuto con le cure usuali. È questo il risultato, molto significativo, dello studio randomizzato **IMPACT-AF**, presentato al congresso della European Society of Cardiology (ESC), appena terminato a Barcellona, e pubblicato nel contempo su The Lancet.

Ciò corrisponde ad un aumento di oltre tre volte nell'uso dell'anticoagulazione rispetto ai valori di partenza nel gruppo che ha beneficiato dell'intervento educativo rispetto al gruppo di controllo, trattato come di

L'aumento dell'impiego degli anticoagulanti è stato accompagnato anche da una riduzione modesta, ma degna di nota, del rischio di ictus.



Prof Christopher Granger

Fibrillazione atriale, educazione medici e pazienti migliora l'utilizzo degli anticoagulanti orali

 **GUARDA IL VIDEO**

Utilizzo degli anticoagulanti ancora troppo basso

“Più di 33 milioni di persone in tutto il mondo sono affetti da fibrillazione atriale, che è una delle cause principale di ictus. Uno su cinque, infatti, è causato da questo disturbo comune del ritmo cardiaco” ha spiegato ai nostri microfoni l'autore principale dello studio, **Christopher Granger**, Duke Clinical Research Institute di Durham.

“Abbiamo farmaci molti efficaci - gli anticoagulanti orali - per prevenire l'ictus nei pazienti con FA, ma sorprendentemente questi trattamenti non sono utilizzati quanto dovrebbero: nei Paesi più sviluppati solo la metà circa dei pazienti in cui sono

Articles

A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial

Dragos Vinereanu, Renato D Lopes, M Cecilia Bahit, Denis Xavier, Jie Jiang, Hussein R Al-Khalidi, Wensheng He, Ying Xian, Andrea O Ciobanu, Deepak Y Kamath, Kathleen A Fox, Meena P Rao, Sean D Pokorney, Otavio Benwanger, Carlos Tajer, Pedro G M de Barros e Silva, Mayme L Roettig, Yong Huo, Christopher B Granger, on behalf of the IMPACT-AF investigators*

Summary Oral anticoagulation is underused in patients with atrial fibrillation. We assessed the impact of a multifaceted educational intervention, versus usual care, on oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation.

Background Oral anticoagulation is underused in patients with atrial fibrillation. We assessed the impact of a multifaceted educational intervention, versus usual care, on oral anticoagulant use in patients with atrial fibrillation.

Methods This study was a two-arm, prospective, international, cluster-randomised, controlled trial. Patients were included who had atrial fibrillation and an indication for oral anticoagulation. Clusters were randomised (1:1) to receive a quality improvement educational intervention (intervention group) or usual care (control group). Randomisation was carried out centrally, using the eClinicalOS electronic data capture system. The intervention involved education of providers and patients, with regular monitoring and feedback. The primary outcome was the change in the proportion of patients treated with oral anticoagulants from baseline assessment to evaluation at 1 year. The trial is registered at ClinicalTrials.gov, number NCT02082548.

Findings 2281 patients from five countries (Argentina, n=343; Brazil, n=360; China, n=586; India, n=493; and Romania, n=499) were enrolled from 48 clusters between June 11, 2014, and Nov 13, 2016. Follow-up was at a median of 12.0 months (IQR 11.8–12.2). Oral anticoagulant use increased in the intervention group from 68% (804 of 1184 patients) at baseline (95% CI 64–72) to 77% (732 of 1092 patients) at 1 year (difference 12%, absolute difference in the change in the proportion of patients treated with oral anticoagulants from baseline assessment to evaluation at 1 year, 9% (95% CI 7–11); odds ratio of change in the use of oral anticoagulation between groups 1.12 (95% CI 1.03–1.22); log-rank p value=0.0434).

Published Online August 28, 2017
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32165-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32165-7)

See Online Comment
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32248-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32248-1)

*Investigators listed in the appendix

University of Medicine and Pharmacy Carol Davila, University and Emergency Hospital, Bucharest, Romania

(Prof D Vinereanu PhD, A O Ciobanu MD); Duke Clinical Research Institute, Duke University Medical Center, Durham, NC, USA

(Prof R D Lopes MD, H R Al-Khalidi PhD, W He PhD, Y Xian MD, K A Fox BS, M P Rao MD, S D Pokorney MD, M L Roettig MSc, C B Granger MD); Federal University of São Paulo, University of Brazil

indicati viene trattata con questi agenti, ancora meno nei Paesi a medio o basso reddito” ha sottolineato il professore.

Inoltre, ha proseguito Granger, “perfino tra i pazienti che iniziano il trattamento, molti smettono di prendere i farmaci entro il primo anno; eppure, un maggiore utilizzo delle terapie anticoagulanti potrebbe evitare centinaia di migliaia di ictus ogni anno”.

C’è quindi bisogno di sviluppare interventi per migliorare le percentuali di pazienti in trattamento, ha detto il cardiologo.

Programma educativo integrato per medici e pazienti

Nello studio IMPACT-AF, Granger e i colleghi hanno quindi valutato se l’utilizzo di un programma educativo rivolto a medici e pazienti con FA, associato al monitoraggio dei dati e a un feedback per i clinici, poteva aumentare l’uso degli anticoagulanti orali rispetto alle cure usuali.

Lo studio ha coinvolto 2281 pazienti con FA in cui erano indicati gli anticoagulanti orali, arruolati presso 48 centri di cinque Paesi a medio reddito: Argentina, Brasile, Cina, India e Romania. In ognuno, i centri sono stati assegnati casualmente in rapporto 1:1 all’utilizzo dell’intervento educativo (gruppo di intervento) o le cure usuali (gruppo di controllo) per un anno.

L’intervento educativo è stato personalizzato sulla base delle risorse di ciascun Paese e prevedeva la spiegazione dei benefici delle terapie anticoagulanti, nonché dei rischi e dei costi ad esse associati. Ai pazienti sono stati mostrati video e forniti opuscoli, sono stati quindi monitorati durante le visite di controllo per avere un loro feedback e capire se c’era qualsiasi problema che impediva loro di continuare ad assumere il farmaco. I medici, invece, hanno ricevuto informazioni e report dai ricercatori tramite email, articoli, webinar e podcast.

L’outcome primario era la variazione rispetto al valore di partenza della percentuale di pazienti trattati con gli anticoagulanti orali dopo un anno, mentre erano outcome clinici gli ictus, i sanguinamenti e la mortalità.

Complessivamente, circa due terzi dei partecipanti erano già in trattamento con anticoagulanti orali all’inizio dello studio.

Aumento del 9% in un anno dei pazienti trattati con gli anticoagulanti

Nel gruppo che ha beneficiato del programma educativo, la percentuale di pazienti in trattamento con gli anticoagulanti orali è passata dal 68%, al basale, all’80%, dopo un anno (+11,7%), mentre nel gruppo trattato con le cure usuali l’aumento è stato significativamente inferiore: si è passati, infatti, dal 64% al 67% (+2,6%; OR 3,28; IC al 95% 1,67-6,44; P = 0,0002).



Quando i ricercatori hanno analizzato solo i pazienti che al basale non erano trattati con anticoagulanti, la percentuale di coloro che hanno iniziato a prenderli è risultata sostanzialmente maggiore nel gruppo sottoposto al programma educativo (48% contro 18%; OR 4,60, IC al 95 2,20-9,63; $P < 0,0001$). “Questa è forse la più importante singola scoperta dello studio, perché dimostra che con un intervento mirato è possibile far sì che questi pazienti vengano trattati” ha sottolineato Granger.

“Lo studio dimostra che dimostra che l’educazione e il monitoraggio sono strumenti efficaci per migliorare l’aderenza all’anticoagulante orale nei pazienti con fibrillazione atriale. Se questo intervento fosse applicato in modo ampio, cosa che riteniamo possibile, le implicazioni per la salute pubblica potrebbero essere sostanziali” ha aggiunto il professore.

Incidenza degli ictus dimezzata

Sebbene lo studio non fosse disegnato o sufficientemente ampio per misurare outcome clinici, i ricercatori hanno visto che nel gruppo sottoposto all’intervento educativo l’incidenza degli ictus si è praticamente dimezzata rispetto al gruppo trattato con le cure usuali: 2% contro 1% (HR 0,48; IC al 95% 0,23-0,99). Infatti, il number-needed-to-treat (NNT) è risultato pari a 100 pazienti da sottoporre all’intervento educativo per prevenire un ictus durante un periodo di un anno.

“La riduzione significativa degli ictus che abbiamo osservato evidenzia il potenziale impatto di un simile intervento per aumentare l’impiego degli anticoagulanti ai fini della prevenzione dell’ictus in tutto il mondo” ha dichiarato Granger.

“La riduzione degli ictus è l’obiettivo finale e questa scoperta mostra il potenziale beneficio del miglioramento della terapia anticoagulante” ha aggiunto il primo firmatario del lavoro, **Dragos Vinereanu**, professore di cardiologia presso l’Università Carol Davila di Bucarest, e coordinatore dello studio per la Romania.

L’incidenza degli ictus è l’unico outcome clinico che ha mostrato una differenza tra i due gruppi alla fine del follow-up. Non si sono, invece, registrate differenze nei tassi di mortalità, di sanguinamento maggiore e dell’insieme di ictus, embolia sistemica e sanguinamento maggiore.

Necessari ulteriori studi

Granger ha sottolineato che una limitazione del disegno dello studio, con randomizzazione a cluster, in cui, cioè, erano i singoli centri (anziché i singoli pazienti) ad essere assegnati all’intervento educativo o al trattamento di controllo, risiede nel fatto che l’uso degli anticoagulanti al basale potrebbe essere stato sovrastimato nei centri assegnati al trattamento di controllo.

“Ora sono necessari ulteriori studi per capire meglio perché una percentuale così alta di pazienti con fibrillazione atriale interrompa, o addirittura non inizi nemmeno, la terapia anticoagulante orale” ha concluso il professore.

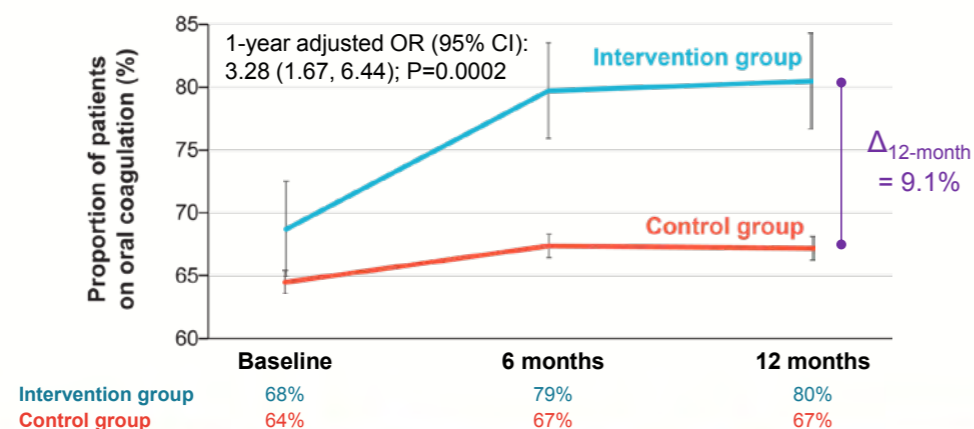
Richard Becker, dello University of Cincinnati Heart, Lung & Vascular Institute, non coinvolto nello studio, ha detto che i motivi per cui l’utilizzo degli anticoagulanti orali è così basso in tutto il mondo sono poco noti.

“Lo studio IMPACT-AF” suggerisce che, in parte, potrebbe essere legato a conoscenze insufficienti: i pazienti dovrebbero conoscere meglio la fibrillazione atriale e capire un po’ di più quali sono le terapie disponibili e il loro impatto in termini di prevenzione di uno degli eventi più temuti e devastanti, quale è l’ictus” ha detto Becker, che è anche un portavoce dell’American Heart Association.

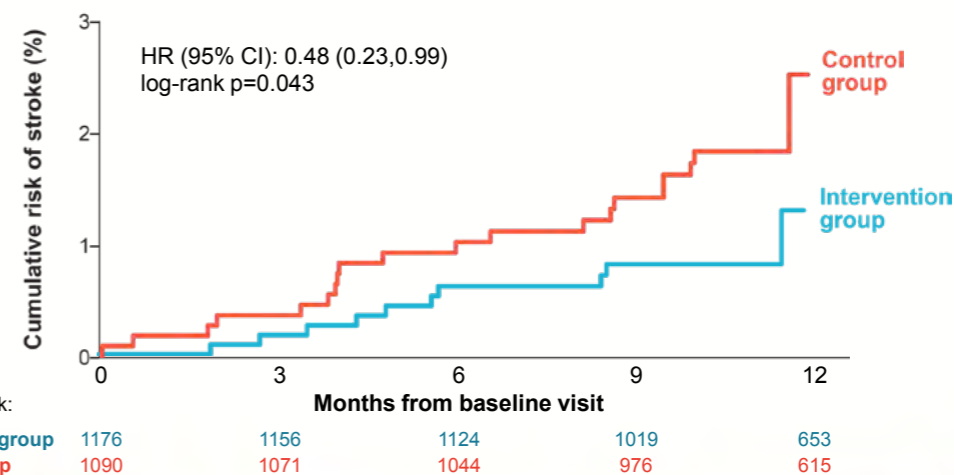
Lo studio è importante, ha aggiunto l’esperto, perché dimostra che l’utilizzo di queste tecniche educazionali rivolte ai pazienti e agli operatori sanitari è efficace.

Primary Results

(2281 patients, anticoagulation status over one year)



Stroke



Per quanto riguarda la riduzione degli ictus, Becker ha detto che questa conclusione dovrebbe dare impulso all'esecuzione di studi randomizzati a cluster su larga scala o alla semplice implementazione di studi analoghi nell'ambito di grossi sistemi sanitari".

I programmi educazionali integrati funzionano

Paulus Kirchhof, dell'Università di Birmingham, invitato a discutere lo studio, lo ha definito "straordinario" e ha aggiunto che "è un trial importante, che conferma il valore dell'assistenza integrata ai pazienti con FA".

L'esperto ha sottolineato che le linee guida sulla FA diffuse dall'ESC lo scorso anno contengono una raccomandazione in cui si dice che in tutti i pazienti con FA si dovrebbe prendere in considerazione un approccio integrato per migliorare l'aderenza alle linee guida e i risultati clinici.

Kirchhof ha anche ricordato di aver egli stesso affermato in precedenza che dare ai pazienti con FA informazioni sul trattamento e consentir loro di assumersi maggiori responsabilità per la gestione della loro condizione potrebbe migliorare l'impiego delle terapie necessarie.

"Fino ad oggi, quest'affermazione si basava in parte su dati, in parte sulla speranza" ha detto lo specialista, aggiungendo che lo studio IMPACT-AF offre ora dati concreti a supporto di questo concetto e che l'intervento messo in campo nel trial è un esempio di gestione integrata della FA e di responsabilizzazione del paziente.

Kirchhof ha anche sottolineato che probabilmente si dovrebbero essere aggiunti ulteriori componenti a un tale intervento, in particolare per i pazienti che necessitano di un trattamento specialistico, ma ha aggiunto che "nessuno di questi è valido senza una solida base".

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

D. Vinereanu, et al. A multifaceted intervention to improve treatment with oral anticoagulants in atrial fibrillation (IMPACT-AF): an international, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2017; doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32165-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32165-7).
[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32165-7/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32165-7/fulltext)

Fibrillazione atriale, i farmaci più recenti guidano l'aumento della terapia anticoagulante orale

L'aumento dell'uso dei farmaci anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOAC) ha guidato il generale aumento delle prescrizioni di farmaci anticoagulanti orali nei pazienti con fibrillazione atriale, secondo un'analisi di più di 11mila pazienti presentata al congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC).

La fibrillazione atriale è l'aritmia più comune e aumenta significativamente il rischio di stroke e la mortalità. Gli anticoagulanti orali sono trattamenti efficaci e sono raccomandati per i pazienti con fibrillazione atriale e fattori di rischio addizionali per eventi tromboembolici.

L'**EORP-AF** (EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation) Long-Term Registry ha valutato l'uso dei farmaci anticoagulanti orali in pazienti con fibrillazione atriale nel mondo reale, in Europa. Il registro, organizzato da ESC, segue il registro pilota EORP-AF che aveva arruolato 3mila pazienti e che aveva contribuito fortemente ad aumentare le conoscenze in questo ambito.

Il nuovo registro ha analizzato i fattori che influenzano l'uso di farmaci antagonisti della vitamina K e i nuovi NOAC. Il registro ha incluso 11.096 pazienti con fibrillazione atriale provenienti da 27 paesi europei, arruolati tra ottobre 2013 e settembre 2016.

I dati raccolti hanno mostrato che l'85% dei pazienti con fibrillazione atriale utilizzano un farmaco anticoagulante orale. Di questi soggetti, il 59% è in terapia con un antagonista della vitamina K e il 41% è trattato con un NOAC.

Secondo il Prof. **Giuseppe Boriani**, coordinatore del registro e ordinario di Cardiologia presso L'università di Modena e Reggio Emilia: "L'uso generale di farmaci anticoagulanti orali nella fibrillazione atriale è aumentato di circa il 5% dalla survey precedente. È una buona notizia in quanto questi farmaci proteggono i pazienti dallo stroke. L'aumento dell'utilizzo di questi farmaci è dovuto soprattutto all'incremento dell'utilizzo dei NOAC".



Nei quattro anni successivi all'ultima survey, l'uso dei NOAC è aumentato dal 10 al 41% nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali. "Questo riflette probabilmente il fatto che questi farmaci sono diventati maggiormente disponibili nei vari paesi europei", ha spiegato Boriani.

I dati mostrano che i pazienti clinicamente meno complessi avevano una maggior probabilità di essere trattati con i NOAC rispetto agli antagonisti della vitamina K. Al contrario, i pazienti con malattia coronarica, i soggetti sottoposti a cardioversione o con insufficienza cardiaca avevano una probabilità minore di essere trattati con NOAC, nonostante le evidenze indichino che questi farmaci possono essere usati in modo sicuro anche in questi soggetti.

Le linee guida ESC raccomandano i NOAC rispetto agli antagonisti della vitamina K, ma ad oggi esiste una grande variabilità nell'uso di questi farmaci tra i vari paesi europei. I pazienti in terapia con anticoagulanti orali hanno una maggior probabilità di ricevere i NOAC nei Paesi del nord e ovest Europa, mentre nell'Europa dell'est e del sud vi è una maggior probabilità di ricevere un antagonista della vitamina K.

Secondo il registro, circa il 63% dei pazienti con basso rischio tromboembolico riceve farmaci anticoagulanti orali. "Secondo le linee guida ESC, questi pazienti dovrebbero ricevere una terapia con questi farmaci, indipendentemente dall'aver pianificato o meno la cardioversione" ha spiegato Boriani. "Al contrario, è stata osservata una tendenza a sottovalutare gli anticoagulanti orali in pazienti con un elevato rischio di sanguinamento e un elevato rischio di ictus".

I dati hanno mostrato che i pazienti avevano maggiori probabilità di ricevere una terapia anticoagulante orale quando presentavano caratteristiche o condizioni che aumentavano il rischio tromboembolico. Queste includevano età, ipertensione, eventi

tromboembolici precedenti e sintomi dovuti alla fibrillazione atriale. I pazienti avevano maggiori probabilità di non ricevere una terapia anticoagulante orale quando presentavano condizioni che aumentavano il rischio di emorragia, come la malattia renale cronica e gli eventi emorragici precedenti.

"Questa è la più grande e aggiornata istantanea sull'uso della terapia anticoagulante orale in pazienti con fibrillazione atriale in tutta Europa, organizzata da una società scientifica e non dall'industria", ha concluso Boriani.

Elisa Spelta

Bibliografia:

EURObservational Research Programme on Atrial Fibrillation (EORP-AF) Long-Term General Registry: Analysis of Treatment with Oral Anticoagulants in More Than 11,000 Patients



Scompenso cardiaco con fibrillazione atriale, l'ablazione transcatetere migliora gli outcomes

Secondo i risultati dello studio **CASTLE-AF**, presentati a Barcellona nel corso del recente congresso ESC (European Society of Cardiology) 2017, l'ablazione transcatetere migliora gli esiti clinici nei pazienti che presentano disfunzione ventricolare sinistra e fibrillazione atriale (AF).

In particolare, i pazienti che sono stati sottoposti ad ablazione di AF hanno avuto una mortalità più bassa e un minor numero di ospedalizzazioni per peggioramento dell'insufficienza cardiaca (HF) rispetto a quelli che hanno ricevuto un trattamento farmacologico convenzionale (le terapie comuni per AF includono farmaci che regolano o rallentano la frequenza cardiaca).

Occorre ricordare che, tra le varie forme di HF che sono diagnosticate ogni anno in milioni di persone in tutto il mondo, la disfunzione ventricolare sinistra presenta con elevata frequenza la compresenza di AF che aumenta il rischio di mortalità e morbilità già associate all'HF.

Un argomento a lungo discusso dalla comunità medica

«La comunità medica continua a discutere il trattamento ideale per l'AF nei pazienti con disfunzione ventricolare sinistra a causa della mancanza di studi clinici che supportino un solo trattamento definitivo» ha sottolineato il ricercatore principale, **Nassir F. Marrouche**, docente di Medicina Interna al Comprehensive Arrhythmia Research and Management (CARMA) Centre della University of Utah Health, a Salt Lake City (USA).

È stato pertanto condotto insieme da Marrouche e **Johannes Brachmann** del Klinikum di Coburgo (Germania) uno studio clinico per esaminare l'effetto dell'ablazione transcatetere sulla mortalità per tutte le cause e sui tassi di ricovero ospedaliero in pazienti affetti da AF con disfunzione ventricolare sinistra, facendo un confronto con il trattamento convenzionale raccomandato dall'American Heart Association (AHA) e dall'ESC.

Più precisamente, ha specificato Marrouche, «l'obiettivo del CASTLE-AF è stato quello di studiare l'efficacia dell'ablazione dell'AF nei pazienti con HF nel migliorare endpoint primari rilevanti, quali mortalità e progressione dell'HF stessa, ponendo come paragone il trattamento convenzionale standard».

I criteri di inclusione e gli endpoint primari e secondari

Dopo avere eseguito uno screening più di 3 000 pazienti, nel trial CASTLE-AF (Catheter Ablation versus Standard conventional Treatment in patients with LEft ventricular dysfunction and Atrial Fibrillation) sono stati selezionati 397 soggetti.

I criteri di inclusione, ha specificato Marrouche, sono stati: AF sintomatica parossistica o persistente, fallimento o intolleranza a uno o più farmaci antiaritmici o riluttanza ad assumerli, HF con LVEF pari o inferiore al 35%, classe NYHA (New York Heart Association) pari o superiore a II, dispositivo defibrillatore cardioversore (ICD) o ICD con funzione di resincronizzazione cardiaca (CRT-D) già impiantato per prevenzione primaria o secondaria con funzionalità "Home Monitoring" per consentire il monitoraggio continuo dell'AF.

I pazienti - reclutati da più di 30 centri clinici in tutto il mondo, tra cui Nord America, Europa e Australia - sono stati assegnati in modo randomizzato ad ablazione transcatetere con radiofrequenza (n=179; età media: 64 anni) o a trattamento farmacologico convenzionale per AF (controllo del ritmo o della frequenza; n=184; età media 64 anni).

L'endpoint primario composito era rappresentato dalla mortalità per tutte le cause e da un'ospedalizzazione non pianificata per peggioramento dell'HF.

Molti gli endpoint secondari: tra gli altri -oltre alla mortalità per tutte le cause e l'ospedalizzazione per peggioramento dell'HF - la mortalità cardiovascolare, gli incidenti cerebrovascolari, l'ospedalizzazione per tutte le cause, la qualità di vita, la tolleranza all'esercizio fisico, la LVEF, la durata cumulativa di episodi di AF, l'intervallo di tempo libero da AF.

Risultati dello studio e ricadute nella pratica clinica

Nel corso di un follow-up mediano di 37,8 mesi il tasso dell'endpoint primario è risultato significativamente inferiore nel gruppo ablazione (28,5%) rispetto al gruppo controllo (44,6%) (hazard ratio [HR]: 0,62; 95% intervallo di confidenza [CI]: 0,43-0,87, P = 0,007).

Anche gli endpoint secondari di mortalità per tutte le cause e ospedalizzazione per HF sono stati significativamente inferiori con l'ablazione rispetto al trattamento standard.

Più in dettaglio, i tassi di mortalità per tutte le cause si sono attestati al 13,4% con ablazione transcatetere contro il 25% del trattamento convenzionale (HR: 0,53; 95% CI: 0,32-0,86; P = 0,011). Quanto ai tassi di ospedalizzazione per HF, sono risultati pari al 20,7% con l'ablazione e al 35,9% con il trattamento convenzionale (HR: 0,56; 95% CI: 0,37-0,83; P = 0,004).

«Abbiamo verificato che, rispetto ai pazienti gestiti con trattamento convenzionale, quelli sottoposti ad ablazione transcatetere avevano una probabilità inferiore del 38% di incorrere nell'endpoint primario, del 47% di morire e del 44% di essere ospedalizzati per peggioramento dell'HF» ha affermato Marrouche. Inoltre, «un numero significativo di pazienti sottoposti ad ablazione erano ancora in ritmo normale alla fine dello studio».

Lo stesso Marrouche ha aggiunto che il CASTLE-AF aveva anche alcuni limiti e principalmente il fatto che tutti i pazienti avevano un ICD già impiantato: questo poteva avere influenzato la mortalità in entrambi i gruppi. «Tuttavia, questo studio clinico mette in luce l'importanza di ripristinare e mantenere regolare il ritmo cardiaco mediante ablazione» ha ribadito.

«Finora non avevamo prove che l'ablazione, i farmaci antiaritmici o qualsiasi altro trattamento fosse superiore a un altro nel salvare vite e ridurre le ospedalizzazioni» ha fatto notare Brachmann. «Questo studio ha dunque le potenzialità per cambiare il modo con il quale i medici gestiscono molti pazienti affetti sia da HF sia da AF».

«I risultati dello studio CASTLE-AF aiuteranno non solo a salvare la vita di molti pazienti affetti da HF e AF ma avranno anche un forte impatto sul costo del loro trattamento, grazie alla riduzione dei ricoveri ospedalieri» ha concluso Marrouche.

Giorgio Ottone

Bibliografia:

Marrouche NM, Brachmann J. Catheter ablation versus standard conventional treatment in patients with left ventricular dysfunction and atrial fibrillation: the CASTLE-AF trial. ESC 2017, Barcellona.

IPERTENSIONE

- ➔ Qual è il target ottimale di sistolica? Dall'ESC, nuove analisi post-hoc dello studio SPRINT scaldano il dibattito
- ➔ Studio PATHWAY-2 e ipertensione resistente, scoperto il colpevole: è la ritenzione idrosalina
- ➔ Ipertensione polmonare residua post-correzione di valvulopatia, sildenafil va evitato



Qual è il target ottimale di sistolica? Dall'ESC, nuove analisi post-hoc dello studio SPRINT scaldano il dibattito

Qual è il target ideale di pressione arteriosa sistolica da raggiungere con la terapia antipertensiva? Il dibattito su questo tema è più che mai caldo. Ad alimentarlo ha contribuito in modo sostanziale lo studio **SPRINT** (Systolic Blood Pressure Intervention Trial), che, pur essendo stato pubblicato ormai 18 mesi fa, al congresso della European Society of Cardiology (ESC) da poco chiuso a Barcellona, ha fatto ancora molto parlare di sé, grazie a diverse analisi post-hoc che hanno offerto nuovi e interessanti spunti di discussione.

La prima, presentata anche in conferenza stampa da **Tzung-Dau Wang**, del National Taiwan University Hospital, suggerisce che il target ideale è variabile a seconda della pressione di base e del rischio cardiovascolare complessivo.

In particolare, quest'analisi indica che per alcuni pazienti con valori di sistolica pari o superiori a 160 mmHg, "alleggerire" il controllo pressorio potrebbe essere utile. Il motivo? In questo sottogruppo un trattamento molto aggressivo sembra comportare troppi rischi.

Target unico non va bene per tutti

"Il messaggio chiave della nostra analisi è che un target unico di pressione arteriosa potrebbe non essere adatto per tutti e che per alcuni pazienti con sistolica basale di 160 mmHg o più, i danni di un trattamento aggressivo potrebbero superare i benefici" ha detto Wang in conferenza stampa.

"Anche se questi risultati hanno bisogno di ulteriori verifiche, vale la pena pensare che un target universale di 120 mmHg potrebbe non essere l'ideale per tutti" ha consigliato il cardiologo.

Al momento della sua pubblicazione, lo studio SPRINT ha scatenato un'accesa discussione sui valori pressori da indicare nelle linee guida in quanto ha mostrato una riduzione significativa del rischio di eventi cardiovascolari maggior fatali e non fatali, nonché di decesso per qualsiasi causa, tra i pazienti trattati in modo aggressivo.

Lo studio ha coinvolto 9361 pazienti che avevano valori basali di pressione sistolica non inferiori a 130 mmHg, assegnati in modo casuale per metà a un trattamento intensivo, mirato a raggiungere una sistolica inferiore a 120 mmHg e per l'altra metà a un trattamento standard, il cui target era una sistolica inferiore a 140 mmHg, il valore attualmente indicato dalle linee guida.

Nonostante il risultato evidente di un miglioramento degli outcome complessivi del trattamento con un trattamento intensivo, ha spiegato Wang, dallo studio sono emersi anche segnali che indicavano come una riduzione molto aggressiva della pressione arteriosa potesse essere associata anche a rischi non indifferenti, in aggiunta ai benefici. Ora, l'analisi post-hoc presentata dal suo gruppo a Barcellona offre ulteriori indicazioni su questo aspetto.



Se la sistolica supera i 160, trattamento aggressivo comporta rischi eccessivi

Tra i partecipanti di SPRINT, ha riferito l'autore, ce n'erano 480 che avevano valori di sistolica di 160 mmHg o anche più alti. Il punteggio mediano del Framingham risk score a 10 anni era $\leq 31,3\%$.

Dopo aver aggiustato i dati in base a età e sesso dei pazienti, i ricercatori hanno visto che, in questo sottogruppo, coloro che erano stati assegnati al trattamento aggressivo avevano un rischio di decesso per qualsiasi causa quasi triplicato rispetto a quelli trattati in modo meno intenso (4,9% contro 1,7%; HR 3,12; IC al 95% 1,00-9,69; $p = 0,012$), anche se la differenza tra i due gruppi ha raggiunto a malapena la significatività statistica.

Al contrario, non si è osservato un aumento dei rischi associati al trattamento intensivo tra i partecipanti che avevano bassi valori di sistolica al basale.

“Questi nuovi risultati possono contribuire con nuovi dati ad alimentare dibattito che si è scatenato sulla scia dei risultati iniziali di SPRINT e fanno luce su un sottogruppo della popolazione studiata che potrebbe rappresentare in modo più accurato i pazienti incontrati nella pratica clinica di tutti i giorni” ha commentato Wang.

“Sembra che ci sia un'interazione complessa tra la pressione arteriosa di ciascun individuo, il suo rischio cardiovascolare intrinseco e il grado di riduzione della pressione sanguigna ideale per lui, per cui bisogna tenere presente tutti e tre questi elementi nella gestione dei pazienti ipertesi” ha concluso il cardiologo.

Controllo pressorio intensivo ben tollerato e conveniente

Altre due analisi presentate a Barcellona e pubblicate il 24 agosto sul New England Journal of Medicine, tuttavia, forniscono nuovi dati a supporto della validità di una riduzione aggressiva

della pressione sistolica al di sotto di 120 mmHg per ridurre il rischio di malattie cardiache nei pazienti ipertesi e ad alto rischio.

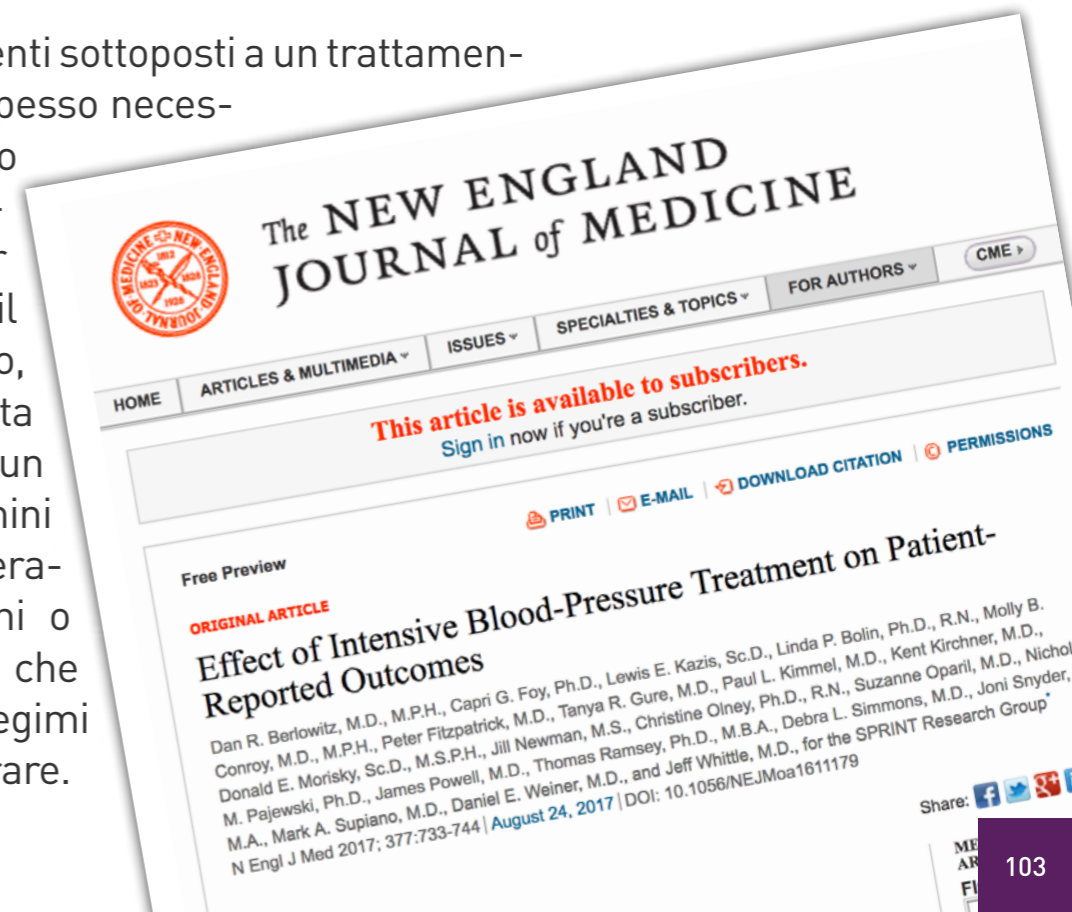
I due studi, nel loro insieme, mostrano che un controllo pressorio intensivo è ben tollerato dai pazienti ed è conveniente in termini di qualità di vita e di costi finanziari per il sistema sanitario.

“Un controllo intensivo della pressione arteriosa migliora gli outcome di salute nei pazienti ad alto rischio, ma finora non era chiaro se quest'approccio fosse anche conveniente e ben tollerato dai pazienti rispetto al controllo standard” ha affermato **Adam Bress**, della University of Utah di Salt Lake City, primo firmatario dello studio di cost-effectiveness. Bress spiega che il trattamento non sarebbe sostenibile nella pratica clinica se, ad esempio, i pazienti si sentissero male o avesse un prezzo esorbitante.

“Nell'insieme, i nostri risultati forniscono una forte prova che nei pazienti ad alto rischio vale la pena prendere in considerazione un controllo aggressivo della pressione arteriosa” ha aggiunto il professore.

In media, i pazienti sottoposti a un trattamento aggressivo spesso neces-

sitano di tre o quattro anti- ipertensivi per raggiungere il target pressorio, ma ciò comporta spesso pagare un prezzo in termini di effetti collaterali quali vertigini o affaticamento, che rendono tali regimi difficili da tollerare.



“Nel trattamento di una condizione cronica come l’ipertensione, è importante non solo prevenire la morbilità e i decessi causati da infarti e ictus, ma anche garantire che le persone in trattamento continuino a sentirsi bene” ha sottolineato **Dan Berlowitz**, della Boston University, primo autore dell’analisi sulla qualità di vita.

Analisi della qualità di vita

In questo studio, Berlowitz e i colleghi hanno analizzato diversi outcome riferiti dai pazienti somministrando loro questionari standard di valutazione della qualità di vita, della salute fisica e mentale e della soddisfazione per il trattamento ricevuto durante la sperimentazione.

I partecipanti sottoposti al trattamento aggressivo hanno riferito di sentirsi come quelli che facevano il trattamento standard e si sono detti ugualmente soddisfatti della loro cura; inoltre, hanno mostrato la stessa probabilità di mantenere l’aderenza al regime loro assegnato, un altro segnale del fatto che il trattamento era ben tollerato.

Da notare che questo risultato è stato ottenuto anche in un sottogruppo ritenuto particolarmente vulnerabile agli effetti collaterali della terapia aggressiva, cioè gli anziani al di sopra dei 75 anni, un gruppo di 2560 pazienti, che al basale, oltretutto, avevano funzioni fisiche e cognitive ridotte rispetto alla media della popolazione studiata.

Ora sono in corso ulteriori studi per determinare gli impatti a lungo termine del trattamento.

In ogni caso, ha sottolineato Berlowitz, i risultati delle due analisi non significano necessariamente che tutti i pazienti ipertesi dovrebbero mirare a un target pressorio inferiore a 120 mmHg.

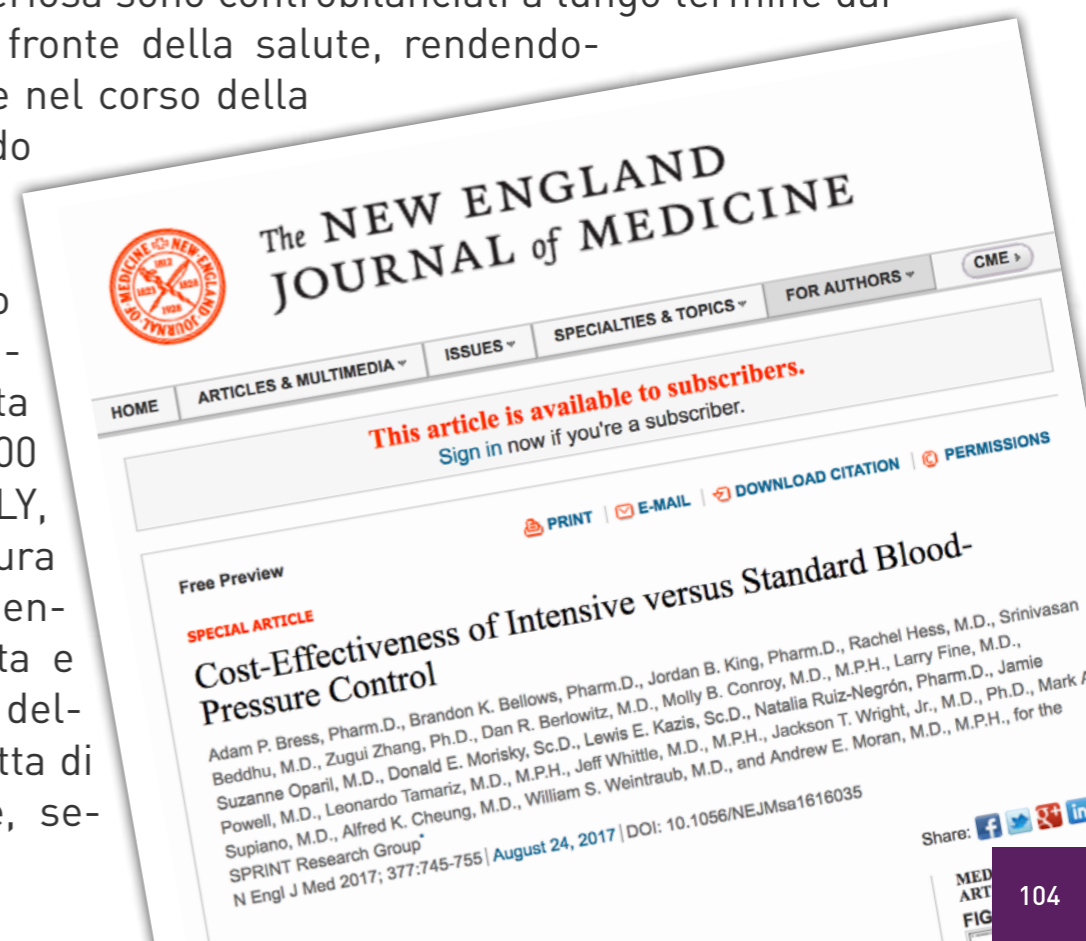
“Per consentire ai pazienti di trarre un beneficio del controllo intensivo della pressione arteriosa e mantenere nel contempo una buona qualità di vita legata alla salute, i medici e i pazienti devono collaborare per aggiustare la terapia, se necessario, tenendo d’occhio i sintomi” ha precisato il professore.

Trattamento aggressivo rimane cost-effective

Un timore che aleggia sul controllo aggressivo della pressione arteriosa riguarda il fatto che i costi di questo trattamento potrebbero gravare eccessivamente sui sistemi sanitari, ovunque alle prese con problemi di sostenibilità economica. Raggiungere target pressori più bassi, infatti, significa più visite di controllo, più farmaci da prendere e più test di laboratorio, tutte spese che si accumulano nel tempo. In più, se il paziente deve andare in ospedale a causa di effetti collaterali gravi della terapia, i costi lievitano ulteriormente.

L’analisi di costo-efficacia coordinata da Bress arriva alla conclusione che i costi sanitari associati al controllo intensivo della pressione arteriosa sono controbilanciati a lungo termine dai guadagni sul fronte della salute, rendendolo conveniente nel corso della

vita. Secondo i calcoli dei ricercatori, un controllo pressorio aggressivo costa meno di 50.000 dollari per QALY, che è una misura del miglioramento della durata e della qualità della vita. “Si tratta di una cifra che, se-



condo molti esperti la nostra società è disposta a pagare” ha detto Bress, riferendosi alla realtà statunitense.

Per arrivare a queste conclusioni, il ricercatore e i colleghi hanno costruito un modello di trattamento intensivo o standard in 10.000 ipotetici pazienti che potevano essere inclusi nello studio SPRINT, misurando i benefici e i costi della terapia intensiva a fronte alle incertezze che si incontrano nella pratica clinica reale, incorporando oltre 250 variabili, tra cui ampia gamma di casi sanitari ed effetti collaterali.

“Non è possibile eseguire sperimentazioni cliniche che durino decenni per ogni tipo di paziente” ha spiegato un altro autore dell’analisi, **Brandon Bellows**, professore di farmacoterapia alla University of Utah. “La modellizzazione ci offre un modo per analizzare cosa succederebbe in diversi scenari ed estrapolare dati a breve termine per stimare una gamma di outcome attesi a lungo termine”.

Secondo le simulazioni, i costi extra richiesti dal trattamento aggressivo rispetto a quello standard compensano entro 10-20 anni dall’inizio della terapia quelli supplementari associati agli eventi avversi cardiaci ai trattamenti conseguenti necessari evitati.

“Un controllo pressorio intensivo previene la cardiopatia, ma richiede uno sforzo supplementare da parte di medici e pazienti. Il nostro studio ha mostrato che continuare il trattamento a lungo termine vale questo sforzo” ha concluso l’autore senior dell’analisi, **Andrew Moran**, della Columbia University di New York.

Inserire questi risultati nelle linee guida, sì o no?

La discussione sui risultati dello studio SPRINT resta comunque accesa, anche perché sono in procinto di essere pubblicate nuove linee guida sul trattamento dell’ipertensione di diverse società scientifiche, tra cui anche l’ESC e la European Society of Hypertension.



GUARDA IL VIDEO

La domanda sulla bocca di tutti è: le nuove raccomandazioni degli esperti terranno conto dei risultati dello studio SPRINT (che peraltro presenta alcuni limiti metodologici), abbassando il target di sistolica a 120 mmHg, oppure no?

“L’orientamento generale è quello di considerare certamente ciò che di buono emerge dallo studio SPRINT, ma anche, in contemporanea, i risultati delle ultime metanalisi network di tutti i trial clinici sull’ipertensione, in cui sono state poste a confronto diverse strategie di trattamento” anticipa ai nostri microfoni **Claudio Borghi**, Ordinario di Medicina Interna all’Università degli Studi di Bologna.

“Da tutti questi studi emerge in modo piuttosto chiaro che il valore indicato dalle linee guida attualmente in vigore come target da non superare – i 140 mmHg di sistolica – probabilmente è troppo alto, ma, allo stesso tempo, che il limite di 120 mmHg proposto dallo studio SPRINT in realtà è troppo basso” spiegato il professore.

“Verosimilmente” conclude Borghi “da questa discussione usciranno linee guida che suggeriranno come target da non oltrepassare per un controllo pressorio ottimale un valore intermedio, cioè 130 mmHg di sistolica, che è ampiamente supportato dalle evidenze attualmente disponibili”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

T-D Wang, et al. *Increased all-cause mortality with intensive blood-pressure control in patients with a baseline systolic blood pressure of ≥ 160 mmHg and a Lower Framingham risk score: a cautionary note from SPRINT.* ESC 2017; abstract 3828.

A.P. Bress, et al. *Cost-Effectiveness of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control.* *N Engl J Med* 2017; 377:745-755; doi: 10.1056/NEJMsa1616035.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMsa1616035>

D.R. Berlowitz, et al. *Effect of Intensive Blood-Pressure Treatment on Patient-Reported Outcomes.* *N Engl J Med* 2017; 377:733-744; doi: 10.1056/NEJMoa1611179.

<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1611179>



Studio PATHWAY-2 e ipertensione resistente, scoperto il colpevole: è la ritenzione idrosalina

La ritenzione idrosalina è la principale colpevole dell'ipertensione resistente ai farmaci (RHTN) e i diuretici più vecchi si sono rivelati il trattamento più efficace per questo problema. È quanto emerge dai nuovi risultati dello studio PATHWAY-2 e in particolare di un suo sottostudio, il **PATHWAY-2 Mechanisms** presentati di recente al congresso della European Society of Cardiology (ESC), a Barcellona.

La ricerca, ha dichiarato **Bryan Williams**, dell'Università di Londra, in conferenza stampa, "determinerà un cambiamento della pratica clinica in tutto il mondo e aiuterà a migliorare i valori pressori e gli outcome dei nostri pazienti con ipertensione resistente".

"Questa è una storia meravigliosa di utilizzo di metodi sofisticati moderni per risolvere un vecchio problema: perché alcuni pazienti hanno un'ipertensione apparentemente intrattabile", ha aggiunto lo sperimentatore principale degli studi PATHWAY, **Morris Brown**, della Queen Mary University di Londra. "La scoperta del sovraccarico di sali come causa sottostante dell'ipertensione resistente ci ha permesso di colpire l'ormone responsabile di quest'effetto e di trattare o guarire la maggior parte dei pazienti".

Quasi un paziente iperteso su 10 ha un'ipertensione resistente, il che significa che non riesce a raggiungere il controllo pressorio nonostante il trattamento con un diuretico e almeno altri due antipertensivi.

I risultati iniziali dello studio PATHWAY-2, presentati al Congresso ESC del 2015, hanno mostrato che lo spironolattone (un diuretico in uso da più di 50 anni ma raramente utilizzato per

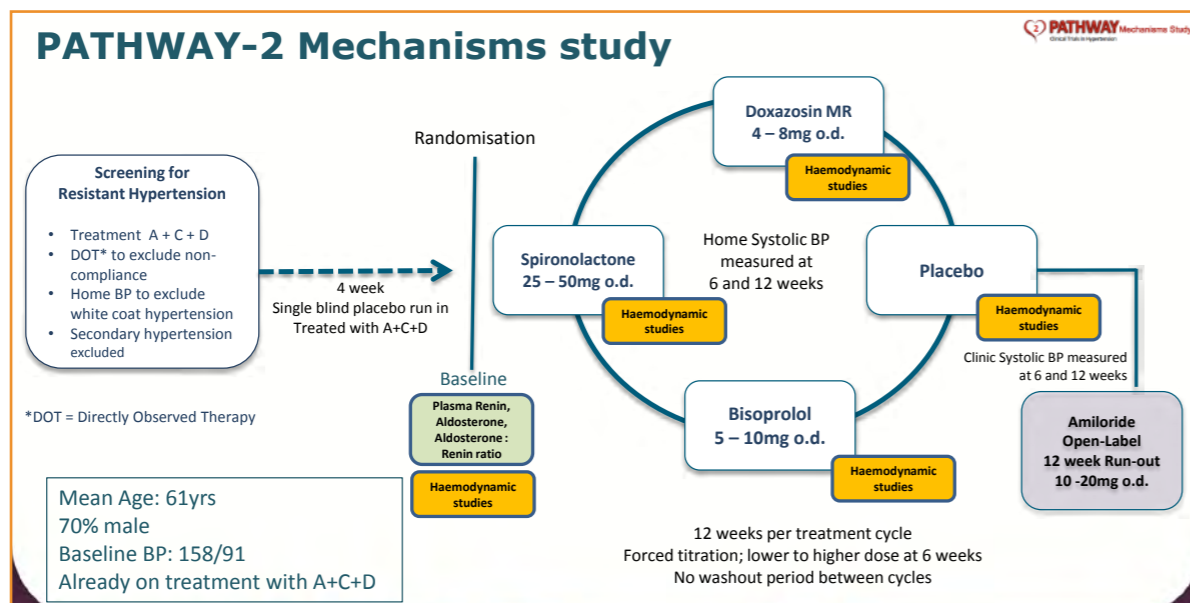
trattare l'ipertensione) si è rivelato significativamente più efficace di altri farmaci nel ridurre la pressione arteriosa in questa popolazione difficile da trattare.

Ora, nuove analisi dello stesso studio hanno identificato il motivo per cui lo spironolattone funziona meglio e mostrato che un altro vecchio diuretico - amiloride - funziona ugualmente bene, fornendo così un'alternativa per quei pazienti in cui lo spironolattone non è tollerato.

"Ora abbiamo due nuovi trattamenti basati su vecchi farmaci. Il nostro studio fornisce forti evidenze che ognuno di questi due diuretici ben consolidati permette di ottenere un eccellente controllo della pressione arteriosa nella maggior parte di questi pazienti e che questo tipo di riduzione pressoria riduce notevolmente il rischio di malattie cardiache, ictus e morte prematura".

PATHWAY-2 è uno studio di fase IV in cui sono stati confrontati quattro interventi aggiuntivi alla terapia antipertensiva standard in 314 pazienti con RHTN. All'inizio, tutti i partecipanti erano già in trattamento con le dosi meglio tollerate di tre antipertensivi, fra cui un ACE-inibitore, un bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB), un calcioantagonista (CCB) e un diuretico. Questo trattamento standard è spesso definito come "strategia di trattamento A + C + D".

I partecipanti hanno continuato la terapia di base A + C + D e sono stati poi sottoposti a quattro cicli di 12 settimane di ciascuno a rotazione dei trattamenti sperimentali, come terapia aggiuntiva agli antipertensivi usuali. I trattamenti aggiuntivi comprendeva-



zione di aldosterone, l'ormone mineraloattivo che promuove la ritenzione del sodio, dei cloruri e dell'acqua.

“Nel nostro studio, dimostriamo che l'RHTN è una condizione caratterizzata da ritenzione di sodio (eccesso di acqua e di sali) e che il trattamento più efficace in questo caso è un diuretico, lo spironolattone, che porta a eliminare i liquidi in eccesso antagonizzando gli effetti dell'aldosterone” scrivono Williams e i colleghi nelle loro conclusioni.

Inoltre, aggiungono i ricercatori, “dimostriamo per la prima volta che quest'effetto dello spironolattone è replicato da un diuretico differente, amiloride 10-20 mg/die, anch'esso in grado di inibire l'aldosterone, ampliando così la gamma delle opzioni terapeutiche disponibili.

“Sia lo spironolattone sia l'amiloride antagonizzano gli effetti dell'aldosterone, e probabilmente è questo il motivo per cui sono particolarmente efficaci nei pazienti con RHTN” ha aggiunto Williams.

“È degno di nota il fatto che, in un momento in cui tanti progressi in medicina dipendono da innovazioni estremamente costose, siamo riusciti a rivisitare l'uso di farmaci sviluppati oltre mezzo secolo fa e a dimostrare che per questa popolazione di pazienti difficile da trattare essi funzionano davvero bene” ha concluso il professore.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

B. Williams, et al. Mechanisms for the benefit of spironolactone in resistant hypertension in the PATHWAY-2 study” will be presented during. ESC 2017; abstract 3832.

no bisoprololo, doxazosina (due antipertensivi di uso comune) lo spironolattone, un vecchio diuretico raramente utilizzato per il trattamento della pressione alta, o un placebo.

Tre sottostudi incorporati nello studio PATHWAY-2, e dei quali sono stati riportati per la prima volta i risultati al congresso ESC di quest'anno, hanno cercato di individuare i meccanismi alla base dell'efficacia superiore dello spironolattone contro l'ipertensione resistente e di capire se anche l'amiloride potesse avere benefici simili.

Utilizzando sofisticate misure non invasive della gittata cardiaca, della resistenza vascolare e del volume totale dei liquidi corporei, gli studi hanno confermato che amiloride ha un'efficacia simile a quella dello spironolattone nei pazienti con RHTN.

La ragione per cui entrambi i farmaci funzionano così bene nell'RHTN, ha spiegato Williams, è legata al fatto che la ritenzione dei sali in questa popolazione è dovuta alla sovrapprodu-

Ipertensione polmonare residua post-correzione di valvulopatia, sildenafil va evitato

Sildenafil non dovrebbe essere usato per trattare l'ipertensione polmonare (IP) residua nei pazienti con cardiopatia valvolare, secondo i risultati dello studio **SIOVAC** presentati a Barcellona, nel corso dell'edizione 2017 del Congresso dell'ESC (European Society of Cardiology). L'impiego off-label del farmaco portò ad outcomes clinici peggiori, tra i quali un rischio raddoppiato di ospedalizzazione rispetto al placebo.

«La malattia valvolare è considerata la prossima epidemia cardiaca a causa della sua forte associazione con l'età e il rapido invecchiamento della popolazione in tutto il mondo» ha premesso il ricercatore principale **Javier Bermejo**, cardiologo presso l'Ospedale Generale Universitario Gregorio Marañón di Madrid (Spagna).

La malattia del cuore sinistro è la più comune causa di IP a livello mondiale, ha aggiunto, e la malattia valvolare cardiaca è una causa molto frequente di questo tipo di ipertensione, colpendo virtualmente tutti i pazienti con grave malattia mitralica e quasi il 65% di quelli con stenosi aortica sintomatica.

«L'unico trattamento definito è la riparazione o la sostituzione della valvola, chirurgicamente o per via percutanea» ha proseguito «ma la regressione dell'IP è frequentemente incompleta e i sintomi spesso rimangono o ricompaiono nel lungo termine. L'IP residua è il più importante fattore di rischio per morte e disabilità dopo la corretta correzione della lesione valvolare».

L'IP, ricorda il clinico, si riferisce a una maggiore pressione del sangue nell'arteria polmonare. Nei pazienti con malattia valvo-

lare di lunga data, l'elevata pressione nel lato sinistro del cuore è trasmessa 'all'indietro' ai vasi del polmone che reagiscono mediante ispessimento. Questo processo non può essere invertito dopo un trattamento valvolare e ciò porta a IP persistente.

Come è noto, sildenafil è un potente vasodilatatore con un forte effetto sul flusso sanguigno. Tipicamente impiegato per trattare la disfunzione erettile, il farmaco è anche utile nell'IP ma i trial clinici hanno evidenziato risultati contrastanti nell'IP con origine retrograda.

«Si ritiene che sildenafil sia sicuro e ben tollerato ed è frequentemente prescritto con indicazione off-label in pazienti con IP retrograda» ha peraltro osservato Bermejo.

Il trial SIOVAC: obiettivi, metodi, criteri di inclusione ed esclusione, endpoints primari e secondari

Lo studio SIOVAC (Sildenafil for Improving Outcomes after Valvular Correction), a gruppi paralleli, ha testato le potenzialità di sildenafil nel migliorare gli esiti a lungo termine dei pazienti con IP residua dopo la correzione avvenuta con successo di una lesione valvolare. Il trial è stato condotto in 18 ospedali terziari pubblici e coordinato dal Centro del network spagnolo per la ricerca cardiovascolare (CIBERCV).

Un totale di 200 pazienti sono stati randomizzati a sildenafil (40 mg tre volte al giorno; n=104; 76% donne; età media: 70 anni) o placebo (n=96; 78% donne; età media: 73 anni) per sei mesi.



I pazienti e gli investigatori erano ciechi al trattamento. Prima dell'arruolamento, i pazienti sono stati sottoposti a screening per le controindicazioni a sildenafil ed è stata eseguita una procedura di cateterismo per confermare la pressione elevata nell'arteria polmonare.

I criteri di inclusione erano: correzione di una valvulopatia cardiaca primaria con pieno successo e un mese di stabilità clinica. Quelli di esclusione: disfunzione protesica o valvolare, pressione sistolica inferiore a 90 mmHg, pregresso infarto miocardico o ictus, insufficienza epatica o renale significativa, controindicazioni verificate all'uso di sildenafil.

L'endpoint primario era un punteggio clinico composto di morte per tutte le cause, ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco (HF), peggioramento della tolleranza all'esercizio (misurata mediante cambiamento di classe funzionale) e peggiore sensazione all'avvio della farmacoterapia (valutata in base alla modificazione in un punteggio autoriportato). Questo endpoint prevedeva un triplo score: peggioramento, miglioramento, nessun cambiamento.

Tra gli endpoint-chiave secondari: il tempo a un evento clinico maggiore (decesso o ricovero per HF), numero di ammissioni per HF, altri fattori funzionali (BNP [fattore natriuretico cerebrale], 6MWT [6-Minute-Walk Test]) e di imaging (ecografia, RM [risonanza magnetica]).

Risultati inattesi, migliori nel gruppo placebo

Contrariamente ai risultati attesi, gli outcomes clinici sono risultati peggiori nel gruppo sildenafil rispetto al placebo. A sei mesi, 33 pazienti (33%) che assumevano sildenafil e 14 (15%) trattati con placebo avevano un punteggio clinico composto peggiore rispetto all'inizio dello studio (odds ratio [OR] per miglioramento; 0,39; 95% intervallo di confidenza [CI]: 0,22-0,67, P inferiore a 0,001).

«Rispetto ai pazienti trattati con placebo, la probabilità di esiti clinici peggiori - come definito dal punteggio clinico combinato - era più di due volte superiore nei soggetti che assumevano sildenafil» ha specificato Bermejo. «Non siamo stati in grado di identificare nessun sottogruppo di pazienti in grado potenzialmente di trarre beneficio dal trattamento con sildenafil».



In particolare, rileva il cardiologo, «i pazienti del gruppo sildenafil hanno avuto più numerosi e frequenti ricoveri ospedalieri a causa di HF. Infatti, il rischio complessivo per l'ammissione ospedaliera è risultata doppia nei pazienti che assumevano il farmaco».

Tre pazienti che assumevano sildenafil e due pazienti del gruppo placebo sono deceduti durante lo studio ($P = 0,63$). Eventi clinici maggiori - morte o riammissione a causa di HF - si sono verificati più precocemente e più frequentemente nel gruppo sildenafil (hazard ratio [HR]: 2,0; 95% CI: 1,0-4,0; $P = 0,044$).

«Siamo stati sorpresi di scoprire che gli HF erano più frequenti nei pazienti che assumevano sildenafil» ha ammesso Bermejo.

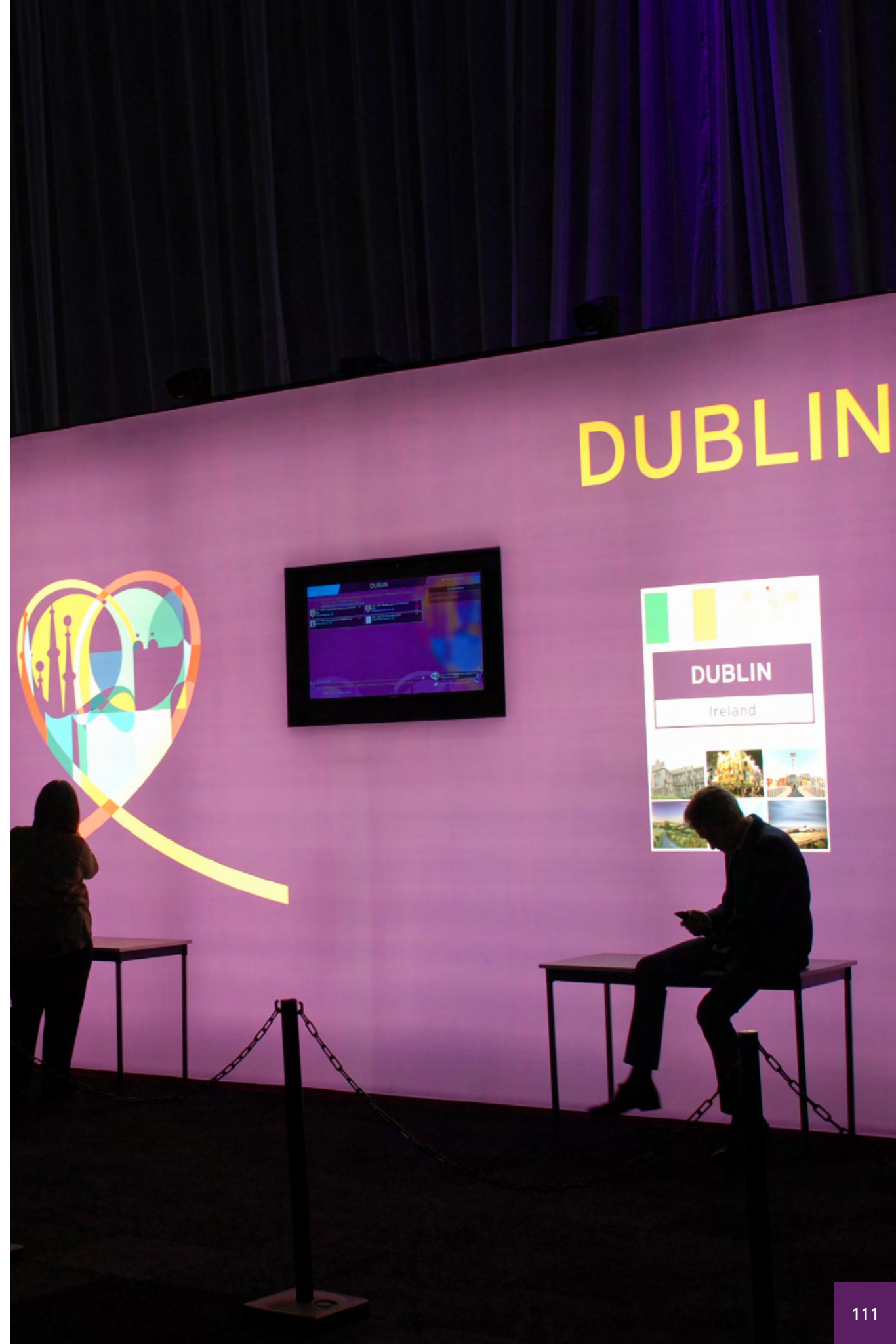
«Questo è il primo studio clinico incentrato su questa complicazione» ha proseguito. «Abbiamo trovato che, in pazienti con IP residua dopo cardiopatia valvolare corretta con successo, un trattamento di sei mesi con sildenafil porta a esiti clinici peggiori rispetto al placebo».

«L'uso a lungo termine del sildenafil per trattare l'IP residua nei pazienti con cardiopatia valvolare deve essere evitato. L'elevata incidenza di eventi durante il trial sottolinea la necessità di ulteriori ricerche per prevenire e trattare questa complicazione nei pazienti con malattia valvolare» ha concluso Bermejo.

Giorgio Ottone

Bibliografia

Bermejo J. Effect of Sildenafil on Clinical Outcomes in Patients with Corrected Valvular Heart Disease and Residual Pulmonary Hypertension. The Sildenafil for Improving Outcomes after Valvular Correction (SIOVAC) Trial. Barcelona, ESC 2017.



ALTRI STUDI

- ➔ Studio PRECISION-ABPM: ibuprofene alza la pressione nei pazienti con artrosi o artrite reumatoide, celecoxib no
- ➔ Chiusura dell'appendice atriale sinistra durante la chirurgia a cuore aperto protegge da eventi ischemici cerebrali. Studio LAACS
- ➔ Attenzione alla marijuana, aumenta di tre volte il rischio di morte da ipertensione
- ➔ Caffè, 4 tazzine al giorno diminuiscono il rischio di mortalità del 64%
- ➔ Ferrara città della prevenzione cardiovascolare
- ➔ Consumo di sale, non oltre i 5 grammi al giorno per non danneggiare il cuore
- ➔ Per la salute del cuore meno carboidrati e più grassi. Lo dice lo studio PURE pubblicato su The Lancet
- ➔ Bastano 3-4 porzioni di frutta e verdura per ridurre il rischio cardiovascolare. Lo dicono i cardiologi europei
- ➔ Dormire male danneggia anche il cuore
- ➔ Freddo e umidità aumentano il rischio di infarto
- ➔ Statine riducono il rischio di tumore della mammella e la mortalità
- ➔ TAVI, anche i novantenni possono beneficiarne



Studio PRECISION-ABPM: ibuprofene alza la pressione nei pazienti con artrosi o artrite reumatoide, celecoxib no



Prof. Frank Ruschitzka

Ibuprofene alza la pressione nei pazienti con artrosi o artrite reumatoide, celecoxib no.

GUARDA IL VIDEO

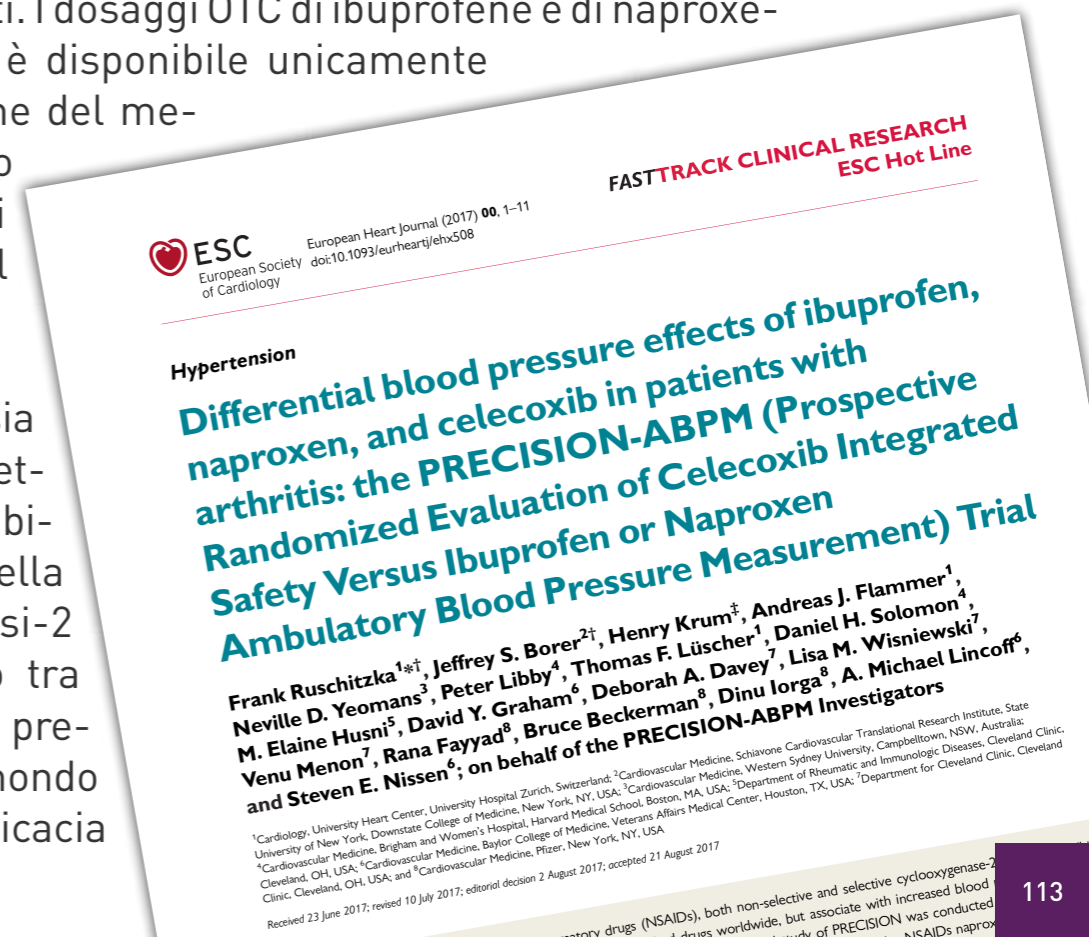
Alleviare il dolore è un obiettivo chiave del trattamento dei pazienti affetti da artrosi o artrite reumatoide e gli analgesici scelti dal medico in prima battuta a questo scopo sono spesso i farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Tuttavia, scegliere la molecola sbagliata può portare a un aumento della pressione sistolica di oltre 3 mmHg, aumentando così il rischio di ictus.

Il FANS sbagliato sembra essere l'ibuprofene. quello più appropriato l'inibitore della COX-2 celecoxib. Questo, almeno, è quanto emerge dallo studio **PRECISION-ABPM**, appena presentato a Barcellona, al congresso della European Society of Cardiology (ESC), da **Frank Ruschitzka**, dello University Heart Center di Zurigo, e pubblicato in contemporanea anche sullo European Heart Journal.

In questo studio, infatti, il trattamento con ibuprofene è risultato associato a un aumento della pressione arteriosa e dello sviluppo di ipertensione *ex novo* rispetto al celecoxib in un gruppo di pazienti con osteoartrosi o artrite reumatoide e una malattia cardiovascolare nota o rischio aumentato di malattie cardiovascolari.

È bene precisare fin da subito che i dosaggi studiati per questi due farmaci e anche per un terzo, il naproxene, sono quelli prescritti dal medico per l'artrosi e per l'artrite reumatoide e non quelli che si trovano nelle confezioni OTC, dove si usano come analgesici anche per patologie comuni e di frequente riscontro e che sono più ridotti. I dosaggi OTC di ibuprofene e di naproxene (celecoxib è disponibile unicamente su prescrizione del medico) non sono stati studiati in questo trial clinico.

I FANS, sia quelli non selettivi sia gli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2), sono tra i farmaci più prescritti al mondo per la loro efficacia



analgesica e antinfiammatoria, ma sono associati a un aumento della pressione sanguigna e ad eventi avversi cardiovascolari. I foglietti illustrativi di questi agenti, infatti, contengono varie avvertenze circa i potenziali aumenti della pressione sanguigna, ma in realtà non ci sono molti dati sugli effetti dei singoli farmaci.

Un quarto della popolazione mondiale sopra i 35 anni soffre di artrosi e, di questo, circa la metà è ad altro rischio cardiovascolare; inoltre, è noto che anche variazioni relativamente piccole della pressione arteriosa possono avere un grosso impatto sulla morbilità e la mortalità cardiovascolari.

È stato calcolato che il mantenimento o il raggiungimento del controllo pressorio nei pazienti affetti da artrite o artrosi e con ipertensione concomitante (trattati o non trattati) potrebbero evitare più di 70 000 decessi dovuti a un ictus e oltre 60 000 decessi dovuti alla malattia coronarica ogni anno. Da qui l'importanza dell'analisi degli effetti dei diversi FANS sulla pressione arteriosa.

Lo studio PRECISION – ABPM

PRECISION-ABPM è un sottostudio previsto dal protocollo dello studio PRECISION, il trial sulla sicurezza cardiovascolare di celecoxib presentato nel 2016 al congresso dell'American Heart Association. Il sottostudio, durato 4 mesi, è stato concepito per confrontare gli effetti sulla pressione sanguigna dell'inibitore selettivo della COX-2 celecoxib con quelli dei FANS non selettivi NSAID naprossene e ibuprofene in pazienti con artrosi o artrite e coronaropatia conclamata o ad alto rischio cardiovascolare.

Lo studio, randomizzato, in doppio cieco, di non inferiorità della sicurezza cardiovascolare di celecoxib, è stato condotto in 60 siti negli Stati Uniti e ha coinvolto 444 pazienti, di cui 408 (il 92%) affetti da artrosi e 36 (l'8%) da artrite reumatoide.

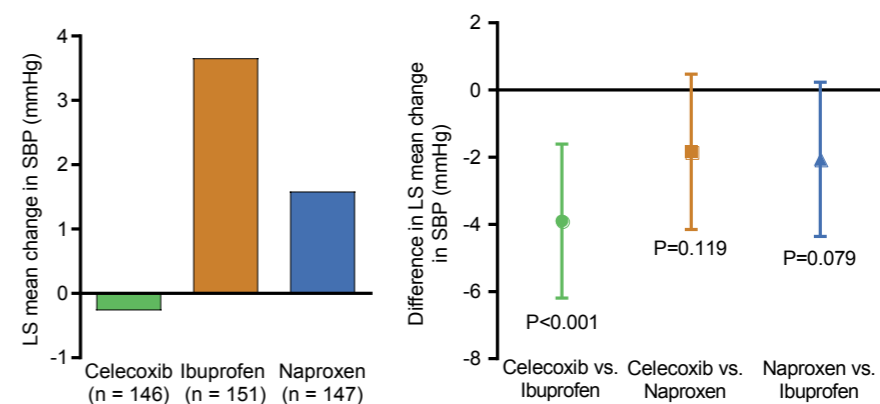
I partecipanti sono stati assegnati in rapporto 1:1:1 al trattamento con celecoxib (100-200 mg due volte al giorno), ibupro-

fene (600-800 mg tre volte al giorno) o naprossene (375-500 mg due volte al giorno) con placebo. L'endpoint primario era la variazione rispetto al basale della pressione arteriosa ambulatoriale nelle 24 ore dopo 4 mesi di trattamento.

Il trattamento con celecoxib, hanno scoperto i ricercatori, ha portato a una riduzione della pressione arteriosa ambulatoriale nelle 24 ore di -0,3 mmHg, mentre quello con ibuprofene o naprossene l'ha aumentata rispettivamente di 3,7 mmHg e 1,6 mmHg. La differenza tra celecoxib e ibuprofene, pari a 3,9 mmHg, è risultata altamente significativa (P = 0,009).

“Lo studio PRECISION-ABPM ha mostrato che i diversi FANS valutati - ibuprofene, naprossene e l'inibitore della COX-2 celecoxib - hanno effetti differenti sulla pressione arteriosa. Mentre celecoxib e naprossene hanno prodotto rispettivamente una leggera diminuzione o un aumento relativamente piccolo della pressione arteriosa, l'ibuprofene è risultato associato a un aumento significativo di questo parametro, di oltre 3 mmHg” ha detto il primo autore dello studio **Frank Ruschitzka**, co-direttore del Dipartimento di Cardiologia dello University Heart Center di Zurigo:

PRECISION-ABPM: Change in Ambulatory 24-h Systolic Blood Pressure from Baseline at 4 Months



LS, least squares. SBP, systolic blood pressure

Ruschitzka F, et al. *Eur Heart J.* 2017 in press

“In molti pazienti l’aumento è stato molto superiore, addirittura fino a 10-20 mmHg e anche oltre” ha specificato Ruschitzka ai microfoni di Pharmastar.

“Questo risultato è molto significativo, perché i FANS sono farmaci di uso molto comune e sia ibuprofene sia naprossene sono prodotti da banco” ha aggiunto il professore.

Inoltre, dei pazienti del gruppo trattato con ibuprofene che al momento dell’ingresso nello studio erano normotesi, il 23,2% è diventato iperteso, contro il 19% nel gruppo trattato con naprossene e il 10,3% nel gruppo trattato con celecoxib (OR 0,39 e P = 0,004 per il confronto fra celecoxib e ibuprofene; OR 0,49 e P = 0,03 per il confronto fra celecoxib e naprossene).

“I pazienti del gruppo trattato con ibuprofene hanno mostrato un’incidenza di ipertensione “de novo” superiore del 61% rispetto a quelli trattati con celecoxib” ha rimarcato Ruschitzka.

Questi dati rafforzano e ampliano quelli dello studio PRECISION, dimostrando la non inferiorità riguardo agli outcome cardiovascolari considerati di dosi moderate di celecoxib rispetto al naprossene o all’ibuprofene.

Inoltre, ha specificato l’autore, i pazienti in cui possono avere il maggior significato clinico sono quelli anziani, in cui sia l’artrite sia l’ipertensione hanno una prevalenza elevata.

“I risultati attuali suggeriscono che il rischio cardiovascolare elevato dei FANS potrebbe essere legato in parte agli aumenti della pressione arteriosa indotti dal farmaco. Ciò porta a rimettere in discussione la convinzione ampiamente accettata in base alla quale i FANS convenzionali, come il naprossene e l’ibuprofene, in virtù della loro maggiore attività sulla COX-1 (e conseguente riduzione dei trombociti), offrirebbero una maggiore sicurezza cardiovascolare rispetto ad altri agenti più selettivi per la COX-2, in particolare celecoxib” ha affermato il cardiologo.

“Quel che abbiamo imparato da questo studio è che ora bisogna guardare oltre rispetto alle linee guida, nel senso che non bisogna raccomandare solo FANS selettivi basandosi sull’assunto di una loro sicurezza cardiovascolare maggiore rispetto ai coxib” ha proseguito il professore.

“PRECISION-ABPM mostra chiaramente che i FANS, in particolare l’ibuprofene, potrebbero non essere così sicuri come si pensava. Pertanto i pazienti dovrebbero sempre consultarsi col proprio medico prima di prendere FANS o coxib, mentre i medici dovrebbero sempre soppesare i potenziali rischi di un peggioramento del controllo pressorio e le sue sequele cliniche rispetto ai benefici sul fronte dell’artrite quando prendono in considerazione l’uso di questi agenti, soprattutto l’ibuprofene” ha sottolineato Ruschitzka.

Qualora il clinico decidesse comunque prescrivere un FANS, il consiglio dell’esperto è di monitorare attentamente la pressione arteriosa, all’inizio del trattamento e anche quando è sotto controllo, perché potrebbe subire aumenti sostanziali e pericolosi durante la terapia, specie nei pazienti anziani.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F. Ruschitzka, et al. Differential blood pressure effects of ibuprofen, naproxen, and celecoxib in patients with arthritis: the PRECISION-ABPM (Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety Versus Ibuprofen or Naproxen Ambulatory Blood Pressure Measurement) Trial. *Eur Heart J.* 2017; doi:10.1093/eurheartj/ehx508.

Chiusura dell'appendice atriale sinistra durante la chirurgia a cuore aperto protegge da eventi ischemici cerebrali. Studio LAACS

La chiusura preventiva dell'appendice atriale sinistra (*left atrial appendage*, LAA) durante la chirurgia cardiaca ha mostrato di avere effetti protettivi a lungo termine sul cervello nello studio randomizzato monocentrico **LAACS** (Left Atrial Appendage Closure by Surgery), presentato a Barcellona in una delle sessioni dedicate ai Late Breaking Clinical Trials del congresso annuale della European Society of Cardiology (ESC). I risultati, sostengono gli autori, suggeriscono che la chiusura della LAA dovrebbe essere aggiunta regolarmente agli interventi a cuore aperto.

Durante una media di 3,7 anni, nei pazienti ad alto rischio di fibrillazione atriale (FA) e ictus sottoposti alla chiusura della LAA durante la prima operazione al cuore che hanno subito si è osservata una riduzione dell'incidenza di un endpoint combinato che prevedeva la combinazione degli attacchi ischemici transitori (TIA)/ictus e degli infarti cerebrali silenti rispetto ai pazienti in cui la LAA è stata lasciata aperta durante l'intervento: 5% contro 16,3% (P = 0,02).

“Questo è il primo studio randomizzato a dimostrare che la chiusura dell'appendice atriale sinistra durante la chirurgia a cuore aperto protegge efficacemente dall'infarto cerebrale e dall'ictus” ha detto **Helena Domínguez**, del Bispebjerg/Frederiksberg University Hospital di Copenhagen, autrice principale dello studio.

“Un ictus dopo un intervento a cuore aperto può avere conseguenze devastanti per i pazienti e le loro famiglie” ha ricordato il primo firmatario del lavoro, **Jesper Park-Hansen**, presentando i risultati. “Le aspettative di tornare al lavoro e di migliorare la qualità della vita dopo l'intervento chirurgico possono improvvisamente trasformarsi in pensionamento anticipato, ricoveri e riabilitazione prolungata” ha aggiunto l'autore.

FA comune dopo gli interventi a cuore aperto

È risaputo che la FA è un riscontro frequente dopo gli interventi di cardiocirurgia (30-67% dei casi) e aumenta il rischio di ictus successivi. La maggior parte dei pazienti con FA operati al cuore ha un rischio di ictus almeno del 4% annuo.

I pazienti con FA possono essere del tutto asintomatici e quindi inconsapevoli di avere questo problema. Se non vengono sottoposti a una profilassi con anticoagulante orale, questi soggetti sono a rischio di coaguli che possono provocare lesioni emboliche come gli ictus.

I coaguli di sangue si formano prevalentemente nella LAA, una piccola sacca situata nella parete dell'atrio sinistro. Alcuni cardiocirurghi la chiudono per proteggere i pazienti dall'ictus, specie quelli con una storia di FA, ma finora non c'erano prove sufficienti a supporto dell'efficacia e della sicurezza di questa pratica. Inoltre, nessuno studio randomizzato fino ad oggi aveva dimostrato che la chiusura della LAA durante gli interventi a cuore aperto potesse prevenire danni cerebrali ischemici.

Results

- 205 enrolled, 187 randomized, 141 operated per-protocol
- Intention to treat (n=187): 14 (open) vs 5 (closed) ischemic cerebral events (p = 0.02)
- Per-protocol (n=141): 14 (open) vs 4 (closed) ischemic cerebral events (p = 0.04)
- Secondary endpoint, (stroke/TIA only) 8 vs 3 (p = 0.07) and 8 vs 2 (p = 0.09)
- 9/14 events occurred 1 year after follow up, indicating long term effect
- No adverse events related to LAA closure

Nello studio LAACS, la Domínguez, Park-Hansen e i colleghi hanno quindi testato l'ipotesi che la chiusura della LAA durante la chirurgia a cuore aperto sia in grado di ridurre al minimo i danni ischemici a lungo termine al cervello.

I ricercatori hanno arruolato prospetticamente e randomizzato 187 pazienti che dovevano essere sottoposti a un intervento di chirurgia a cuore aperto (bypass aorto-coronarico, chirurgia valvolare o entrambi) e ne hanno assegnati 101 alla chiusura chirurgica della LAA e 86 alla mancata chiusura della LAA.

L'endpoint primario era il verificarsi di un attacco ischemico transitorio (TIA)/ictus o di un infarto cerebrale silente evidenziato dalla risonanza magnetica (MRI) o dal follow-up clinico. I pazienti sono stati sottoposti a MRI cerebrale prima dell'intervento chirurgico, poco dopo la dimissione dall'ospedale e 6 mesi o più dopo la chirurgia.

Meno eventi ischemici cerebrali chiudendo la LAA durante l'intervento

Nell'insieme del campione studiato, 19 pazienti sono andati incontro a uno degli eventi compresi nell'endpoint primario durante un follow-up medio di 3,65 anni e in questo arco di tempo la probabilità cumulativa di un evento ischemico cerebrale è stata costantemente inferiore nel gruppo in cui è stata praticata la chiusura della LAA rispetto al gruppo di controllo.

Nell'analisi intention-to-treat (ITT), i pazienti in cui si è verificato un evento ischemico cerebrale sono stati 5 (su 101) nel gruppo in cui si è eseguita la chiusura della LAA e 14 (su 86) nel gruppo di controllo (HR 0,3; IC al 95% 0,1-0,8; P = 0,02).



Nove dei 14 eventi cerebrali ischemici registrati nel gruppo di controllo si sono verificati un anno dopo l'intervento.

L'incidenza del solo TIA o ictus è risultata del 3% nel gruppo sottoposto alla chiusura della LAA (3 pazienti su 101) contro 9,3% (8 pazienti su 86) nel gruppo di controllo, ma in questo caso la differenza non ha raggiunto la significatività statistica ($P = 0,07$).

Dei 187 pazienti randomizzati, 141 sono stati trattati secondo il protocollo loro assegnato. Gli scostamenti dal protocollo sono stati decisi in primo luogo dal chirurgo, ad esempio rinunciando a procedure extra in operazioni tecnicamente complicate.

Nell'analisi per-protocol (PP), i risultati ottenuti sono stati simili a quelli della popolazione ITT. Infatti, l'incidenza dell'endpoint primario è risultata del 6,3% (4 pazienti su 64) nel gruppo sottoposto alla chiusura della LAA contro 18,2% (14 pazienti su 77) nel gruppo di controllo (HR 0,3; IC al 95% 0,1-1,0; $P = 0,0465$).

La presenza o meno di FA al basale, il punteggio CHA2DS2-VASc e l'eventuale impiego di anticoagulanti orali non hanno influito sull'effetto protettivo della chiusura della LAA osservato dai ricercatori.

Inoltre, la chiusura della LAA non è risultata associata a particolari eventi avversi, anche se entrambi i gruppi hanno mostrato tassi abbastanza elevati (ma non significativamente diversi) di FA perioperatoria: rispettivamente 60,5% e 50%. Tutti i pazienti del gruppo di controllo con eventi ischemici tranne uno hanno avuto FA ricorrente durante il follow-up.

“Più di 3 anni dopo la chirurgia a cuore aperto, i pazienti in cui si è praticata la chiusura della LAA hanno mostrato una probabilità significativamente inferiore di avere ictus o ictus silenti rispetto al gruppo di controllo” e “questo è il primo studio randomizzato sulla chiusura chirurgica della LAA a indicare un effetto protettivo a lungo termine di questa procedura” ha affermato Park-Hansen.

Sicurezza della procedura da confermare

“Sulla base dello studio LAACS, sarebbe ora opportuno aggiungere sistematicamente la chiusura chirurgica della LAA alla chirurgia a cuore aperto elettiva” ha concluso il cardiologo, aggiungendo, tuttavia, che i risultati del suo gruppo devono essere replicati in coorti più grandi in cui si possa anche confermare la sicurezza della procedura”.

Volkmar Falk, del German Heart Institute di Berlino, che ha discusso i risultati presentati da Park-Hansen, nel suo intervento ha invitato i presenti alla cautela. Gli autori dello studio LAACS, ha osservato l'esperto, hanno randomizzato 187 dei 205 pazienti arruolati e, del gruppo sottoposto alla chiusura della LAA, solo il 10% ha fatto un'ecocardiografia transesofagea per confermare la completezza della procedura.

Falk si è detto anche scettico sulla possibilità di affidarsi alla sutura endocardica per chiudere l'LAA, ricordando il dato di uno studio in cui utilizzando questa tecnica più della metà delle LAA erano rimaste aperte. “Non è il metodo migliore” ha detto lo specialista.

L'esperto ha poi suggerito che sarebbe stato utile avere informazioni su come è stata trattata la FA acuta.

“I risultati dello studio LAACS non faranno cambiare le linee guida” ha concluso Falk. “LAACS è un pezzo importante del puzzle, ma il quadro non è ancora completo”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J. Park-Hansen. Protection of the brain on occasion of planned open heart surgery by surgical closure of the left atrial appendage. A randomized study. ESC 2017; abstract 3821.

Attenzione alla marijuana, aumenta di tre volte il rischio di morte da ipertensione

L'uso della marijuana è associato a un rischio triplice di morte per ipertensione. Lo afferma una ricerca pubblicata su *European Journal of Preventive Cardiology* e i cui risultati sono stati diffusi dalla *European Society of Cardiology*.

“Negli Stati Uniti sono in preparazione misure per la legalizzazione e la decriminalizzazione della marijuana e le percentuali di uso ricreativo di questa sostanza potrebbero aumentare notevolmente”, ha dichiarato **Barbara A Yankey**, della *School of Public Health, Georgia State University* di Atlanta, Stati Uniti e autore dello studio. “Tuttavia, ci sono ancora poche ricerche sull'impatto dell'uso della marijuana sulla mortalità cardiovascolare e cerebrovascolare”.

In assenza di dati longitudinali sull'utilizzo della marijuana, i ricercatori hanno elaborato uno studio di follow-up retrospettivo condotto sui partecipanti al NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) con età di 20 anni e oltre. Nel 2005-2006, ai partecipanti al NHANES venne chiesto se avessero mai fatto uso di marijuana. Coloro che hanno risposto “sì” sono stati considerati utilizzatori di marijuana. I partecipanti hanno riferito l'età in cui hanno provato la marijuana per la prima volta e questo dato è stato sottratto dalla loro età attuale per calcolare la durata dell'uso della sostanza.

Le informazioni sull'uso della marijuana sono state unite con i dati relativi alla mortalità nel 2011 rilevata dal Centro Nazionale per la Statistica Sanitaria. I ricercatori hanno stimato le associazioni tra uso della marijuana e durata dell'uso di questa sostanza, con la morte per ipertensione, malattie cardia-

che e malattie cerebrovascolari, controllando l'uso di sigarette e le variabili demografiche, compresi il sesso, l'età e l'etnia. La morte dovuta all'ipertensione comprendeva cause multiple come ipertensione primaria e nefropatia ipertensiva.

Tra il totale di 1.213 partecipanti, il 34% non aveva mai utilizzato né marijuana né sigarette, il 21% aveva utilizzato solo la marijuana, il 20% aveva fatto uso di marijuana e sigarette, il 16% ha usato marijuana ed era stato un fumatore in passato, il 5% era costituito da ex fumatori e solo il 4% utilizzava solo sigarette. La durata media dell'uso della marijuana era di 11,5 anni.

Gli utilizzatori di marijuana presentavano un rischio maggiore di morire per ipertensione. Rispetto ai non utilizzatori, gli utilizzatori di marijuana hanno avuto un rischio superiore di 3,42 volte di morte per ipertensione e tale rischio aumentava di 1,04 volte per ogni anno di utilizzo. Non esisteva invece alcuna associazione tra l'uso di



marijuana e la morte per malattie cardiache o malattie cerebrovascolari.

La Yankey ha dichiarato: “Abbiamo riscontrato che gli utilizzatori di marijuana avevano un rischio di morte per ipertensione superiore di tre volte e il rischio aumentava con ogni anno di utilizzo della sostanza”. La Yankey ha sottolineato che esistevano limitazioni al modo in cui si è stimato l’uso della marijuana. Ad esempio, non può essere certo che i partecipanti hanno utilizzato continuamente la marijuana da quando l’hanno provata.

La Yankey ha detto: “I nostri risultati suggeriscono un possibile rischio di mortalità da ipertensione da parte della marijuana, ma ciò non sorprende perché la marijuana è nota per avere un certo numero di effetti sul sistema cardiovascolare: la marijuana stimola il sistema nervoso simpatico e porta a un aumento della frequenza cardiaca, pressione sanguigna e fabbisogno di ossigeno. I pronto soccorso hanno riportato casi di angina e attacchi di cuore dopo l’uso di marijuana”.

Gli autori hanno affermato che il rischio cardiovascolare associato all’uso della marijuana può essere maggiore del rischio cardiovascolare già stabilito per il fumo di sigaretta.

“Abbiamo riscontrato rischi cardiovascolari più elevati associati all’uso della marijuana rispetto al fumo di sigaretta”, ha dichiarato la Yankey. “Ciò indica che l’uso della marijuana può avere conseguenze ancora più pesanti sul sistema cardiovascolare di quello già stabilito per il fumo di sigarette. Tuttavia, nel nostro studio il numero di fumatori era ridotto e questo dato deve essere esaminato in uno studio più grande”.

“Inutile dire che gli effetti negativi della marijuana sulla funzione cerebrale superano di quello del fumo di sigaretta”, ha aggiunto la dottoressa.

La Yankey ha poi dichiarato che è stato cruciale capire gli effetti della marijuana sulla salute in modo che i responsabili politici e i singoli individui possano prendere decisioni informate.

“Il sostegno all’uso liberale della marijuana è dovuto in parte alle affermazioni che è vantaggioso e forse non dannoso per la salute. Con l’imminente aumento dell’uso ricreativo della marijuana è importante stabilire se i benefici per la salute superino i potenziali rischi sanitari, sociali ed economici. Se l’uso di marijuana è implicato nelle malattie cardiovascolari e nei decessi, allora tocca alla comunità sanitaria e ai responsabili politici proteggere il pubblico” ha aggiunto la ricercatrice.

Bibliografia

Yankey BA, et al. Effect of marijuana use on cardiovascular and cerebrovascular mortality: A study using the National Health and Nutrition Examination Survey linked mortality file. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2017.

<http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2047487317723212>

Caffè, 4 tazzine al giorno diminuiscono il rischio di mortalità del 64%

Caffè come toccasana, sembrerebbe proprio di sì. Uno studio spagnolo presentato all'ultimo congresso dei cardiologi europei (ESC) a Barcellona, ha evidenziato che il consumo più elevato di caffè è associato a un minore rischio di morte, due analoghe ricerche avevano già evidenziato questi effetti benefici ma mai su popolazioni mediterranee. Lo studio osservazionale su quasi 20.000 partecipanti suggerisce che il caffè può essere parte di una dieta sana in persone sane.

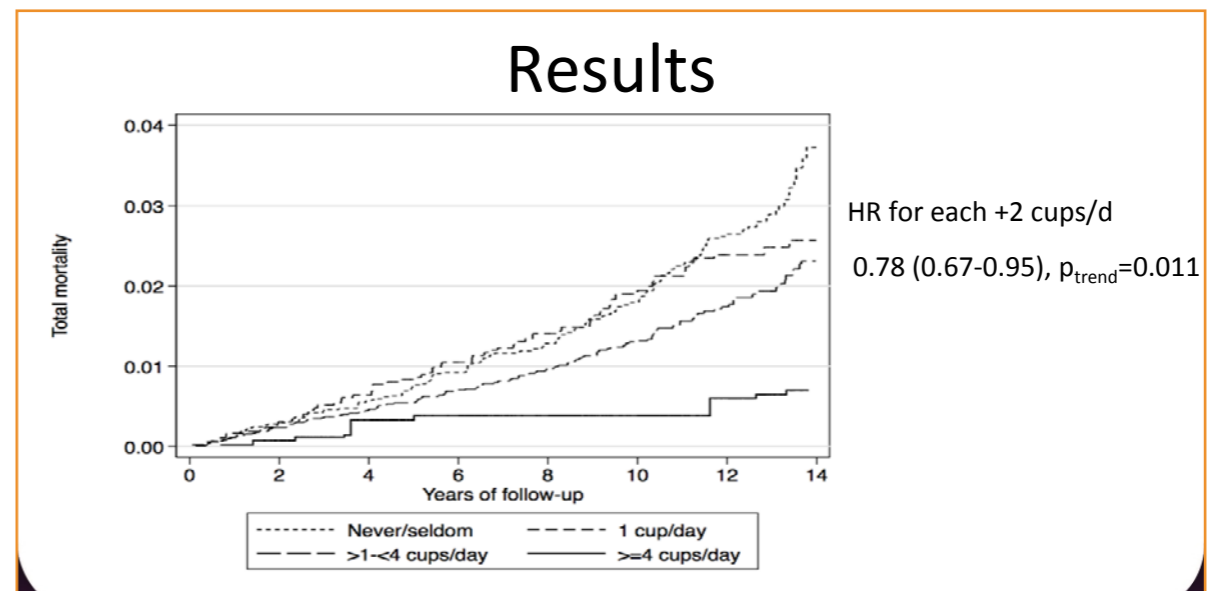
“Il caffè è una delle bevande più diffuse in tutto il mondo”, ha affermato la dr.ssa **Adela Navarro**, cardiologo dell'ospedale di Navarra, Pamplona, in Spagna. “Prima di questo studio e di altri lavori simili, il caffè era considerato non salutare perché il suo elevato consumo era associato ad elevato consumo di fumo di tabacco. Studi recenti hanno, invece, suggerito che bere caffè potrebbe essere inversamente associato a tutte le cause di decesso, ma questo non è stato mai oggetto di ricerche nell'area mediterranea”.

Ad esempio, un'indagine condotta dall'IARC (International Agency for Research on Cancer) e un'altra dell'Imperial College di Londra, hanno portato a un risultato analogo.

Lo scopo di questo studio era quello di esaminare l'associazione tra il consumo di caffè e il rischio di mortalità in una coorte mediterranea di mezza età. Lo studio è stato condotto nell'ambito del Progetto Seguimiento Universidad de Navarra (SUN), uno studio prospettico a lungo termine su più di 22.500 laureati spagnoli, avviato nel 1999.

Questa analisi ha incluso 19.896 partecipanti del progetto SUN, la cui età media all'iscrizione era di 37,7 anni. Entrando nello studio, i partecipanti hanno completato un questionario semi-quantitativo di frequenza alimentare precedentemente convalidato per raccogliere informazioni sul consumo di caffè, stile di vita e caratteristiche sociodemografiche, le misurazioni antropometriche e le precedenti condizioni sanitarie.

I pazienti sono stati seguiti per una media di dieci anni. Le informazioni sulla mortalità sono state ottenute dai partecipanti allo studio e dalle loro famiglie e attraverso il National Death Index che registra informazioni sui decessi. I modelli di regressione Cox sono stati utilizzati per stimare i rapporti di rischio (HR) e gli intervalli di confidenza al 95% (CI) per la mortalità incidente in accordo col consumo totale di caffè al basale e considerando i potenziali confondenti.



Durante un periodo di dieci anni sono deceduti 337 partecipanti.

L'aspetto più importante balzato all'attenzione dei ricercatori è che i partecipanti che avevano consumato almeno quattro tazze di caffè al giorno (50 cc per tazza) avevano un rischio di mortalità per tutte le cause del 64% inferiore a quelli che non avevano mai/quasi mai consumato caffè (HR corretto, 0,36; 95% CI, 0,19-0,70).

È stato inoltre evidenziato un'ulteriore diminuzione del rischio di mortalità per tutte le cause, pari al 22%, per chi consumava ulteriori due tazze di caffè al giorno (HR corretto, 0,78; 95% CI, 0,66-0,92).

I ricercatori hanno anche esaminato se il sesso, l'età o l'adesione alla dieta mediterranea influissero sull'associazione tra il consumo e la mortalità del caffè.

È stata anche osservata un'interazione significativa tra consumo di caffè ed età (P per interazione=0,0016). In coloro che avevano almeno 45 anni, bere almeno due tazze di caffè in più al giorno era associato a un rischio di mortalità inferiore del 30% durante il follow-up (HR corretto, 0,70, 95% CI, 0,58-0,85). L'associazione non era significativa tra i partecipanti più giovani.

La dr.ssa Navarro ha concluso: "Nel progetto SUN abbiamo trovato un'associazione inversa tra il caffè e il rischio di mortalità per tutte le cause, in particolare nelle persone con età pari o superiore ai 45 anni. Questo può essere dovuto ad una protezione maggiore nelle persone più anziane. I nostri risultati suggeriscono che bere quattro tazze di caffè ogni giorno può essere parte di una dieta sana in persone sane."

EV

Bibliografia

Navarro A. et al. Higher coffee consumption associated with lower risk of death. ESC 2017
<https://escardio.app.box.com/v/AdditionalPressReleases/file/205244128799>
<https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/higher-coffee-consumption-associated-with-lower-risk-of-death>



Ferrara città della prevenzione cardiovascolare

Il 72% dei familiari dei pazienti colpiti da malattie cardiovascolari sono a rischio di sviluppare infarto o ictus. Una percentuale nettamente superiore rispetto alla popolazione generale (55%). E le donne over 65 sono più a rischio rispetto ai coetanei: con l'avanzare dell'età infatti gli uomini presentano valori migliori, in particolare l'eccesso di circonferenza dal 91% diminuisce al 75%, mentre nelle donne questo parametro aumenta dal 73% all'85%. Sono i principali risultati a un anno dall'avvio del progetto "**Ferrara città della prevenzione**".

Sono stati coinvolti oltre 16mila cittadini, una cifra record, che testimonia il grandissimo valore dell'iniziativa, la prima in Europa di questo tipo, che ha permesso di analizzare la probabilità di sviluppare malattie cardiovascolari di queste persone compilando una specifica carta del rischio.

"Sono stati testati anche i parenti dei pazienti ricoverati nel reparto di cardiologia dell'Ospedale di Cona – spiega il prof. **Roberto Ferrari**, Direttore della Cardiologia della città estense

–. Solo il 28% presenta un rischio basso, percentuale che raggiunge invece il 37% fra la popolazione generale.

Inoltre queste persone mostrano tassi più elevati di sovrappeso e obesità. Si conferma quindi il ruolo decisivo della predisposizione genetica nello sviluppo delle malattie cardiovascolari, per questo dovremmo monitorare questi cittadini con più attenzione. Importanti anche le differenze con il progredire dell'età: gli uomini over 65 sono più virtuosi delle donne, al di là dell'ovvio incremento negli anni di fattori di rischio quali pressione arteriosa, diabete e obesità viscerale".

I dati aggiornati del progetto sono al centro del dibattito fra gli esperti riuniti al Congresso europeo di Cardiologia (ESC, European Society of Cardiology), in corso a Barcellona fino al 30 agosto. Già nel 2008 Ferrara aveva promosso un "censimento" del rischio cardiovascolare della popolazione, pur coinvolgendo un minor numero di persone. "Nel tempo i cittadini sono diventati più virtuosi per quanto riguarda la pressione arteriosa (sia per gli uomini, da 137/82 a 128/81 mmHg, che per le donne, da 130/77 a 122/78 mmHg) mentre i valori di colesterolemia sono rimasti praticamente immutati – sottolinea il prof. Ferrari –.

Complessivamente il 'Rischio Cardiovascolare Assoluto' nel tempo è migliorato, ma alcuni fattori mostrano un trend in peggioramento, in particolare il sovrappeso è aumentato dal 35% al 37% e l'obesità dal 12% al 15%. Dati che preoccupano e ci spingono a continuare il nostro progetto che in sei anni vuole raggiungere e sensibilizzare i 135mila ferraresi.

Il nostro obiettivo è migliorare la salute e la qualità della vita di tutti i cittadini non solo grazie alla medicina ma anche all'alimentazione e all'ambiente". Le malattie cardiovascolari, come



l'infarto cardiaco e l'ictus cerebrale, sono la principale causa di morte e invalidità in Italia e nel mondo occidentale. Nel 2014 (ultimo dato ISTAT) si sono verificati nel nostro Paese complessivamente 220.200 decessi per malattie del sistema circolatorio. I fattori che influiscono sul loro sviluppo sono il colesterolo alto, l'ipertensione arteriosa, il fumo, il diabete, l'obesità e la sedentarietà.

Molte le iniziative realizzate a un anno dall'avvio di "Ferrara città della prevenzione". "L'Università – continua il prof. Ferrari – rappresenta il motore del progetto. Sono state coinvolte 11 facoltà e per la prima volta al mondo è stato realizzato un Centro della Prevenzione di Ateneo situato proprio davanti a Palazzo dei Diamanti.

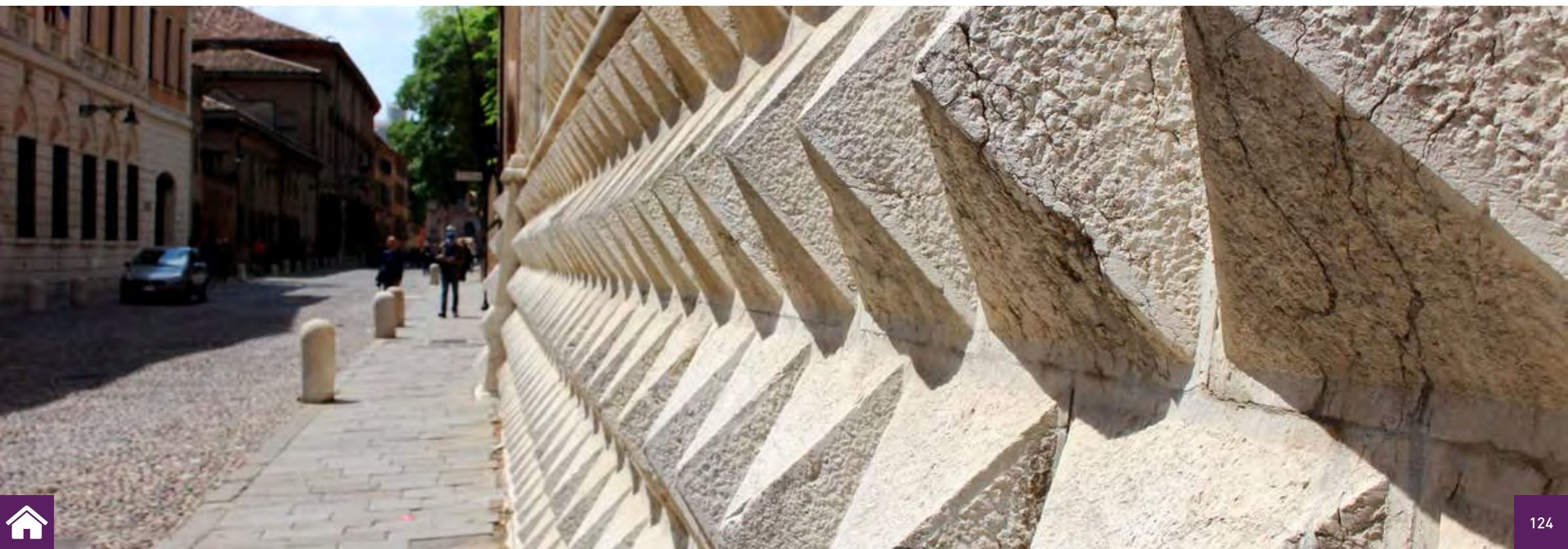
Il Centro è dotato al primo piano di una cucina che può ospitare 40 persone dove gli chef tengono corsi di cucina per ricette funzionali al benessere, il secondo piano è allestito per la compilazione della carta del rischio, il controllo del ritmo cardiaco e

il rilascio del 'Passaporto del Benessere', che include non solo i parametri cardiovascolari ma coinvolge anche la valutazione di altri dati da parte di oncologi, pneumologi, immunologi e reumatologi.

Inoltre si è varata la prima Facoltà in Italia di Medicina, Farmacia e Prevenzione. Offrono un contributo decisivo anche le Facoltà di Architettura con progetti destinati al benessere, di Ingegneria nella progettazione di case dotate di sensori per la pulizia dell'aria o di una viabilità stradale più sostenibile grazie a automobili elettriche, e di Fisica e Chimica nello sviluppo di pannelli solari innovativi ed efficienti.

Ferrara oggi è la prima città in Italia nell'uso di energie rinnovabili. Prevenzione è sinonimo di cultura ed è parte integrante di ogni attività dell'Ateneo".

Tutte le iniziative legate al progetto sono illustrate nel sito www.ferraracittadellaprevenzione.it. È disponibile anche una app



della salute (salvacuore), uno strumento pratico per tenere sotto controllo il proprio stato di benessere. “Facile da usare, è pensata per tutti – spiega il prof. Ferrari -. L’app calcola in modo automatico il rischio cardiovascolare di ciascun utente: oltre ai parametri suggeriti dalla Società europea di Cardiologia (sesso, età, pressione arteriosa, livelli di colesterolo, diabete, fumo), sono richiesti anche alcuni dati relativi alla storia familiare (inclusi livello di istruzione, frequenza cardiaca, altezza, peso e circonferenza addominale). Se il rischio è basso, l’app invita l’utente a ripetere il test dopo 12 mesi; se è medio, l’applicazione suggerisce di visitare il sito internet, di contattare il Centro di Prevenzione per un appuntamento oppure di rivolgersi al proprio medico di famiglia; se è alto, il consiglio è di fissare quanto prima una visita al Centro di Prevenzione”.

Il messaggio chiave della campagna, “lo mi voglio bene”, è stato diffuso con poster collocati in tutta la città, inclusi negozi, bar, ristoranti e farmacie che hanno aderito all’iniziativa. “Abbiamo realizzato opuscoli indirizzati agli studenti della scuola primaria, che utilizzano una grafica e un linguaggio diretti, con un cuore e un cervello che ‘parlano’ ai bambini – continua il prof. Ferrari -. Siamo andati anche nelle scuole secondarie, perché sappiamo che il 75% delle dipendenze da fumo, alcol e droghe inizia proprio in quella fascia d’età. E abbiamo realizzato materiale informativo adatto agli adolescenti. Per raggiungere tutta la popolazione abbiamo organizzato anche incontri sul territorio dedicati agli over 65. Il progetto continua quest’anno con un concorso fotografico e il coinvolgimento diretto della squadra di calcio della città, la SPAL, neopromossa in serie A”.



Consumo di sale, non oltre i 5 grammi al giorno per non danneggiare il cuore

L'elevata assunzione di sale è associata a un rischio raddoppiato di insufficienza cardiaca. È quanto mostrato da uno studio durato ben 12 anni su oltre 4600 persone e presentato a Barcellona durante il congresso europeo di cardiologia (ESC).

Come riportato sul sito del Ministero della Salute italiano: " il consumo eccessivo di sale è fra le cause dell'insorgenza di gravi patologie dell'apparato cardiovascolare, quali l'infarto del miocardio e l'ictus, correlate all'ipertensione arteriosa ed è anche un fattore predisponente per la Malattia Renale Cronica".

Nel nostro Paese, dati abbastanza recenti, indicano un consumo di sale quotidiano pari a 11 grammi per i maschi e 9 per le donne, oltre il doppio dei livelli raccomandati dall'OMS (consumo inferiore a 5 grammi al giorno che corrispondono a circa 2 grammi di sodio).

È indubbio che il consumo di sale vada ridotto e questo problema è una delle priorità sia dell'OMS che dell'Unione Europea, nell'ambito delle strategie di prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili.

La riduzione di tale consumo è un obiettivo di prevenzione inserito anche nel Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 italiano, e a tal fine tutte le Regioni sono invitate a programmare e realizzare interventi nelle scuole, nei luoghi di lavoro, oltre che nella comunità e nelle strutture sanitarie.

"L'assunzione di sale (cloruro di sodio) è una delle principali cause dell'alta pressione sanguigna e un fattore di rischio indipendente per la malattia coronarica (CHD) e l'ictus", ha affermato il prof. **Pekka Jousilahti**, professore presso l'Istituto nazionale per la salute e il benessere di Helsinki, Finlandia. "Oltre al CHD



e all'ictus, l'insufficienza cardiaca è una delle principali malattie cardiovascolari in Europa e nel mondo, ma è sconosciuto il ruolo dell'assunzione elevata di sale nel suo sviluppo”.

Per tale motivo, un gruppo di ricercatori finlandesi ha valutato il rapporto di assunzione di sale e lo sviluppo di insufficienza cardiaca in uno studio prospettico di follow up su 4630 soggetti, di età compresa tra 25 e 64 anni, che avevano partecipato allo studio North Karelia Salt e allo studio National FINRISK tra il 1979 e il 2002 in Finlandia. La stima della singola assunzione di sale è metodologicamente impegnativa e pertanto sono rare idonee coorti, basate sulla popolazione.

La raccolta dati di base comprendeva un questionario autogestito sul comportamento in termini di salute, misurazioni di peso, altezza e pressione sanguigna, un campione di sangue venoso per analisi di laboratorio e la raccolta di un campione di urina nelle 24 ore.

Gli infermieri hanno misurato il volume delle urine e hanno preso un campione da 100 ml per l'analisi di laboratorio. Un grammo di assunzione di sale è stato calcolato come pari a 17,1 mmol di escrezione di sodio.

La coorte di studio è stata seguita per 12 anni attraverso il collegamento computerizzato al registro National Health Records.

Sono stati individuati casi di insufficienza cardiaca dal Causes of Death Register, dall'Hospital Discharge Register e dai registri di rimborso dei farmaci.

I partecipanti sono stati suddivisi in cinque classi di consumo: meno di 6,8 grammi di sale al giorno; da 6,8 a 8,8 grammi; da 8,8 a 10,9 grammi; da 10,96 a 13,7 grammi e oltre i 13,7 grammi di sale al giorno collegando questa assunzione al rischio di un nuovo fenomeno di insufficienza cardiaca.

Durante il follow-up, 121 uomini e donne hanno sviluppato nuovi casi di insufficienza cardiaca.

Considerando età, sesso, anno di studio e dopo aver aggiustato il tutto per pressione sanguigna sistolica, livelli di colesterolo totale e indice di massa corporea, chi assumeva meno di 6,8 grammi al giorno aveva un rischio pari a 1; il rischio cresce a 1,13 nella seconda classe di pazienti (consumo da 6,8 a 8,8 grammi), 1,45 nella terza (da 8,8 a 10,9 grammi), 1,56 nella quarta (da 10,96 a 13,7 grammi) fino quasi a raddoppiare (1,75) in chi consumava oltre 13,7 grammi di sale al giorno.

Il prof. Jousilahti ha evidenziato: “Il cuore non ama il sale. L'elevata assunzione di sale aumenta notevolmente il rischio di insufficienza cardiaca e questo aumento correlato al sale è indipendente dalla pressione sanguigna. Le persone che consumavano più di 13,7 grammi di sale ogni giorno avevano un rischio di danno più elevato di due volte rispetto a quelli che consumavano meno di 6,8 grammi”, ha proseguito. “L'assunzione giornaliera di sale dovrebbe essere anche inferiore a 6,8 grammi come raccomandato dall'OMS”.

In conclusione, che il sale non sia un toccasana per la salute dell'apparato cardiovascolare è risaputo da anni. Oggi arriva la conferma di un nuovo collegamento, l'eccessivo consumo di sale arriva a raddoppiare il rischio di insufficienza cardiaca. È necessario mettere in atto delle misure preventive cercando di limitare i consumi entro i 5 gr raccomandati dall'OMS e sperando che anche le aziende alimentari diminuiscano l'aggiunta di sale nei prodotti pronti per il consumo nei quali spesso le quantità sono davvero eccessive.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Pekka Jousilahti et al. Salt intake and the risk of heart failure. Barcelona ESC 2017
http://spo.escardio.org/SessionDetails.aspx?eevtid=1220&sessId=21753&_ga=2.268481969.1139019375.1504172972-1569942363.1472363430#.WagU1rpuLD6

Per la salute del cuore meno carboidrati e più grassi. Lo dice lo studio PURE pubblicato su The Lancet

Le diete ad alto contenuto di carboidrati e/o basso contenuto di grassi sono associate ad un maggior rischio di mortalità. Questo è quanto mostrato da uno studio presentato al congresso europeo di cardiologia ESC e in parallelo pubblicato sulla prestigiosa rivista Lancet in cui gli autori sottolineano che il grasso totale non è associato a malattia cardiovascolare, infarto miocardico o mortalità cardiovascolare, mentre i grassi saturi hanno un'associazione inversa con l'insorgenza di ictus.

Le linee guida, incluse quelle americane, suggeriscono che negli adulti il 20-35% delle calorie giornaliere vada assunto dal consumo di grassi, limitando gli acidi grassi saturi a meno del 10%.

L'American Heart Association, inoltre, specifica che per diminuire i livelli di colesterolo LDL andrebbe ridotta l'assunzione di grassi saturi al 5-6% delle calorie totali.

Lo studio **Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE)** ha considerato oltre 135.000 individui da 18 paesi a basso, medio e alto reddito (America del Nord, Europa, America del Sud, Medio Oriente, Cina, Sud-Est Asiatico e Africa) ed ha analizzato il consumo di carboidrati, grassi totali e tipologia di grasso, considerando la compilazione di questionari convalidati sulla frequenza alimentare. Le associazioni sono state valutate considerando malattia CV e mortalità.

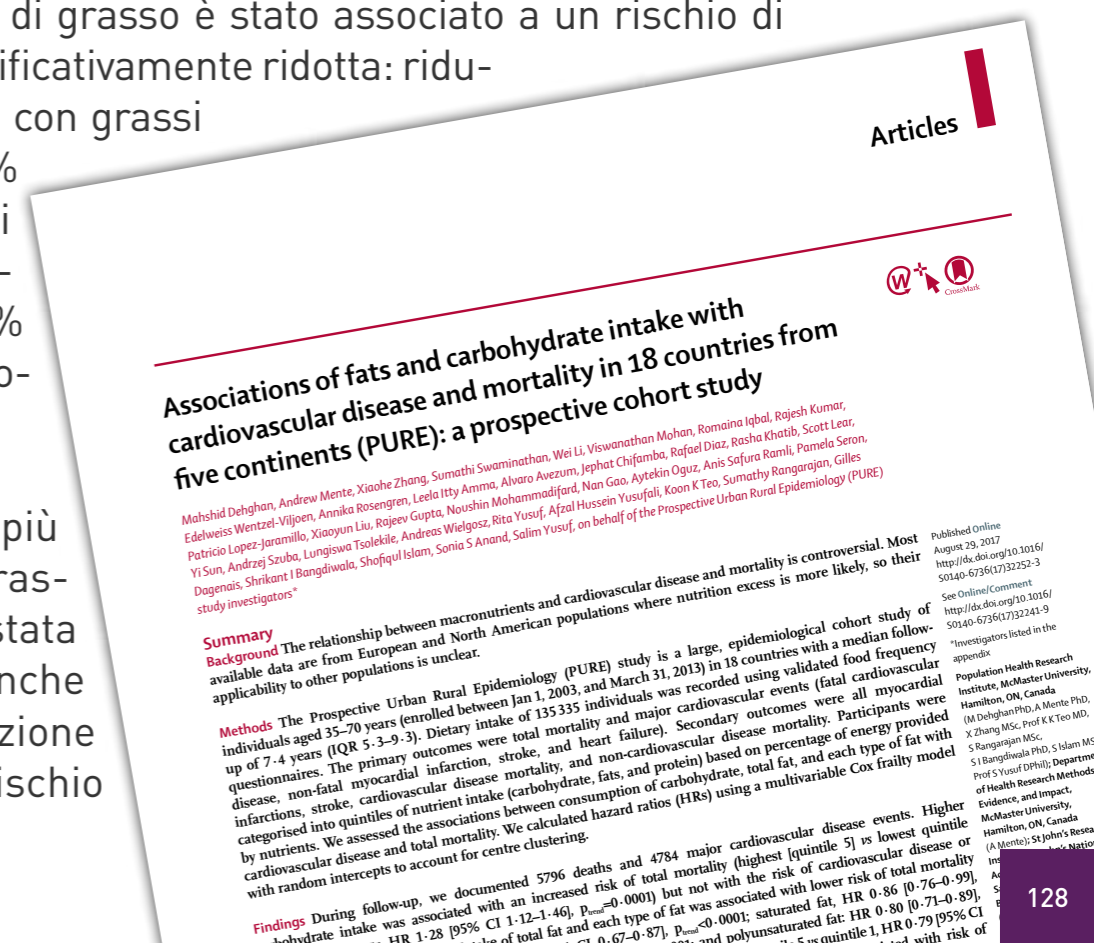
Tra i 5.796 morti e 4.784 eventi cardiovascolari (CV) importanti durante un follow-up mediano di 7,4 anni, i ricercatori hanno

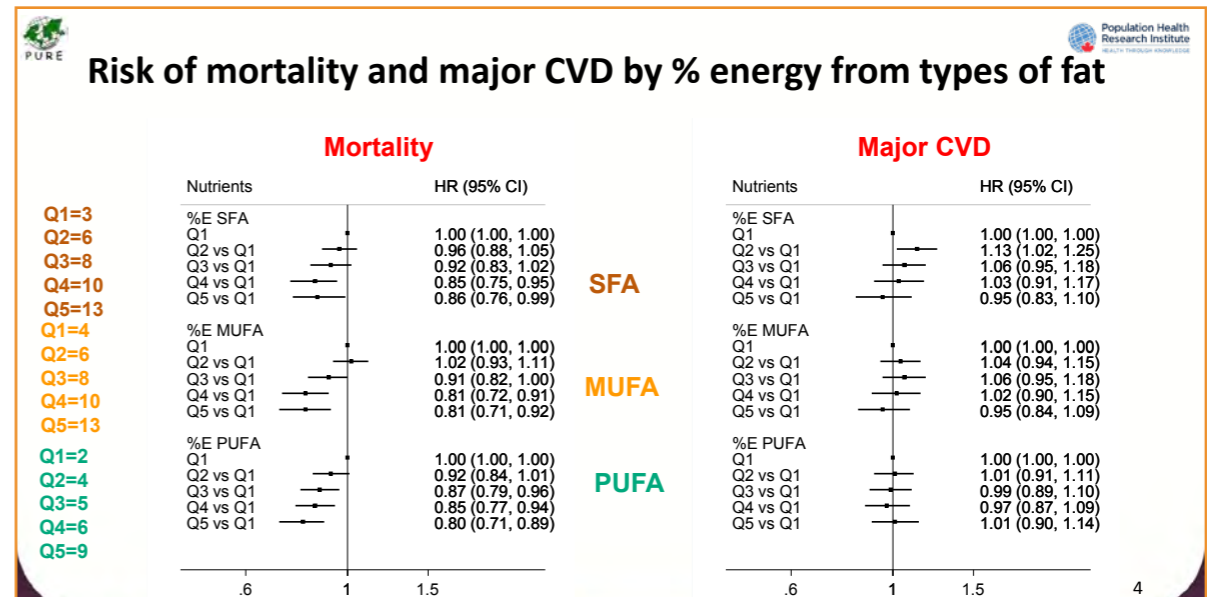
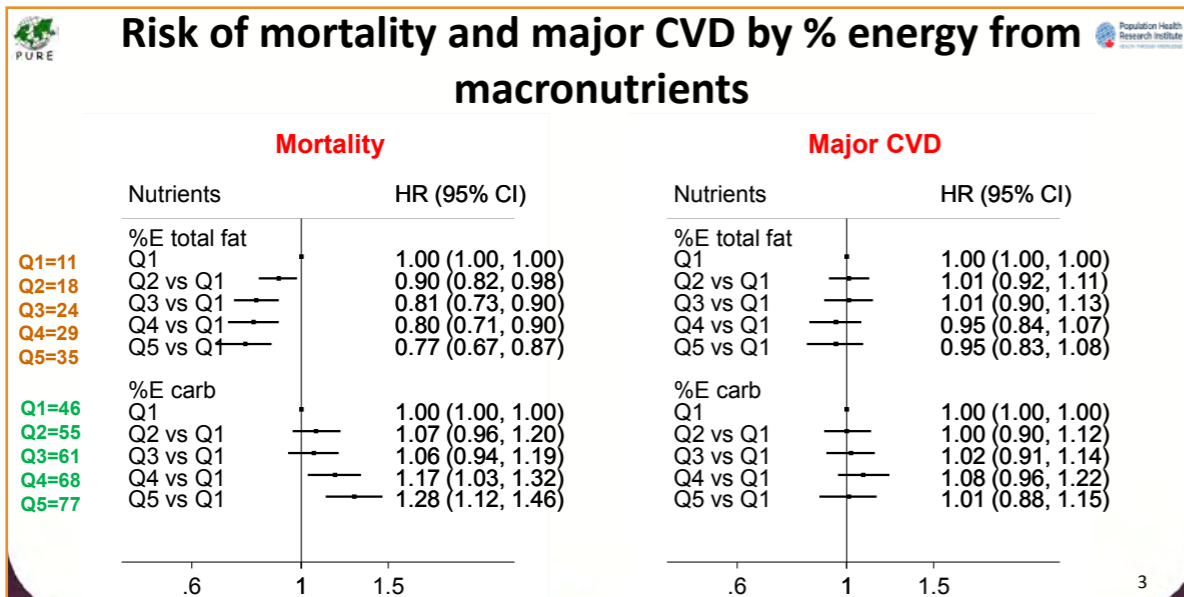
osservato che l'assunzione di carboidrati tra il quintile più alto e più basso era associata ad un significativo aumento del rischio di mortalità totale del 28% (hazard ratio [HR] 1,28, 95% CI 1,12-1,46, $P \leq 0,0001$), ma non al rischio di CVD (malattia cardiovascolare).

Al contrario, l'assunzione totale di grassi nel quartile più alto rispetto al più basso è stata associata a una riduzione significativa del 23% del rischio totale di mortalità, del 18% del rischio di ictus e del 30% del rischio di mortalità non CVD.

Ogni tipologia di grasso è stato associato a un rischio di mortalità significativamente ridotto: riduzione del 14% con grassi saturi, del 19% con grassi monoinsaturi e del 20% con grassi polinsaturi.

L'assunzione più elevata di grassi saturi è stata associata anche a una diminuzione del 21% del rischio di ictus.





“I nostri risultati non supportano l’attuale raccomandazione di limitare l’assunzione totale di grassi a meno del 30% dell’energia e l’assunzione di grassi saturi a meno del 10% dell’energia”, ha dichiarato **Mahshid Dehghan**, Dottore di Ricerca dell’Istituto di Ricerca sulla Popolazione, McMaster University, a Hamilton, Ontario, Canada.

“Limitare il consumo totale di grassi molto probabilmente non è collegato a un miglioramento della salute e una assunzione totale di grassi intorno al 35% dell’energia con riduzione concomitante dell’assunzione di carboidrati potrebbe ridurre il rischio di mortalità totale. Infatti, da quanto mostrano i nostri risultati, gli individui con elevata assunzione di carboidrati, oltre il 60% dell’energia, possono trarre vantaggio da una riduzione dell’assunzione di carboidrati e dall’aumento del consumo di grassi”.

I ricercatori hanno anche esaminato l’impatto dei grassi e dei carboidrati sui lipidi nel sangue negli stessi partecipanti allo studio PURE.

Coerentemente con altre relazioni provenienti dai Paesi occidentali, essi hanno scoperto che mentre l’LDL (il cosiddetto colesterolo cattivo) aumenta con un più alto consumo di grassi saturi,

aumenta anche il colesterolo “buono” (HDL), di conseguenza l’effetto netto è una diminuzione del rapporto colesterolo totale/HDL.

Normalmente nei laboratori di analisi come misura del rischio di cardiopatie viene utilizzato il dosaggio della lipoproteina a bassa densità di colesterolo (LDL-C), utilizzate anche come marker per seguire la terapia che abbassa il colesterolo.

In questo studio ricercatori hanno evidenziato che il colesterolo LDL non è affidabile nel prevedere gli effetti del grasso saturo sugli eventi cardiovascolari futuri. Al contrario, tra i marcatori testati ApoB/ApoA1 fornisce la migliore indicazione globale dell’effetto del grasso saturo sul rischio cardiovascolare.

“Considerare solo un singolo marcatore lipidico come LDL-C non dà l’idea dell’impatto clinico netto delle sostanze nutritive sul rischio cardiovascolare”, ha affermato il dottor Dehghan.

“Per decenni, le linee guida dietetiche si sono concentrate sulla riduzione dell’assunzione di grassi totali e di acidi grassi saturi (AGS) basata sulla presunzione che la sostituzione dell’AGS con carboidrati e grassi insaturi avrebbe abbassato l’LDL-C e, quindi, ridotto gli eventi CVD.”



Questo approccio, ha sottolineato il dr. Dehghan, deriva da studi su popolazioni occidentali dove l'eccesso nutrizionale è una realtà.

“PURE offre un'opportunità unica per studiare l'impatto della dieta sulla mortalità totale e sulla CVD in diverse culture. In molti paesi a basso e medio reddito le diete sono costituite da più del 65% di energia da carboidrati e in Africa, Asia meridionale e Cina, ad esempio, solo il 20% dell'energia proviene dai grassi. In queste regioni le raccomandazioni alimentari dovrebbero concentrarsi sulla riduzione dell'assunzione di carboidrati invece di ridurre l'assunzione di grassi. Tuttavia, in Nord America e in Europa, nonostante le indicazioni che raccomandano un basso introito di grassi, i dati PURE suggeriscono che le persone in queste regioni si stanno nutrendo con il giusto mix, assunzione di grassi di circa il 30% e grassi saturi per l'11-12%”, ha precisato Dehghan.

In conclusione, i dati dello studio PURE evidenziano che le diete con la più alta percentuale di carboidrati rappresentati, in media, il 77% delle calorie giornaliere, sono associate ad un aumento del 28% del rischio di decesso rispetto alle diete in cui i carboidrati costituiscono solo il 46% delle calorie. Al contrario, le diete con assunzione più elevata di grassi (35% delle calorie giornaliere) sono associate a un rischio di decesso inferiore del 23%. Alla luce di tutti questi risultati i ricercatori hanno suggerito l'aggiornamento delle linee guida alimentari.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Dehghan M., et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32252-3/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32252-3/fulltext)

<https://escardio.app.box.com/v/LB-Registry-ESC-Press-Conf>



Bastano 3-4 porzioni di frutta e verdura per ridurre il rischio cardiovascolare. Lo dicono i cardiologi europei



L'importanza di frutta e verdura per la salute è noto a tutti, un nuovo studio presentato all'ESC di Barcellona e pubblicato contestualmente su Lancet sfata il mito alimentare delle 5 porzioni al giorno, consigliato da tutti i dietologi. Lo studio ha evidenziato che tre-quattro porzioni di frutta e verdura riducono la mortalità totale e di malattie cardiovascolari. L'analisi ha inoltre sottolineato che oltre le quattro porzioni non si evidenziano benefici aggiuntivi e che la verdura ha maggiori effetti benefici se consumata cruda.

L'associazione tra l'assunzione di frutta, verdura e legumi con malattie cardiovascolari e decessi è stata ampiamente studiata in Europa, Stati Uniti, Giappone e Cina, ma sono disponibili pochi dati

sulle popolazioni del Medio Oriente, Sud America, Africa o Sud Asia.

Per tale motivo è stato eseguito uno studio di coorte prospettico (Prospective Urban Rural Epidemiology-PURE) su



135 335 persone di età compresa tra i 35 e i 70 anni senza malattie cardiovascolari appartenenti a 613 località di 18 Paesi in sette regioni geografiche a reddito basso, medio e alto.

Nello studio i ricercatori hanno documentato la loro dieta utilizzando questionari sulla frequenza alimentare specifici per Paese.

Sono stati utilizzati questionari standardizzati per raccogliere informazioni sui fattori demografici, sullo stato socioeconomico (istruzione, reddito e occupazione), stile di vita (fumo, attività fisica e assunzione di alcool), storia della salute, uso di farmaci e storia familiare di malattie cardiovascolari.

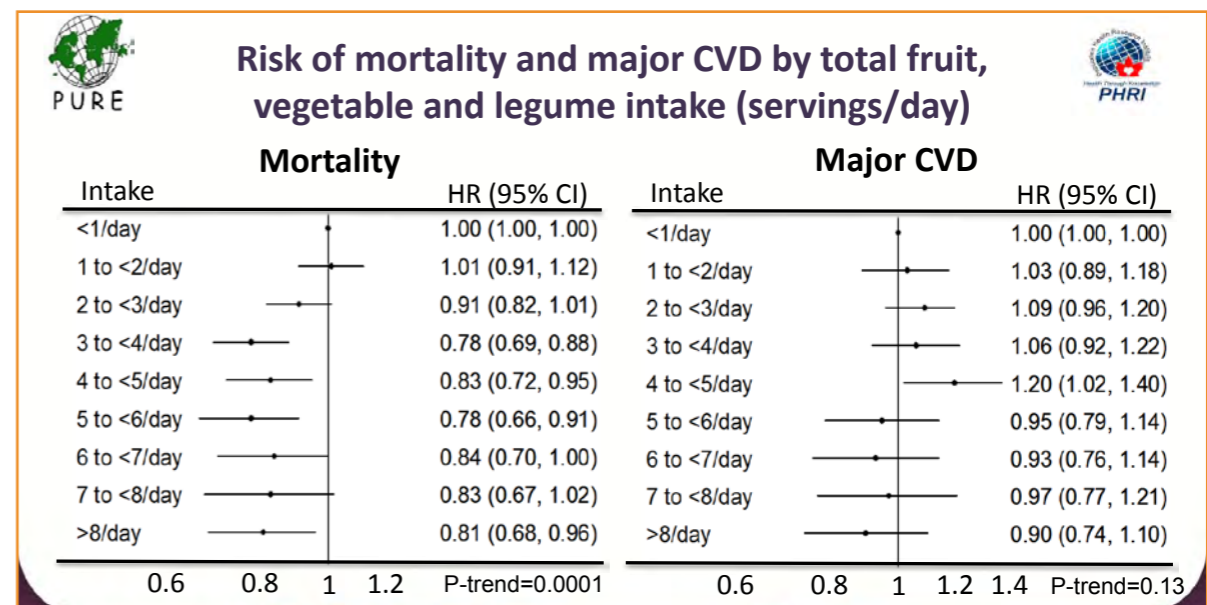
Il periodo di follow-up variava in base alla data di inizio del reclutamento in ogni sito.

I principali risultati clinici consideravano problemi cardiovascolari (morte per cause cardiovascolari e infarto miocardico non fatale, ictus), infarto miocardico fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale, mortalità cardiovascolare, mortalità non cardiovascolare e mortalità totale.

I modelli di fragilità Cox con effetti casuali sono stati utilizzati per valutare le associazioni tra consumo di frutta, verdura e legumi con rischio di eventi di malattia cardiovascolare e mortalità.

L'analisi ha evidenziato che 3-4 porzioni di vegetali sono inversamente associate a grave malattia cardiovascolare, a infarto del miocardio, mortalità cardiovascolare, mortalità non cardiovascolare e mortalità totale.

I risultati derivanti dall'analisi multivariata mostrano un HR pari a 0,90 per il rischio di malattia cardiovascolare (95% CI, 0,74-1,10, P=0,1301), infarto miocardico (HR 0,99, 0,74-1,31, P=0,2033, ictus (HR 0,92, 0,67-1,25, P=0,7092), mortalità cardiovascolare (0,73, 0,53-1,02, P=0,0568), mortalità non cardiovascolare (0,84, 0,68-1,04, P=0,0038) e mortalità totale (0,81, 0,68-0,96; P<0,0001).



L'HR per la mortalità totale era più basso considerando tre o quattro porzioni al giorno di frutta e verdura (0,78, 95% CI 0,69-0,88) rispetto al gruppo di riferimento, senza ulteriori riduzioni apparenti nell'HR con un consumo più elevato.

Quando esaminato separatamente, l'assunzione di frutta era associata a un minor rischio di mortalità cardiovascolare, non cardiovascolare e totale, mentre l'assunzione di legumi era inversamente associata al decesso non cardiovascolare e alla mortalità totale.

L'assunzione di verdure crude era inoltre fortemente associata a un minore rischio di mortalità totale, mentre l'assunzione di verdure cotte ha mostrato un vantaggio modesto rispetto alla mortalità.

“Secondo le nostre conoscenze ha commentato il dottor **Andrew Mente**, PhD della McMaster University, Hamilton, Canada- questo è il primo studio sull'associazione tra assunzione di frutta, verdura e legumi e il rischio CVD in Paesi di vari livelli economici e dalle diverse regioni”.

Lo studio sottolinea l'importanza di assumere 3-4 porzioni al giorno di frutta e verdura, corrispondenti a “Ricerche precedenti e molte linee guida alimentari in Nord America e in Europa



hanno raccomandato l'assunzione giornaliera di questi alimenti in quantità tra i 400 e gli 800 grammi al giorno, ma questo è irraggiungibile per molte persone nei paesi a basso o medio reddito", ha spiegato il dr. Mente.

Bibliografia

Miller V. et al. Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study

[http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)32253-5/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)32253-5/fulltext)

<https://escardio.app.box.com/v/LB-Registry-ESC-Press-Conf/file/216711320690>

In conclusione, come hanno precisato gli autori dello studio: "I nostri risultati indicano che benefici ottimali per la salute possono essere raggiunti con un livello di consumo più modesto, un approccio che è probabile anche molto più conveniente".

Emilia Vaccaro



Dormire male danneggia anche il cuore



Dormire male può causare danni al nostro organismo e, secondo una ricerca presentata al Congresso Europeo di Cardiologia (ESC), aumenterebbe il rischio di cardiopatia ischemica e ictus.

Lo studio osservazionale condotto su circa 13mila persone ha mostrato, in particolare, differenti pattern di disturbi del sonno tra le due condizioni e un'associazione tra cardiopatia ischemica e il sonno breve intervallato da momenti di risveglio ripetuti.

“È noto che i disturbi del sonno sono associati a malattie cardiovascolari come la cardiopatia ischemica e lo stroke, ma le tipologie di disturbi del sonno più pericolose per il cuore non erano mai state analizzate”, spiega il Dr. **Nobuo Sasaki**, primo autore dello studio. I disturbi del sonno includono, ad esempio, il sonno troppo prolungato o troppo breve, la difficoltà di addormentarsi e di rimanere addormentati per lunghi periodi”.

Lo studio ha analizzato l'associazione tra i vari disturbi del sonno e le malattie cardiovascolari in generale, ma la ricerca era anche intesa a chiarire le possibili correlazioni tra i vari disturbi del sonno e la cardiopatia ischemica e l'ictus.

La ricerca ha incluso 12.876 persone residenti a Hiroshima, in Giappone (6.762 uomini e 6.114 donne con età media pari a 68 anni) registrati per un controllo sanitario annuale. Di questi, 773 avevano una storia di cardiopatia ischemica (infarto miocardico e/o angina), 560 una storia di ictus (emorragia intracranica e/o infarto cerebrale) e 11.543 non avevano una storia di malattia cardiovascolare.

Le abitudini del sonno sono state valutate attraverso il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), un questionario di auto-segnalazione a 19 voci che valuta sette componenti del sonno, in cui un punteggio ≥ 2 definisce un disturbo.

Multiple logistic regression analysis for IHD or stroke						
	IHD			Stroke		
	OR	95% CI	P	OR	95% CI	P
Poor sleep	1,71	(1,47–1,99)	<0,0001	1,45	(1,22–1,73)	<0,0001
Subjective poor sleep quality	1,73	(1,46–2,05)	<0,0001	1,69	(1,39–2,05)	<0,0001
Long sleep latency	1,52	(1,28–1,79)	<0,0001	1,48	(1,22–1,79)	<0,0005
Short sleep duration	1,24	(1,06–1,44)	<0,01	1,01	(0,84–1,21)	0,89
Low sleep efficiency	1,36	(1,12–1,64)	<0,005	1,48	(1,19–1,84)	<0,001
Difficulty in maintaining sleep	1,99	(1,55–2,54)	<0,0001	1,37	(0,98–1,87)	0,07
Use of sleeping pills	2,15	(1,82–2,53)	<0,0001	1,66	(1,36–2,02)	<0,0001
Daytime dysfunction	1,71	(1,23–2,32)	<0,005	1,46	(0,97–2,12)	0,07

Data adjusted for age, gender, body mass index, smoking, alcohol intake, and presence of hypertension, diabetes, and dyslipidaemia.
Key: Ischaemic heart disease (IHD), odds ratio (OR), confidence interval (CI).

La somma dei sette punteggi è stata utilizzata per calcolare il punteggio PSQI globale che variava da 0 a 21. I punteggi più elevati indicavano una qualità del sonno peggiore e la condizione “dormire male” è stata definita come un punteggio PSQI globale ≥ 6 .

Dallo studio è emerso che il 52%, 48% e 37%, rispettivamente dei pazienti con cardiopatia ischemica, stroke e senza malattie cardiovascolari presentava un disturbo del sonno.

Dopo aggiustamento per fattori di confondimento, il disturbo del sonno era significativamente associato alla cardiopatia ischemica (OR, 1,71; $P < 0,0001$) e allo stroke (OR, 1,45; $P < 0,0001$). L'analisi delle componenti utilizzate per la valutazione del punteggio PSQI ha rivelato che i soggetti con una ridotta qualità del sonno (valutata soggettivamente), la lunga latenza del sonno, il basso livello di efficienza del sonno e l'uso di farmaci per il sonno erano significativamente associati alla cardiopatia ischemica e allo stroke. La difficoltà di rimanere addormentati, la breve durata del sonno e la disfunzione diurna erano associate solo alla cardiopatia ischemica.

Come spiega il Dr. Sasaki: “La percentuale di persone che soffrono di disturbi del sonno è di circa 1,5 volte superiore nei pazienti con storia di malattia cardiovascolare ischemica o ictus, rispetto alle persone senza storia di malattia cardiovascolare”.

“È interessante notare che solo i pazienti con malattia cardiaca ischemica hanno riportato difficoltà di mantenimento del sonno e una durata breve del sonno”, ha proseguito il ricercatore. “La difficoltà di mantenere il sonno riflette un aumento della frammentazione del sonno, che si riferisce a brevi momenti di risveglio e causa l'eccessiva attività del sistema nervoso simpatico e dell'asse adrenocorticale”.

“I nostri risultati supportano l'ipotesi che il deterioramento del sonno possa portare a malattie cardiovascolari. Il disturbo del sonno, nei pazienti con cardiopatia ischemica, può essere caratterizzato da brevi momenti di sonno alternato a brevi momenti di risveglio”.

Elisa Spelta

Bibliografia:

N. Sasaki et al., *Poor sleep and cardiovascular disease: different pattern of sleep disturbance in ischemic heart disease and stroke*, Abstract: P6215 ESC CONGRESS 201

Freddo e umidità aumentano il rischio di infarto

Al congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) di Barcellona sono stati presentati i risultati di uno studio condotto dai ricercatori dello Skane University Hospital di Lund, in Svezia, condotto su più di 280mila pazienti e della durata di 16 anni, da cui è emersa una correlazione tra la temperatura dell'aria e l'incidenza di infarto del miocardio.

In particolare, nello studio è stato osservato un numero significativamente più elevato di infarti del miocardio nei periodi caratterizzati da temperature atmosferiche inferiori a 0°C. La ricerca indica quindi l'esistenza di una stagionalità nell'incidenza della malattia.

La ricerca in questione è la più ampia mai realizzata sulla relazione tra l'incidenza di infarto e le condizioni meteorologiche, avendo preso in considerazione tutti i casi (n=280.873) trattati in

una unità coronarica tra l'1 gennaio 1998 e il 31 dicembre 2013. Questi sono stati analizzati in relazione alle informazioni riguardanti le specifiche caratteristiche meteorologiche presenti al momento dei singoli attacchi, raccolte attraverso le centinaia di stazioni di rilevamento dello Swedish Meteorological and Hydrological Institute (SMHI).

La temperatura atmosferica minima media è stata calcolata sia sull'intero territorio nazionale svedese che in sei aree specifiche e stratificata in tre fasce: <0°C, 1-10°C, >10°C.

Durante il periodo di studio, sono stati osservati 280.873 casi di infarto del miocardio e i dati riguardanti le condizioni meteorologiche al momento dell'attacco cardiaco erano disponibili per il 99% dei casi.



Dai risultati è emerso un numero medio giornaliero di infarti del miocardio più elevato nelle giornate caratterizzate dalle temperature più basse, rispetto a quelle più alte. Tale effetto è risultato statisticamente significativo su tutto il territorio nazionale.

In particolare, in una giornata con una temperatura inferiore allo 0°C si sono verificati in media 4 infarti in più rispetto a una con più di 10°C. Tale aumento è risultato inoltre associato a velocità del vento più alte, a durate inferiori della presenza di luce solare e a livelli di umidità più elevati. Anche prendendo in considerazione sottogruppi specifici di pazienti (anziani, ipertesi, affetti da diabete, vittime di pregressi eventi cardiaci, soggetti sottoposti a trattamenti farmacologici) la relazione è risultata comunque statisticamente significativa.

“L’effetto è stabile sia a livello nazionale che locale, ha commentato **Moman A. Mohammad**, cardiologo dello Skane University Hospital, tra gli autori della ricerca, il che suggerisce che le basse temperature possono rappresentare un fattore di innesco per l’infarto del miocardio”.

Il corpo risponde al freddo con una contrazione dei vasi sanguigni, che causa la riduzione della conduzione termica della pelle e il conseguente aumento della pressione arteriosa. Inoltre, si verificano tremore e aumento della frequenza cardiaca, che a loro volta determinano un metabolismo maggiore e un innalzamento della temperatura corporea.

“Nella maggior parte delle persone questi meccanismi sono ben tollerati, ha concluso Mohammad – ma in soggetti aterosclerotici possono innescare un evento cardiaco”.

“Bisogna tuttavia considerare che la relazione individuata potrebbe essere spiegata, almeno parzialmente, da fattori come l’influenza e le infezioni del tratto respiratorio, la cui stagionalità è evidente e che costituiscono dei fattori di rischio. Allo stesso modo, essa potrebbe in parte dipendere da cambiamenti comportamentali quali una riduzione dell’attività fisica e l’adozione di una dieta meno salutare”, ha concluso l’esperto.

Elisa Spelta

Bibliografia:

Mohammad MA, Koul S, Rylance R, et al. Air temperature as an external trigger of ST-segment elevation myocardial infarction – a SWEDEHEART nationwide observational study.

Statine riducono il rischio di tumore della mammella e la mortalità

Le donne affette da ipercolesterolemia hanno una probabilità minore di sviluppare un tumore della mammella e mostrano un minor tasso di mortalità dovuto alla malattia. Ma a cosa è dovuto tutto questo? Secondo lo studio **ACALM** presentato al congresso della Società Europea di Cardiologia, l'effetto potrebbe essere mediato dall'assunzione di statine. Infatti, dopo 14 anni di follow-up, le pazienti con livelli elevati di LDL-C al basale mostravano un'incidenza minore di questo tipo di tumore e una ridotta mortalità associata alla malattia.

I ricercatori dell'Aston Medical School di Birmingham hanno analizzato le informazioni riguardanti 1.220.024 soggetti inclusi nel database clinico Algorithm for Comorbidities, Associations, Length of stay and Mortality (ACALM), relativo a tutti i pazienti ricoverati presso gli ospedali del Regno Unito dal 1 gennaio 2000 al 31 marzo 2013.

Sono state individuate 16.043 donne di età superiore ai 40 anni e con una diagnosi di ipercolesterolemia, abbinate poi ad altrettante pazienti con livelli di colesterolo nella norma. Queste sono state seguite fino al 2013, valutando l'incidenza di tumori al seno e la mortalità dai dati provenienti dall'Office for National Statistics.

Dai risultati è emersa una probabilità ridotta del 45% di sviluppare un tumore al seno per le pazienti con livelli elevati di colesterolo nel sangue. Inoltre, tra le donne affette da carcinomi della mammella, la presenza di un'ipercolesterolemia in via di trattamento è risultata associata a una riduzione del 40% della mortalità.

“Se si verifica questa associazione deve essere per fattori inerenti la condizione, le caratteristiche dei pazienti o, più probabilmente, per i farmaci utili a ridurre i livelli di colesterolo, come le statine”, ha sottolineato **Rahul Potluri**, fondatore della ACALM Study Unit presso l'Aston Medical School di Birmingham.

I risultati dello studio confermano quelli di ricerche precedenti, incluse analisi realizzate su modelli animali, in cui interventi a base di statine avevano prodotto una riduzione del rischio di sviluppare un tumore al seno.

“Questo ci spinge a pianificare un trial clinico finalizzato ad analizzare gli effetti delle statine in pazienti affette da questa neoplasia”, ha aggiunto Paul Carter, responsabile della ricerca.

“Tuttavia le donne con tumore del seno e livelli elevati di colesterolo, ad alto rischio cardiovascolare o con pregresse patologie di questa natura dovrebbero essere trattate secondo le linee guida. Non penso che al momento sia possibile prescrivere le statine per ridurre l'incidenza del carcinoma della mammella o la mortalità associata. Ma un risultato positivo in un trial clinico potrebbe cambiare questa situazione, si tratta di un campo di studi molto eccitante e in rapida evoluzione”.

Elisa Spelta

Bibliografia:

Carter PR, et al., Patients with a diagnosis of hyperlipidaemia have a reduced risk of developing breast cancer and lower mortality rates: a large retrospective longitudinal cohort study from the UK ACALM registry.

TAVI, anche i novantenni possono beneficiarne

Uno studio osservazionale presentato al congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) dimostra che la TAVI, ovvero l'intervento di sostituzione della valvola aortica per via transcatetere, è sicura ed efficace anche nei pazienti molto anziani, di età superiore ai novant'anni.

Dalla sua approvazione, la TAVI è diventata una procedura ampiamente utilizzata, soprattutto nei pazienti molto malati o anziani con stenosi aortica sintomatica. Diversi studi hanno dimostrato un chiaro miglioramento della mortalità nei pazienti anziani, ma l'impatto della procedura sugli outcome a breve e lungo termine nei soggetti con più di novant'anni non era mai stato analizzato.

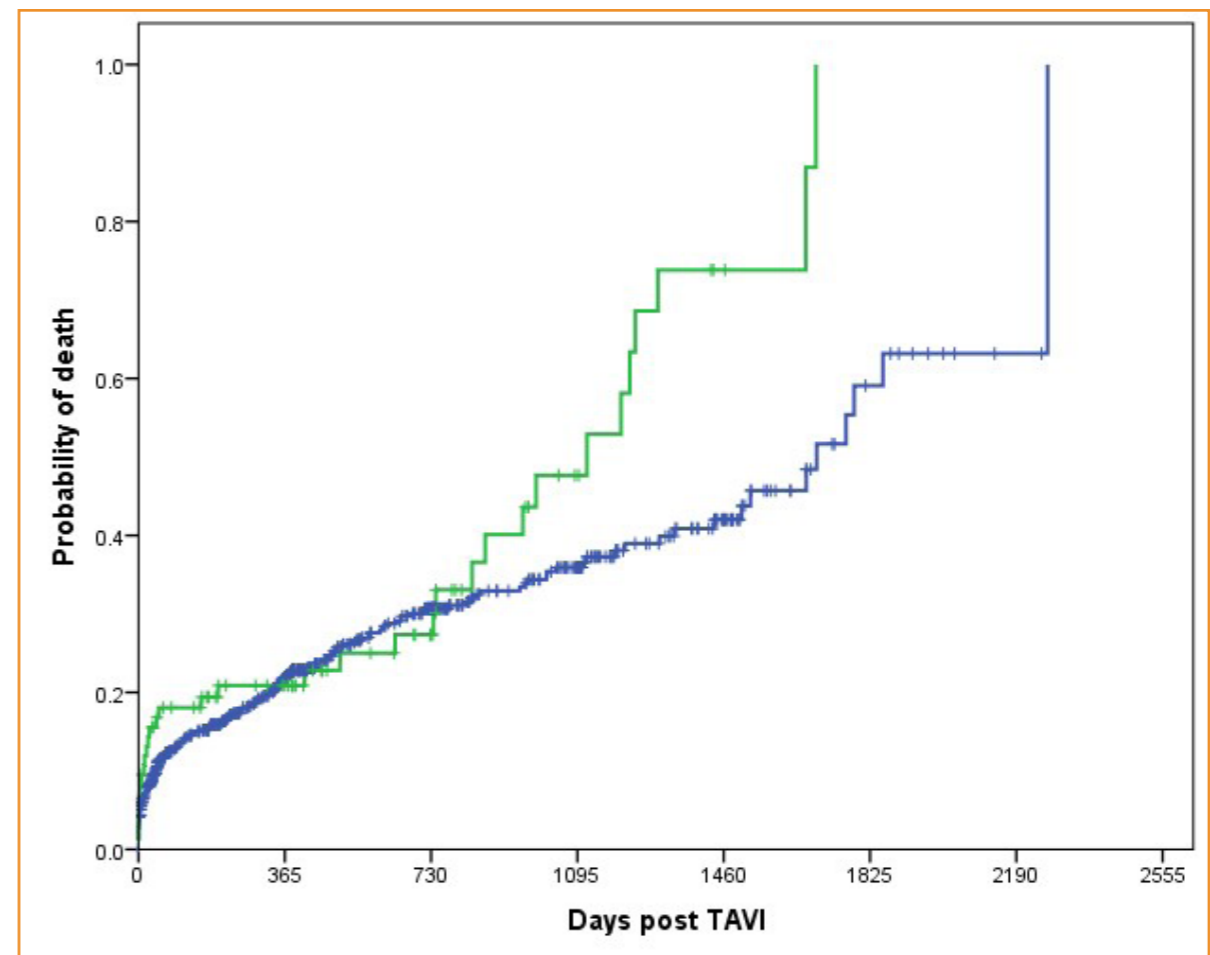
“Negli Stati Uniti, il numero di novantenni sta aumentando e, secondo le stime, nel 2050 quadruplicherà fino a raggiungere 8,7 milioni”, ha spiegato Adriano Caixeta, cardiologo presso l'Hospital Israelita Albert Einstein di San Paolo, in Brasile. “I cardiologi stanno cominciando a confrontarsi con un numero crescente di pazienti di età superiore ai novant'anni con stenosi valvolare aortica”.

“La TAVI rappresenta il trattamento standard dei pazienti più anziani che soffrono di questa patologia”, ha continuato l'esperto. “Ad oggi, il dibattito sul rapporto rischio/beneficio della procedura nei pazienti più anziani, come i soggetti con più di novantenni, è ancora aperto e pochi sono i pazienti di questo tipo arruolati negli studi clinici”.

Questo studio ha valutato gli outcome clinici a breve (30 giorni) e lungo termine (più di un anno) dei pazienti con più di novant'anni di età con stenosi valvolare aortica sottoposti a TAVI nel periodo di tempo compreso tra gennaio 2008 e febbraio 2015.

In totale sono stati valutati 84 pazienti. Rispetto ai pazienti più giovani, i soggetti con età superiore ai novant'anni presentavano condizioni cliniche peggiori (Society of Thoracic Surgeons' [STS] risk score di 13,19% vs 9,87%; $P < 0,001$), e avevano un indice di massa corporea ridotto ($24,61 \pm 3,87$ vs. $26,49 \pm 4,78$ kg/m²; $P = 0,001$).

A 30 giorni dalla TAVI, il tasso di mortalità per tutte le cause era più elevato nei pazienti con più di novant'anni (15,6% vs 8,4%; $P = 0,04$). A un anno, è stato osservato un tasso simile di decessi tra i soggetti più anziani e quelli meno anziani (20,9% vs 21,8%). Non sono state osservate differenze nel tasso di stroke, infarto del miocardio o sanguinamenti a 30 giorni e a un anno dalla TAVI.



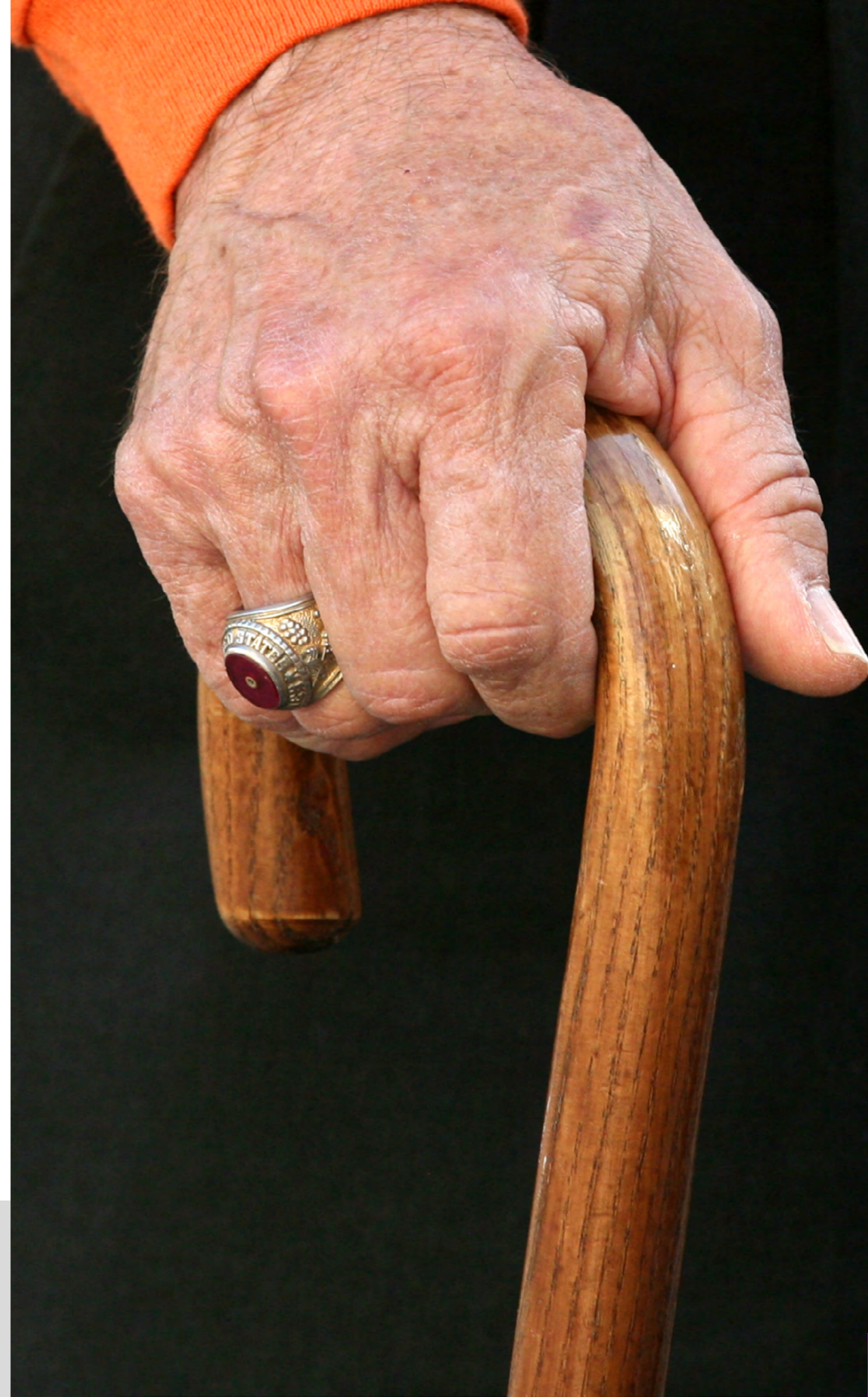
Dopo due anni, è stata osservata una mortalità superiore nei pazienti più anziani, che probabilmente rifletteva una minore aspettativa di vita in questi pazienti.

“In questo studio di vita reale, i pazienti più anziani sottoposti a TAVI hanno mostrato outcome peggiori nel breve periodo ma simili a un anno rispetto ai pazienti più giovani. Questi dati suggeriscono che la TAVI è sicura ed efficace anche nei pazienti più anziani con stenosi valvolare aortica”, ha concluso Caixeta.

Elisa Spelta

Bibliografia

Helber et al., “Short- and long-term clinical outcomes in nonagenarian patients undergoing transcatheter aortic valve implantation”. ESC 2017.





ESC 2018

See you in Munich

25-29 agosto 2018



PHARMASTAR

www.pharmastar.it

Registrazione al Tribunale di Milano

n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar

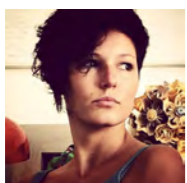
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano

info@medicalstar.it - www.medicalstar.it



DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano



PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan

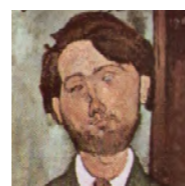
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE ESC 2017



Giorgio Ottone



Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT