

PHARMASTAR[★]

il Giornale on-line sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT



ESC CONGRESS

Roma, 27-31 agosto 2016

PDF INTERATTIVO



196 PAGINE
44 ARTICOLI
31 INTERVISTE



INDICE

→ DISLIPIDEMIE	4
→ SINDROME CORONARICA ACUTA	30
→ IPERTENSIONE POLMONARE	71
→ FIBRILLAZIONE ATRIALE	90
→ SCOMPENSO CARDIACO	128
→ IPERPOTASSIEMIA	141
→ CARDIOLOGIA E DIABETE	148
→ ONCO CARDIOLOGIA	159
→ PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE	168
→ VARIE	175



ESC CONGRESS
ROME 2016

Welcome



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®



Where the world of
cardiology comes together



DISLIPIDEMIE

- ➔ Nuove Linee Guida congiunte ESC/EAS per la gestione delle dislipidemie 5
- ➔ Nelle nuove LG ESC/EAS sulle dislipidemie promossa la strategia di doppio attacco al colesterolo 16
- ➔ Ipercolesterolemia familiare, alirocumab potrebbe ridurre il ricorso all'aferesi 21
- ➔ All'ESC nuove analisi confermano efficacia e sicurezza dell'anti-colesterolo evolocumab 25
- ➔ Colesterolo, i target delle linee guida si raggiungono davvero nella vita reale?
La risposta dallo studio DYSIS II 28



NUOVE LINEE GUIDA CONGIUNTE ESC/EAS PER LA GESTIONE DELLE DISLIPIDEMIE

A distanza di 5 anni, sono state rese note, in occasione dell'ultimo congresso ESC (European Society of Cardiology, e pubblicate in contemporanea sulla rivista **European Heart Journal** e sul sito dell'associazione scientifica, le nuove linee guida (LG) sulla gestione delle dislipidemie.

Il nuovo documento aggiorna le LG del 2011 e scaturisce dalla rinnovata collaborazione tra l'ESC e l'EAS (European Atherosclerosis Society) finalizzata all'aggiornamento delle LG sulla gestione delle dislipidemie, implementate da una Task Force congiunta ESC-EAS.

Con un tasso stimato di mortalità CV superiore a 4 milioni di individui/anno in Europa, la prevenzione delle malattie CV e della mortalità ad esse attribuibile rimane ancora oggi un obiettivo principale di salute pubblica. Secondo alcune stime, infatti, almeno l'80% delle malattie CV potrebbe essere prevenuto eliminando comportamenti a rischio per la salute.

“I lipidi rappresentano probabilmente il più importante fattore di rischio di malattie CV – ha sostenuto il prof. Ian Graham (Irlanda), presidente della compagine ESC della Task Force ESC/EAS deputata all'implementazione di queste nuove Linee Guida (ESC).”

“La relazione tra i lipidi, in particolare il colesterolo LDL – e le malattie CV è molto forte, progressiva e inequivocabilmente configurabile come associazione “causa-effetto” - ha sostenuto il prof. Grisham – È molto improbabile documentare attracchi cardiaci in popolazioni con livelli lipidici molto ridotti, anche nei fumatori incalliti”.

Le ultime LG ESC/EAS sulla gestione delle dislipidemie si sono focalizzate sulle misure da intraprendere per conseguire uno stile di vita salutare e gestire in maniera ottimale le dislipidemie.

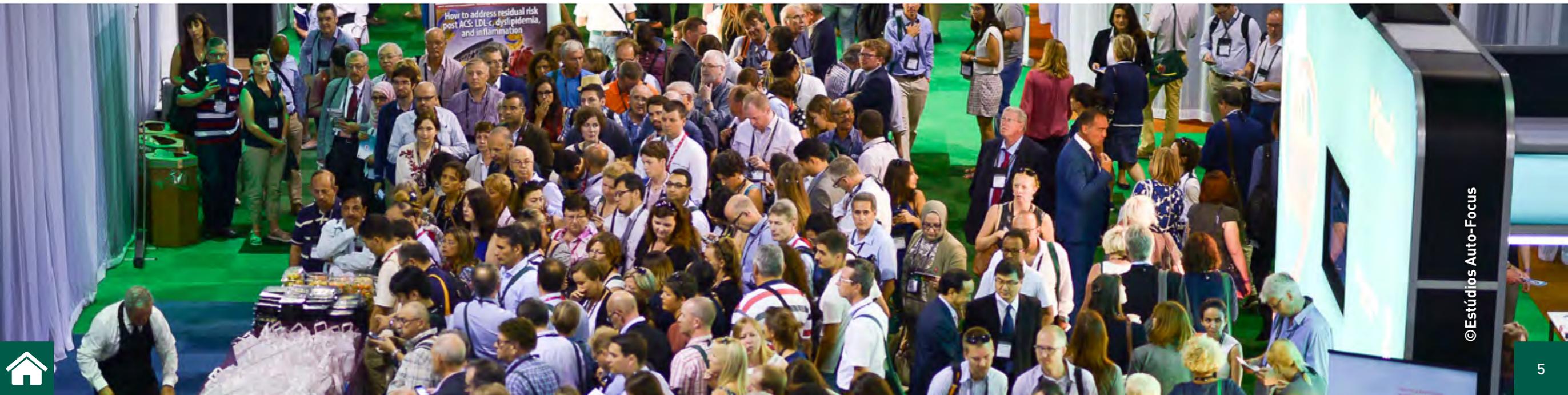


Tabella 1. Classe delle raccomandazioni

Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Dimostrazione e/o generale accordo che un determinato trattamento o intervento è benefico, utile, efficace.	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenze contrastanti e/o divergenza di opinioni circa l'utilità/efficacia del trattamento.	
<i>Classe IIa</i>	<i>L'evidenza e il parere degli esperti è a favore dell'utilità/efficacia.</i>	Dovrebbe essere preso in considerazione
<i>Classe IIb</i>	<i>L'utilità/efficacia sono poco supportate da evidenze o pareri di esperti.</i>	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenze o accordo generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in alcuni casi possa essere dannosa.	Non è raccomandato

Come si legge nell'introduzione al documento, la nuova versione delle LG sulla gestione delle dislipidemie è il risultato di un consensus evidence-based della Task Force congiunta delle due società scientifiche.

Dopo attenta valutazione delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura e dopo aver identificato i punti ancora oscuri relativi alla loro gestione, la Task Force ha formulato delle raccomandazioni finalizzate a guidare le azioni volte a prevenire le malattie CV nella pratica clinica mediante controllo dei livelli plasmatici elevati di lipidi.

Le raccomandazioni sono raggruppate in classi (**Tabella 1**) e in livelli di evidenza (**Tabella 2**), dove per "grado di raccomandazione" (I, IIa, IIb, III) si definisce l'efficacia/utilità di un determinato trattamento, basato sull'evidenza scientifica disponibile e sull'opinione degli esperti, mentre il "livello di evidenza" (A, B, C)

Tabella 2. Livelli di evidenza

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso di opinioni di esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi, registri.

è stabilito in base a precisi criteri predefiniti che tengono conto del numero e del tipo di studi clinici effettuati con un determinato trattamento.

Nelle nuove LG gli obiettivi di colesterolo sono commisurati al rischio CV dei soggetti.

Le LG hanno discusso in primo luogo l'importanza e le difficoltà connesse alla valutazione del rischio CV totale in un individuo.

Il rischio CV, infatti, non è univoco ma dipende sia dai livelli di base di colesterolo che dalla compresenza di altri fattori di rischio.

È stato deciso, per convenzione, di considerare le persone affette da malattia CV conclamata, diabete tipo 1 e 2, livelli molto elevati di fattori di rischio individuali o persone affette da nefropatia come soggetti a rischio CV totale molto elevato o elevato. Per tutti gli altri, invece, si suggerisce il ricorso ad una stima del rischio CV a 10 anni, utilizzando l'algoritmo HeartScore (**v. box**), un sistema calibrato in grado di prendere in considerazione la variabilità delle stime del rischio a seconda del Paese europeo considerato (l'Italia rientra nei paesi cosiddetti "a basso rischio" secondo le carte SCORE).

Box – Algoritmo SCORE

Per valutare il rischio di malattia cardiovascolare nella popolazione europea il progetto SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation), nell'ambito del programma BIOMED dell'Unione Europea, ha raccolto i dati derivanti da studi di coorte condotti in 12 paesi europei : in totale 205178 persone (88080 donne e 117098 uomini).

L'algoritmo SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) stima il rischio cumulativo a 10 anni di insorgenza del primo evento aterosclerotico fatale – attacco cardiaco, ictus o altra malattia occlusiva delle arterie, compresa la morte cardiaca improvvisa.

La valutazione del rischio cardiovascolare totale viene fatta sulla base di apposite carte che misurano il rischio di eventi fatali nei successivi 10 anni in regioni europee ad alto o basso rischio.

Sono considerati ad alto rischio i paesi del Nord Europa mentre sono considerati a basso rischio i paesi dell'Europa meridionale (Belgio, Francia, Grecia, Italia, Lussemburgo, Spagna, Svizzera e Portogallo).

I fattori di rischio considerati nel calcolo dell'algoritmo SCORE sono i seguenti: età, sesso, status di fumatore, pressione sistolica e colesterolo totale.

Per trasformare il rischio di mortalità CV in rischio di morbi-mortalità (eventi fatali e non fatali), è necessario moltiplicare il punteggio per 3 nel sesso maschile e per 4 nel sesso femminile. Per i soggetti anziani, invece, il rischio di morbi-mortalità va moltiplicato per un fattore leggermente inferiore a quello indicato nei 2 sessi.

Soggetti particolarmente a rischio sono quelli che raggiungono o superano il punteggio complessivo del 5% o che potrebbero raggiungere tale livello negli anni seguenti.

Il rischio di malattia CV viene misurato a partire da 40 fino a 65 anni ed è considerato quasi nullo negli individui giovani, mentre aumenta all'aumentare dell'età.

Da notare che i pazienti con malattia coronaria, arteriosa periferica e cerebro-vascolare, ed i diabetici, sono considerati comunque ad alto rischio e quindi da trattare con i farmaci. Così sono ad alto rischio gli individui con un singolo fattore notevolmente oltre i valori normali.

Riferimento:
www.heartscore.org

L'algoritmo SCORE consente di determinare il rischio di morte per cause CV a 10 anni. Per convertire il rischio di malattia CV fatale in rischio di malattia CV totale (fatale e non) (quindi per considerare anche la morbilità, oltre che la mortalità nella valutazione del rischio) è necessario moltiplicare il rischio di 3-4 volte (rispettivamente nel sesso maschile e femminile) e per fattori di moltiplicazione leggermente inferiori nelle persone in età avanzata.

Utilizzando questo algoritmo, sono stati proposti 4 livelli di rischio CV totale: 1) molto elevato; 2) elevato; 3) moderato; 4) lieve (**Tabella 3**).

Queste categorie sono state utilizzate nel corso delle LG per l'implementazione delle raccomandazioni sulla gestione delle dislipidemie.

L'obiettivo terapeutico varia in funzione del rischio, ed ha come target il colesterolo LDL

Le LG raccomandano il raggiungimento di target individuali di LDL-C in base al rischio CV (definito in base alla presenza di comorbidità e dal rischio stimato di mortalità CV a 10 anni, come detto sopra).

Partendo dall'assunto generale che tutti i pazienti, indipendentemente dal rischio, dovrebbero raggiungere almeno una riduzione del 50% dei livelli di colesterolo LDL, i target di colesterolemia da raggiungere, in base al profilo individuale di rischio, dovrebbero essere i seguenti (Tabella 4):

Tabella 3 – Categorie di rischio	
Rischio molto elevato	<ul style="list-style-type: none"> • Malattia CV documentata, clinica o documentata in modo inequivocabile mediante imaging. Per malattia CV documentata si intende infarto pregresso del miocardio, sindrome coronarica acuta, rivascolarizzazione coronarica (angioplastica coronarica), bypass aorto-coronarico, e altre procedure di rivascolarizzazione, ictus e attacco ischemico transitorio (TIA), arteriopatia periferica. Malattia CV documentata in modo inequivocabile mediante imaging è ciò che si è rivelato predisporre in maniera stringente ad eventi clinici, come la presenza, ad esempio, di placca significativa all'angiografia coronarica o all'ecografia carotidea • Diabete con danno all'organo bersaglio come proteinuria o un fattore di rischio principale come fumo, ipertensione o dislipidemia • Nefropatia severa (GFR < 30 mL/min/1,73 m²) • SCORE calcolato ≥ 10% di rischio a 10 anni di malattia CV fatale
Rischio elevato	<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di fattori di rischio marcatamente elevati, come dislipidemie familiari e ipertensione severa • In maggioranza diabetici (alcuni soggetti in età non avanzata con diabete tipo 1 potrebbero essere a rischio lieve-moderato) • Nefropatia moderata (GFR 30-59 mL/min/1,73 m²) • SCORE calcolato ≥ 5% e < 10% di rischio a 10 anni di malattia CV fatale
Rischio moderato	SCORE calcolato ≥ 1% e ≤ 5% di rischio a 10 anni di malattia CV fatale
Rischio lieve	SCORE calcolato ≤ 1% di rischio a 10 anni di malattia CV fatale

Tabella 4 – Obiettivi di LDL-C da raggiungere con il trattamento: esempi

Paziente A	Rischio molto elevato, LDL-C >70 mg/dL con statine; il goal è ancora <70 mg/dL
Paziente B	Rischio elevato, LDL-C >100 mg/dL con statine; il goal è ancora <100 mg/dL
Paziente C	Rischio molto elevato, LDL-C compreso tra 70 e 135 mg/dL in assenza di terapia; il goal è almeno una riduzione del 50%
Paziente D	Rischio elevato, LDL-C compreso tra 100 e 200 mg/dL in assenza di terapia; il goal è almeno una riduzione del 50%
Paziente E	Rischio molto elevato, LDL-C >135 mg/dL in assenza di terapia; il goal è <70 mg/dL
Paziente F	Rischio elevato, LDL-C >200 mg/dL in assenza di terapia; il goal è <100 mg/dL

- 1) **soggetti a rischio CV molto elevato (malattia CV ben documentata o rischio CV totale SCORE \geq 10%)**: l'obiettivo terapeutico di LDL-C da raggiungere è <70 mg/dL nel caso si parta da un livello di LDL-C non in terapia >135 mg/dL o consiste in una riduzione di almeno il 50% dei livelli di LDL-C se i livelli basali di LDL-C sono compresi tra 70 e 135 mg/dL (raccomandazione classe I, livello di evidenza B)
- 2) **soggetti a rischio CV elevato (diabetici senza nessun altro fattore di rischio o rischio CV totale SCORE compreso tra 5 e 10)**: l'obiettivo terapeutico di LDL-C da raggiungere è <100 mg/dL qualora si parta da un livello di LDL-C basale pari a 200 mg/dL o consiste in una riduzione di almeno il 50% dei livelli di LDL-C se i valori basali di LDL-C sono compresi tra 100 e 200 mg/dL (raccomandazione classe I, livello di evidenza B)
- 3) **soggetti a rischio CV ridotto o moderato [rischio CV totale SCORE, rispettivamente <1% (ridotto) o >1% ma <5% (moderato)]**: l'obiettivo terapeutico di LDL-C da raggiungere dovrebbe essere <115 mg/dL (raccomandazione classe IIa, livello di evidenza C)

Terapia: confermato il primato delle statine; sdoganate le terapie di add-on alle statine (seconda e terza linea di trattamento in pazienti refrattari)

Le nuove LG hanno confermato il primato delle statine nel trattamento delle dislipidemie.

In ragione dell'elevata mole di trial clinici e di metanalisi, gli estensori delle LG confermano il posizionamento delle statine come trattamento di prima linea delle dislipidemie, raccomandandone la prescrizione alla dose indicata o tollerabile più elevata ai fini del raggiungimento del goal terapeutico (**raccomandazione di classe I, livello di evidenza A**).

In presenza di: a) intolleranza alle statine o b) di mancato raggiungimento del goal terapeutico, invece, si raccomanda il ricorso di una terapia di combinazione delle statine con un inibitore dell'assorbimento di colesterolo (ezetimibe) (**raccomandazione di classe II a, livello di evidenza C nel caso a; raccomandazione di classe II a, livello di evidenza B nel caso b**).

Il posizionamento della terapia di combinazione ezetimibe-statina come opzione terapeutica di seconda linea nel trattamento

delle dislipidemie deriva dai buoni risultati ottenuti nello studio IMPROVE-IT v. articolo ezetimibe-simvastatina).

Anche le resine a scambio ionico sono raccomandate nel trattamento delle dislipidemie. Tuttavia, il loro impiego è di difficile gestione e pregiudica l'aderenza alla terapia. In base alle evidenze disponibili, il loro impiego si configura come opzione di terza linea nel trattamento delle dislipidemie (**raccomandazione di classe II b, livello di evidenza C**).

Le nuove LG sulle dislipidemie introducono, inoltre, nella rosa delle opzioni terapeutiche disponibili, la nuova classe degli inibitori della proteina PCSK9 in pazienti a rischio molto elevato, con persistenza di livelli elevati di LDL-C, nonostante il trattamento alla massima dose tollerata con statine, in combinazione con ezetimibe o in pazienti con intolleranza alle statine (raccomandazione di classe II b, classe di evidenza C).

Il posizionamento della terapia di combinazione inibitori di PCSK9 (alirocumab, evelocumab) come opzione terapeutica di terza linea nel trattamento delle dislipidemie deriva dall'assenza di dati provenienti trial clinici disegnati allo scopo di verificare l'efficacia del trattamento su endpoint "hard" (morbi-mortalità) (studi al riguardo sono attualmente in corso per alirocumab e si attendono i primi dati tra 12-16 mesi).

Terapia: popolazioni speciali

Le nuove LG contengono anche raccomandazioni sulla gestione della dislipidemia in differenti setting clinici. Eccone un elenco limitato, per ovvie ragioni di spazio, focalizzato solo su alcune raccomandazioni relative alle modalità di trattamento farmacologico e ai soli target di LDL-C, :

- *Ipercolesterolemia familiare (FH)*
 - dovrebbe essere presa in considerazione l'opportunità di ricorrere al trattamento farmacologico per raggiungere un



Prof. Alberico L. Catapano

Nuove Linee Guida ESC/EAS sulle dislipidemie: introduzione



Prof. Alberico L. Catapano

I nuovi obiettivi per il colesterolo - LDL: cosa dicono le nuove Linee Guida ESC/EAS



Prof. Alberico L. Catapano

Le terapie farmacologiche per raggiungere i target di colesterolo - LDL: cosa dicono le nuove Linee Guida ESC/EAS

 **GUARDA I VIDEO**

- target di LDL-C <100 mg/dL o, in presenza di malattia CV, di livelli di LDL-C <70 mg/dL **(raccomandazione di classe II a, livello di evidenza C)**
- il ricorso agli inibitori di PCSK9 dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti con ipercolesterolemia familiare (FH) e malattia CV o compresenza di altri fattori che li rendono particolarmente suscettibili al rischio di coronaropatia, come altri fattori di rischio CV, anamnesi familiari, livelli elevati di Lp(a) o intolleranza alle statine **(raccomandazione di classe II a, livello di evidenza C)**
 - i bambini con FH dovrebbero essere consapevolizzati a seguire una dieta appropriata ed essere trattati con statine a partire da 8-10 anni. Il target di LDL-C da raggiungere dovrebbe essere <135 mg/dL in età superiore a 10 anni **(raccomandazione di classe II a, livello di evidenza C)**
- *Donne*
 - gli estensori delle LG riconoscono che il beneficio delle statine per la prevenzione primaria delle malattie CV è meno documentato nel sesso femminile rispetto a quello maschile. Si raccomanda, comunque di ricorrere alla terapia con statine in prevenzione primaria nelle donne a rischio elevato di coronaropatia. Le statine sono raccomandate anche in prevenzione secondaria nel sesso femminile, con le medesime indicazioni e i target di LDL-C previsti per il sesso maschile
 - *Anziani*
 - il trattamento con statine è raccomandato negli anziani con malattia CV documentata allo stesso modo dei pazienti più giovani **(raccomandazione di classe I, livello di evidenza A)**.
 - dal momento che le persone anziane sono spesso affette da co-morbidità e si caratterizzano per alterazioni della farmacocinetica, il trattamento ipocolesterolemizzante dovrebbe essere iniziato alla dose più bassa, per essere successivamente titolato attentamente, in modo da raggiungere livelli
- target lipidici simili a quelli previsti nei pazienti più giovani **(raccomandazione di classe II a, livello di evidenza C)**.
- il trattamento con statine dovrebbe essere preso in considerazione anche negli adulti non affetti da malattia CV, in presenza della condizione di ipertensione, dello status di fumatore, della presenza di diabete e di dislipidemia **(raccomandazione di classe II a, livello di evidenza B)**
- *Diabete*
 - in tutti i pazienti con diabete tipo 1 e in presenza di microalbuminuria e/o malattia renale, si raccomanda la riduzione dei livelli di LDL-C (almeno il 50%) con statine come opzione di prima scelta, indipendentemente dalle concentrazioni basali di LDL-C **(raccomandazione di classe I, livello di evidenza C)**
 - in pazienti con diabete tipo 2 e malattia CV o renale, nonché nei pazienti senza malattia CV i età >40 anni con presenza di uno o più fattori di rischio CV o marker di danno dell'organo bersaglio, si raccomanda un target di LDL-C <70 mg/dL (...). In tutti i pazienti con diabete tipo 2 e assenza di fattori di rischio aggiuntivi e/o evidenza di danno dell'organo bersaglio, il target di LDL-C si colloca a valori <130 mg/dl (...) **(raccomandazione di classe I, livello di evidenza B)**
 - *Sindrome coronarica acuta e angioplastica coronarica*
 - nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA) si raccomanda di iniziare o continuare la somministrazione di statine a dose elevata subito dopo il ricovero in tutti i pazienti con SCA, in assenza di controindicazioni o di storia di intolleranza al trattamento in questione, indipendentemente dai livelli iniziali di LDL-C **(raccomandazione di classe I, livello di evidenza A)**
 - se il target di LDL-C non è raggiunto con la dose massima tollerabile di statina, dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento di combinazione ezetimibe-statina nei pazienti post-SCA **(raccomandazione di classe II a, livello di evidenza B)**.

- qualora anche questa volta il target di LDL-C non venisse raggiunto, è possibile prendere in considerazione il trattamento di questi pazienti con inibitori di PCSK9 al top della terapia ipocolesterolemizzante, in monoterapia o in combinazione con ezetimibe in pazienti intolleranti alle statine o nei quali la statina è controindicata (**raccomandazione di classe II b, livello di evidenza C**).
- L'assetto lipidico dovrebbe essere sottoposto a valutazione ogni 4-6 settimane dopo SCA per determinare il raggiungimento di livelli target di LDL-C < 70 mg/dL o una riduzione di almeno il 50% dei livelli di LDL-C per valori di partenza compresi tra 70 e 135 mg/dL, in assenza di problematiche di safety. La posologia della terapia dovrebbe tener conto di queste valutazioni (**raccomandazione di classe II a, livello di evidenza A**)
- *Nefropatia cronica*
 - l'impiego di statine o della combinazione statina-ezetimibe è indicato nei pazienti con nefropatia cronica non dialisi-dipendente (**raccomandazione di classe I, livello di evidenza A**)
- in pazienti già in trattamento con statine e ezetimibe, da soli o in combinazione tra loro, al tempo dell'inizio della dialisi, la terapia non dovrebbe essere sospesa, soprattutto nei pazienti con malattia CV (**raccomandazione di classe II a, livello di evidenza C**)
- *Arteriopatia periferica*
 - dovrebbe essere preso in considerazione il trattamento con statine per prevenire la progressione di aneurisma addominale aortico (**raccomandazione di classe II a, livello di evidenza B**)
- *Ictus*
 - si raccomanda la terapia con statine per raggiungere i target di LDL-C in pazienti a rischio CV molto elevato, in prevenzione primaria (...), intensiva nei pazienti con storia di ictus ischemico non cardio-embolico o TIA, in prevenzione secondaria (**raccomandazione di classe I, livello di evidenza A**)



L'aderenza e la persistenza al trattamento e un corretto stile di vita sono fondamentali per la gestione delle dislipidemie

Il problema dell'aderenza e della persistenza al trattamento è comune a tutte le patologie croniche. Anche le dislipidemie non sfuggono a questa problematica: "Nonostante la mole di evidenze disponibili sull'efficacia e il rapporto rischio-beneficio favorevole delle statine sia in prevenzione primaria che secondaria – si legge nelle LG – l'adesione al trattamento rappresenta un problema quasi in un paziente su due, declinando decisamente all'aumentare della durata del trattamento nel tempo".

A questa problematica le LG dedicano un intero capitolo, nel corso del quale, vengono suggerite strategie specifiche di miglioramento del rapporto medico-paziente, finalizzate a migliorare la compliance al trattamento prescritto, rendendo il paziente edotto della necessità duplice di non sospendere la terapia, pena la perdita del beneficio, e di non effettuare modifiche della posologia se non sotto stretto controllo medico, alla comparsa di eventi avversi, peraltro rari.

Molta importanza è stata riservata in queste LG anche allo stile di vita e all'alimentazione, con raccomandazioni relative agli alimenti da preferire, a quelli da usare con moderazione e a quelli da utilizzare occasionalmente (**Tabella 5**).

Tabella 5 – Raccomandazioni dietetiche per ridurre il colesterolo LDL-C e migliorare il profilo lipidico complessivo			
	Da preferire	Da usare con moderazione	Da usare occasionalmente in quantità limitate
Cereali	Cereali integrali	Pane bianco, riso e pasta, biscotti, corn flakes	Prodotti di pasticceria, muffins, torte, croissants
Vegetali	Verdure crude e cotte	Patate	Vegetali preparati con burro o creme
Legumi	Lenticchie, piselli, fave, fagioli, ceci, soia		
Frutta	Frutta fresca o congelata	Frutta secca, gelatina, marmellata, frutta sciroppata, sorbetti, ghiaccioli, succhi di frutta	
Dolci e dolcificanti	Dolcificanti non calorici	Sucrosio, miele, cioccolato, caramelle	Dolci, gelati, fruttosio, soft drinks
Carne e pesce	Pesci magri e pesce azzurro, pollame senza pelle	Fette magre di vitello, agnello, maiale o manzo, cibo marino, molluschi	Salsicce, salami, pancetta, hot dogs, frattaglie
Latticini e uova	Latte scremato e yogurt	Latte, formaggi e altri prodotto di derivazione casearia a basso tenore di grassi, uova	Formaggi, crema, latte intero e yogurt
Grassi da cucina e condimenti	Aceto, mostarda, condimenti senza grassi	Olio di oliva, oli vegetali non tropicali, margarine leggere, condimenti salati, maionese, ketchup	Grassi trans e margarine (meglio evitare), olio di palma e di cocco, burro, lardo, grasso di pancetta
Noccioline, semi		Tutte, non salate (eccetto noce di cocco)	Noce di cocco
Procedure di cottura	Grigliatura, bollitura, cottura a vapore	Cottura arrosto	Frittura

L'astinenza dal fumo di sigaretta, una moderata attività fisica e un'alimentazione sana e bilanciata rappresentano i cardini della prevenzione delle dislipidemie e, di conseguenza, delle malattie CV e gli estensori delle LG dalle indicazioni pratiche per perseguire questo obiettivo (**Tabella 6**).

Diagnosi di laboratorio: la condizione di digiuno non è più obbligatoria per la valutazione di LDL-C

Lo screening per le dislipidemie dovrebbe essere effettuato in tutti gli uomini adulti di età >40 anni e nelle donne di età >50 anni o in postmenopausa.

I livelli di colesterolemia totale (CT), trigliceridemia, colesterolo HDL, colesterolo LDL e colesterolo non-HDL rappresentano le analisi primarie suggerite per la valutazione del profilo lipidico al basale. È stata proposta la valutazione dei livelli di apolipoproteina B come marker di rischio alternativo nei soggetti con livelli elevati di trigliceridi (TG).

Ai fini della stima del rischio, eccezion fatta per i pazienti diabetici, la raccolta di campioni ematici non a digiuno per la determinazione dei livelli di LDL-C ha lo stesso potere predittivo della raccolta di campioni ematici a digiuno. Pertanto, i livelli di LDL-C non a digiuno possono essere utilizzati sia nello screening che nella stima generale del rischio.

Inoltre, si raccomanda di non considerare i livelli di HDL e i rapporti apoB/apoA1 e non-HDL-C/HDL-C come target di trattamento.

Implicazioni delle nuove LG ESC/EAS nella gestione delle dislipidemie

Le nuove LG congiunte ESC/EAS si differenziano dalle LG Usa, pubblicate nel 2013, che raccomandavano la somministrazione di una statina in tutti i pazienti a rischio elevato, anche in presenza di livelli ridotti di colesterolemia.

Tabella 6 – Riassunto delle misure relative allo stile di vita e all'alimentazione per la gestione ottimale del rischio CV totale

Le raccomandazioni alimentari dovrebbero tener conto sempre delle abitudini alimentari locali; inoltre, andrebbe promosso l'interesse verso quegli alimenti sani che provengono da tradizioni alimentari diverse da quelle locali

È importante la varietà nell'alimentazione. L'introito di calorie dovrebbe essere corretto per prevenire la condizione di sovrappeso e di obesità

Il consumo di frutta, vegetali, legumi, granaglie, cereali integrali e pesce dovrebbe essere incoraggiato

Gli alimenti ricchi di grassi trans o di grassi saturi (margarine, oli tropicali, carne grassa o processata, dolci, creme, burro, formaggio) dovrebbero essere sostituiti con i cibi sopra indicati e con grassi monoinsaturi (olio extra vergine di oliva) e grassi poliinsaturi (oli vegetali non tropicali) al fine di mantenere il contributo dei grassi trans a <1% dell'energia totale e quello dei grassi saturi a <10% (<7% in presenza di valori elevati di colesterolemia)

Dovrebbe essere limitata l'assunzione di sale a <5g/die evitando il sale da cucina o limitandone l'impiego in cucina, scegliendo cibi freschi o congelati senza sale; molti alimenti processati, incluso il pane, presentano un contenuto elevato di sale

Si raccomanda moderazione nell'assunzione di alcolici (<10 g/die per le donne e <20 g/die per gli uomini). I pazienti con ipertrigliceridemia dovrebbero astenersi dall'assunzione di alcolici

Si raccomanda moderazione nell'assunzione di bevande e cibi ad alto contenuto aggiunto di zuccheri (in particolare i soft drinks) nei soggetti in sovrappeso, affetti da ipertrigliceridemia, sindrome metabolica o diabete

Dovrebbe essere incoraggiato lo svolgimento di una moderata attività fisica (almeno 30 min/die)

Dovrebbe essere evitata l'esposizione a prodotti contenenti tabacco

Nel giustificare l'approccio europeo al trattamento, il prof. Graham ha sottolineato come "a suggerire un approccio personalizzato alla terapia è stata la preoccupazione che un'ampia popolazione di soggetti a rischio elevato, caratterizzati dall'aver uno stile di vita non salutare – sedentarietà, sovrappeso – riducesse i livelli di colesterolemia mediante trattamento farmacologico, trascurando di correggere al contempo gli altri fattori di rischio presenti".

Rispetto alle LG ESC/EAS del 2011 (3), invece, le LG appena pubblicate si differenziano per il suggerimento di svolgere la prima analisi anche non a digiuno per poter individuare i livelli delle LDL che non risentono in modo significativo del non essere a digiuno e dalla indicazione di dovere ottenere in tutti i soggetti ad alto ed altissimo rischio almeno il 50% di riduzione delle LDL.

In conclusione, gli estensori delle nuove LG congiunte ESC/EAS auspicano che le indicazioni implementate possano aiutare i clinici a conseguire l'obiettivo della riduzione della colesterolemia LDL nel miglior modo possibile.

"A tal riguardo – aggiunge il prof. Catapano – la Task Force ha individuato nelle statine, nella combinazione statina-ezetimibe e nella combinazione statina-inibitore PCSK9 le opzioni terapeutiche, rispettivamente, di prima, seconda e terza linea, in grado di permettere il raggiungimento di questo obiettivo".

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) *The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal Advance Access published August 27, 2016*
- 2) *Stone NJ et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. Circulation, 2013, epub-ahead-of-print.*
- 3) *The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818 [Leggi](#)*

NELLE NUOVE LG ESC/EAS SULLE DISLIPIDEMIE PROMOSSA LA STRATEGIA DI DOPPIO ATTACCO AL COLESTEROLO

Le nuove LG congiunte ESC-EAS confermano il ruolo della terapia di associazione ezetimibe-statina come opzione terapeutica di seconda linea non solo nel trattamento dell'ipercolesterolemia ma anche nella riduzione degli eventi cardiovascolari.

A questo risultato hanno contribuito le conclusioni positive dello studio IMPROVE-IT, pubblicato lo scorso anno, che hanno documentato la capacità di questa terapia di combinazione, condotta con farmaci a meccanismo d'azione differente, di ridurre ulteriormente del 15-20% i livelli di colesterolemia LDL rispetto alla monoterapia con statina a cui corrisponde una riduzione degli eventi cardiovascolari.

Stando a questi risultati, gli estensori delle LG raccomandano l'impiego di questa terapia di combinazione come terapia di seconda linea, in associazione con statine, quando il goal terapeutico non viene raggiunto alla massima dose tollerata di statine o in pazienti intolleranti alle statine o con controindicazioni a questi farmaci.

Razionale della terapia di combinazione

Le statine rappresentano il caposaldo del trattamento delle dislipidemie, in ragione dell'ampia documentazione di efficacia e sicurezza.

Ciò nonostante, molti pazienti mostrano di non tollerarle in misura variabile, manifestando sintomi quali dolore e debolezza muscolare, problemi gastrointestinali e aumento degli enzimi epati-



ci. Di qui la messa a punto di strategie in finalizzate a combinare il beneficio ottenuto con questa classe di farmaci (alla massima dose tollerata) con farmaci a meccanismo d'azione diverso.

È peraltro nota, in letteratura, l'esistenza di una correlazione tra la riduzione dei livelli di colesterolemia LDL e l'incidenza di eventi CV.

Le statine ed ezetimibe aggrediscono il colesterolo in maniera differente: le prime inibiscono la sintesi endogena di colesterolo per mezzo dell'inibizione della HMG-CoA reduttasi, mentre ezetimibe riduce l'assorbimento del colesterolo alimentare in ragione della sua capacità di inibire selettivamente il funzionamento della proteina prodotta dal gene Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1), espressa nell'intestino tenue (versante luminale degli enterociti) e nel fegato (versante biliare), che funziona come trasportatore del colesterolo dietetico dal lume intestinale negli enterociti.

La presenza di dati in letteratura sull'efficacia di ezetimibe, in monoterapia, di ridurre i livelli di colesterolemia LDL del 15-22%, ha sollecitato la messa a punto del trial IMPROVE-IT (1), uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di confronto fra terapie (terapia di combinazione ezetimibe-simvastatina vs monoterapia con simvastatina), disegnato allo scopo di verificare l'ipotesi che ridurre il colesterolo LDL fino a livelli molto bassi somministrando ezetimibe con una statina, potesse ridurre ulteriormente gli eventi cardiovascolari rispetto alla somministrazione della statina da sola.

Il trial, a tal scopo, ha coinvolto oltre 18.000 pazienti ad alto rischio con sindrome coronarica acuta (SCA), tra cui angina instabile, infarto miocardico acuto senza sovraslivellamento del tratto ST (NSTEMI) e infarto miocardico acuto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI).



Risultati principali

Lo studio, pubblicato lo scorso anno sulla rivista NEJM, ha soddisfatto l'endpoint composito primario di efficacia, dimostrando che i pazienti in terapia di associazione con ezetimibe e simvastatina 40 mg manifestavano un numero di eventi CV maggiori significativamente inferiore rispetto ai pazienti in monoterapia con simvastatina 40 mg.

Nello specifico, il gruppo trattato con ezetimibe+simvastatina ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa (6,4%), per quanto modesta, del rischio relativo di eventi cardiovascolari maggiori rispetto al gruppo in monoterapia con simvastatina (percentuali rispettive di eventi a 7 anni: 32,7% vs. 34,7%; HR=0,936 P=0,016).

A questo risultato si è pervenuti grazie alla riduzione, ad un anno, dei livelli medi di LDL-C a 53 mg/dL nel gruppo ezetimibe/simvastatina 10/40 mg rispetto ai 70 mg/dL del gruppo simvastatina 40 mg.

Inoltre, una analisi esplorativa separata sugli eventi vascolari maggiori la riduzione del rischio nel braccio ezetimibe+simvastatina rispetto al braccio simvastatina da sola è risultata in li-

nea con l'effetto terapeutico che era stato previsto in base agli studi precedenti sulle statine.

Considerando le analisi per sottogruppi più importanti, è stato documentato un beneficio clinico della terapia di combinazione nei soggetti diabetici di tipo 2. Il rischio di morte CV, quello per tutte le cause e il rischio oncologico sono risultati, invece, equivalenti nei due bracci di trattamento.

Infine, per quanto riguarda la safety, non sono state documentate differenze significative tra i gruppi di trattamento in merito agli endpoint di sicurezza considerati

Implicazioni dello studio

Nel commentare le nuove LG ESC/EAS, in merito alla combinazione ezetimibe-simvastatina, il **prof. Gaetano de Ferrari**, professore di cardiologia dell'università di Pavia, ha ricordato ai nostri microfoni come "...la possibilità di associare un farmaco che inibisse l'assorbimento di colesterolo (ezetimibe) alla terapia classica della dislipidemie (statine), fosse limitata a una



piccola percentuale di pazienti che non raggiungevano i target di terapia con statine (...) Le evidenze provenienti dallo studio IMPROVE-IT, ampio studio di prevenzione secondaria in pazienti con SCA, hanno permesso l'ampliamento delle situazioni in cui è appropriato l'utilizzo di una terapia di combinazione”.

Lo studio IMPROVE-IT ha dimostrato, in primo luogo, che il beneficio della riduzione del colesterolo LDL è indipendente dal meccanismo d'azione del farmaco impiegato (il trial è il primo studio ad aver dimostrato i benefici clinici incrementali dell'aggiunta di un farmaco ipocolesterolemizzante non statinico – ezetimibe - a una terapia con statine).

IMPROVE-IT, inoltre, non solo ha riconfermato la validità dell'ipotesi sull'LDL, in base alla quale riduzione del C-LDL previene gli eventi cardiovascolari, ma ha mostrato anche come la riduzione dei livelli di LDL ancora più intensiva continui ad associarsi ad una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori (“lower is better”).

“Grazie ai risultati dello studio IMPROVE-IT – spiega il prof. Ferrari – è stato possibile osservare un beneficio aggiuntivo, in termini di riduzione ulteriore degli endpoint nei pazienti con SCA, nei pazienti sottoposti a terapia di combinazione - che avevano raggiunto un valore di colesterolemia LDL pari a 53 mg/dL - rispetto a quelli del gruppo controllo che avevano raggiunto un target di colesterolemia LDL pari a 70 mg/dL (considerato già “a regime”)”.

“Lo studio IMPROVE-IT, pertanto – aggiunge il prof. Ferrari – ci dice che l'obiettivo del raggiungimento di target di colesterolemia ancora più bassi non solo è un obiettivo utile, in termini di riduzione degli outcome, nei pazienti con rischio CV molto elevato, come quelli affetti da SCA, ma è più facilmente raggiungibile proprio grazie alla terapia di combinazione”.

I dati di questo studio, pertanto, recepiti nelle nuove LG congiunte EAS/ESC sulla gestione delle dislipidemie, segnano, conseguentemente, una svolta nelle opzioni terapeutiche farmacologiche



Prof. Gaetano De Ferrari

**Nuove linee guida ESC per le dislipidemie.
Ruolo dell'associazione simvastatina e ezetimibe**

GUARDA IL VIDEO

dei pazienti con sindrome coronarica acuta, ponendo le condizioni necessarie per modificare radicalmente le linee di condotta, già codificate da anni, non solo rispetto al target di colesterolo LDL da raggiungere nei pazienti colti da un evento coronarico, ma anche rispetto alle opzioni terapeutiche con cui perseguirlo.

La disponibilità di nuovi farmaci efficaci e sicuri, che consentono di ottenere un beneficio una popolazione più ampia di quanto consenta la sola statina trova conferme anche nei risultati dello studio DYSIS II (*Dyslipidemia International Study II*), uno studio osservazionale condotto in Africa, Asia-Pacifico, Europa e Medio Oriente tra il 2012-2014. Lo studio aveva valutato i dati nella pratica clinica sul raggiungimento dei target lipidici tra pazienti affetti da cardiopatia coronarica stabile (CHD) e pazienti sopravvissuti a un evento di sindrome coronarica acuta (ACS), calcolando la differenza tra i livelli di colesterolo LDL raggiunti con una terapia ipolipemizzante (monoterapia a base di statine nell'89,8% dei casi) e il target raccomandato.

Stando ad uno dei risultati principali di questo studio, presentati nel corso dell'ultima edizione del congresso ESC, esisterebbe

un gap tra le raccomandazioni delle LG (versione 2011 - che fissavano il target di colesterolo LDL a livelli <70 mg/dL, superiori ai livelli ottenuti nello studio IMPROVE-IT dalla terapia di combinazione ezetimibe-simvastatina) e il raggiungimento del target di colesterolo LDL nella pratica clinica.

Tale osservazione, pertanto, suffraga ulteriormente le indicazioni delle nuove Linee Guida Europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari - nonché i risultati di precedenti studi - secondo le quali potrebbe essere necessaria una terapia di associazione quando non vengono raggiunti i target lipidici con una terapia a base di statine ai massimi dosaggi tollerati.

Informazioni sulla disponibilità in Italia della combinazione simvastatina-ezetimibe

Il farmaco è disponibile in farmacia nei seguenti dosaggi: ezetimibe alla dose fissa di 10 mg in monoterapia con la possibilità di essere associata a qualunque statina oppure, associata a dif-

ferenti dosaggi di simvastatina 10 mg , 20 mg , 40 mg, in compressa singola.

La rimborsabilità è regolata dalla NOTA 13 AIFA.

L'agenzia regolatoria del Regno Unito ha inoltre recentemente approvato una nuova indicazione per ezetimibe e simvastatina, includendo la prevenzione di eventi cardiovascolari in pazienti con cardiopatia coronarica (CHD) e storia di sindrome coronarica acuta (SCA) in associazione con una terapia in corso a base di statine o di co-somministrazione iniziale con una statina. La nuova indicazione non è attualmente approvata in Italia.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Cannon CP et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. [Leggi](#)
- 2) Gitt Ak et al. Still high prevalence of persistent lipid abnormalities among patients with ACS or stable CHD despite chronic statin therapy in 2014: results of DYSIS II ACS and CHD. Poster n. 4989, ESC 2016, Roma



IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE, ALIROCUMAB POTREBBE RIDURRE IL RICORSO ALL'AFERESI

I pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH), una condizione associata ad incremento abnorme dei livelli di colesterolemia LDL e a malattia CV prematura, potrebbero ridurre o addirittura eliminare, in alcuni casi, il ricorso alla LDL-afèresi, se trattati con alirocumab (v. box 1), un inibitore della proteina PCSK9.

Questi i risultati dello studio ODYSSEY ESCAPE, presentato nel corso del congresso annuale dell'ESC (European Society of Car-

diology) e pubblicato, in concomitanza del congresso, sulla rivista **European Heart Journal** (1). Tali risultati, se confermati, suggeriscono la possibilità di utilizzare alirocumab nella gestione complessiva del paziente affetto da HeFH, e sottoposto regolarmente a trattamenti di LDL-afèresi, per migliorarne la qualità della vita, affrancandolo parzialmente o, in alcuni casi, totalmente dall'esecuzione di questi trattamenti, notoriamente molto impegnativi in termini di tempo, di consumo di risorse economiche sanitarie e di problemi di tipo organizzativo.

Box – Informazioni su alirocumab

Sviluppato da Regeneron e Sanofi, alirocumab è un anticorpo monoclonale completamente umano, appartenente alla classe degli inibitori della PCSK9 (proteina della convertasi subtilisina/Kexin tipo 9). La PCSK9 è una proteina che regola i livelli di colesterolo LDL circolante in quanto si lega ai recettori LDL causandone la degradazione. Questo comporta un minor numero di recettori e maggiori livelli di LDL in circolo.

Grazie al meccanismo d'azione innovativo, alirocumab si lega alla proteina PCSK9, aumenta il numero dei recettori LDL e riduce quindi il colesterolo LDL (LDL-C) circolante.

Il programma di fase III ODYSSEY ha valutato l'uso di alirocumab su oltre 24.500 pazienti ipercolesterolemici ad alto rischio cardiovascolare, evidenziando risultati riproducibili

e mantenuti nel tempo. I dati clinici hanno dimostrato che il farmaco, in aggiunta alla massima dose tollerata di statine con o senza altre terapie ipolipemizzanti, è efficace nel ridurre i livelli di colesterolo LDL (LDL-C) consentendo alla maggior parte dei pazienti trattati di raggiungere l'obiettivo terapeutico raccomandato dalle linee guida.

Inoltre, in una successiva analisi dello studio ODYSSEY LONG-TERM3, alirocumab ha evidenziato una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Il risultato è in attesa di essere confermato su una casistica di oltre 18.000 pazienti nello studio ODYSSEY OUTCOME.

L'effetto del farmaco su morbilità e mortalità cardiovascolare non è stato ancora determinato.

Cosa è l'ipercolesterolemia familiare?

L'ipercolesterolemia familiare (HeFH) è una malattia genetica che si trasmette con una modalità autosomica dominante.

Si manifesta con valori molto elevati della colesterolemia ed essendo una malattia di tipo mendeliano può essere ereditata in due varianti: quella eterozigote (che si stima abbia una prevalenza di 1:200-300 individui) e quella (molto più rara) omozigote, la cui prevalenza stimata è di un caso su 300.000 individui.

La HeFH eterozigote non trattata è associata a livelli di colesterolemia LDL-C estremamente elevati (talora superiori a 500 mg/dL) nonché a rischio elevato di cardiopatia ischemica (CHD) prematura (2).

“In letteratura – ha ricordato in una conferenza stampa a latere dei lavori congressuali il **prof. Marcello Arca**, Ordinario di Medicina Interna dell'Università degli Studi di Roma “La Sapienza” e segretario della SISA (Società Italiana per lo studio dell'Aterosclerosi) – vi sono moltissimi dati che dimostrano come, in questi soggetti, la comparsa dell'aterosclerosi (sia come danno anatomico che come manifestazione clinica – infarto) sia molto più precoce”.

“La spiegazione di quanto osservato – continua il prof. Arca - è molto semplice: i pazienti affetti da HeFH nascono già con valori enormemente elevati della colesterolemia, come da noi documentato in uno studio che ha messo a confronto i valori di colesterolo LDL nel sangue proveniente dal cordone ombelicale di neonati figli di genitori affetti da HeFH rispetto a quello proveniente dal cordone ombelicale di neonati figli di genitori sani: i neonati che avevano ereditato la malattia, nella prima ora di vita, mostravano già un'esposizione a livelli doppi di colesterolemia LDL rispetto ai neonati sani”.



 **GUARDA IL VIDEO**

“Di qui – sottolinea il prof. Arca - la necessità di fare diagnosi precoce, perchè individuare precocemente una persona che ha un'ipercolesterolemia causata da un danno genetico significa individuare un gruppo di soggetti che è a rischio CV particolarmente elevato e che, quindi, necessita di un intervento più tempestivo, più precoce”.

Razionale d'impiego della LDL-afesi

Nonostante l'esistenza di trattamenti farmacologici ipocolesterolemizzanti (statine, inibitori dell'assorbimento intestinale di colesterolo), ancora oggi molti pazienti con FH non sono in grado di raggiungere i loro livelli target di colesterolemia LDL-C (3). A ciò si aggiunga la presenza di altri fattori di rischio CV (status fumatore, ipertensione, diabete) che aggrava la possibilità di sviluppare malattia CV.

In questi pazienti più gravi, a rischio più elevato a volte occorre ricorrere alla LDL-afesi, una metodica extracorporea di rimozione selettiva, da plasma o da sangue intero, delle lipoproteine

contenenti apoB100 [VLDL, IDL, LDL, Lp(a)] con metodiche chimico-fisiche o immunologiche.

La terapia aferetica trova indicazione nei pazienti con gravi forme di HeFH e, di fatto, rappresenta l'indicazione principale di trattamento della forma più grave di FH, che è la forma omozigote.

Un singolo trattamento di LDL-aferesi determina una riduzione di oltre il 50% delle lipoproteine aterogene. Tuttavia già nelle 24-48 ore successive all'aferesi si assiste ad un graduale innalzamento della colesterolemia che raggiunge valori prossimi a quelli pre-aferesi dopo 10-13 giorni (4).

Di qui la necessità di ricorrere a sedute di LDL-aferesi anche a cadenza settimanale, con ripercussioni sia in termini di qualità di vita dei pazienti che di problemi di organizzazione e di costi sanitari.

Razionale e disegno del trial

Obiettivo del trial ODISSEY ESCAPE è stato quello di verificare se l'aggiunta di alirocumab alla terapia ipocolesterolemizzante standard potesse essere in grado di eliminare, o quanto meno ridurre, il ricorso alla LDL-aferesi.

Lo studio ha incluso 62 pazienti con HeFH provenienti da 14 centri dislocati sul territorio degli USA e della Germania, sottoposti a procedura di LDL-aferesi a cadenza settimanale o quindicinale.

Questi sono stati randomizzati al trattamento con iniezioni sottocute di alirocumab 150 mg (n=41) o di placebo (n=21) a cadenza quindicinale, per 18 settimane, in costanza di trattamento con terapia ipocolesterolemizzante standard.

Il trattamento con LDL-aferesi durante lo studio era organizzato in due fasi: nella prima, della durata di 6 settimane, il tasso era determinato in base allo schedule impostato per il paziente, per

essere successivamente sottoposto ad aggiustamenti tra la settimana e la 18esima settimana sulla base dei bisogni individuali. Se i livelli di colesterolemia LDL-C si riducevano in ragione di un valore percentuale uguale o superiore al 30% rispetto all'inizio dello studio, il protocollo dello studio prevedeva la sospensione della LDL-aferesi.

Risultati dello studio

Alla fine del trial, i pazienti trattati con alirocumab hanno sperimentato una riduzione della necessità di ricorrere alla LDL-aferesi pari al 75% rispetto a quelli allocati nel gruppo placebo ($p < 0,0001$) (Figura 1).

Infatti, il 63,4% dei pazienti trattati con alirocumab ha completamente abbandonato il ricorso alla LDL-aferesi (mentre tutti i pazienti afferenti al gruppo placebo non hanno sospeso il ricorso a questa tecnica) (Figura 1).

Inoltre, il 92,7% di pazienti in trattamento con l'inibitore della proteina PCSK9 ha dimezzato il numero di sedute di LDL-aferesi rispetto al 14% di pazienti appartenenti al gruppo placebo (Figura 1).

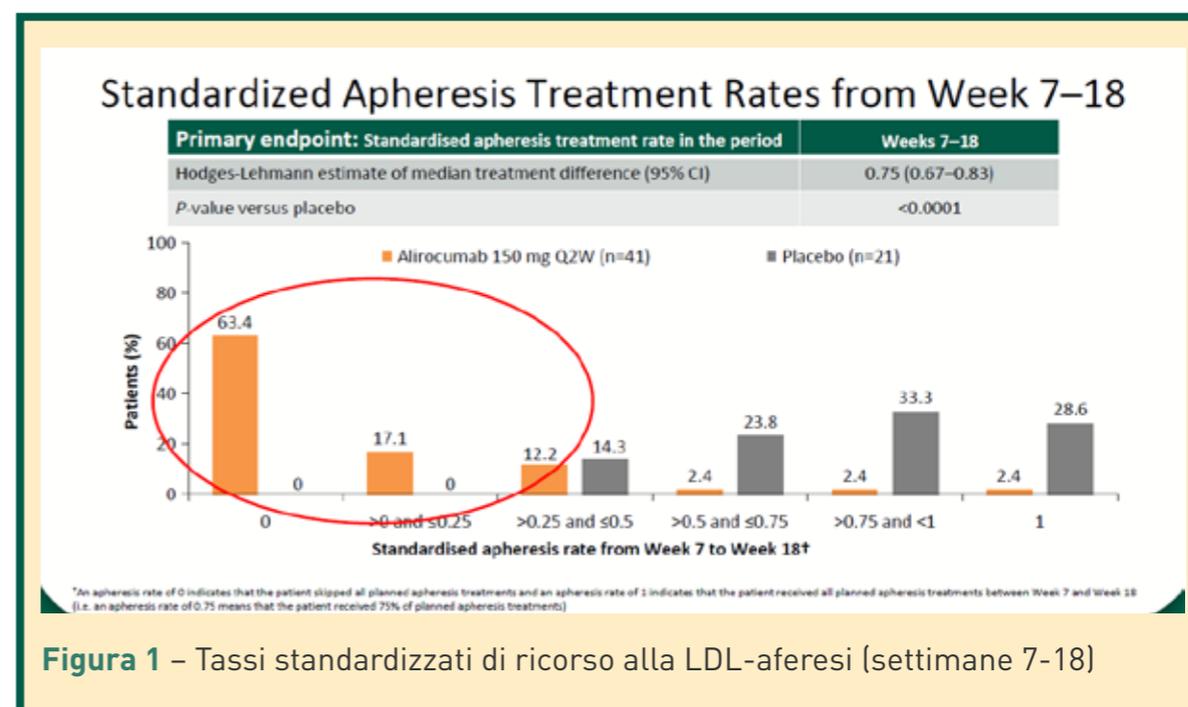


Figura 1 – Tassi standardizzati di ricorso alla LDL-aferesi (settimane 7-18)

Implicazioni dello studio

Nel commentare ai nostri microfoni i risultati di questo studio, il prof. Arca ha sottolineato come la sua importanza derivi fondamentalmente da due aspetti: 1) la dimostrazione che i pazienti sottoposti a trattamento aferetico possono beneficiare dal trattamento con i nuovi farmaci, in quanto i dati presentati prefigurano un dimezzamento della colesterolemia; 2) l'osservazione che il trattamento aferetico non interferisce con l'azione di questi nuovi farmaci ipocolesterolemizzanti.

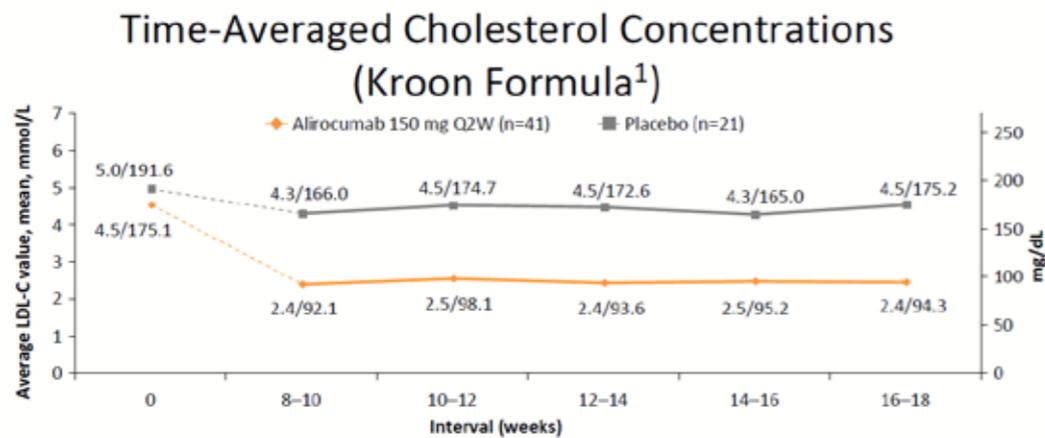
L'anti PCSK9 alirocumab è disponibile in Italia in classe Cnn (classe non negoziata) dallo scorso mese di marzo, dopo il parere favorevole del Comitato dei Medicinali per Uso Umano (CHMP) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) e l'approvazione definitiva della Commissione Europea.

Si è in attesa, da parte di AIFA, delle indicazioni ufficiali relative alle categorie di pazienti che potranno beneficiare, nel nostro Paese, del trattamento con alirocumab: stando ad alcune indiscrezioni (corroborate, peraltro, dai dati esistenti in letteratura), si ipotizza che il trattamento dovrebbe essere disponibile per i pazienti affetti da FH e da quelli ad alto rischio CV (ad esempio i post-infartuati), resistenti alle terapie tradizionali.

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Moriarty PM et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2016.* [Leggi](#)
- 2) Ito M.K et al. Management of familial hypercholesterolemias in adult patients. Recommendation from National Lipid Association Expert panel on familial hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol.* 2011;5:538-545.
- 3) Huijgen et al. Two Years after Molecular Diagnosis of Familial Hypercholesterolemia: Majority on Cholesterol-Lowering Treatment but a Minority Reaches Treatment Goal *PloS One.* 2010; 5:e9220. [Leggi](#)
- 4) Gruppo Interdisciplinare LDL-Aferesi-GILA: Indicazioni al trattamento con LDL-aferesi. [Leggi](#)



LDL-C % change from baseline (%), LS mean (SE)	Alirocumab	Placebo	P-value vs placebo
Week 6	-53.7 (2.3)	1.6 (3.1)	<0.0001
Week 18	-42.5 (4.7)	3.9 (6.3)	<0.0001

Data labels are expressed in both mmol/L and mg/dL measurements. ¹Kroon AA et al. *Atherosclerosis.* 2000;152:519-526. LS, least squares; SE, standard error

Figura 2 – Concentrazioni di colesterolo (medie temporali calcolate in base a formula Kroon)

“Le ragioni alla base dell'osservazione di una riduzione dei tassi di LDL-aferesi anche nel gruppo placebo non sono ancora chiare – osservano gli autori dello studio nella pubblicazione – ma si può ipotizzare, comunque, che queste potrebbero essere il riflesso di variazioni individuali dei livelli di LDL-C, forse ascrivibili a variazioni della dieta o dell'aderenza alla terapia ipocolesterolemizzante standard o al piccolo campione di pazienti presi in esame”.

Il trial, inoltre, ha documentato una riduzione di circa il 50% dei livelli di LDL-C nei pazienti sottoposti a trattamento con alirocumab, a fronte di un incremento di circa il 2% in quelli afferenti al gruppo placebo (**Figura 2**).

Quanto alla safety, non sono stati registrati eventi avversi seri e la loro incidenza è risultata sovrapponibile nei due gruppi in studio (75,6% con alirocumab vs 76,2% nei pazienti del gruppo placebo).

ALL'ESC NUOVE ANALISI CONFERMANO EFFICACIA E SICUREZZA DELL'ANTI-COLESTEROLO EVOLOCUMAB

Sul versante della riduzione del colesterolo, una conferma arriva da Roma, dal congresso della European Society of Cardiology (ESC), dove sono stati presentati nuovi dati che ribadiscono efficacia e sicurezza dell'anticorpo monoclonale anti-PCSK9 evolocumab in un'ampia gamma di condizioni cliniche di pazienti con vari fattori di rischio cardiovascolare e in pazienti con ipercolesterolemia familiare.

Riduzione coerente di LDL e lipoproteina (a) in tutte le categorie di rischio

Nella prima analisi, i ricercatori hanno valutato l'efficacia di evolocumab sulla base dei criteri di rischio ESC/EAS aggregando i dati di tre studi di fase 3 della durata di 12 settimane. In totale i pazienti che avevano completato i tre trial erano 2532, suddivisi nella quattro categorie di rischio ESC/EAS: molto alto, alto, moderato e basso.

L'analisi ha mostrato che il trattamento con evolocumab 140 mg ogni due settimane o 420 mg al mese ha portato a una riduzione consistente e coerente dei livelli di LDL-C e di altri lipidi dal basale alla media delle settimane 10 e 12 rispetto al trattamento con un placebo o ezetimibe in tutte le categorie di rischio.

Nell'abstract sono riportati in particolare i risultati dei gruppi a rischio alto e molto alto, rappresentati rispettivamente da 1115 pazienti (per il 59,5% maschi; età media 61,9 anni; per il 94% bianchi) e 313 pazienti (per il 64,9% maschi; età media 54,8 anni; per il 94% bianchi).



Prof. Alberto Zambon

Farmaci anti PCSK9 e dislipidemie.
Cosa sappiamo e cosa resta da sapere

GUARDA IL VIDEO

Nei pazienti ad altissimo rischio, evolocumab ha ridotto i livelli di colesterolo LDL rispetto al basale del 65,2% in più in confronto al placebo e del 40,7% più di ezetimibe, mentre la riduzione della lipoproteina (a) è stata rispettivamente del 29% e 27,25%.

Nei pazienti ad alto rischio, il trattamento con l'anti-PCSK9 ha portato a una riduzione dei livelli di colesterolo LDL rispetto al basale del 70,41% in confronto al placebo e del 44,52% più di ezetimibe, mentre la lipoproteina (a) si è ridotta rispettivamente del 25,7% e 22,39%.

L'incidenza complessiva degli eventi avversi è risultata simile nei tre gruppi, ed è risultata del 43,1% nel gruppo trattato con

evolocumab, 50,5% in quello trattato con ezetimibe e 40,8% in quello trattato con il placebo.

Efficace sul profilo lipidico nell'ipercolesterolemia familiare eterozigote

In un altro lavoro presentato al congresso, i ricercatori hanno valutato l'efficacia, la tollerabilità e la sicurezza a lungo termine di evolocumab in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare eterozigote e hanno evidenziato che il trattamento con l'anti-PCSK9 per 48 settimane si è tradotto in riduzioni marcate e persistenti del colesterolo LDL in questi pazienti ed è stato ben tollerato.

L'abstract si riferisce a un'analisi dei dati aggregati di 440 pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) che avevano partecipato allo studio di fase 2 RUTHERFORD-1 o allo studio di fase 3 RUTHERFORD-2 e poi agli studi di estensione in aperto OSLER-1 od OSLER-2.

Negli studi di estensione i partecipanti sono stati assegnati in rapporto 2:1 al trattamento con evolocumab più lo standard di

cura o con il solo standard di cura, per 52 settimane nello studio OSLER-1 e per 48 settimane nell'OSLER 2. Il dosaggio dell'anticorpo è stato pari a 420 mg una volta al mese nell'OSLER-1 e 140 mg due volte alla settimana o 420 mg una volta al mese nell'OSLER-2.

Dei 440 pazienti analizzati, 147 provenivano dallo studio RUTHERFORD -1 e 293 dal RUTHERFORD-2 e 289 sono stati trattati con evolocumab più lo standard di cura e 151 con il solo standard di cura. L'età media era di 51 anni, il 58% dei partecipanti era di sesso maschile e il 90% erano bianchi.

L'analisi ha mostrato che evolocumab più lo standard di cura ha portato a una riduzione dei livelli di colesterolo LDL rispetto al basale del 53,6% a 48 settimane (in 279 pazienti), a fronte di un aumento del 2,1% registrato nel gruppo trattato con il solo standard di cura (in 139 pazienti).

Effetti positivi anche su tutti gli altri lipidi. Dopo 48 settimane di trattamento, l'anticorpo si è associato, infatti, a una riduzione dei livelli di lipoproteina (a) del 24,2% contro un lieve aumento,



dello 0,1%, con il solo standard di cura, a una riduzione del 41% dell'apolipoproteina B contro un aumento del 4,9%, a un aumento del 9,6% del colesterolo HDL contro un aumento dell'1,7% e una riduzione del 4,3% dei trigliceridi contro un aumento del 10,7%

Negli studi di estensione su questa popolazione di pazienti con ipercolesterolemia l'anticorpo è risultato ben tollerato, senza che si siano manifestate nuove problematiche di sicurezza. L'incidenza complessiva degli eventi avversi è stata simile nei due gruppi, e pari all'80% nel gruppo trattato con evolocumab e 67% in quello trattato con lo standard di cura.

“Questi dati a lungo termine vanno ad aggiungersi alla mole crescente di evidenze a supporto della capacità di evolocumab di ridurre in modo significativo i livelli di colesterolo LDL nei pazienti con ipercolesterolemia familiare” ha detto il primo firmatario del lavoro Kees G. Hovingh, dell'Academisch Medisch Centrum di Amsterdam.

“L'ipercolesterolemia familiare è una malattia ereditaria che comporta la presenza di livelli elevati di colesterolo LDL dalla nascita, i quali a loro volta possono portare a un aumento del rischio di malattie cardiovascolari precoce nei pazienti che ne sono affetti. Questi nuovi dati sono importanti per i pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote che non riescono a ottenere un controllo adeguato dei livelli di colesterolo con altri agenti ipolipemizzanti attualmente approvati” ha aggiunto il ricercatore.

Ipercolesterolemia familiare sottodiagnosticata

Infine, al congresso romano è stato presentato nella sessione dedicata ai Rapid Fire Abstracts un lavoro che suggerisce come solo un paziente su 10 affetto da ipercolesterolemia familiare potrebbe essere effettivamente diagnosticato.

Presentando i dati dello studio, Kausik Ray, dell'Imperial College di Londra, ha detto che l'obiettivo del suo gruppo era di stimare la prevalenza dell'ipercolesterolemia familiare nel Regno Unito in un setting di mondo reale. A tale scopo lui e i colleghi hanno analizzato i dati a livello di paziente disponibili nel Clinical Practice Research DataLink (CPRD), una banca dati di medici di medicina generale del Regno Unito che copre una popolazione annuale di circa 5,2 milioni di persone.

Le diagnosi confermate dalla presenza di un codice diagnostico dell'ipercolesterolemia familiare hanno indicato una prevalenza della malattia pari a 1,3 casi ogni 1000 persone, ma questa cifra è aumentata di circa 10 volte, passando a 11,7 ogni 1000 persone, quando si sono contate le mancate diagnosi.

L'analisi evidenzia, inoltre, che nella maggior parte dei casi la diagnosi arriva solo dopo i 40 anni – tardi, dunque – e che più della metà dei pazienti in cui viene identificata la malattia inizia a prendere le statine solo dopo la diagnosi. Oltre che sottodiagnosticata, quindi, la malattia risulta anche sottotrattata, con conseguenze pesanti. Una diagnosi e un trattamento precoce possono, infatti, prevenire le sequele cardiovascolari della malattia.

“I nostri dati suggeriscono che il problema della sottodiagnosi dell'ipercolesterolemia familiare è di entità significativa, per cui c'è un bisogno importante di uno screening diagnostico e di educazione sulla malattia per identificare i pazienti che ne sono affetti nell'ambito della medicina di base” ha concluso Ray.

Bibliografia

- E. Stroes, et al. Efficacy of evolocumab in patients across ESC/EAS CV risk subgroups. *European Heart Journal* (2016) 37 (Abstract Supplement), 341-342.
- GK Hovingh, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of evolocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *European Heart Journal* (2016) 37 (Abstract Supplement), 343.
- K.K. Ray, et al. Familial hypercholesterolaemia diagnosis: a case of missed opportunity. *European Heart Journal* (2016) 37 (Abstract Supplement), 9.

COLESTEROLO, I TARGET DELLE LINEE GUIDA SI RAGGIUNGONO DAVVERO NELLA VITA REALE? LA RISPOSTA DALLO STUDIO DYSIS II

Nella normale pratica clinica quante volte vengono raggiunti i target lipidici indicati dalle linee tra i pazienti affetti da cardiopatia coronarica stabile e quelli sopravvissuti a una sindrome coronarica acuta? A questa domanda ha cercato di rispondere lo studio DYSIS II (Dyslipidemia International Study II), un ampio studio internazionale che ha coinvolto circa 11 mila pazienti provenienti da 21 Paesi e i cui risultati sono stati presentati a Roma al Congresso annuale della European Society of Cardiology (ESC).

E la risposta non è confortante. Lo studio delinea infatti un quadro in cui, nonostante facessero una terapia ipolipemizzante, circa i due terzi dei pazienti valutati non hanno raggiunto nel 2014 i target raccomandati di colesterolo LDL.

DYSIS II è uno studio osservazionale condotto in diverse aree geografiche - Africa, Asia-Pacifico, Europa e Medio Oriente - tra il 2012 e il 2014, nel quale i pazienti arruolati sono stati suddivisi in due gruppi: pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS) e pazienti con cardiopatia coronarica (CHD). L'analisi ha riguardato soggetti adulti ospedalizzati per un evento che rientrava nella ACS oppure con una storia documentata di CHD, sottoposti a terapia ipolipemizzante da almeno 3 mesi o non sottoposti ad alcuna terapia.

I risultati dello studio supportano le indicazioni delle nuove linee guida europee sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari nonché i risultati di studi precedenti, secondo i quali le

statine devono costituire il trattamento di prima scelta per i pazienti con ipercolesterolemia o iperlipidemia combinata; tuttavia è stato provato che anche nei pazienti in terapia con statine c'è spesso un gap tra i livelli ottimali di colesterolo LDL raccomandati e quelli raggiunti effettivamente nella pratica clinica. Questi soggetti potrebbero quindi aver bisogno di una terapia di associazione.

I dati forniti dallo studio DYSIS confermano la presenza di tale gap e trovano conferma nelle linee guida pubblicate di recente dall'ESC, secondo le quali può essere necessaria una combinazione di farmaci quando non si raggiungono i target lipidici con una terapia a base di statine ai massimi dosaggi tollerati.

In queste due coorti, gli autori, coordinati da Anselm Gitt, della Klinikum Ludwigshafen di Ludwigshafen am Rhein, in Germania, hanno valutato quanti pazienti raggiungevano i target di colesterolo LDL fissati dalle linee guida ESC/EAS del 2011 (< 70 mg/dl) e calcolato la differenza tra i livelli di colesterolo LDL raggiunti con una terapia ipolipemizzante) e il target raccomandato.

L'analisi ha riguardato 3867 pazienti con ACS e 6794 pazienti con CHD, di cui rispettivamente il 65,2% e il 93,8% erano sottoposti a una terapia ipolipemizzante, che nell'89,8% e 82,3% dei casi era una monoterapia a base di statine. Il 4,1% e il 10,5% dei pazienti, rispettivamente, assumeva una statina più ezetimibe, mentre il 3,2% e il 5,8% prendeva una statina più un altro ipolipemizzante diverso dalle statine.

Tra i pazienti trattati, solo il 25% di quelli con ACS e il 30,6% di quelli con CHD hanno raggiunto valori di colesterolo LDL < 1,8 mmol/l, con una distanza dal target rispettivamente di 0,88 mmol/l e 0,59 mmol/l.

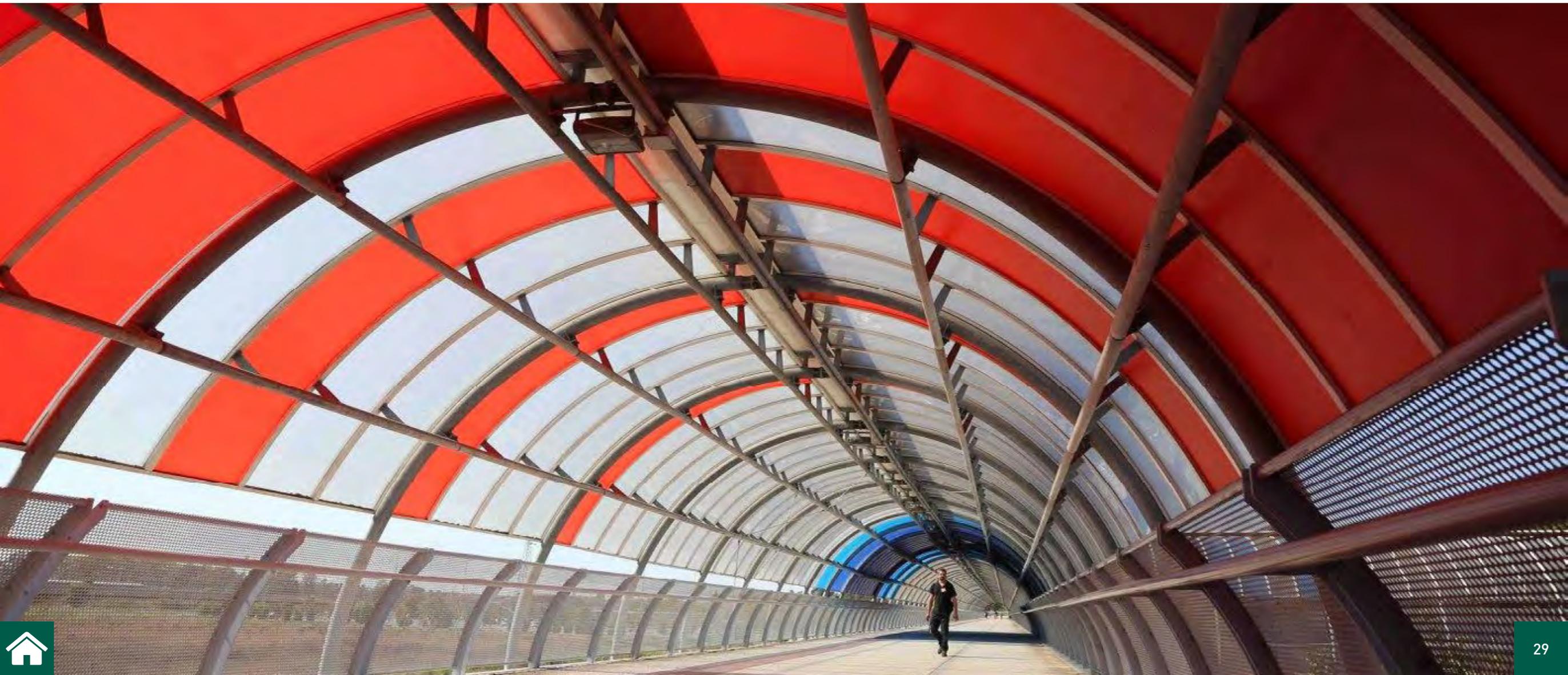
DYSIS II rappresenta il seguito dello studio DYSIS I, in cui si è valutata la prevalenza della dislipidemia nei pazienti trattati con statine misurando i livelli di colesterolo LDL, colesterolo HDL e trigliceridi in oltre 22.000 soggetti di età ≥ 45 anni in terapia con statine da almeno 3 mesi. Da questo studio è emerso che il 48% dei pazienti non aveva raggiunto gli obiettivi di C-LDL e che pertanto era necessario favorire una migliore gestione dei livelli lipidici.

Ogni anno le cardiopatie impattano sul sistema sanitario dell'Unione europea per 106 miliardi di euro. I risultati dello studio DYSIS II indicano che, malgrado la terapia a base di statine, solo una minoranza dei pazienti raggiunge i livelli di colesterolo LDL raccomandati.

“Alla luce dei risultati dello studio DYSIS II è necessario un trattamento ipolipemizzante più intensivo per ridurre ulteriormente i livelli di colesterolo LDL nei pazienti coronaropatici e portarli a raggiungere i target raccomandati” concludono Gitt e i colleghi,

Bibliografia

A.K. Gitt, et al. Still high prevalence of persistent lipid abnormalities among patients with ACS or stable CHD despite chronic statin therapy in 2014: results of DYSIS II ACS and CHD. European Heart Journal (2016) 37 (Abstract Supplement), 1013



SINDROME CORONARICA ACUTA

- ➔ L'evoluzione della doppia terapia antiplastrinica (DAPT) 31
- ➔ Il razionale per la scelta di una doppia terapia antiplastrinica prolungata oltre i 12 mesi italiani 37
- ➔ Quanto deve durare la DAPT dopo una SCA? La parola a due esperti italiani 45
- ➔ Rischio di sanguinamento in pazienti sottoposti a doppia terapia antiaggregante. Che fare? 50
- ➔ SCA per erosione di placca, a volte possono bastare i farmaci, niente stent 54
- ➔ Studio ANTARCTIC: inutile misurare la funzione piastrinica negli anziani con sindrome coronarica acuta 57
- ➔ PRAGUE-18: finisce pari la sfida prasugrel-ticagrelor nei pazienti con STEMI 61
- ➔ Infarto del miocardio, riduzione del danno grazie all'azione dell'N-acetilcisteina 64
- ➔ Il profilo farmacologico di ticagrelor a 360°: tutte le analisi su aspetti specifici presentate all'ESC 67

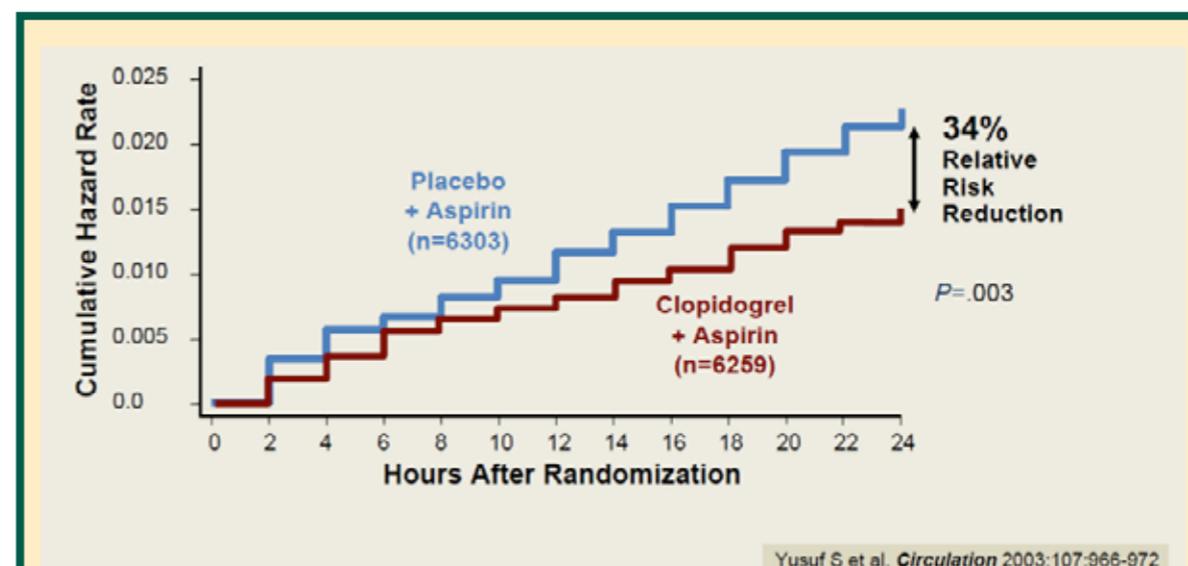
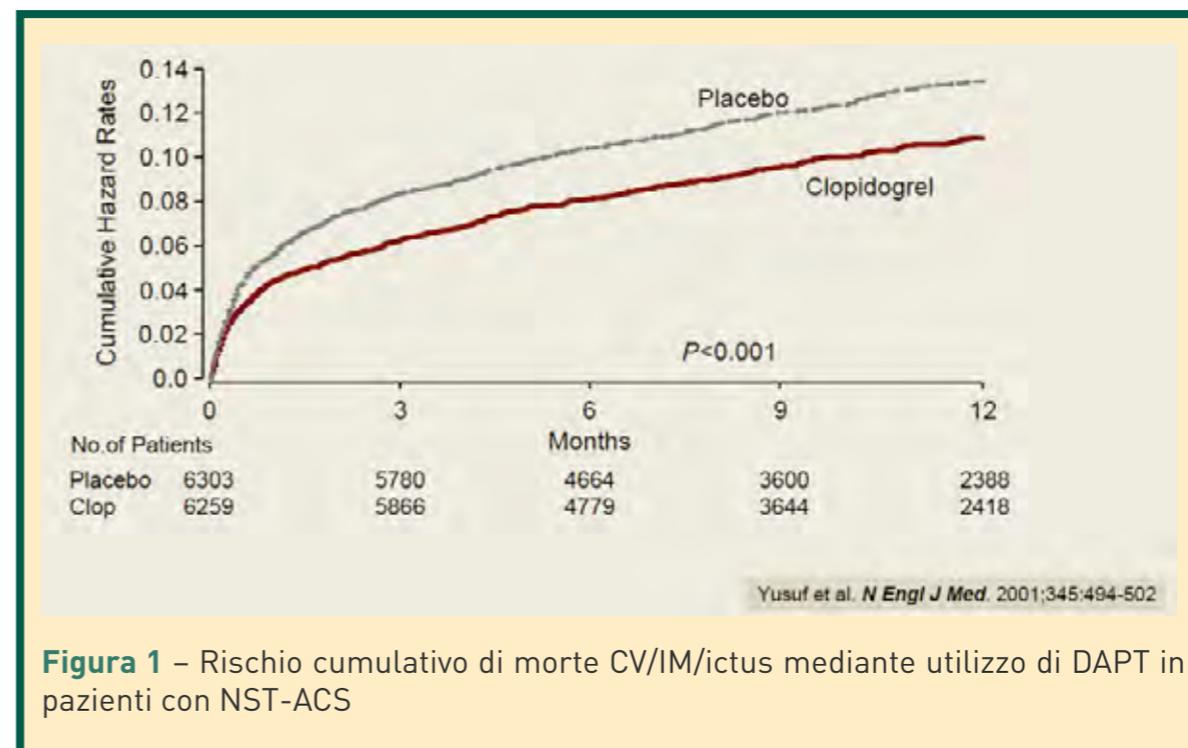


L'EVOLUZIONE DELLA DOPPIA TERAPIA ANTIPIASTRINICA (DAPT)

«Sottolineare il percorso del paziente dopo una sindrome coronarica acuta (ACS) ed evidenziare le strategie per ottimizzare il beneficio ed evitare il rischio della terapia antiplastrinica. Riconoscere l'importanza del rischio clinico (ischemico ed emorragico) per guidare le opzioni di trattamento e per definire come i regimi di trattamento possano essere 'tagliati su misura' per i singoli pazienti al fine di ottimizzare il beneficio clinico della terapia antiplastrinica». Questi, nell'introduzione di **Davide Capodanno**, dell'Ospedale Ferrarotto e dell'Università di Catania, i due principali obiettivi di aggiornamento stabiliti in un simposio educativo, svoltosi all'ESC 2016 di Roma, intitolato "The clinical journey after an acute coronary syndrome: strategies for optimising antiplatelet therapy." Premessa a questo compito, una revisione dell'evoluzione dei farmaci che sono stati via via sviluppati per migliorare questo approccio di trattamento.

La nascita della DAPT: combinazione di acido acetilsalicilico (ASA) e clopidogrel

Philippe Gabriel Steg, dell'Hôpital Bichat di Parigi e dell'Imperial College di Londra, si sofferma esplicitamente solo su agenti assunti per via orale. «La rivoluzione in questo settore è nata quando, dall'esame delle curve, ci si è convinti che l'aggiunta di un inibitore del recettore P2Y12, prasugrel, al solo acido acetilsalicilico (ASA) fosse in grado di migliorare notevolmente gli outcome clinici in pazienti con ACS senza sovraslivellamento del tratto ST (NST-ACS) fino a 2 anni (1) (Figura 1). Ciò appare ancora più evidente focalizzandosi nelle prime 24 ore di gestione prima della rivascolarizzazione, in cui la divergenza delle due curve (relative ad ASA da solo e con clopidogrel) è particolarmente evidente nella prevenzione di eventi ischemici» (Figura



2). La riduzione della mortalità cardiovascolare (CV) è stata confermata anche in due trial successivi condotti in pazienti colpiti da infarto del miocardio (IM) con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI), ossia il CLARITY (2) e il COMMIT (3)».

Lo sviluppo di due nuovi inibitori del recettore P2Y12: prasugrel e ticagrelor

«Peraltro clopidogrel mostrava anche notevoli limiti, tra i quali una lenta insorgenza d'azione e una forte variabilità individuale di risposta» continua Steg. «Per questo motivo ci si è sforzati di sviluppare altre molecole della stessa classe che potessero avere minori problemi di questo tipo. Sono così stati messi a punto due nuovi farmaci dei quali il primo è stato il prasugrel. Questo inibitore del recettore P2Y12, impiegato in pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) per STEMI o correlato a un'ACS in urgenza (4), ha evidenziato una riduzione di eventi CV del 20% rispetto a prasugrel con una grande divergenza delle curve fin dalle fasi precoci di trattamento, pur dimostrando un aumento del 30% di sanguinamenti maggiori» (Figura 3)

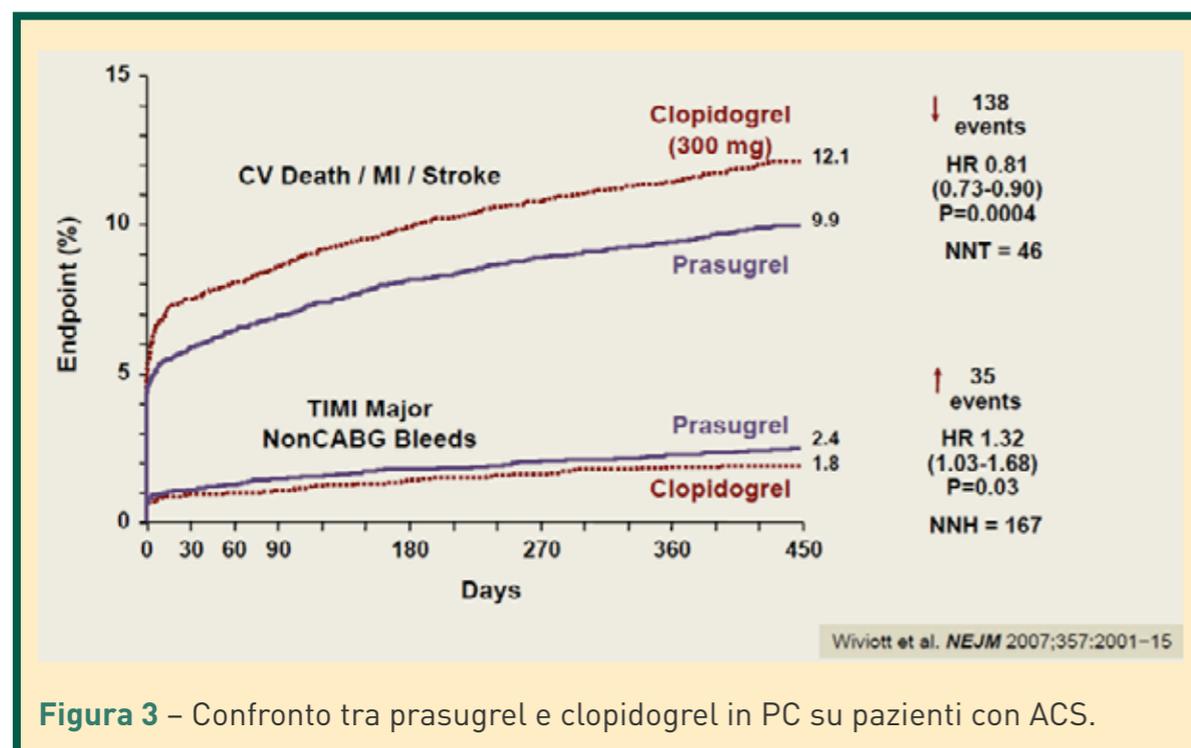


Figura 3 – Confronto tra prasugrel e clopidogrel in PC su pazienti con ACS.



GUARDA IL VIDEO

«Il secondo farmaco sviluppato è ticagrelor. Nel confronto con clopidogrel – nel trial PLATO (5) relativo all'uso dei due antiplastrinici in caso di ASC trattati mediante by-pass aortocoronarico (CABG) - ha evidenziato una riduzione di circa il 16% dell'endpoint combinato costituito da rischio di morte CV, IM e ictus, ma è da evidenziare soprattutto la riduzione di oltre il 20% del rischio di morte CV» afferma Steg. «Inoltre» aggiunge «la divergenza delle due curve è così ampia e progressiva da far ritenere che il beneficio ottenuto da ticagrelor possa proseguire nel tempo» (Figura 4).

Questi dati, aggiunge lo specialista, sono stati confermati in un'analisi post-randomizzazione dello studio PLATO (6) da cui emerge una consistente riduzione di mortalità senza aumento di rischio di sanguinamento correlato a CABG grazie all'impiego di ticagrelor rispetto a clopidogrel, confermando la scelta preferenziale del primo rispetto al secondo. Da sottolineare che questo effetto è in parte spiegato con il fatto che mentre clopidogrel è un agente irreversibile, ticagrelor è un agente reversibile (Figura 5).

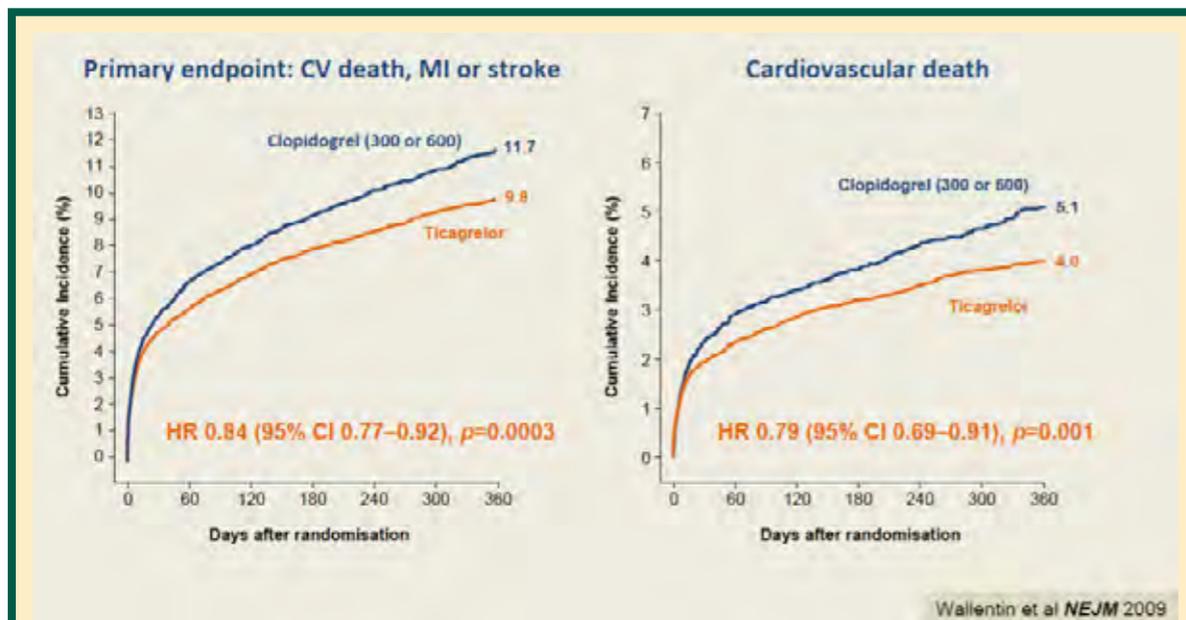


Figura 4 – Studio PLATO di confronto tra clopidogrel e ticagrelor: quest’ultimo dimostra una riduzione del rischio di eventi vascolari, sia nell’endpoint primario combinato (a sinistra) sia considerando la sola mortalità CV (a destra)

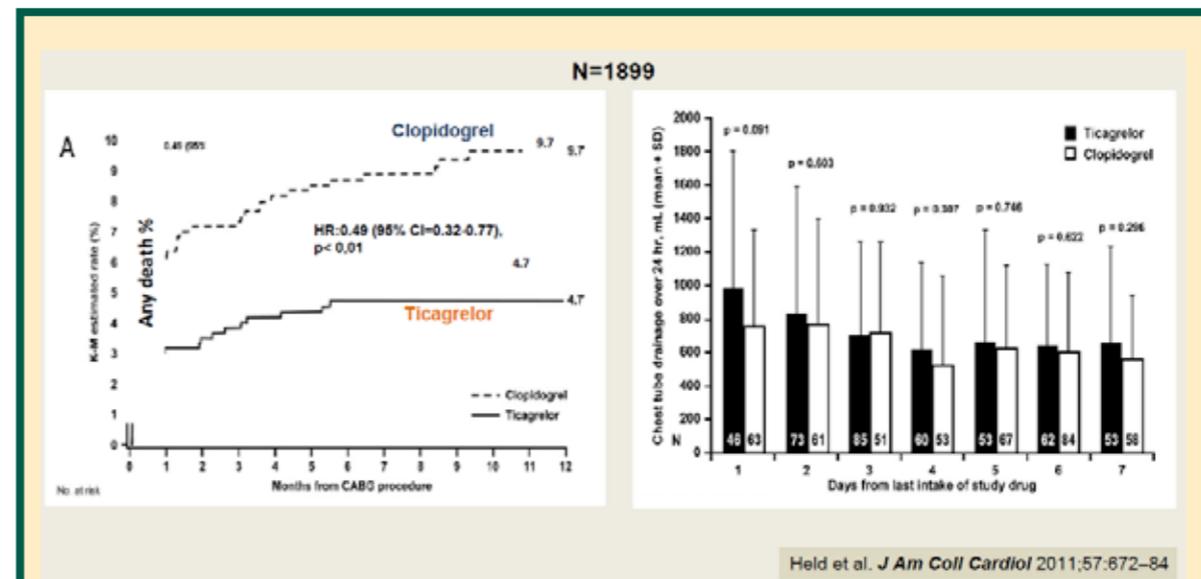


Figura 5 – Analisi post-randomizzazione del trial PLATO. Si evidenzia una consistente riduzione della mortalità senza aumento di rischio di sanguinamento CABG-correlato con ticagrelor rispetto a clopidogrel.

«Da un’analisi per sottogruppi non si è colta una significativa differenza fra ticagrelor e prasugrel in termini di sicurezza, in particolare in termini di rischio di sanguinamento maggiore, e i dati appaiono sostanzialmente sovrapponibili» (5) (**Figura 6**).

«Un altro dato interessante emerso dal trial PLATO è la superio-

rità di ticagrelor rispetto a clopidogrel in termini di riduzione del rischio di eventi CV indipendentemente dal tipo di impostazione terapeutica che si intende adottare in futuro: invasiva oppure conservativa (7)» specifica Steg. «In entrambi i casi, infatti, si rileva comunque un vantaggio derivante dall’impiego di ticagrelor» (**Figura 7**).

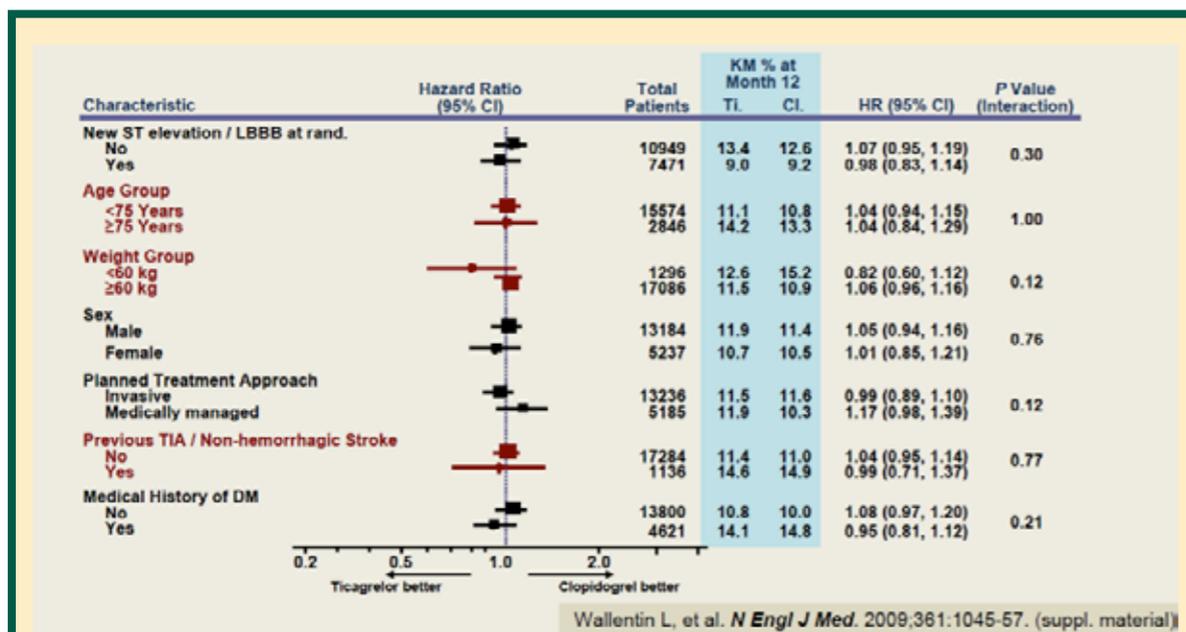


Figura 6 – Confronto di sicurezza in termini di sanguinamenti maggiori tra ticagrelor e clopidogrel: sostanziale sovrapponibilità dei risultati.

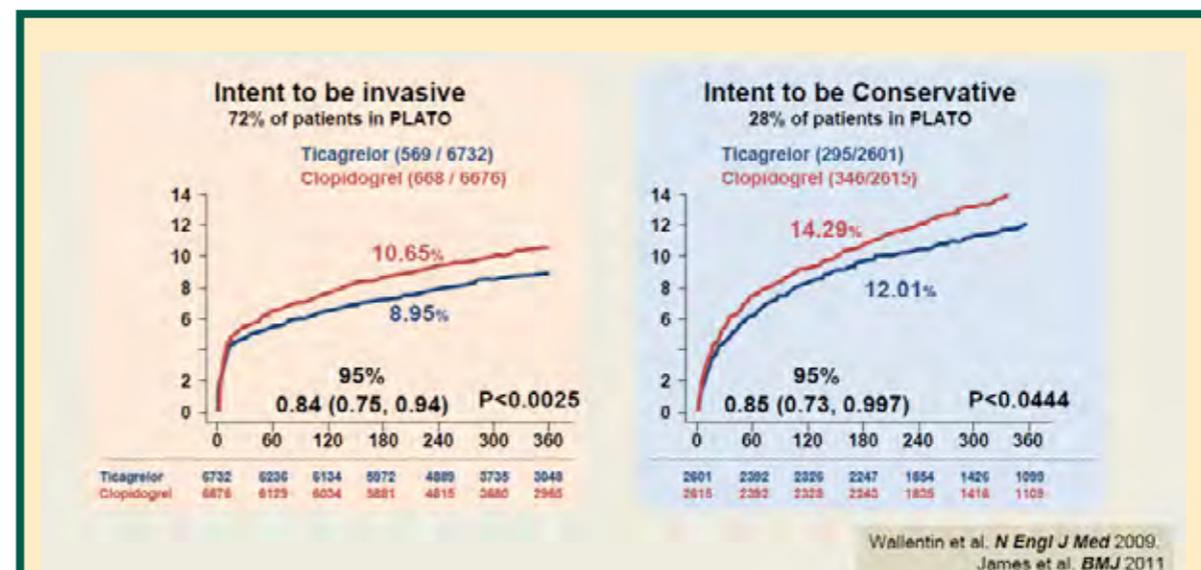


Figura 7 – Analisi dal trial PLATO. Il vantaggio di ticagrelor rispetto a clopidogrel si mantiene indipendentemente da quella che sarà la scelta terapeutica, invasiva o conservativa.

L'impiego della DAPT prima o dopo PCI

«Al di là dell'ampia discussione tuttora in corso su quale debba essere la durata della DAPT post-PCI, uno dei grandi quesiti esplosi negli anni recenti è se sia opportuno o meno effettuare un trattamento pre-PCI» aggiunge Steg. «Una metanalisi operata dal gruppo di Gilles Montalescot condotta su 8.608 pazienti da 7 trial randomizzati controllati (RCT) sottoposti a PCI per NST-ACS, STEMI e PCI elettiva ha messo a confronto l'impiego di DAPT con il mancato impiego di DAPT con clopidogrel, evidenziando la carenza di vantaggi in termini di mortalità ma circa un 23% di riduzione di eventi avversi maggiori cardiaci» (8). I maggiori benefici, specifica, si hanno – sia in termini di mortalità per tutte le cause sia di eventi coronarici maggiori, in caso di NST-ACS e STEMI ma non di PCI elettiva».

Diverso il discorso con prasugrel, per il quale, in pazienti con NCS-ACS sottoposti a PCI arruolati nel trial ACCOAST, si è accertato non solo una mancanza di beneficio ma addirittura un reale danno dalla dose di carico “upstream” rispetto a quella “downstream”» (9).

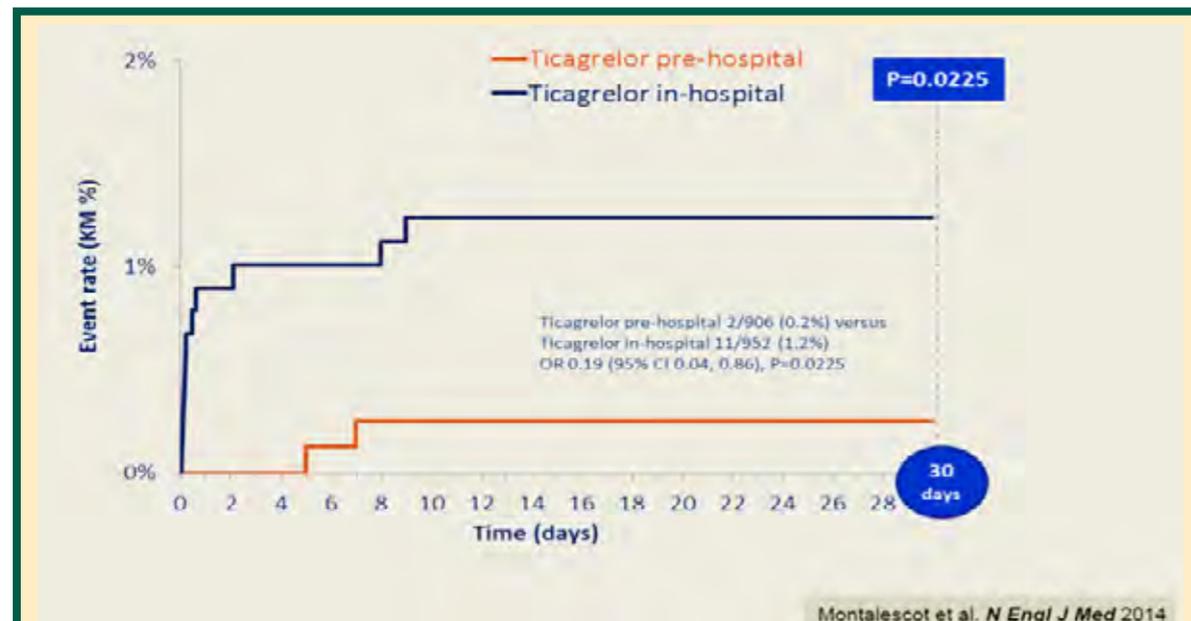


Figura 8 – Trial ATLANTIC condotto con ticagrelor. Positivo raggiungimento di un endpoint secondario, con netta riduzione della frequenza di trombosi dello stent con trattamento preospedaliero rispetto al solo trattamento intraospedaliero.

Steg descrive quindi i risultati del trial ATLANTIC (10), condotto con ticagrelor. «Questo studio prevedeva due endpoint co-primari: la risoluzione del segmento ST e un flusso TIMI 3 nell'arteria correlata all'infarto» spiega. «Entrambi gli endpoint sono stati valutati pre-PCI e post-PCI primaria ma non sono stati raggiunti, senza differenze significative in entrambi i casi. Comunque, in relazione a un endpoint secondario, è emersa una consistente riduzione della trombosi accertata dello stent a 30 giorni determinata da un trattamento preospedaliero con ticagrelor rispetto a un trattamento solo intraospedaliero con la stessa molecola (Figura 8).

Successivamente, ricorda Steg, è stato introdotto Cangrelor che ha la caratteristica interessante in questo setting di inibire rapidamente l'aggregazione piastrinica subito dopo la sua somministrazione, così come di farla riprendere subito, nel giro di 60 minuti, dopo la sospensione del trattamento (10).

Le attuali linee guida ESC relative alla DAPT nello STEMI e nell'ACS

Al termine del suo intervento Steg effettua un breve cenno alle attuali linee guida ESC (Tabella 1) che prevedono, per la DAPT, l'impiego di ASA e la raccomandazione dell'impiego di un bloccante dei recettori per l'ADP: prasugrel (nel caso di pazienti naive al trattamento con clopidogrel o di età inferiore a 75 anni, e senza storia precedente di ictus o TIA), ticagrelor (senza specifiche limitazioni) o clopidogrel (quando non siano disponibili prasugrel o ticagrelor o quando questi siano controindicati, per esempio nel caso di una terapia anticoagulante orale a lungo termine) (11).

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Antiplatelet therapy		
Aspirin oral or i.v. (if unable to swallow) is recommended	I	B
An ADP-receptor blocker is recommended in addition to aspirin. Options are:	I	A
• Prasugrel in clopidogrel-naive patients, if no history of prior stroke/TIA, age <75 years.	I	B
• Ticagrelor.	I	B
• Clopidogrel, preferably when prasugrel or ticagrelor are either not available or contraindicated.	I	C

ADP = adenosine diphosphate

www.escardio.org/guidelines

Steg & James et al. *Eur Heart J* 2012

Tabella 1 – Linee guida ESC 2012 per la DAPT nello STEMI.

«Uno schema analogo è previsto dall'ESC per l'ACS» prosegue Steg «in cui all'ASA è raccomandata l'associazione di un inibitore P2Y₁₂, preferibilmente ticagrelor o prasugrel, mentre clopidogrel è riservato ai soggetti che non possono ricevere i due precedenti farmaci o che richiedono un'anticoagulazione orale» (**Tabella 2**) (12).

Aspirin is recommended for all patients without contraindications at an initial oral loading dose ^d of 150–300 mg (in aspirin-naive patients) and a maintenance dose of 75–100 mg/day long-term regardless of treatment strategy.	I	A
A P2Y ₁₂ inhibitor is recommended, in addition to aspirin, for 12 months unless there are contraindications such as excessive risk of bleeds.	I	A
• Ticagrelor (180 mg loading dose, 90 mg twice daily) is recommended, in the absence of contraindications, ^e for all patients at moderate-to-high risk of ischaemic events (e.g. elevated cardiac troponins), regardless of initial treatment strategy and including those pretreated with clopidogrel (which should be discontinued when ticagrelor is started).	I	B
• Prasugrel (60 mg loading dose, 10 mg daily dose) is recommended in patients who are proceeding to PCI if no contraindication. ^e	I	B
• Clopidogrel (300–600 mg loading dose, 75 mg daily dose) is recommended for patients who cannot receive ticagrelor or prasugrel or who require oral anticoagulation.	I	B

Tabella 2 – Linee guida ESC 2015 per la DAPT nell'ACS.

Bibliografia

- 1] Yusuf S, Zhao F, Mehta Sr, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2001;345(7):494-502.
- 2] Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*, 2005;352(12):1179-89.
- 3] Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005;366(9497):1607-21.
- 4] Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2007;357(20):2001-15.
- 5] Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2009;361(11):1045-57.
- 6] Held C, Asenblad N, Bassand JP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol*, 2011;57(6):672-84.
- 7] James SK, Roe MT, Cannon CP, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomised PLATO trial. *BMJ*, 2011;342:d3527.
- 8] Bellemain-Appaix A, O'Connor SA, Silvain J, et al. Association of clopidogrel pretreatment with mortality, cardiovascular events, and major bleeding among patients undergoing percutaneous coronary intervention: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2012;308(23):2507-16.
- 9] Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 2013;369(11):999-1010.
- 10] Akers WS, Oh JJ, Oestreich JH, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a bolus and infusion of cangrelor: a direct, parenteral P2Y12 receptor antagonist. *J Clin Pharmacol*, 2010; 50(1):27-35.
- 11] Steg PG, James SK, Atar D, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012;33:2569-619.
- 12] Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2016;37:267-315.



IL RAZIONALE PER LA SCELTA DI UNA DOPPIA TERAPIA ANTIPIASTRINICA PROLUNGATA OLTRE I 12 MESI

Il simposio “The Patient Journey after an acute coronary syndrome: strategies for optimising antiplatelet therapy”, dopo la prima fase ‘storica’ introduttiva, arriva con Marc P. Bonaca, del Brigham and Women’s Hospital e dell’Harvard Medical School di Boston ad affrontare il nodo cruciale: l’ottimizzazione della terapia e, in particolare, il razionale del trattamento con la doppia terapia antiplastrinica (DAPT) oltre i 12 mesi. A tale scopo, premette Bonaca, è decisivo che il clinico sappia riconoscere, caso per caso, quale paziente è candidato a questa strategia, quando è opportuno sospenderla o proseguirla e perché si attua tale regime terapeutico. «Va detto inoltre che ci sono due aspetti problematici relativi a questa tematica: il primo è che vi sono risultati divergenti circa la sicurezza o i rischi derivanti dal prolungamento della DAPT, anche in base alla tipologia dello stent impiantato; il secondo sta nel fatto che è sempre difficile traslare i risultati dei trial clinici nella pratica quotidiana».

I pazienti ad alto rischio e la dimostrazione dei benefici di una DAPT estesa a 3 anni

Bonaca sottolinea un dato verificato da un registro comprendente quasi 65mila pazienti di età ≥ 45 anni (1). «I pazienti che hanno avuto un infarto per un evento ischemico o aterotrombotico o per una rottura di placca, anche dopo un anno dall’evento acuto non torneranno mai a una condizione di minore rischio cardiovascolare (CV), paragonabile a una condizione di coronaropatia stabile: i pazienti con pregresso infarto miocardico (IM)

costituiscono dunque una specifica popolazione ad alto rischio per eventi ischemici» (Figura 1).

«Lo studio DAPT (2)» prosegue Bonaca «ha inteso evidenziare l’effetto della sospensione del trattamento con tienopiridine 12 mesi dopo lo stenting coronarico in una popolazione composta dal 46% di pazienti infartuati. Per ottenere questo, si sono mes-

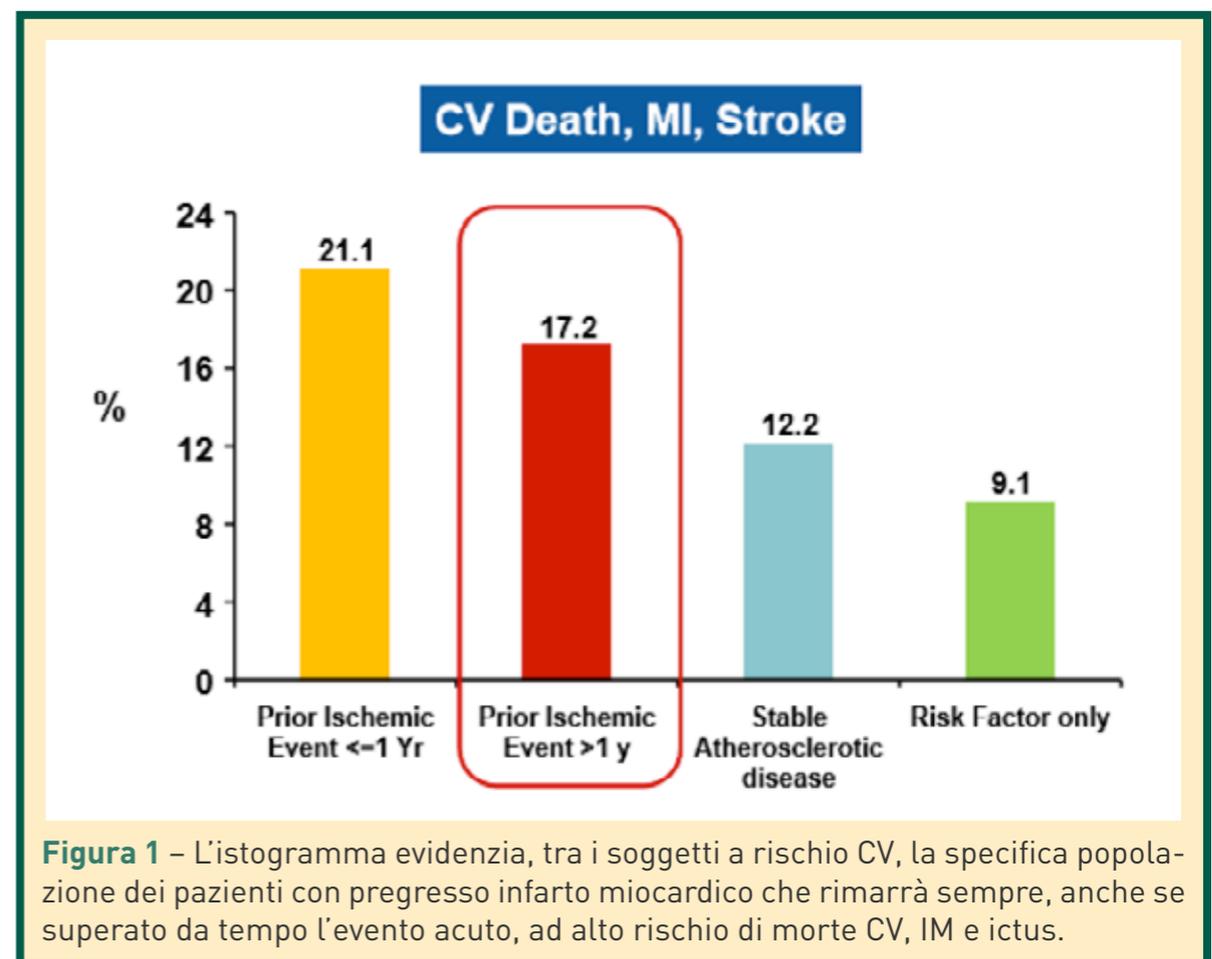


Figura 1 – L’istogramma evidenzia, tra i soggetti a rischio CV, la specifica popolazione dei pazienti con pregresso infarto miocardico che rimarrà sempre, anche se superato da tempo l’evento acuto, ad alto rischio di morte CV, IM e ictus.

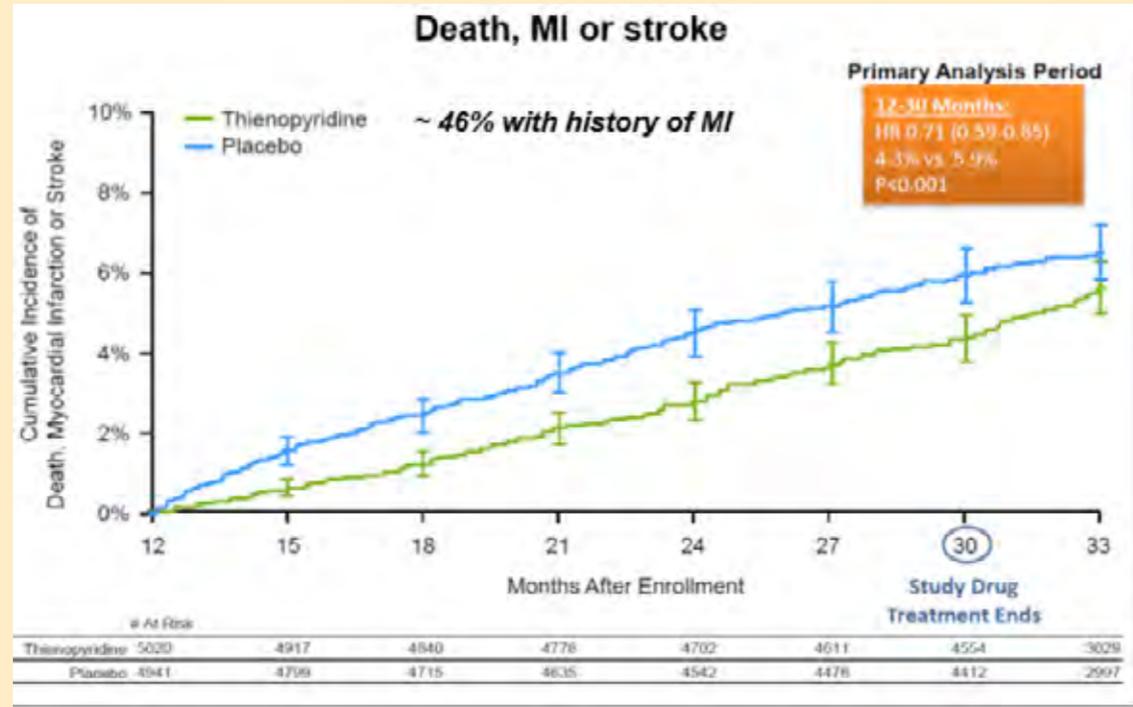


Figura 2 – Studio DAPT. A confronto, a partire da 12 mesi dopo l'impianto dello stent, la prosecuzione del trattamento con tienopiridine (in verde) o la somministrazione di un placebo (in azzurro).

si a confronto due gruppi di pazienti, randomizzando il primo al proseguimento della terapia con inibitori del recettore P2Y12 e il secondo a un placebo» (**Figura 2**).

«Dal grafico si nota come il prolungamento della terapia tienopiridinica determini subito una riduzione di incidenza cumulativa di morte, IM o ictus rispetto al placebo, con una divergenza delle curve che aumenta con il tempo, fino a quando, alla sospensione del trattamento dopo 33 mesi, le stesse si ricongiungono, dando ulteriore dimostrazione dell'effetto protettivo degli inibitori P2Y12» spiega l'esperto. «Da un'analisi dello stesso studio DAPT (3)» prosegue Bonaca «si è anche evidenziata una differenza di beneficio in termini di riduzione di eventi avversi cardiaci maggiori (MACE) tra pazienti che presentano o non presentano IM. Ciò è dovuto al fatto che il maggiore rischio CV dei primi risente meno dei rischi di emorragie e sanguinamenti maggiori rispetto ai secondi, che hanno un minore rischio CV» (**Figura 3**).

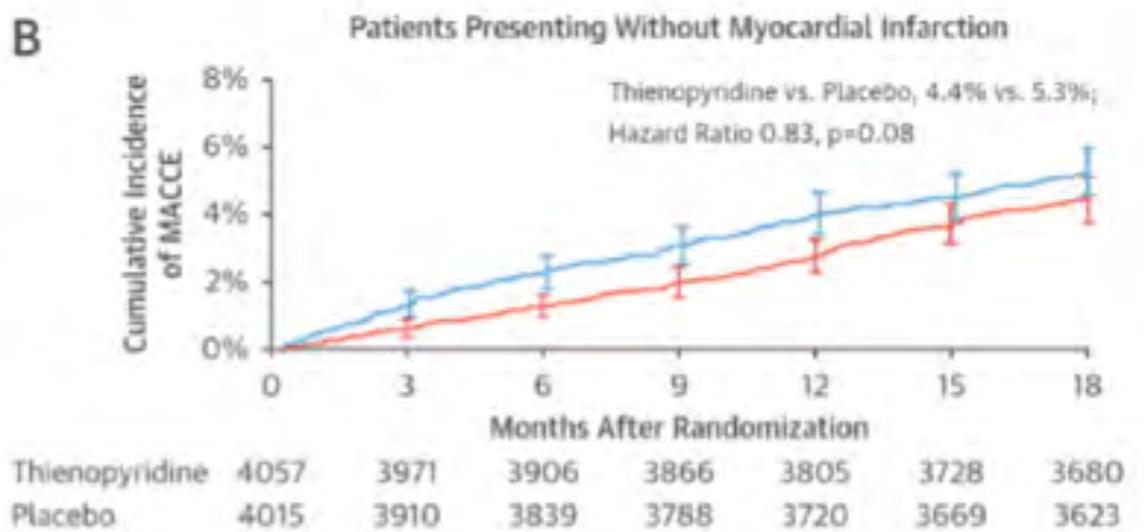
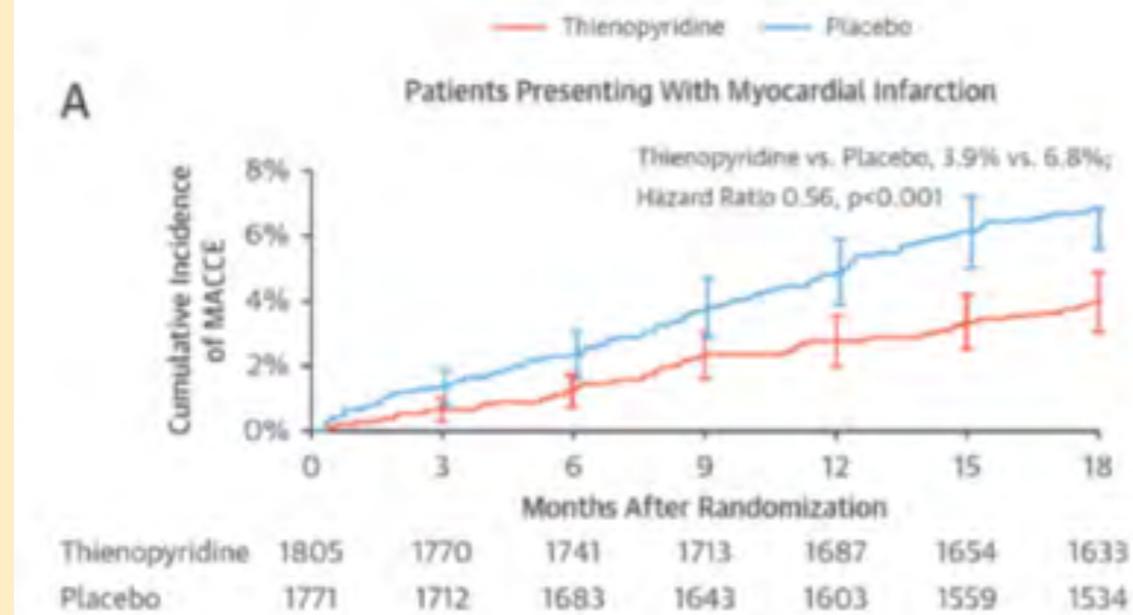


Figura 3 – Confronto tra tienopiridine (in rosso) e placebo (in azzurro) in termini di incidenza cumulativa di MACE in pazienti con IM (a sinistra) e senza IM (a destra).

Lo studio PEGASUS TIMI-54: le evidenze fondamentali

«Si arriva così, nel 2015, al trial PEGASUS TIMI-54 (4) della durata di 36 mesi» riprende Bonaca. «Questo trial ha dimostrato, in pazienti ad alto rischio CV, la netta superiorità di ticagrelor rispetto al placebo - sia al dosaggio di 90 mg bis/die sia a quello di 60 mg bis/die (rivelatosi altrettanto efficace ma più sicuro) - nel raggiungimento dell'endpoint primario composto di morte CV, IM o ictus» (Figura 4).

Se i dati vengono suddivisi analizzando l'andamento del primo anno di trattamento rispetto ai due successivi, sottolinea Bonaca, si rileva subito una riduzione del rischio CV con ticagrelor rispetto a placebo ma, al contempo, appare evidente come tale differenziale di beneficio aumenti costantemente nel biennio successivo (Figura 5).

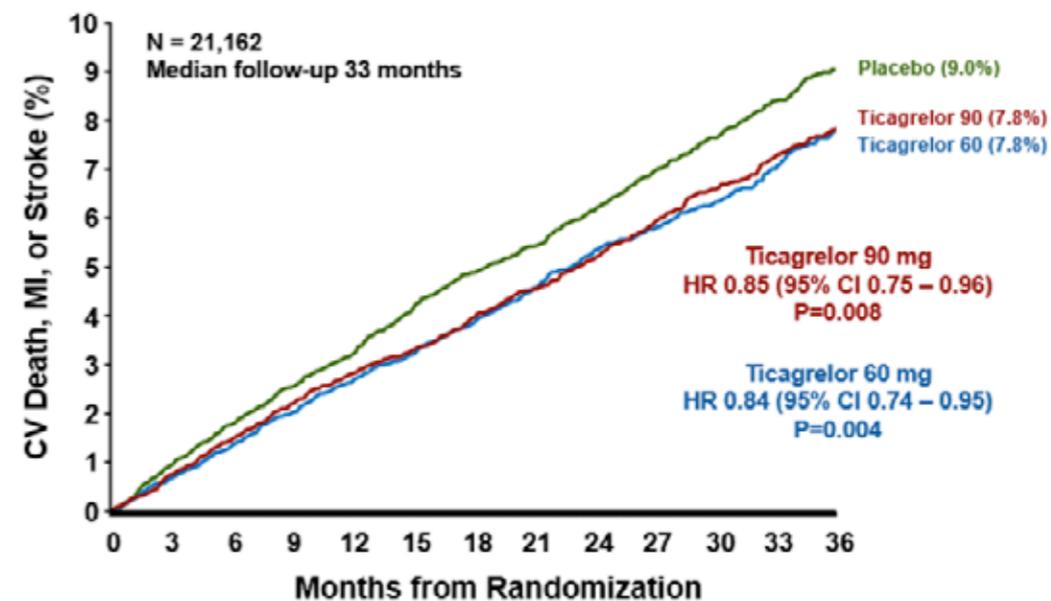


Figura 4 - Il trial PEGASUS TIMI-54 dimostra che il prolungamento della DAPT con ticagrelor (60 mg bid o 90 mg bid) a 36 mesi determina una continua e sempre maggiore riduzione di incidenza di morte CV, IM o ictus rispetto al placebo.

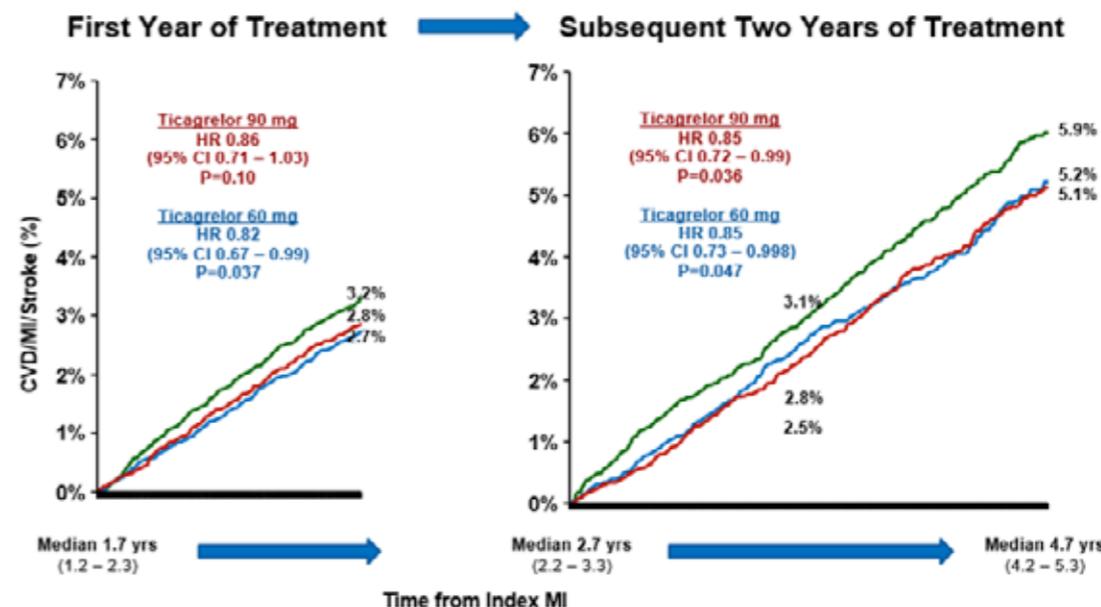


Figura 5 - Analisi "splittata" dei risultati del trial PEGASUS TIMI-54. A sinistra sono riportate le curve relative ai due dosaggi di ticagrelor e al placebo nel primo anno di trattamento, a destra le stesse curve riferite al periodo di prolungamento della DAPT per altri 2 anni, con evidenziazione di un'ulteriore divergenza tra le curve, a testimonianza di un costante aumento del beneficio di ticagrelor rispetto al placebo.



«Ulteriore elemento di interesse» aggiunge il cardiologo «consiste nel fatto che l'efficacia di ticagrelor è costantemente favorevole rispetto al placebo, a entrambi i dosaggi, indipendentemente dal fatto che i pazienti siano stati sottoposti a stenting mediante PCI» (Figura 6).

Un punto decisivo – rimarca Bonaca – risiede in uno dei componenti dell'endpoint composito che risulta particolarmente ridotto ed è molto importante in emergenza e in unità coronarica: la riduzione percentuale di insorgenza di infarti STEMI (con sovraslivellamento del tratto ST). «Per un operatore, in momenti delicati, avere la tranquillità di usare un antiplastrinico che in queste situazioni non determina particolari preoccupazioni in termini di sanguinamenti è estremamente utile» ribadisce (Figura 7). Analoghi risultati, anche se di entità leggermente minore, si hanno in riferimento all'ictus».

Ulteriori dati di interesse dalle sottoanalisi del PEGASUS TIMI-54

«Inoltre» riporta il cardiologo «è stato condotto uno studio (5) per mettere a confronto l'impiego, dopo IM, della DAPT estesa a 36 mesi rispetto al proseguimento della terapia antiplastrinica, dopo un anno dall'IM, con il solo ASA, sotto il profilo degli outcomes di efficacia (MACE, morte CV, IM, ictus, trombosi dello stent [accertata/probabile]) e di sicurezza (sanguinamento maggiore, emorragia intracranica, sanguinamento fatale, morte non CV, morte per tutte le cause), analizzati singolarmente» (Figura 8). Per quanto riguarda gli outcomes – fa notare Bonaca – in tutti i casi la DAPT estesa si è rivelata superiore rispetto al solo ASA, ottenendo una riduzione del tasso degli eventi in tutti gli ambiti considerati. Nel caso della sicurezza – prosegue – si nota invece una sostanziale parità tra i due regimi di trattamento con la sola eccezione, in sfavore della DAPT prolungata, del sanguinamento maggiore. Peraltro non si ha alcun influsso negativo sull'emorragia intracranica o sul sanguinamento fatale o sulla morte non CV rispetto al solo ASA. Tutto ciò concorre a spiegare

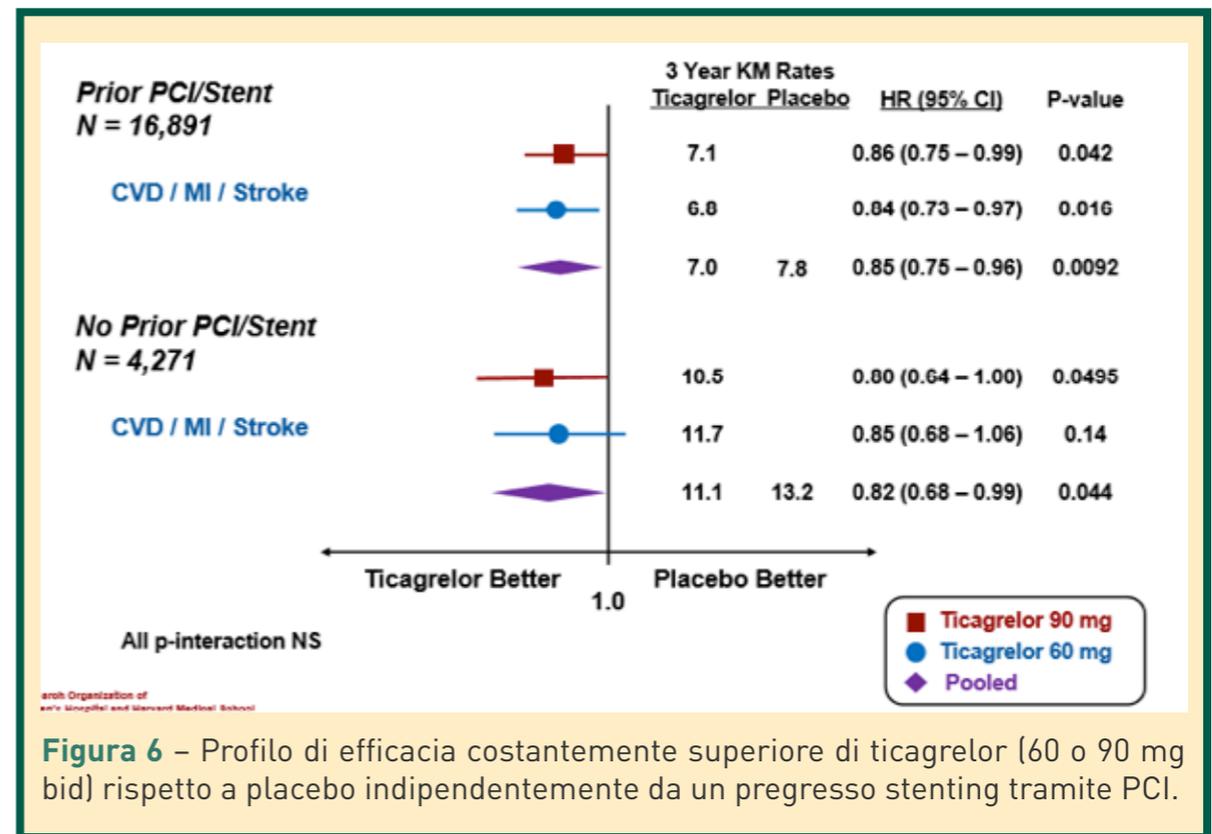


Figura 6 – Profilo di efficacia costantemente superiore di ticagrelor (60 o 90 mg bid) rispetto a placebo indipendentemente da un pregresso stenting tramite PCI.

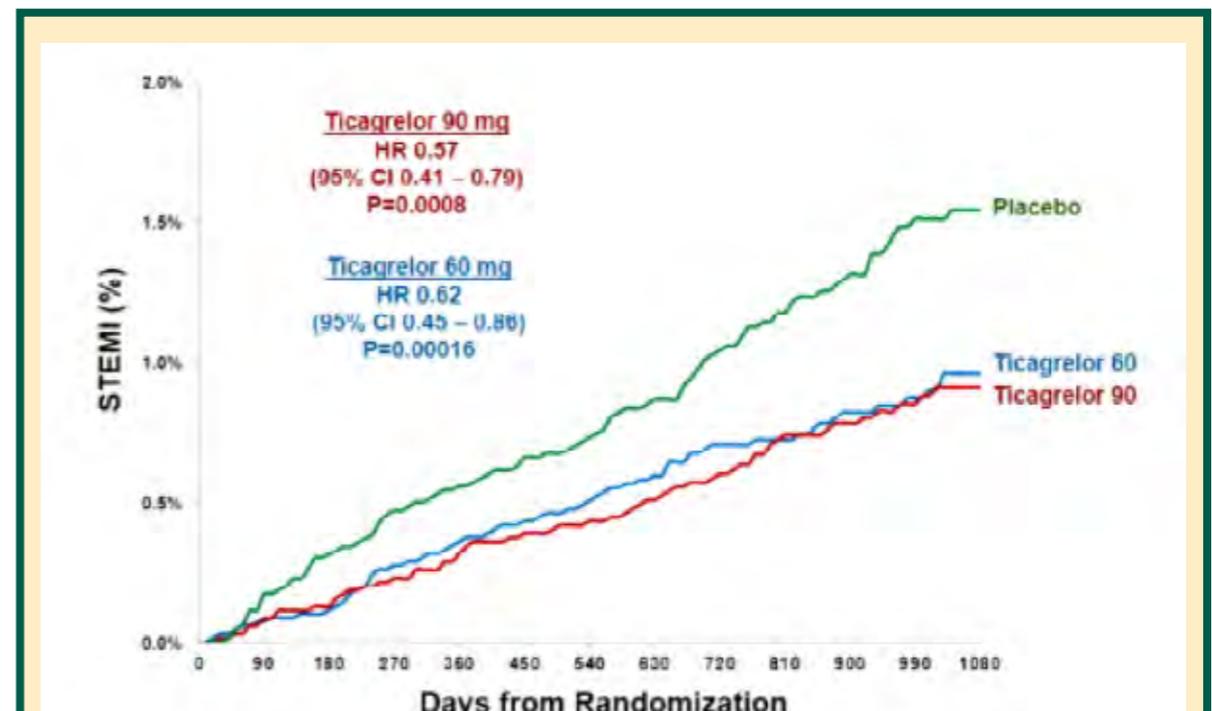


Figura 7 – Analizzando l'endpoint composito primario del trial PEGASUS TIMI-54, si nota la componente predominante svolta dalla percentuale di incidenza dello STEMI, che risulta ampiamente ridotta con ticagrelor 60 o 90 mg bid rispetto al placebo: un dato di efficacia e sicurezza molto importante in unità coronarica.

perché l'incremento del tasso di sanguinamenti maggiori non si traduce in un aumento della mortalità per tutte le cause» (figura 9).

«Ci sono popolazioni di pazienti in cui il beneficio apportato da una DAPT prolungata a 36 mesi è ancora più evidente» sottolinea Bonaca. «È il caso, per esempio, dei pazienti con ridotta funzione renale (6), condizione che raddoppia il rischio CV e in cui, seppure l'efficacia della DAPT stessa risulti diminuita rispetto a pazienti con valori di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) ≥ 60 , è comunque significativamente superiore rispet-

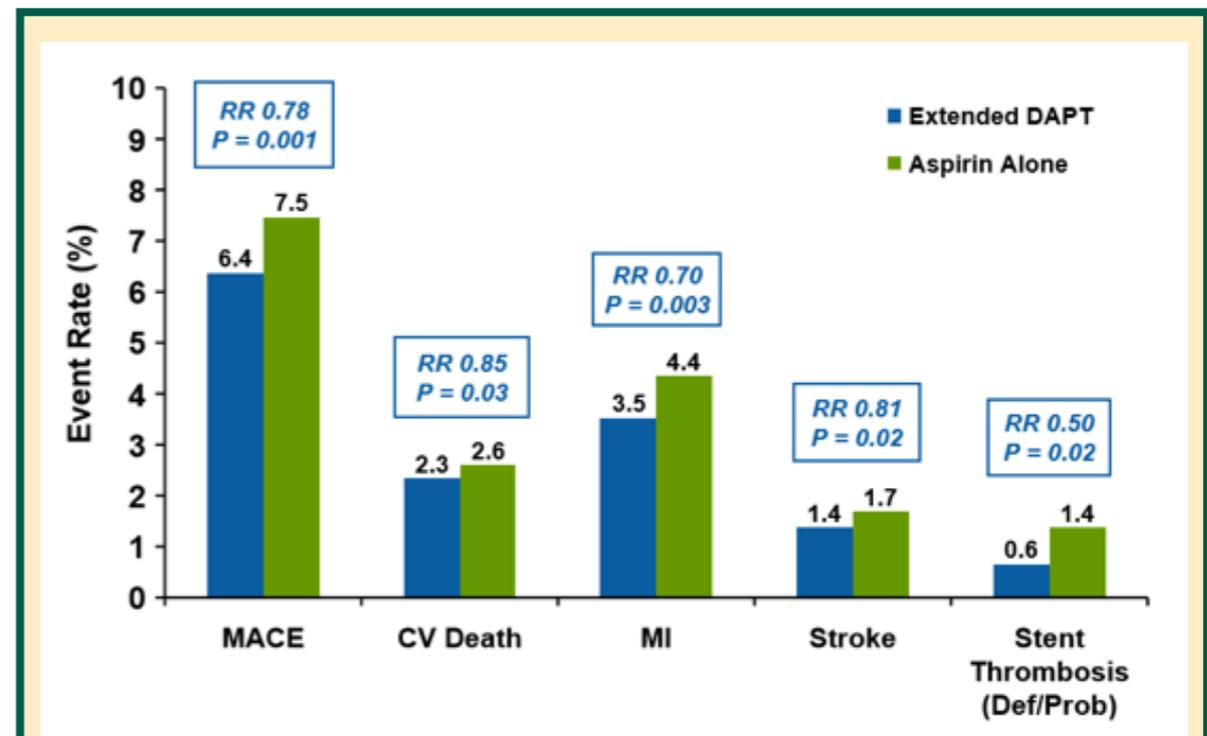


Figura 8 – Confronto di efficacia tra la DAPT estesa a 3 anni rispetto alla DAPT per un anno seguita da solo ASA. In tutti gli outcomes la DAPT estesa evidenzia una riduzione del tasso degli eventi.

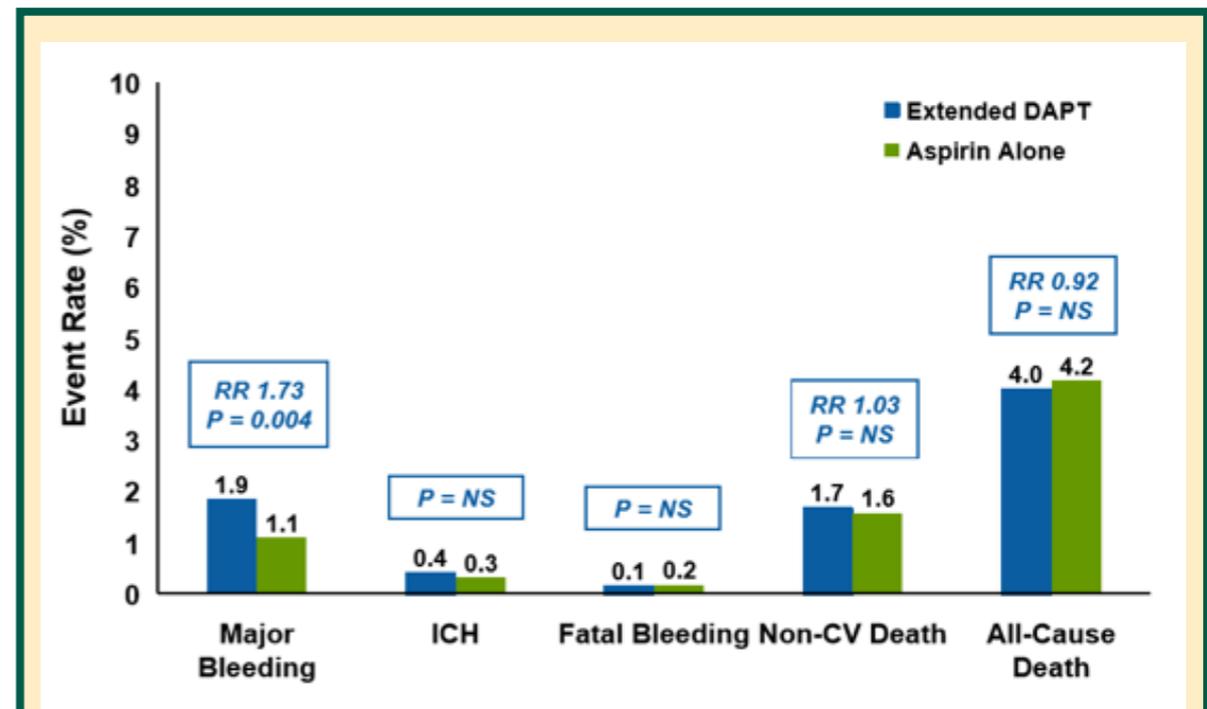


Figura 9 – Confronto di sicurezza tra la DAPT estesa a 3 anni rispetto alla DAPT per un anno seguita da solo ASA. In tutti gli outcomes si nota una sostanziale uguaglianza tra i due regimi (di rilievo per l'emorragia intracranica e il sanguinamento fatale), fatta eccezione per il sanguinamento maggiore, più elevato nella DAPT estesa, che non incide però sulla mortalità per tutte le cause.

to a quella dei pazienti trattati con il placebo (**Figura 10**). Una situazione del tutto analoga si riscontra nelle persone con diabete, nelle quali si ha pure un raddoppio del rischio CV rispetto alle persone senza diabete (7) (**Figura 11**)».

«Un quadro del tutto simile» osserva l'esperto «si delinea esaminando pazienti affetti da arteriopatia periferica (PAD), una condizione davvero ad alto rischio per eventi ischemici (8). Anche qui si evidenzia in modo particolare la riduzione del rischio assoluto apportata da ticagrelor (pari al 4%) con un number needed to treat pari a 25» (**Figura 12**). «Del resto» prosegue «gli effetti positivi di ticagrelor non si limitano al cuore e al cervello ma, grazie all'effetto protettivo vascolare sistemico, determinano una significativa riduzione di eventi avversi ischemici a carico degli arti» (**Figura 13**).

Il profilo del candidato alla DAPT estesa, le rivalutazioni e gli obiettivi di fondo

Nel complesso, sottolinea Bonaca, esistono molte condizioni di cui è stato accertato (9) - attraverso diversi trial, come il DAPT e il PEGASUS TIMI-54 - un rischio ischemico che può certamente giovare di una DAPT a 36 mesi (**Tabella 1**).

- Diabete mellito
- Pregresso infarto miocardico/sindrome coronarica acuta
- Pregresso bypass aortocoronarico/malattia multivasale
- Disfunzione renale
- Abitudine al fumo
- Arteriopatia periferica
- Scempenso cardiaco cronico o bassa frazione d'eiezione
- Età (ma anche rischio emorragico)
- Pregresso ictus
- Ipertensione
- Pregresso intervento coronarico percutaneo
- Diametro dello stent
- Stent a rilascio di paclitaxel

Tabella 1 - Condizioni di rischio ischemico

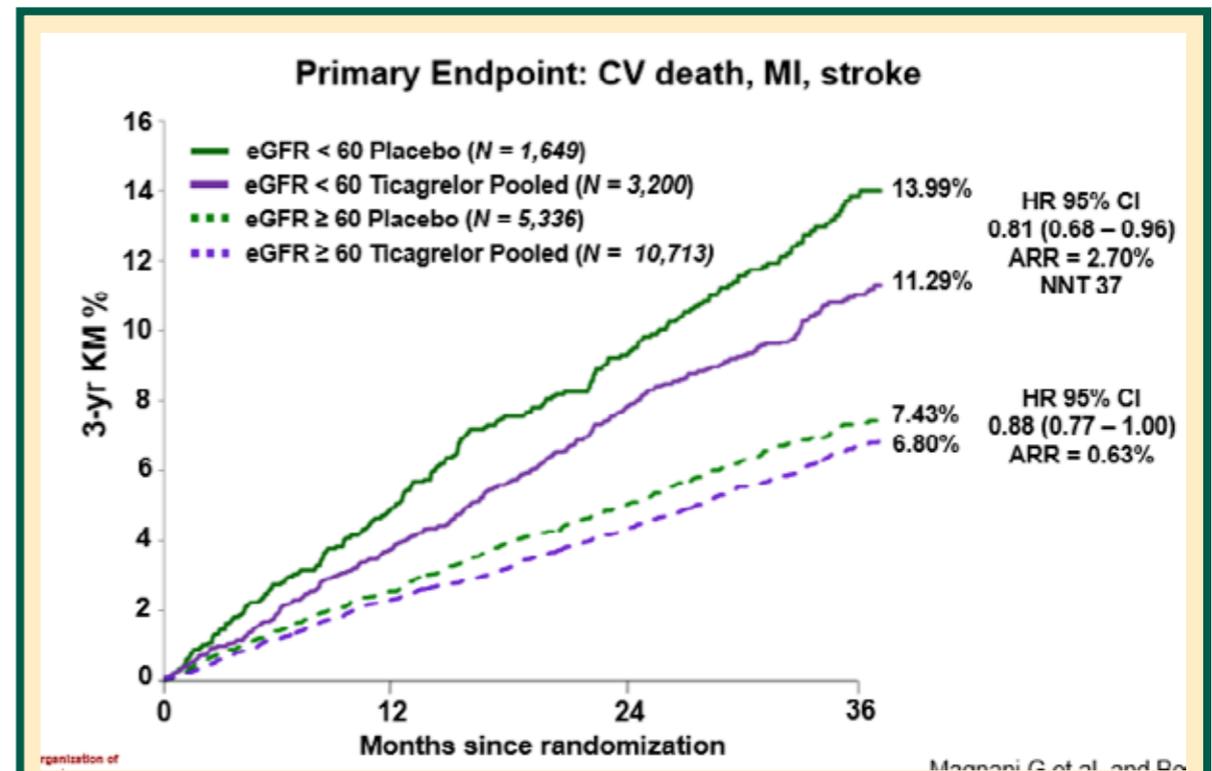


Figura 10 - Confronto della DAPT a 36 mesi tra pazienti con funzione renale ridotta (in alto) e con valori di eGFR ≥ 60 trattati con ticagrelor oppure con placebo. Essendo aumentato il rischio dell'endpoint primario combinato nei primi (di circa il doppio), assume ancora più valore il mantenimento del favorevole beneficio apportato da ticagrelor rispetto al placebo.

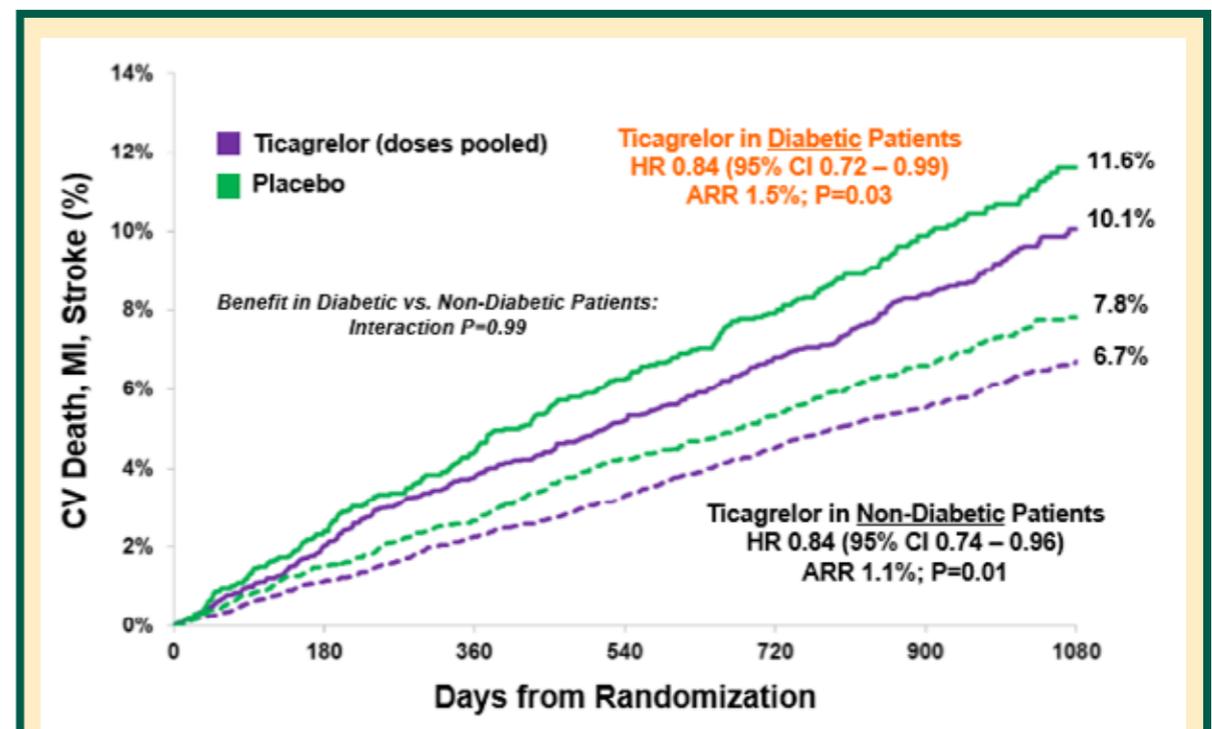


Figura 11 - Confronto della DAPT a 36 mesi tra persone con diabete (in alto) e senza diabete (in basso) trattati con ticagrelor oppure con placebo. L'interpretazione del grafico è analoga a quella del precedente.

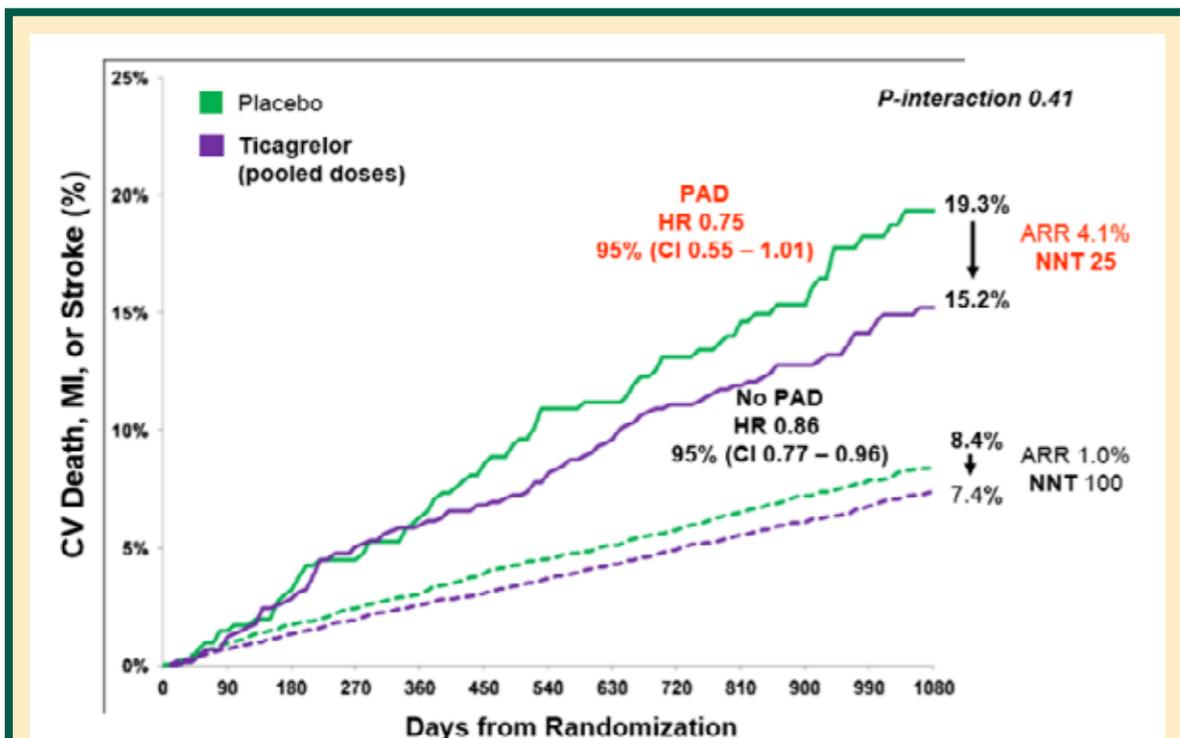


Figura 12 – Il grafico mostra la significativa riduzione di rischio CV in pazienti affetti da arteriopatia periferica trattati con ticagrelor a 3 anni rispetto al placebo.

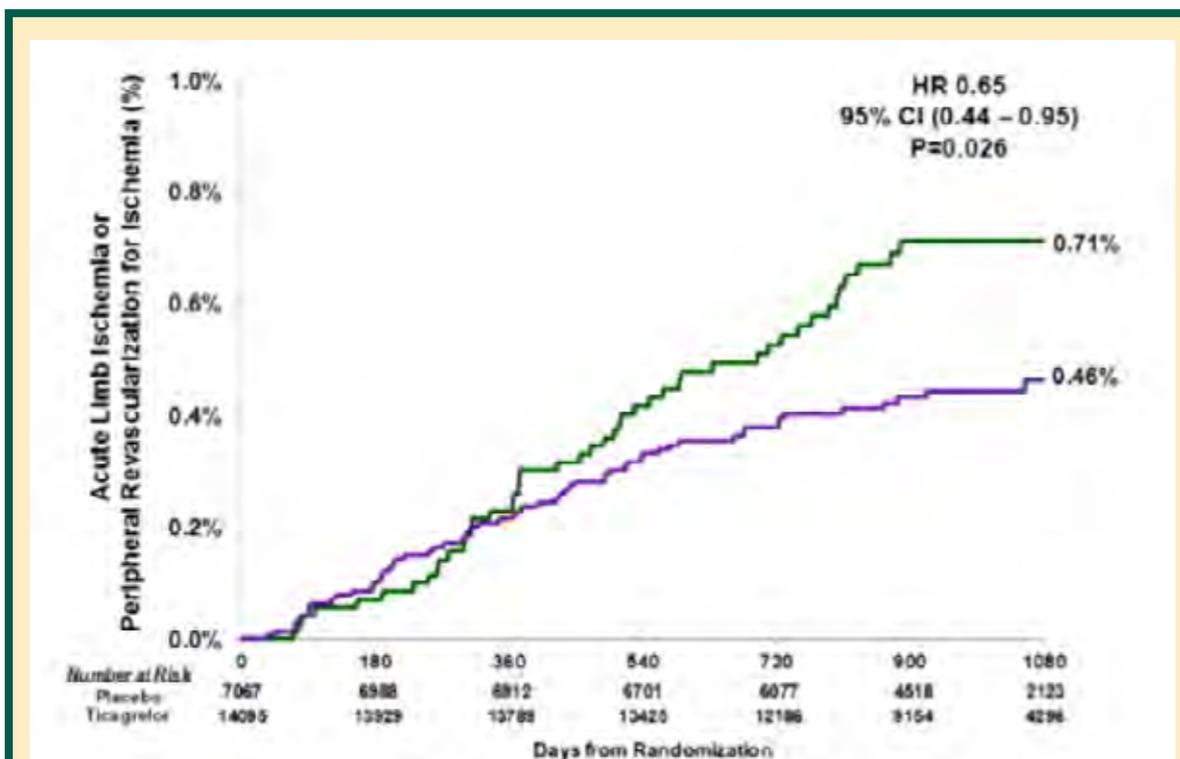


Figura 13 – Il beneficio vascolare apportato dalla DAPT estesa provoca anche una netta diminuzione di eventi ischemici acuti agli arti o di interventi di rivascolarizzazione periferica per ischemia.

«Da tutto quanto detto finora possiamo finalmente arrivare a rispondere al quesito iniziale: qual è il paziente che può trarre beneficio da una DAPT di 36 mesi, quando è opportuno effettuarla e perché» afferma Bonaca (**Tabella 2**). «I pazienti candidati sono principalmente soggetti con pregresso IM ad alto rischio per comorbidità quali diabete, disfunzione renale, fumo, e così via. Devono inoltre essere soggetti non ad alto rischio di sanguinamento: sono quindi da escludere pazienti con pregressa (o rischio di) emorragia intracranica, recenti sanguinamenti maggiori, diatesi emorragica, in trattamento anticoagulante, a basso BMI o con anemia».

A ogni visita occorre rivalutare il paziente per verificare se si siano mantenute le condizioni per proseguire il trattamento, aggiunge Bonaca. A tale punto occorre verificare se si sono avuti sanguinamenti recenti, se il paziente tollera il farmaco ed è aderente alla terapia e se sono insorte controindicazioni (come la necessità di un trattamento anticoagulante per un'aritmia di nuova diagnosi).

Who	When	Why
<ul style="list-style-type: none"> Patients with prior MI at high risk: <ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus Multiple prior MIs Renal dysfunction MVD / prior CABG PAD Smoker CHF / low EF Not at high risk for bleeding <ul style="list-style-type: none"> Prior/risk of ICH Recent major Bleeding Bleeding diathesis On anticoagulation Low BMI / anemia 	<ul style="list-style-type: none"> Continue after started for MI and re-evaluate at each visit: <ul style="list-style-type: none"> Recent bleeding? Are they tolerating? Are they adherent? Contraindications (e.g. new dx of AF requiring anticoagulation) 	<ul style="list-style-type: none"> To reduce long-term ischemic risk including: <ul style="list-style-type: none"> New spontaneous MI including STEMI Ischemic stroke including disabling events Limb ischemic events in PAD CV mortality as predominant cause of death

Tabella 2 – Nella prima colonna i pazienti candidati e controindicati alla DAPT a 36 mesi. Nella seconda colonna le condizioni da rivalutare a ogni visita per mantenere il trattamento. Nella terza colonna gli scopi per cui si deve optare per questa strategia terapeutica.

«Infine» conclude Bonaca «occorre tenere presente che l'obiettivo per cui si istituisce una DAPT estesa è la riduzione a lungo termine del rischio ischemico, che comprende nuovi IM spontanei compresi gli STEMI, ictus ischemici compresi eventi disabilitanti, eventi ischemici agli arti nell'arteriopatia periferica, la mortalità CV come predominante causa di decesso».

Bibliografia

- 1] Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, et al. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA*, 2010;304(12):1350-7.
- 2] Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*, 2014;371(23):2155-66.
- 3] Yeh RW, Kereiakes DJ, Steg PG, et al. Benefits and Risks of Extended Duration Dual Antiplatelet Therapy After PCI in Patients With and Without Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2015 May 26;65(20):2211-21.
- 4] Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2015;372(19):1791-800.
- 5] Udell JA, Bonaca MP, Collett JP, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*, 2016;37(4):390-9.
- 6] Magnani G, Bonaca MP, Sabatine MS. Editorial on PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2015;1(4):217-9.
- 7] Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in Ischemic Events With Ticagrelor in Diabetic Patients With Prior Myocardial Infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67(23):2732-40.
- 8] Bonaca MP, Bhatt DL, Storey RF, et al. *J Am Coll Cardiol*, 2016;67(23):2719-28.
- 9] Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*, 2016;315(16):1735-49.



QUANTO DEVE DURARE LA DAPT DOPO UNA SCA? LA PAROLA A DUE ESPERTI ITALIANI

Un aspetto da tempo dibattuto in cardiologia è costituito dalla durata della doppia aggregazione antiplastrinica (DAPT) - ovvero l'aggiunta all'acido acetilsalicilico (ASA) di una tienopiridina/inibitore del recettore P2Y12 delle piastrine (quale prasugrel, clopidogrel, ticagrelor) - dopo una sindrome coronarica acuta (ACS). Sul tema, in effetti, esiste molta letteratura ma la pratica clinica sicuramente apporta un contributo conoscitivo fondamentale.

Proprio per questo motivo PharmaStar ha chiesto il parere a due importanti clinici italiani, presenti all'ESC di Roma: **Claudio Cavallini**, direttore della Cardiologia dell'Azienda Ospedaliera di Perugia, e **Leonardo De Luca**, coordinatore del comitato scientifico ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) ed emodinamista presso la Unità di Cardiologia Interventistica dell'Ospedale San Giovanni Evangelista di Tivoli (Roma).

Dai 12 mesi raccomandati dalle linee guida al superamento dell'anno di trattamento

«Il tempo canonico di durata della DAPT, quello solitamente citato nelle linee guida con livelli di raccomandazione massima (1A) è di 12 mesi» ricorda Cavallini. «Ciò sulla base di studi clinici precedenti che mostravano come gli eventi dell'ACS non si esaurivano nei primi 30 giorni, cioè nella fase ospedaliera, ma che ci fosse un continuo anche nei mesi successivi e che tali eventi potevano essere prevenuti o ridotti dalla DAPT». Poi, prosegue Cavallini, sono seguiti vari studi osservazionali che hanno fatto intuire la possibilità di un beneficio anche da un prolungamento della doppia antiaggregazione al di là dei 12 mesi. Di qui si è passati a un primo trial clinico non su pazienti con ACS ma

sottoposti ad angioplastica coronarica e impianto di stent (studio DAPT) effettuato con clopidogrel - precisa il cardiologo - e successivamente a uno studio focalizzato su pazienti con ACS indipendentemente dal fatto che tali pazienti fossero stati trattati o meno in fase acuta con angioplastica primaria (studio PEGASUS-TIMI 54), condotto con ticagrelor. Dall'insieme di questi studi, e più segnatamente dal PEGASUS-TIMI 54, si è appurato che il prolungamento per 3 anni della DAPT è in di beneficio per il paziente» afferma Cavallini.

Il disegno e i risultati del PEGASUS-TIMI 54

Qual era l'obiettivo del PEGASUS-TIMI 54? Appunto capire se al di là dei primi 12 mesi dopo un'ACS, in uno spazio temporale compreso da 1 a 3 anni dopo l'evento, potessero esserci ulteriori benefici dal prolungamento della DAPT, ribadisce Cavallini, ed è stato condotto «quindi in pazienti che potevano aver effettuato 12 mesi di trattamento ed essere arruolati immediatamente nel trial, oppure aver fatto 12 mesi di trattamento ed essere arruolati nel trial mesi dopo la sospensione del farmaco». Nello studio più di 18mila pazienti con storia di infarto fra 1 a 3 anni e un fattore di rischio addizionale con età > 65 anni, diabete mellito, disfunzione renale, malattia multivasale o eventi infartuali ricorrenti «sono stati randomizzati a ticagrelor a due diversi dosaggi - quello utilizzato in fase acuta, cioè 90 mg bis/die, e un altro testato specificamente in questo studio, 60 mg bis/die, ovviamente in associazione all'ASA - oppure, come braccio di controllo (placebo), solo all'ASA. Lo studio è stato proseguito per 3 anni dopo l'arruolamento. «Si è appurato» afferma Cavallini «che il prolungamento per 3 anni della DAPT è di beneficio per il paziente, nel senso che è in grado di ridurre l'incidenza

dell'endpoint composto di morte cardiovascolare (CV), infarto miocardico (IM) e ictus: una riduzione risultata statisticamente significativa e clinicamente rilevante. Si è peraltro osservato» aggiunge «che questo beneficio è parzialmente mitigato da un incremento del rischio di complicanze emorragiche». Questo, spiega, ha portato a una serie di attenzioni sulla corretta identificazione dei pazienti potenzialmente candidabili a un trattamento prolungato con DAPT.

I potenziali rischi di una DAPT oltre i 12 mesi

Questo è un punto cardine della discussione, interviene De Luca. «Un conto è avere o ricevere uno stent per una sindrome stabile, dove probabilmente la durata della DAPT può essere sicuramente inferiore ai canonici 6-12 mesi (diversi studi lo hanno dimostrato), un conto è invece un paziente con un'ACS oppure con un pregresso IM» sottolinea. «Il beneficio dell'estensione della durata della terapia in questi ultimi pazienti, cioè con pregresso infarto e con fattori addizionali di rischio, è stato documentato recentemente dallo studio PEGASUS-TIMI 54» conferma De Luca «studio che ha inequivocabilmente dimostrato come questo prolungamento della terapia in questi pazienti ad alto rischio porta a un beneficio in termini di endpoint primario classico di mortalità CV, IM e ictus». A questo però – come ac-



GUARDA IL VIDEO

cennato - si abbina il rischio atteso, visto che si parla di farmaci antiaggreganti, di emorragie maggiori. «Questa è la grande novità» sottolinea De Luca. «Tutto lo spazio della ricerca adesso non è più focalizzato sulla fase intra-ospedaliera ma proprio sulla fase cronica e a lungo termine della terapia. Nella fase intra-ospedaliera è stato fatto un bilancio netto rischio-beneficio: eventi ischemici, eventi emorragici. Ora si sta vedendo che





Dott. Leonardo De Luca

Durata della doppia terapia antiaggregante (DAPT), cosa è emerso da ESC 2016

GUARDA IL VIDEO

nella fase cronica - e questo lo dice l'FDA, cioè l'Agenzia che ha approvato il ticagrelor 60 mg bis/die per un trattamento a lungo termine, successivamente approvato dall'Ema - si valuta il cosiddetto danno irreversibile, un composito di morte, infarto, stroke, emorragie intracraniche ed emorragie fatali». In altre parole, «non conta più soltanto l'emorragia minore che - come si diceva una volta - impattava sull'outcome o sulla prognosi o l'emorragia maggiore. Importano invece quelle che realmente sono le complicanze emorragiche che hanno un certo destino fatale, appunto le emorragie intracraniche e le emorragie fatali. Mettendo insieme tutti insieme questi endpoint, nel trial PEGASUS-TIMI 54 il beneficio è positivo, ovvero c'è una riduzione del rischio relativo del 14% a favore del braccio ticagrelor rispetto al braccio placebo».

Il profilo e la corretta identificazione del paziente candidato a una DAPT oltre i 12 mesi

«L'indicazione all'utilizzo della DAPT prolungata dopo 12 mesi sarà tanto più forte quanto maggiore è il rischio ischemico del paziente e quanto minore è viceversa il rischio di una compli-

canza emorragica» specifica Cavallini. Lo si evince, afferma, «dai dati osservati nello studio PEGASUS-TIMI 54, considerando che vi erano comunque arruolati pazienti con un profilo CV di rischio elevato perché avevano insufficienza renale o diabete mellito o pregressi infarti multipli o patologia multivasale: quindi una popolazione sicuramente gravata da un impatto prognostico pesante nel lungo termine. In ogni caso questo studio ha evidenziato un beneficio clinico, parzialmente attenuato da un incremento del rischio emorragico». In termini pratici, prosegue Cavallini «un paziente che ha un elevato burden trombotico, cioè un alto rischio di complicanze ischemiche (diabete, insufficienza renale, patologia vascolare periferica, infarti miocardici ripetuti magari trattati con angioplastiche e stent) ha un rischio ischemico elevato e quindi è un ottimo candidato per essere trattato con DAPT. Al contrario, se il paziente non si trova in queste condizioni o ha un rischio emorragico elevato (per esempio soggetti con anemia, sanguinamenti recenti, pregresso ictus emorragico o ischemico) l'indicazione al proseguimento della DAPT va fatta con molta cautela». Dunque il bilancio efficacia/sicurezza va operato attentamente su ogni singolo paziente. «Questo è esattamente quello che dicono anche le linee guida, uscite un anno fa sull'ACS non-STEMI, che danno una raccomandazione 2B secondo cui il paziente 'può' essere trattato ma non 'deve necessariamente' essere trattato» osserva Cavallini. «Quindi la decisione spetta al singolo medico che nel singolo paziente dovrà ritagliare la terapia, bilanciando da un lato il rischio ischemico, quindi il potenziale beneficio del trattamento, dall'altro lato il rischio emorragico, quindi la possibilità di provocare un danno iatrogeno sotto forma di emorragia maggiore».

«È importante dire che la valutazione nella fase cronica è una valutazione che va ripetuta» aggiunge De Luca, al fine di verificare «se dopo il primo anno di terapia ci sono i criteri di alto rischio che consentono di prolungare la DAPT. Ma poi occorre proseguire. Bisogna rivalutare il paziente, vedere se cambiano le caratteristiche di rischio ischemico ma anche le caratteristi-

che di rischio emorragico e valutarlo almeno una volta l'anno per vedere se questa terapia va interrotta in maniera programmata oppure se i pazienti meritano ancora un prolungamento ulteriore della DAPT».

La situazione attuale della DAPT dopo i 12 mesi, sotto il profilo clinico e organizzativo

Da un punto di vista pratico, nell'adozione della DAPT «nulla cambia nel primo anno» chiarisce De Luca. «Tutto ciò che è stato raccomandato nelle linee guida per il primo anno dopo un infarto non cambia, vale tuttora l'indicazione dei 12 mesi e, se si vuole usare il ticagrelor, bisogna fare come si è sempre fatto: un dosaggio di carico durante la fase ospedaliera, quando è fatta la diagnosi certa di ACS, e poi i 90mg bi/die per i 12 mesi successivi all'evento acuto. Ciò che cambia, è allo scadere dell'anno di terapia. Dopo i 12 mesi con il trattamento con i 90mg bis/die, adesso si deve utilizzare il 60mg bis/die». Questo infatti è l'unico dosaggio che è stato sottomesso e approvato dall'FDA e dall'EMA per un "trattamento a lungo termine".

Per quanto tempo si può proseguire, esattamente? «Nel PEGASUS-TIMI 54 ticagrelor è stato testato per i 3 anni successivi ma per quanto tempo sarà approvato dalle Agenzie regolatorie americana ed europea e dall'AlFA ancora non si sa. Però, stando ai dati del PEGASUS-TIMI 54, è ragionevole prolungare la terapia per i successivi 2 o 3 anni oltre l'anno di terapia standard in pazienti selezionati, della tipologia dei pazienti arruolati nel PEGASUS-TIMI 54». Dati analoghi per questo tipo di impiego, provenienti da trial randomizzati, non sono disponibili per le altre tienopiridine (clopidogrel e prasugrel), aggiunge De Luca, per cui, volendo seguire un'evidence-based medicine, il prolungamento della DAPT deve essere effettuato con ticagrelor 60 mg bis/die.

Infine, sotto il profilo organizzativo pratico, chi deve effettuare la valutazione del paziente dopo la dimissione ospedaliera ai fini di

Access to Passerella 1st Floor

ESC Press Area

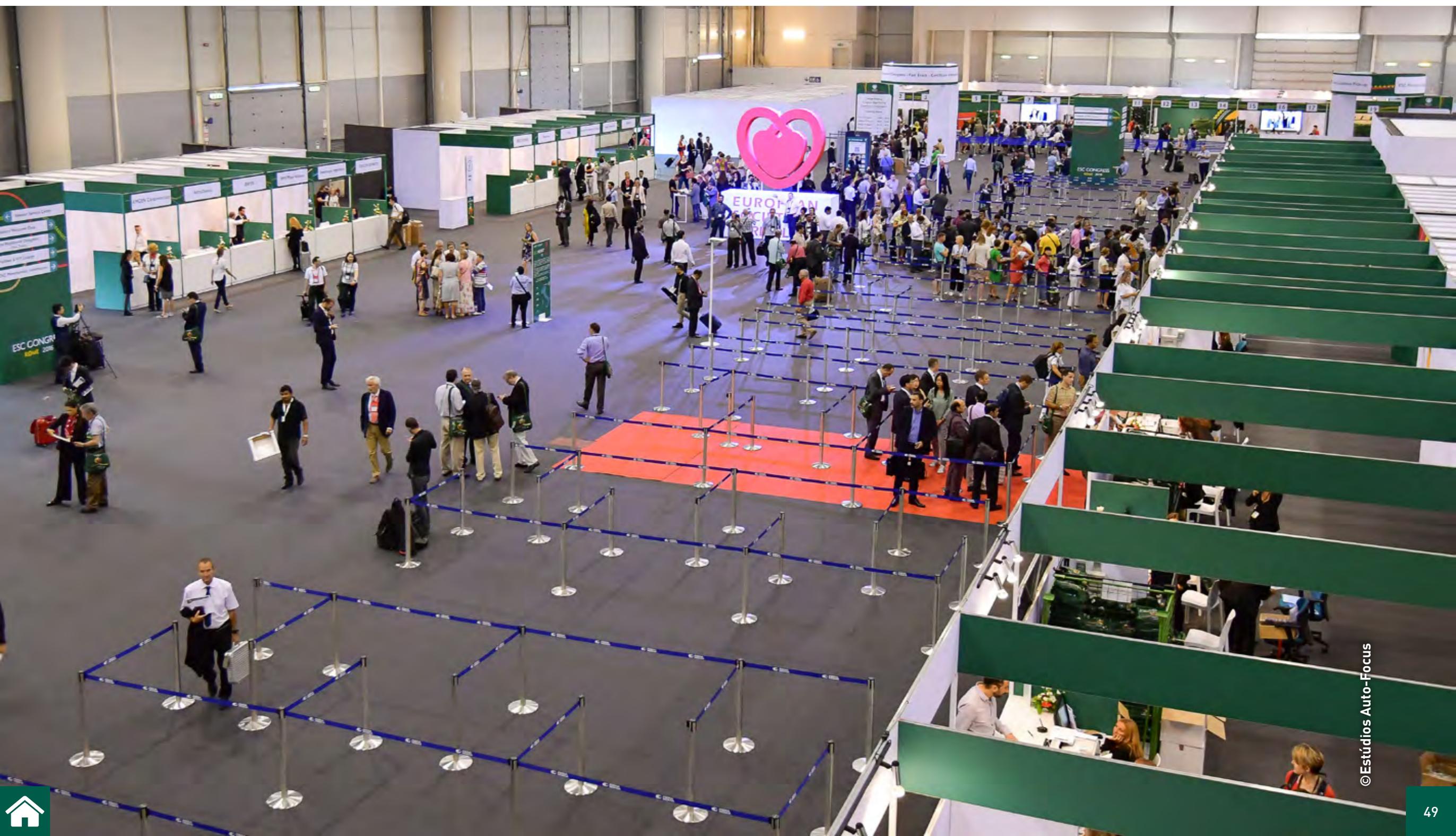
ESC HQ
Voting Bureau

ESC Meeting Rooms

ESC Sister Societies

un eventuale prolungamento della DAPT? «In teoria, il paziente dovrebbe essere rivalutato dal cardiologo, da un cardiologo ambulatoriale o anche dal medico di famiglia per vedere se è un paziente che merita un prolungamento della terapia antiaggregante in maniera dinamica, con valutazioni puntuali ripetute nel tempo» afferma De Luca. «Dal punto di vista pratico questo dipende molto da quello che deciderà AIFA, dal piano terapeuti-

co, da ogni quanto questo piano terapeutico con i 60 mg bis/die di ticagrelor sarà rinnovabile o rinnovato e chi sarà delegato a rinnovare questo piano terapeutico. Se sarà il cardiologo ospedaliero necessariamente si devono creare, ove non ci siano, degli ambulatori cardiologici dedicati per il follow-up dei pazienti post-infartuati».



RISCHIO DI SANGUINAMENTO IN PAZIENTI SOTTOPOSTI A DOPPIA TERAPIA ANTIAGGREGANTE. CHE FARE?

Dopo un intervento coronarico percutaneo (PCI) per impianto di stent, il più importante dilemma in cui si dibattono i cardiologi nella decisione di prescrivere una doppia terapia antiaggregante (DAPT), specie se prolungata oltre un anno, è indubbiamente il rischio di sanguinamenti maggiori o fatali che possono ridurre o annullare il beneficio apportato dal trattamento antiaggregante, volto a prevenire eventi ischemici avversi. Come riconoscere i soggetti più a rischio? Come comportarsi in caso di dubbio sulla strategia terapeutica da adottare?

All'ESC di Roma **Marco Valgimigli**, Professore Associato di Cardiologia e Cardiologo Interventista presso l'Ospedale Universitario di Berna (Svizzera), ha rilasciato un'intervista a PharmaStar in cui analizza la problematica clinica sotto tutte le angolazioni più critiche, proponendo inoltre alcune innovative soluzioni che permettono di predire quali sono i soggetti a maggiore rischio emorragico in cui la DAPT andrebbe evitata o comunque utilizzata con molta cautela o che, al contrario, possono trarre beneficio dal ricorso a una DAPT prolungata.

Le ragioni dei risultati conflittuali tra gli studi clinici

«L'incertezza che vige sulla durata della DAPT, anche nei soggetti non a maggiore rischio, è determinata dalla conflittualità dei risultati dei trial» premette l'esperto. «I principali fattori che agiscono come elementi di variabilità negli outcomes sono la



Prof. Marco Valgimigli

Dopo un infarto, per quanto tempo va prolungata la doppia terapia antiaggregante?

 **GUARDA IL VIDEO**

potenza statistica dello studio, il tipo di stent, la selezione dei pazienti, il timing della randomizzazione, l'età degli arruolati (con gli anni aumenta il rischio di sanguinamento) e la complessità del PCI (numero di lesioni o vasi trattati, stent impiantati, lunghezza dello stent, biforcazioni con 2 stent, occlusione cronica totale). A tale proposito, è stato dimostrato (1) che il prolungamento della DAPT apporta, in termini di eventi trombotici coronarici, un beneficio significativo nei pazienti con PCI complesso ma non in quelli con PCI non complesso (**Figura 1**) e che quindi il beneficio ischemico di una DAPT estesa è in linea con il grado di complessità del PCI».

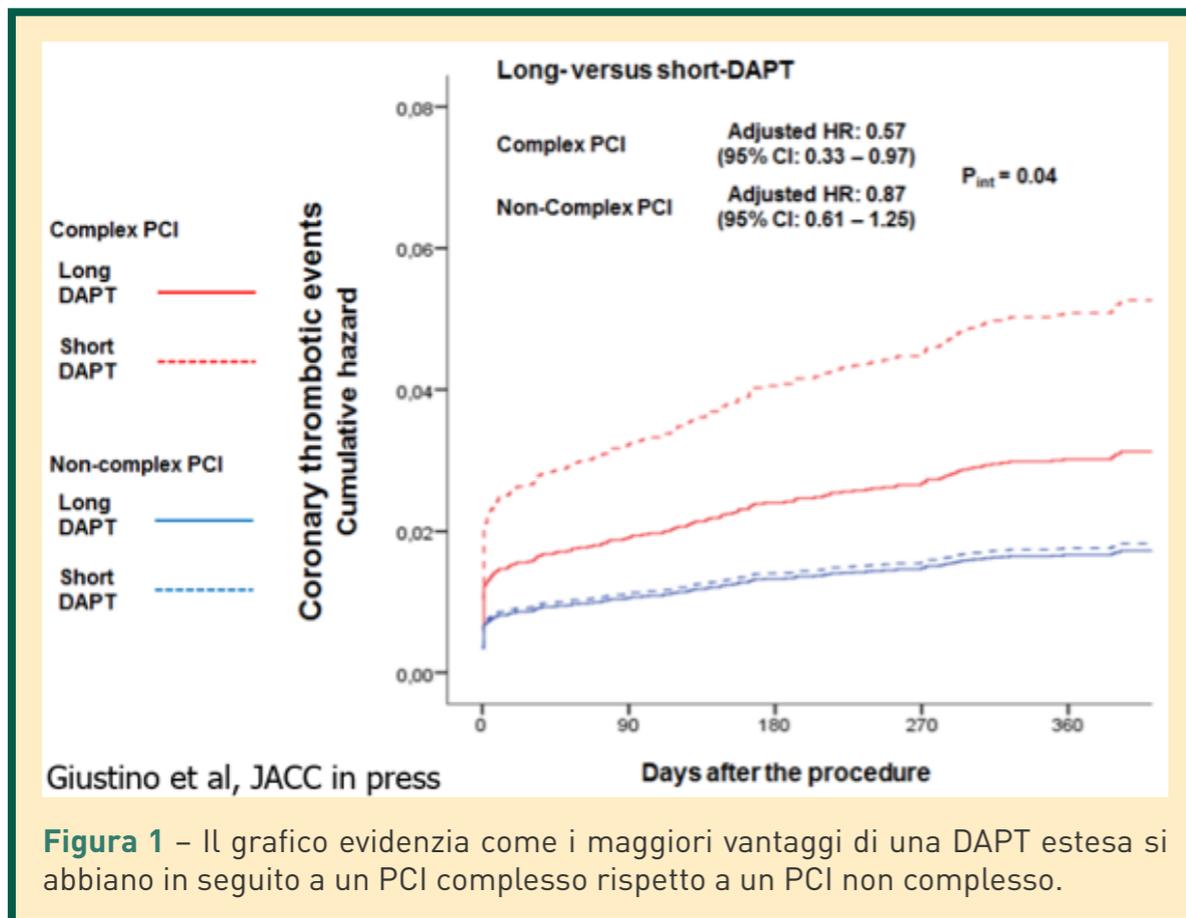


Figura 1 – Il grafico evidenzia come i maggiori vantaggi di una DAPT estesa si abbiano in seguito a un PCI complesso rispetto a un PCI non complesso.



 **GUARDA IL VIDEO**

Sistematicamente esclusi dai trial clinici i gruppi considerati a maggiore rischio

«I pazienti a maggiore rischio di sanguinamento» afferma Valgimigli «sono fondamentalmente costituiti da 3 gruppi: soggetti che hanno l'indicazione all'anticoagulazione orale, individui che hanno una pregressa storia di sanguinamento oppure pazienti che hanno, a causa di malattie concomitanti, una propensione al sanguinamento (per esempio pazienti oncologici, con leucemie, con una trombocitopenia nota: tutti soggetti predisposti al sanguinamento anche se in passato non hanno mai avuto eventi emorragici). In realtà nelle varie definizioni c'è un po' di discrepanza e alcuni autori prevedono un quarto gruppo di pazienti composto da soggetti anziani, ovvero di età superiore ai 75-80 anni». Tutti questi, sottolinea Valgimigli, sono pazienti in cui la decisione sulla DAPT prolungata è terribilmente complicata. Infatti, specifica, «si tratta di pazienti che finora sono stati esclusi sistematicamente dagli studi controllati, per i quali quindi non

sappiamo effettivamente per quanto tempo debba essere mantenuta la DAPT».

Al via uno studio per colmare il “gap” conoscitivo sulla durata della DAPT

Non ci sono raccomandazioni per queste popolazioni di pazienti? «Le linee guida ci dicono di non prolungare eccessivamente la somministrazione e ci lasciano liberi di fare una DAPT per 3-6 mesi, lasciando aperti molti punti di domanda» risponde lo specialista. «Se effettivamente la DAPT possa essere addirittura resa più breve oppure debba durare effettivamente almeno 3 o 6 mesi nessuno lo sa con certezza ed è questo il motivo per cui abbiamo disegnato uno studio, in fase di avvio, che spero darà molte risposte a questi interrogativi». “Master DAPT”, annuncia Valgimigli, è il nome dello studio che arruolerà pazienti in tutto il mondo con un campione di 4.300 pazienti definiti ad alto rischio di sanguinamento (**Figura 2**).

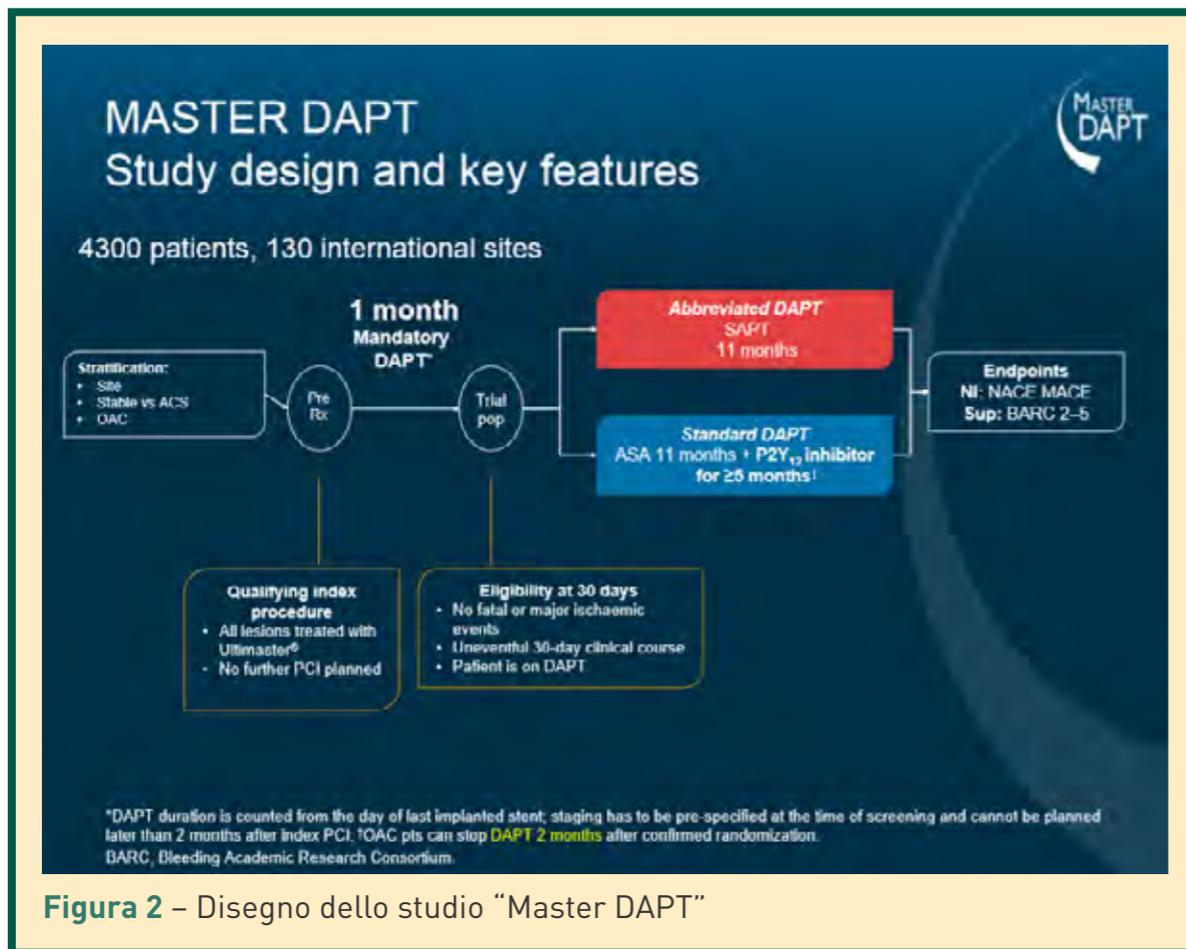


Figura 2 – Disegno dello studio “Master DAPT”

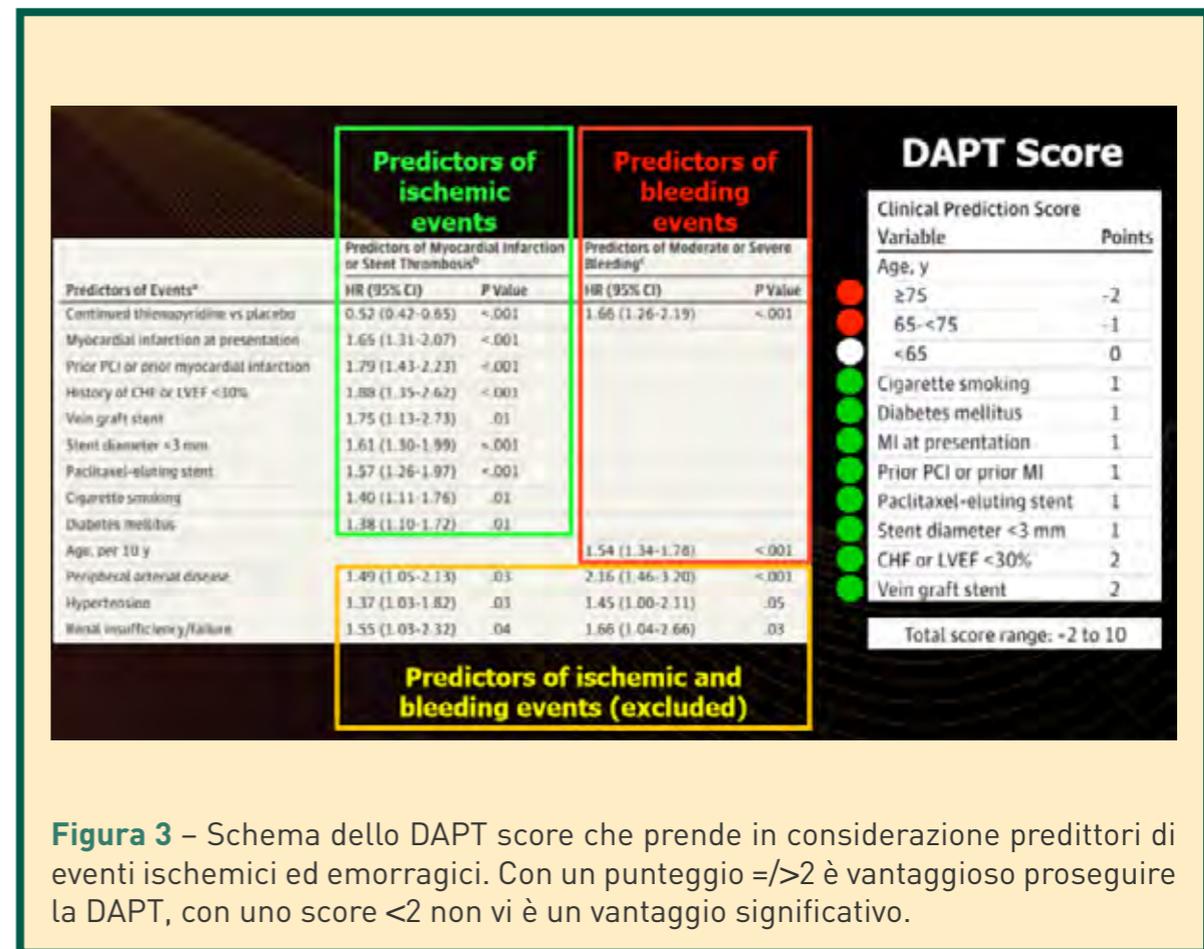


Figura 3 – Schema dello DAPT score che prende in considerazione predittori di eventi ischemici ed emorragici. Con un punteggio ≥ 2 è vantaggioso proseguire la DAPT, con uno score < 2 non vi è un vantaggio significativo.

«Sono davvero orgoglioso di comunicare che ci saranno molti centri che saranno chiamati a reclutare pazienti anche in Italia» aggiunge Valgimigli «e chiedo ai colleghi italiani un grande sforzo nell’inclusione di soggetti nello studio perché proprio questi sono i pazienti per i quali non abbiamo veramente alcuna risposta». È previsto l’arruolamento del primo paziente nel gennaio del 2017 e seguiranno 18 mesi di reclutamento, per cui i risultati del Master DAPT non si potranno avere prima di 3 anni.

Punteggi predittivi per aiutare nella scelta terapeutica: gli score DAPT e PRECISE DAPT

Di recente, rimarca Valgimigli, sono stati messi a punto algoritmi che permettono di ottenere un punteggio in base al quale è possibile decidere se è vantaggioso o meno prolungare la DAPT. «Si tratta di modelli perfettibili ma con i quali è opportuno cominciare a familiarizzarsi perché possono essere molto utili nella

decisione terapeutica» sostiene il cardiologo. «Sono strumenti che cercano di considerare tutte le variabili note per arrivare a definire un affidabile profilo di rischio. Il primo è il DAPT score (2) (Figura 3), in cui sono prese in considerazione elementi predittori di eventi ischemici ed emorragici che convergono in un elenco di fattori ai quali è assegnato un punteggio dalla cui somma algebrica risulta appunto il DAPT score. Se quest’ultimo è ≥ 2 vi è un notevole vantaggio a proseguire la DAPT, al contrario se il DAPT score è < 2 il vantaggio non è significativo».

«Completamente differente è la filosofia che sottende l’altro punteggio, il PRECISE-DAPT score (Figura 4), che non si focalizza sulla previsione di un basso rischio emorragico bensì sulla predizione delle complicanze emorragiche post-dimissione ospedaliera» puntualizza Valgimigli. Il sistema è basato su un sistema di calcolo via web o tramite App per smartphone. «Gli elementi da inserire nei campi sono l’età, la conta dei bianchi

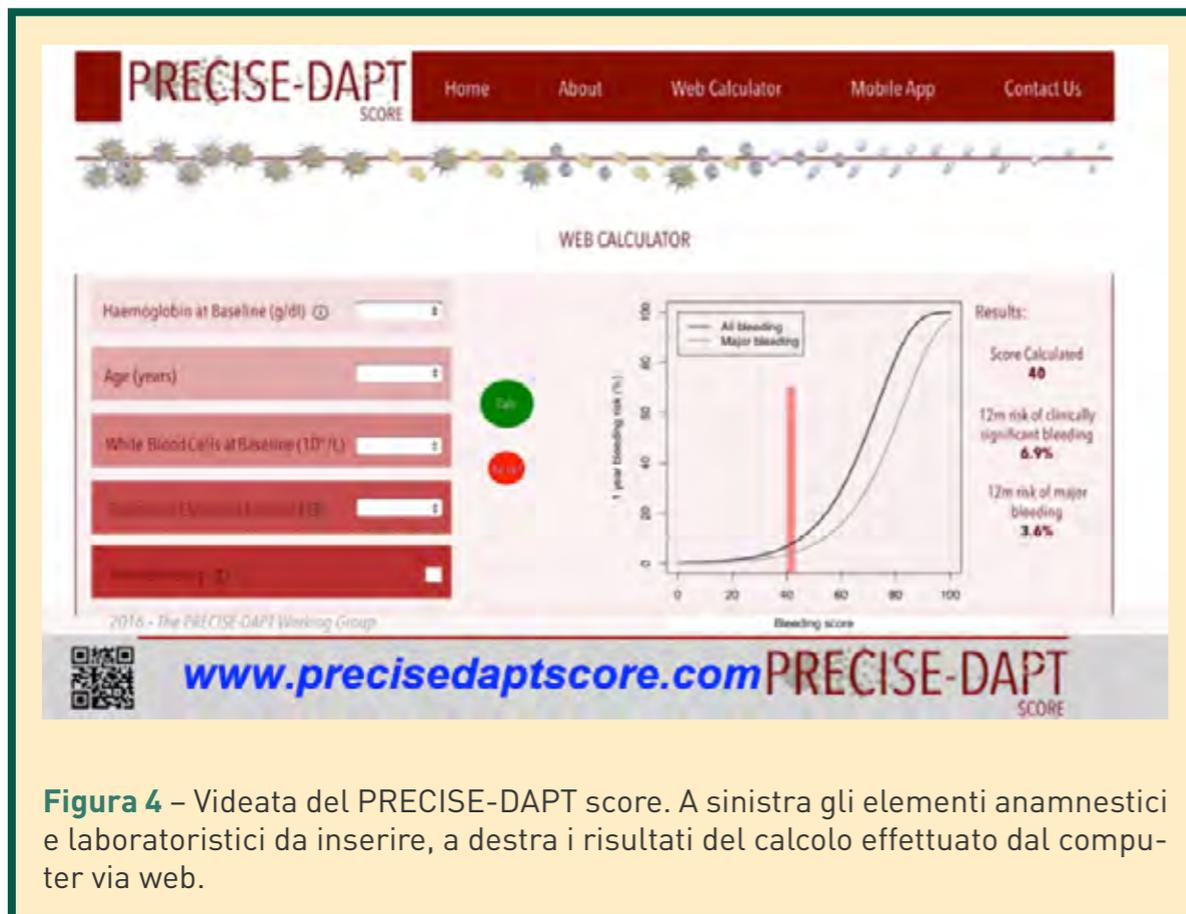


Figura 4 – Videata del PRECISE-DAPT score. A sinistra gli elementi anamnestici e laboratoristici da inserire, a destra i risultati del calcolo effettuato dal computer via web.

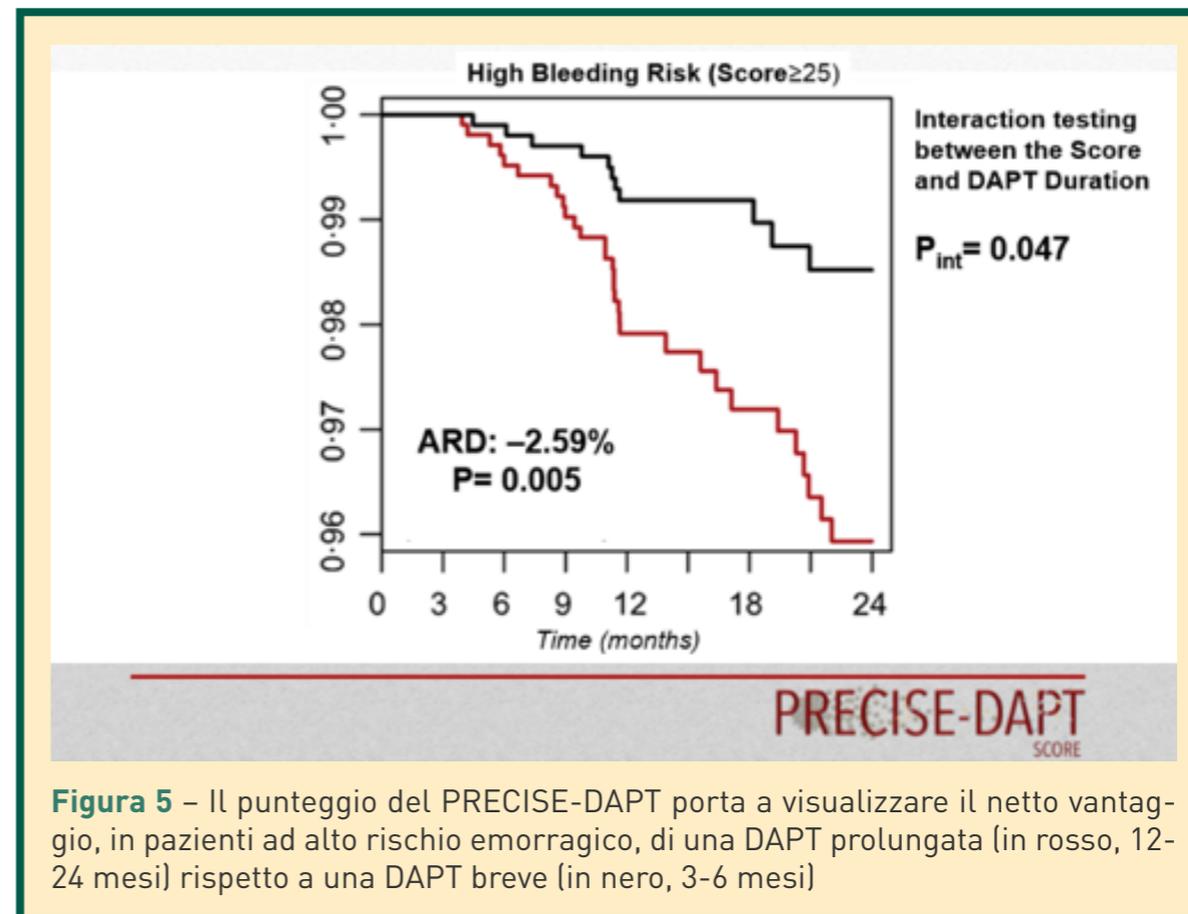


Figura 5 – Il punteggio del PRECISE-DAPT porta a visualizzare il netto vantaggio, in pazienti ad alto rischio emorragico, di una DAPT prolungata (in rosso, 12-24 mesi) rispetto a una DAPT breve (in nero, 3-6 mesi)

al basale, la clearance della creatinina e pregressi sanguinamenti: da questi fattori possiamo ricavare ragionevolmente la necessità del prolungamento dell'estensione della DAPT, che appare sostanzialmente non giustificato nei pazienti con rischio di sanguinamento molto basso, basso o moderato mentre invece risulta ampiamente giustificato in quel 30% della popolazione che è ad alto rischio di sanguinamento» (**Figura 5**).

Riferimenti

- 1] Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*, 2016 Aug 25. [Epub ahead of print]
- 2] Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. Development and Validation of a Prediction Rule for Benefit and Harm of Dual Antiplatelet Therapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *JAMA*, 2016;315(16):1735-49.

SCA PER EROSIONE DI PLACCA, A VOLTE POSSONO BASTARE I FARMACI, NIENTE STENT

I pazienti che arrivano in pronto soccorso con una sindrome coronarica acuta (SCA) causata dall'erosione di una placca, e non da una sua rottura, possono essere trattati solo con una terapia antitrombotica, senza bisogno di ricorrere al posizionamento di uno stent?

A questa domanda cerca di rispondere - e la risposta è sì - lo studio EROSION (Effective Anti-thrombotic Therapy without Stenting: Intravascular OTC-based Management in Plaque Erosion), presentato a Roma al Congresso della European Society of Cardiology (ESC) e pubblicato in contemporanea sullo European Heart Journal.

Il lavoro mostra, infatti che il trattamento conservativo con la sola terapia antitrombotica può essere sufficiente per ripristinare il flusso ematico nella sede del trombo.

Dallo studio è emerso che un paziente su quattro con SCA aveva un'erosione della placca, il che è in accordo con quanto visto negli studi di patologia, ma il trial, monocentrico e di tipo proof-of-concept, ha anche mostrato per la prima volta che l'erosione della placca può essere distinta dalla rottura della placca mediante la tomografia a coerenza ottica (OCT) nei pazienti in vita. Se questi dati saranno confermati, a questi pazienti potrebbe essere risparmiato lo stent, con le relative complicanze ad esso associate, dicono i ricercatori.

Possibile nuovo paradigma di trattamento

“I risultati del trial suggeriscono un cambiamento potenzialmente enorme nel trattamento di un grandissimo numero di pazienti con SCA, quelli con erosione delle placche coronari-

che” ha detto in conferenza stampa l'autore senior dello studio, Ik-Kyung Jang, della Harvard University di Boston. “Se questo approccio conservativo dimostrerà nel tempo di essere efficace e sicuro potrebbe diventare un nuovo paradigma di trattamento per oltre un quarto dei pazienti con SCA, eliminando del tutto le complicanze correlate allo stent”.

“La terapia antitrombotica con aspirina e ticagrelor senza impianto di stent ha ridotto efficacemente il volume del trombo e aumentato l'area di flusso senza eventi ischemici ricorrenti a 30 giorni” ha riferito Jang, presentando i risultati del lavoro. Tuttavia, ha aggiunto, i dati sono preliminari e servono studi randomizzati per confermarli e valutare i risultati a lungo termine.

Praticamente tutti i pazienti dello studio avevano uno STEMI, ha osservato uno dei moderatori della conferenza stampa, Andreas Baumbach, dello Spire Bristol Hospital di Bristol. Questi pazienti, ha ricordato il cardiologo, arrivano in pronto soccorso lamentando un dolore toracico e hanno bisogno di un trattamento salvavita immediato, e un angiogramma, da solo, non è in grado di rilevare se vi è un'erosione della placca, anche se questa può essere sospettata in alcune donne più giovani, per esempio.

Lo studio di Jang e i colleghi evidenzia che “non si può dire se un paziente abbia un'erosione della placca dopo l'angiogramma, è necessaria l'OCT per definire se vi è un problema che richiede il posizionamento di uno stent oppure no” ha detto Baumbach, ribadendo a sua volta la necessità di ulteriori studi per vedere se questo approccio meno invasivo per i pazienti con erosione della placca dia buoni risultati anche a lungo termine.



Anche Patrick Serruys, dell'Erasmus Medical Center di Rotterdam, invitato a discutere il lavoro, ha suonato una nota di cautela, ricordando che si tratta di uno studio preliminare, nel quale gli stessi autori riconoscono la presenza di molti limiti, tra cui il fatto che non era in cieco né randomizzato.

“La buona notizia è che l'incidenza dell'erosione della placca è risultata del 25%” ma “misurare il trombo non è un compito facile” ha aggiunto l'esperto.

“La rottura della placca è stata ben caratterizzata negli studi autoptici, mentre l'erosione della placca finora non era mai stata caratterizzata nei pazienti” ha spiegato Jang ai media.

Rottura o erosione della placca? Lo dice l'OCT

Lui e il suo gruppo hanno ipotizzato che l'OCT potesse consentire ai medici di distinguere l'erosione della placca dalla rottura della placca, grazie alle sue diverse caratteristiche morfologi-

che (integrità vascolare conservata, lume più grande e piastrine visibili), e quindi l'erosione della placca potesse essere stabilizzata con trattamenti antitrombotici efficaci senza dover procedere a un impianto di stent.

Per verificare ciò, hanno eseguito uno studio prospettico non controllato in pazienti con sindrome coronarica acuta, tra cui un infarto STEMI, ricoverati al pronto soccorso di un singolo ospedale, ad Harbin, in Cina, fra l'agosto 2014 e l'aprile 2016.

I ricercatori hanno identificato 405 pazienti che avevano immagini analizzabili ottenute mediante OCT, e di questi, 103 (il 25,4%) mostravano un'erosione della placca, mentre il 60,7% aveva una rottura della placca e i pazienti rimanenti non avevano né l'uno né l'altro.

Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a una doppia terapia antiaggregante con aspirina (300 mg) e ticagrelor (180 mg), ol-



tre che con eparina non frazionata (100 UI/kg) prima della catterizzazione. Inoltre, stati sottoposti ad angiografia coronarica transfemorale o transradiale e, a discrezione del cardiologo curante, trattati anche con inibitori della glicoproteina IIb/IIIa nel 63% dei casi o sottoposti a trombectomia con aspirazione manuale (85%).

Di questi, 60 pazienti con erosione della placca avevano un diametro residuo della stenosi < 70%, con un flusso TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) di grado 3, ed erano in condizioni generali stabili e asintomatici.

Questi pazienti sono stati trattati con eparina non frazionata o eparina a basso peso molecolare per 3 giorni e hanno continuato il trattamento con la doppia terapia antiaggregante, senza posizionare uno stent.

I pazienti che non hanno avuto una nuova ischemia sono stati dimessi dopo 5 giorni e tutti hanno ripetuto l'OCT dopo un mese.

Al basale, i pazienti avevano un'età media di 53 anni e l'85% era di sesso maschile. La maggior parte (70%) erano fumatori e il 31% erano ipertesi.

Dopo un mese di follow-up, 47 pazienti su 60 (il 78%) hanno ottenuto una riduzione di almeno il 50% del volume dei trombi misurato mediante l'OCT dopo un mese, che era l'endpoint primario dello studio. Inoltre, in 22 casi (34%) si è osservata una sparizione totale dei trombi.

Il volume mediano del trombo è sceso da 3,7 a 0,2 mm³ (P < 0,001)

Un paziente è morto di emorragia gastrointestinale, un altro ha richiesto l'angioplastica e il resto dei pazienti è rimasto asintomatico.

Prossimo obiettivo: scoprire i biomarker

Durante la conferenza stampa, Jang ha spiegato che potrebbe non essere facile per i medici che non hanno molta esperienza interpretare le immagini di OCT, ma il suo gruppo (in collaborazione con il MIT, dove è stata sviluppata la metodica), ha messo a punto un algoritmo diagnostico computerizzato che dovrebbe rendere più facile la diagnosi.

“Oggi come oggi l'OCT è assolutamente necessaria per identificare i pazienti che possono trarre beneficio dalla sola terapia antitrombotica” ha detto Jang. Tuttavia, studi precedenti di anatomia patologica hanno evidenziato che l'erosione è più frequente nelle donne giovani che fumano e soffrono di ipertensione.

“Stiamo cercando di trovare biomarker per differenziare i pazienti con erosione della placca da quelli che hanno invece una rottura della placca, e siamo in fase di analisi di 600 pazienti di cui disponiamo di dati autoptici per cercare di capire come si possono individuare nella fase iniziale” ha detto Jang.

“La nostra speranza è di identificare in anticipo i pazienti con SCA causata dall'erosione della placca, in modo da poter evitare loro il trasferimento nel laboratorio di emodinamica e l'impianto di stent e avviarli invece alla terapia antitrombotica non invasiva” ha concluso il cardiologo.

Bibliografia

H. Jia, et al. *Effective antithrombotic therapy without stenting: Intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study)*. *Eur Heart J*. 2016; doi:10.1093/EURHEARTJ/EHW381. [Leggi](#)

STUDIO ANTARCTIC: INUTILE MISURARE LA FUNZIONE PIASTRINICA NEGLI ANZIANI CON SINDROME CORONARICA ACUTA

Il monitoraggio della funzione piastrinica allo scopo di aggiustare la terapia antiaggregante non serve a migliorare gli outcome nei pazienti anziani con sindrome coronarica acuta sottoposti a un impianto di stent coronarico. È questa la conclusione principale dello studio multicentrico francese ANTARCTIC, presentato al congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) da Gilles Montalescot, dell'Hôpital Pitié-Salpêtrière di Parigi e pubblicato in contemporanea su The Lancet.

Linee guida da rivedere

I risultati del trial portano a mettere in discussione le attuali linee guida internazionali che, invece, raccomandano il test di funzionalità piastrinica nei pazienti ad alto rischio.

“I test di funzionalità piastrinica sono ancora utilizzati in molti centri per misurare l'effetto dei farmaci antiplastrinici e aggiustare la scelta di questi farmaci e le loro dosi. Il nostro studio non supporta questa pratica e queste raccomandazioni” ha affermato Montalescot.

“Anche se misurare l'effetto dei farmaci antiplastrinici ha senso al fine di scegliere gli agenti o i dosaggi migliori, questa procedura è costosa e complessa, e per di più non sembra offrire un beneficio ai pazienti, anche quando hanno un rischio di eventi ischemici e emorragici estremamente elevato, come quelli arruolati nello studio ANTARCTIC” ha sottolineato il cardiologo.

Il trial, randomizzato e in aperto, è stato condotto dopo che uno studio simile - ARCTIC, uscito sul New England Journal of Medicine nel 2011 - non aveva mostrato alcun beneficio dei test di funzionalità piastrinica e delle modifiche del trattamento in una popolazione a rischio più basso: pazienti stabili sottoposti a stenting elettivo.

Lo studio ARCTIC, tuttavia, presentava alcuni limiti. Per esempio, il fatto che nella popolazione a basso rischio arruolata nel trial potrebbero non esserci stati abbastanza eventi per poter evidenziare una differenza e che la terapia antiaggregante utilizzata era prevalentemente clopidogrel.

Pertanto, Montalescot e gli altri autori hanno pensato che forse si sarebbe potuto ottenere un beneficio in una popolazione a rischio più elevato e utilizzando prasugrel, un antiaggregante più potente, nei soggetti con reattività piastrinica più elevata. “È ciò che abbiamo fatto nello studio ANTARCTIC, ma, di nuovo, non abbiamo trovato alcuna differenza nell'incidenza degli eventi ischemici o nei sanguinamenti” ha detto il ricercatore.

“ANTARCTIC conferma l'esito dello studio ARCTIC in una popolazione diversa, con un farmaco diverso, e ha affrontato i potenziali limiti di questo studio, ma alla fine ha raggiunto la stessa conclusione. Mi aspetto che alla luce di questi nuovi risultati ci saranno aggiustamenti delle linee guida e della pratica clinica” ha poi sottolineato il cardiologo.

Su The Lancet, Montalescot e i colleghi spiegano che le linee guida europee e americane non raccomandano l'uso di routine dei test di funzionalità piastrinica prima o dopo l'impianto di stent (raccomandazione di classe III, livello di evidenza A) perché non vi è beneficio, ma riportano una raccomandazione di classe IIb e livello C in cui si dice che possono essere presi in considerazione per situazioni potenzialmente ad alto rischio, per esempio se si sospetta una resistenza al trattamento o in pazienti ad alto rischio di sanguinamento. "Crediamo che il nostro studio non supporti questa raccomandazione" affermano i ricercatori transalpini.

Inoltre, scrivono, nelle linee guida si raccomanda anche (con classe IIa e livello di evidenza C) di eseguire il monitoraggio della funzione piastrinica per decidere se sospendere o meno l'antiaggregante prima di un intervento di bypass coronarico arterioso, e questa raccomandazione potrebbe anche meritare uno studio randomizzato ad hoc.

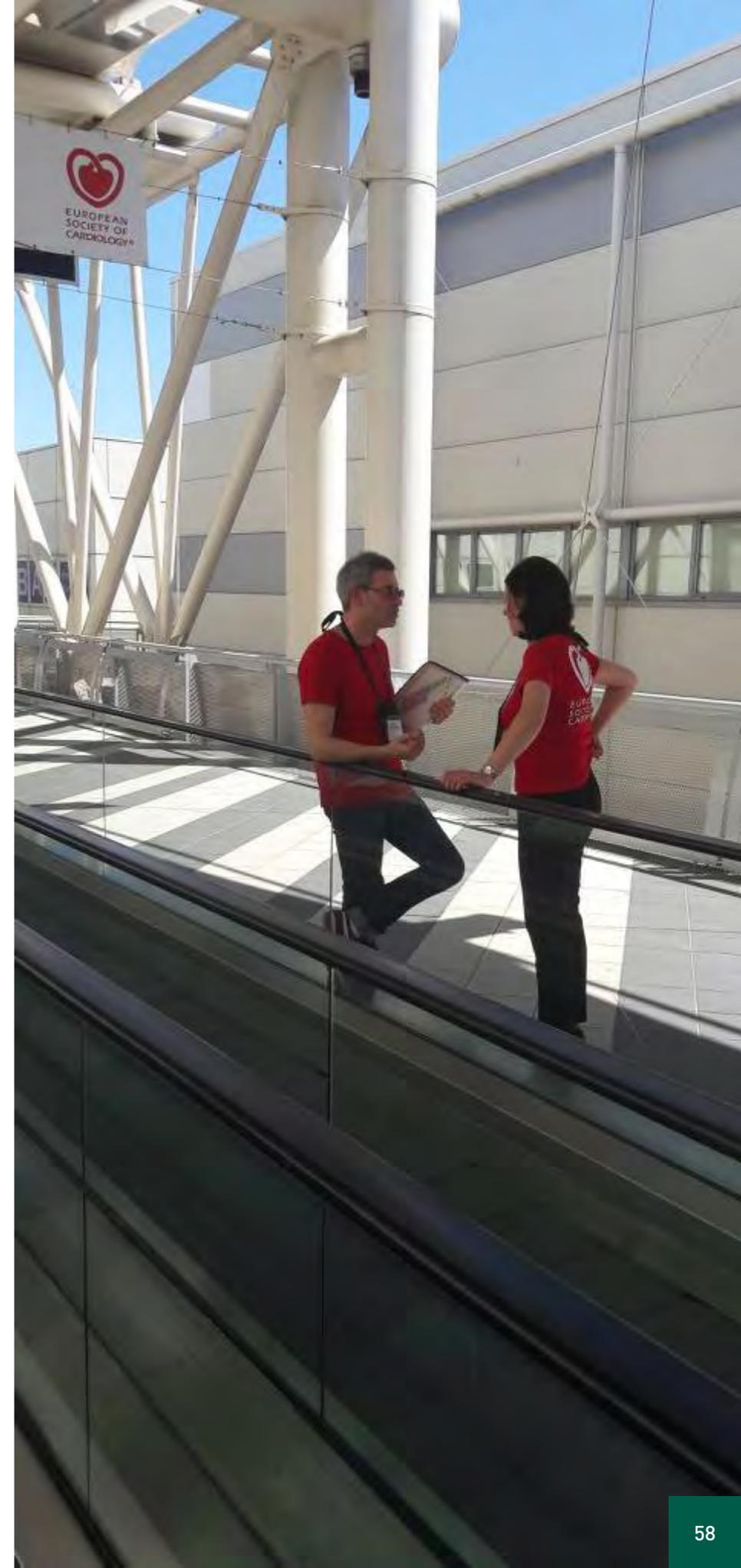
Il disegno dello studio

Lo studio ANTARCTIC è il primo ad aver valutato il ruolo dei test di funzionalità piastrinica in soggetti anziani a rischio molto elevato di complicanze ischemiche e ha arruolato 877 pazienti di almeno 75 anni che presentavano una sindrome coronarica acuta e sono stati pertanto sottoposti a stenting coronarico. In tutti i pazienti si

è avviato il trattamento con prasugrel (5 mg); i partecipanti sono stati quindi assegnati alla terapia standard (nessun aggiustamento del farmaco) oppure al monitoraggio e all'aggiustamento della terapia, se necessario.

I pazienti sottoposti al monitoraggio sono stati trattati con prasugrel 5 mg/die per 14 giorni e quindi sottoposti il giorno 14 a un test di funzionalità piastrinica con il saggio VerifyNow, seguito da un aggiustamento della dose dell'antiaggregante se il test mostrava un'alta (> 208 unità di reazione P2Y12) o una bassa (< 85 unità di reazione P2Y12) reattività piastrinica. In presenza di reattività piastrinica elevata, la dose di prasugrel è stata aumentata a 10 mg, mentre in caso di bassa reattività piastrinica si è cambiato farmaco, passando a clopidogrel 75 mg. Invece, coloro che avevano una reattività piastrinica entro i livelli target hanno continuato con prasugrel 5 mg. Nei pazienti che avevano richiesto un aggiustamento del trattamento, il test di funzionalità piastrinica è stato ripetuto il giorno 28, aggiustando ulteriormente la dose dell'antiaggregante se i valori di reattività piastrinica erano fuori target.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalla combinazione di decessi per cause cardiovascolari, infarti del miocardio, ictus, trombosi dello stent, rivascolarizzazioni urgenti e complicanze emorragiche a 1 anno.





Nessun beneficio clinico

Dopo il primo test di funzionalità piastrinica, 182 pazienti (il 42%) avevano valori di reattività entro i target di riferimento di inibizione piastrinica. Dopo il secondo, altri 105 pazienti hanno raggiunto l'obiettivo.

Nel gruppo di controllo, il 92,8% dei pazienti è rimasto in trattamento con prasugrel 5 mg, mentre una minoranza ha sospeso il farmaco o è passato a clopidogrel o a prasugrel a dosaggio più elevato. Nel gruppo sottoposto al monitoraggio della funzione piastrinica, invece, il 55,2% dei pazienti ha continuato con prasugrel 5 mg, il 39,3% iniziato a prendere clopidogrel, il 3,7% ha richiesto un aumento della dose di prasugrel e l'1,8% ha smesso di prendere l'antiaggregante.

Questi aggiustamenti, tuttavia, non hanno avuto alcun effetto sul beneficio clinico netto. L'incidenza dell'endpoint primario è risultata, infatti, simile nei due gruppi e pari al 27,6% nel gruppo sottoposto al monitoraggio e 27,8% in quello trattato in modo standard (HR 1,003, IC al 95% 0,78-1,29; P = 0,98).

I risultati sono stati simili anche quando si sono analizzati separatamente gli outcome ischemici e quelli emorragici.

Infatti, non si sono trovate differenze significative nel principale endpoint secondario (rappresentato dalla combinazione di decessi cardiovascolari, infarti del miocardico, trombosi dello stent e rivascolarizzazioni urgenti), che ha avuto un'incidenza rispettivamente del 9,9% e 9,3% (HR 1,06; IC al 95% 0,69-1,62; P = 0,80).

Anche l'incidenza dei sanguinamenti maggiori, dei sanguinamenti minori o di entrambi i tipi di sanguinamento non ha mostrato differenze fra i due gruppi.

Perché questi risultati?

Nell'editoriale di commento su Lancet, Dirk Sibbing e Steffen Massberg, entrambi del German Center for Cardiovascular Research di Monaco di Baviera, sottolineano alcuni aspetti da considerare nel cercare di capire il perché di questi risultati neutri.

In primo luogo, osservano i due esperti, il disegno dello studio prevedeva un trattamento iniziale con prasugrel a basso dosaggio per entrambi i gruppi e l'aggiustamento più frequente nel gruppo sottoposto a monitoraggio è stato il passaggio a clopidogrel. Questo è importante, sottolineano Sibbing e Massberg, perché studi precedenti hanno già mostrato risultati simili con prasugrel a basso dosaggio e clopidogrel nei pazienti anziani, indipendentemente dal fatto che si facesse o meno il test di funzionalità piastrinica.

In secondo luogo, gli editorialisti ricordano che studi precedenti di farmacodinamica hanno rivelato solo piccole differenze tra prasugrel a basso dosaggio e clopidogrel a livello di inibizione piastrinica, che potrebbero non essere sufficienti per portare a cambiamenti significativi nei risultati.

“L'obiettivo dello studio ANTARCTIC era trattare i pazienti verso una finestra terapeutica di inibizione piastrinica, con una strategia di default basata su prasugrel a basso dosaggio” scrivono Sibbing e Massberg. “Dato che quest'approccio ha mostrato di non fornire un beneficio clinico netto - e le ragioni di ciò potrebbero essere molteplici - nei prossimi studi si dovranno testare approcci distinti”.

Servono altri studi

Nella conferenza stampa in cui è stato presentato il trial, il moderatore Stephan Gielem, del Detmold Hospital, ha detto, dal

suo punto di vista di interventista, di essere contento di questi risultati, “che sembrano confermare la sicurezza d’uso di prasugrel 5 mg nei pazienti anziani e dimostrare che non vi è alcuna necessità di un monitoraggio delle piastrine anche in questa popolazione ad alto rischio”.

Tuttavia, Montalescot non ha nascosto la sua delusione per il fatto che la personalizzazione della terapia sulla base della reattività piastrinica non si sia rivelata utile per migliorare gli outcome. “Sappiamo che l’aumento della reattività piastrinica è un fattore di rischio di outcome peggiori, ma non siamo riusciti a evidenziare un beneficio aggiustandolo. È una situazione simile a quella del colesterolo HDL. Forse la reattività piastrinica è un fattore di rischio che non può essere modificato” ha osservato il cardiologo.

Tuttavia, Sibbing ha detto di non essere convinto che il tema del monitoraggio dell’attività piastrinica sia un capitolo chiuso e di ritenere che siano necessari ulteriori studi clinici in tutti i pazienti con sindrome coronarica acuta, non solo quelli anziani, partendo con una dose più elevata di prasugrel.

Secondo l’editorialista, il limite chiave di ANTARCTIC risiede proprio nel fatto che gli autori hanno iniziato con una dose di prasugrel pari a 5 mg e che l’aggiustamento principale è consistito nel passaggio a un antiaggregante meno potente come clopidogrel, visto che studi precedenti non hanno mostrato alcuna differenza nei risultati clinici con queste due opzioni.

Sibbing ha ricordato che per tutti i pazienti che arrivano con una sindrome coronarica acuta, la dose raccomandata, come emerso nello studio TRITON-TIMI, è prasugrel 10 mg. Questo dosaggio si è dimostrato superiore per la riduzione del rischio trombotico, ma ha anche aumentato in modo sostanziale il rischio di sanguinamenti, tra cui quelli fatali. Un’inibizione piastrinica potente è di fondamentale importanza nella fase acuta di una sindrome coronarica acuta, ma non potrebbe non essere necessario per tutti i 12 mesi successivi all’angioplastica. Perciò, ha sottolineato il cardiologo, servono studi più ampi sui pazienti con sindrome coronarica acuta, in cui si parta con una dose piena di prasugrel (10 mg) o ticagrelor e poi si riduca il dosaggio. Uno di questi trial, chiamato TROPICAL-ACS, è già partito e sta usando il test di funzionalità piastrinica per stabilire la riduzione della dose di antiaggregante.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

G. Cayla, et al. Platelet function monitoring to adjust antiplatelet therapy in elderly patients stented for an acute coronary syndrome (ANTARCTIC): an open-label, blinded-endpoint, randomised controlled superiority trial. *The Lancet* 2016; doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31323-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31323-X). [Leggi](#)

PRAGUE-18: FINISCE PARI LA SFIDA PRASUGREL-TICAGRELOR NEI PAZIENTI CON STEMI

Nello studio multicentrico PRAGUE-18, il primo confronto testa a testa fra i due nuovi antiaggreganti piastrinici prasugrel e ticagrelor in pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria, nessuno dei due agenti esce chiaramente vincitore. Lo evidenziano i primi dati dello studio (quelli a 30 giorni), appena presentati a Roma in occasione del congresso annuale della European Society of Cardiology (ESC) e pubblicati contemporaneamente online su Circulation.

Il trial, completamente indipendente, ha coinvolto 1230 pazienti con STEMI (età media 62 anni, per il 24% donne), arruolati presso 14 centri nella Repubblica Ceca e assegnati in modo casuale, al momento dell'arrivo nel centro dove dovevano fare l'angioplastica, al trattamento con prasugrel 60 mg per via orale, seguiti da 10 mg al giorno per un anno (5 mg al giorno per i pazienti al di sopra dei 75 anni o di peso inferiore a 60 kg) o ticagrelor 180 mg per via orale, seguiti da 90 mg due volte al giorno per un anno.

L'endpoint primario era dato dalla combinazione di decessi, reinfarti, rivascolarizzazioni urgenti del vaso target, ictus, emorragie gravi richiedenti trasfusioni e una prolungata ospedalizzazione entro 7 giorni, mentre l'endpoint secondario chiave era rappresentato dall'insieme dei decessi per cause cardiovascolari, infarti del miocardio non fatali o ictus a 30 giorni.

Nessuna differenza di efficacia

“Il protocollo prevedeva di arruolare 2500 pazienti, ma il trial è stato interrotto in anticipo sul previsto per inutilità, quando era stata arruolata poco meno della metà del campione, dopo che un'analisi ad interim ha mostrato che un agente non era più efficace dell'altro nel prevenire gli eventi che costituivano l'endpoint primario” ha spiegato l'autore senior dello studio, Petr Widimsky, dell'Università Carlo IV di Praga. L'incidenza dell'endpoint è stata, infatti, del 4% nel gruppo trattato con prasugrel e 4,1% in quello trattato con ticagrelor (OR 0,98; P = 0,939).

Inoltre, non è emersa alcuna differenza tra i due agenti nemmeno nell'incidenza dell'endpoint secondario chiave, che è risultata pari rispettivamente al 2,7% contro 2,5% (OR 1,06; P = 0,864).

Gli autori non hanno trovato differenze significative fra i due gruppi di trattamento neanche per gli altri outcome secondari, fra cui la mortalità complessiva a 30 giorni, il reinfarto a 30 giorni e l'ictus/TIA a 30 giorni.

I partecipanti saranno seguiti ancora per un anno e il follow-up finale sarà completato nel 2017.

“I nostri risultati confermano quelli di confronti precedenti indiretti, non randomizzati, fra questi due farmaci, basati sulle analisi di vari registri” dice Widimsky in un comunicato stampa diffuso dall'ESC. “Entrambi sono molto efficaci e sicuri e contri-

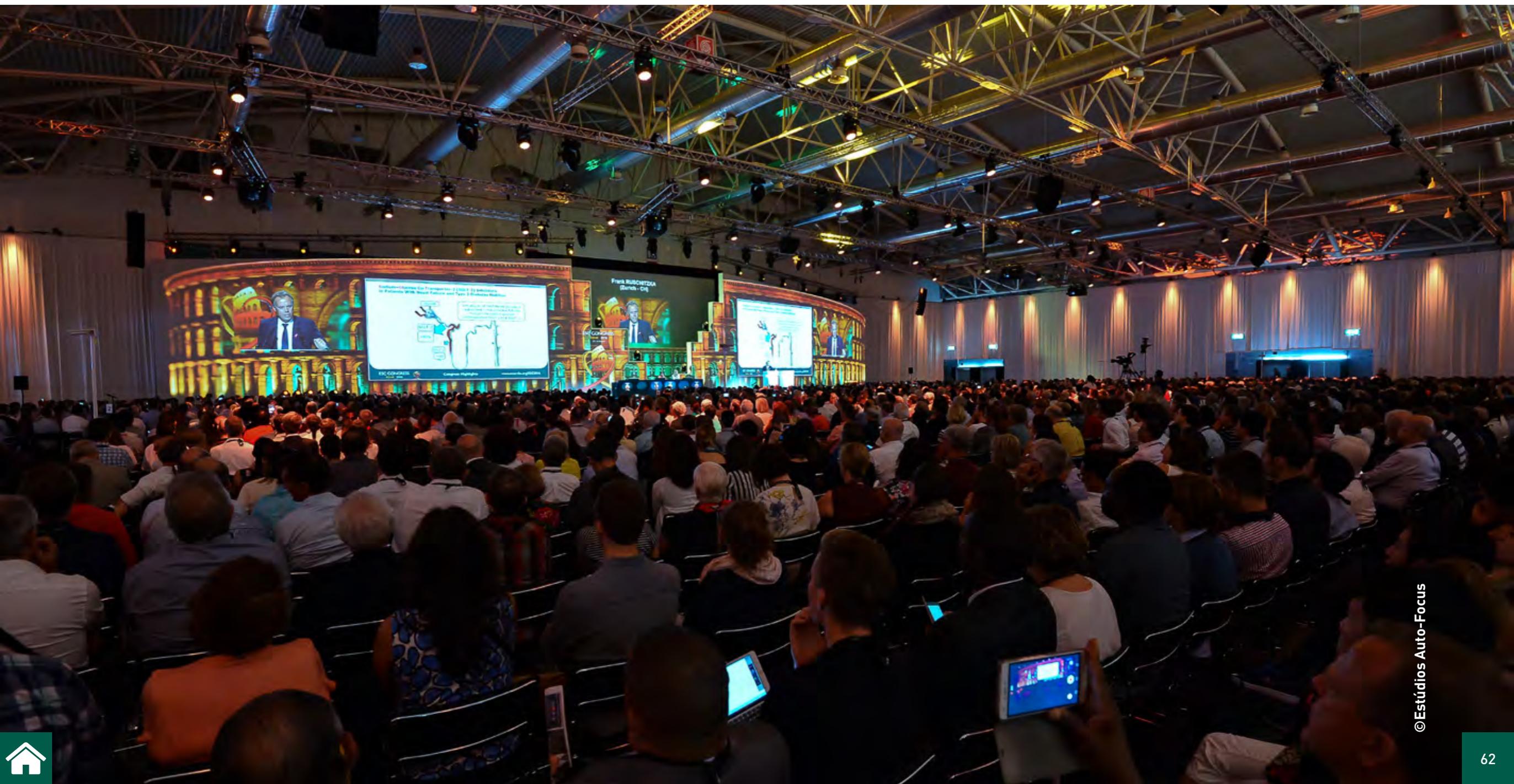
buiscono in modo significativo agli outcome eccellenti ottenuti al giorno d'oggi dai pazienti colpiti da un infarto miocardico acuto. Questi risultati offrono ai medici una maggiore libertà nella scelta dell'agente antiaggregante da aggiungere all'aspirina nei pazienti con STEMI sottoposti a una doppia terapia antiplastrinica" aggiunge il professore.

Studio sottodimensionato

Non tutti i presenti, tuttavia, si sono trovati concordi al 100% con queste conclusioni. Alcuni hanno rimarcato, infatti, come il

disegno e la scarsa potenza dello studio rendano difficile poter trarre conclusioni definitive.

Per esempio, Keith Fox, dell'Edinburgh Centre for Cardiovascular Science, invitato a discutere il lavoro, ha sottolineato che non sono stati presentati intervalli di confidenza, probabilmente molto ampi data la mancanza di potenza statistica del trial. Secondo i suoi calcoli, per poter mostrare una differenza del 25% negli endpoint più importanti, con un tasso di eventi del 4% e una potenza del 90%, sarebbero stati necessari 14.190 parte-



cipanti, oltre 10 volte di più rispetto a quelli effettivamente arruolati. “Una delle conclusioni dello studio è che i due agenti si sono dimostrati altrettanto sicuri ed efficaci nelle prime fasi di un infarto acuto trattato con l’angioplastica, ma penso dovremmo andarci cauti viste le dimensioni limitate del trial e l’ampiezza degli intervalli di confidenza” ha detto Fox.

Anche altri esperti durante la discussione hanno fatto notare che lo studio era pesantemente sottodimensionato, limitazione peraltro riconosciuta anche da Widimsky, e hanno chiesto come mai si fosse scelto un periodo così breve - soli 7 giorni - per l’endpoint primario.

Endpoint primario troppo a breve termine?

Widimsky ha spiegato che la decisione era legata alla necessità di essere sicuri che alla fine di quell’intervallo i pazienti stessero ancora assumendo i due farmaci in studio. Infatti, ha precisato, una volta dimessi dall’ospedale i pazienti dovevano pagare i farmaci di tasca propria e quindi era prevedibile che dopo la dimissione alcuni sarebbero passati a clopidogrel, che è completamente rimborsato dal servizio sanitario locale. “Volevamo confrontare l’effetto dei due farmaci in popolazioni ‘pure’, senza pazienti passati da prasugrel o ticagrelor a clopidogrel. L’effetto di questo passaggio potrà essere valutato meglio nei dati di follow-up fra un anno” ha detto l’autore.

Il problema di quest’argomentazione, ha però ribattuto Fox, è che “in alcuni casi il passaggio a clopidogrel potrebbe essere dovuto a caratteristiche del paziente e non a limiti economici”.

Dei 634 partecipanti assegnati a prasugrel, 28 sono passati al clopidogrel prima del giorno 7 e altri 135 lo hanno fatto tra nel periodo fra il giorno 7 e il giorno 30. Dei 596 assegnati al ticagrelor, sono passati a clopidogrel rispettivamente 29 e 185 pazienti.

Widimsky ha anche detto che la previsione dei ricercatori era che prasugrel si sarebbe dimostrato superiore durante i primi 7 giorni e che ticagrelor lo avrebbe raggiunto successivamente. Entrambi gli agenti sono indicati nelle attuali linee guida ESC per i pazienti sottoposti ad angioplastica primaria con una raccomandazione di grado IB.

Studio più ampio fattibile o no?

Più ‘tenero’ nel suo giudizio sul trial è stato Andreas Baumbach, dell’Università di Bristol. Secondo l’esperto, un follow-up più lungo su scala più ampia è improbabile. “PRAGUE-18 ha finito per essere un piccolo studio, ma indica chiaramente che non vi è alcuna differenza clinica evidente fra i due farmaci e in questo caso penso che dovremmo essere grati per questo, perché non credo che sarà mai più fatto un confronto diretto” ha rimarcato.

Fox, tuttavia, si è detto di parere opposto sulla fattibilità di un trial più ampio, per il quale ci sarebbero, a suo parere, ottime opportunità. Gli stessi autori di PRAGUE-18, ha detto, potrebbero fare uno studio semplice più grosso, che potrebbe basarsi sull’utilizzo dei registri e sull’incrocio dei dati con quelli di mortalità a lungo termine, ricavati dai registri nazionali sui decessi. “Un esempio eccellente” ha concluso Fox “è quello dello studio TASTE, pubblicato nel 2013 sul New England Journal of Medicine”, un trial randomizzato e controllato nel quale si è attinto a un registro di popolazione per facilitare l’arruolamento dei pazienti e la raccolta dei dati.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

Z. Motovska, et al. Prasugrel versus Ticagrelor in Patients with Acute Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention: Multicenter Randomized PRAGUE-18 Study. *Circulation*. 2016; doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024823. [Leggi](#)

INFARTO DEL MIOCARDIO, RIDUZIONE DEL DANNO GRAZIE ALL'AZIONE DELL'N-ACETILCISTEINA

Un mucolitico per curare problemi cardiaci? Sì, è esattamente quanto hanno mostrato un gruppo di ricercatori australiani durante il congresso ESC 2016 di Roma. L'aggiunta per via endovenosa dell' N-acetilcisteina (NAC) alla nitroglicerina IV (GTN) ha ridotto significativamente le dimensioni dell'infarto di circa un terzo in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI) dopo infarto miocardico acuto con sopraslivellamento ST (STEMI).

L'infarto acuto del miocardio STEMI è associato a occlusione coronarica e viene trattato con terapia di riperfusione.

I risultati sulla riduzione dell'ampiezza dell'infarto dipendono dalla durata dell'ischemia e da come è stata condotta la riperfusione.

“ La riperfusione miocardica tempestiva ed efficace, attraverso PCI, è il trattamento di scelta per limitare le dimensioni dell'infarto del miocardio e migliorare i risultati clinici nei pazienti con STEMI. Tuttavia, ulteriori interventi farmacologici possono contribuire a ridurre ulteriormente le dimensioni dell'infarto “, ha osservato la dr.ssa Sivabaskari Pasupathy, dell'Università di Adelaide in Australia, che ha presentato i risultati al congresso. Durante l'ischemia, l'ipossia induce metabolismo anaerobico, acidosi, accumuli di ioni calcio e tutto ciò porta al danno ischemico. La riperfusione permette il riformarsi di specie attive dell'ossigeno che possono portare a danno ossidativo e, in ultima analisi, a danno da riperfusione.

La combinazione del trattamento con N-acetilcisteina e nitroglicerina può essere considerata una possibile terapia per il danno ischemico e il danno da riperfusione?

NAC può agire sia come scavenger dei ROS (specie reattive dell'ossigeno) sia come inibitore nella NADPH ossidasi; ciò comporta una riduzione dello stress ossidativo e del danno da riperfusione.

GTN facilita la vasodilatazione, diminuisce l'aggregazione piastrinica e l'infiammazione e tutto ciò aumenta la riperfusione dei tessuti.

L'associazione di queste due molecole, come ha sottolineato la dr.ssa Pasupathy, potrebbe ridurre l'ampiezza dell'infarto del miocardio. Il beneficio clinico della combinazione di questi due farmaci è stato già mostrato in alcuni studi clinici (ad esempio sull'angina instabile in cui riduce il rischio di infarto del miocardio o in pazienti STEMI in fase di trombolisi in cui riduce il rischio di stress ossidativo).

Lo studio NACIAM (N-acetilcisteina nell' infarto miocardico acuto) è un trial in doppio cieco, controllato con placebo, che ha incluso 112 pazienti con STEMI (età media 64 anni) da 3 ospedali australiani.

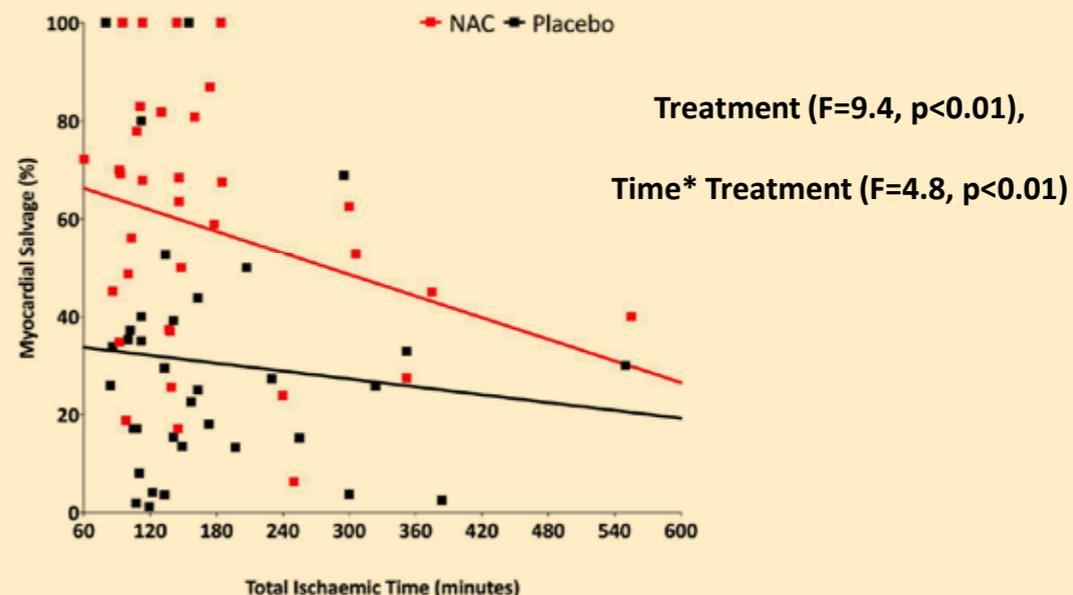
L'ipotesi di partenza dello studio era che la N-aceticisteina potesse ridurre le dimensioni dell'infarto sia potenziando gli effetti

Parametri MRI

	Placebo (38)	NAC (37)
Infarct size (%)	16.5 (10, 24)	11 (4, 16)*
Area at Risk (%)	23 (18, 31)	25 (17, 37)
Myocardial Salvage (%)	27 (14, 41)	60 (37, 79)*

* P value <0.05

Effetto della durata totale dell'ischemia



della GTN sia con un meccanismo di 'scavenging' di specie reattive dell'ossigeno.

“Tali soggetti sono stati randomizzati prima della PCI a ricevere un alto dosaggio (15 grammi/24 ore) di N-acetilcisteina (53 pazienti totali) o un placebo (59 pazienti), somministrato per via endovenosa nell'arco di 48 ore “ ha precisato la dott.ssa Pasupathy.

La GNT è stata somministrata a tutti i pazienti a basso dosaggio, pari a 2.5 microgr al minuto sia nei pazienti trattati con NAC che in quelli che ricevevano il placebo.

La risonanza magnetica cardiaca (RMC) eseguita entro una settimana (quindi all'inizio dello studio) e di nuovo 3 mesi dopo l'infarto del miocardio (cioè in fase tardiva) ha mostrato che i pazienti che avevano ricevuto NAC avevano riduzione delle dimensioni dell'infarto del 33% e del 50%, rispettivamente, rispetto al placebo (p=0.02 per entrambi).

La riduzione assoluta dell'infarto del miocardio è stata del 5.5% (95% CI:1-10%) dopo somministrazione del NAC.

Inoltre, il salvataggio del miocardio, misurato a una settimana, è stato quasi raddoppiato nei pazienti trattati con NAC (60% vs 27%, p <0,001), come anche l'infarto transmurale (54% vs 79%) e le dimensioni dell'infarto visualizzato alla risonanza magnetica cardiaca tardiva (5% vs 10%).

C'era anche una tendenza verso la riduzione del rilascio di creatina chinasi, ma non era significativa.

Dopo i 2 anni di follow-up, la combinazione di riammissioni per problemi cardiaci e decessi è stata meno frequente nei trattati con NAC (3 vs 16 pazienti, p<0,01).

Anche la durata dell'ischemia è stata decisamente ridotta dal trattamento con NAC

Gli endpoint di sicurezza, tra cui ipotensione, sanguinamento, e nefropatia da mezzo di contrasto sono risultati simili in entrambi i gruppi.

Come ha specificato concludendo la dr.ssa Pasupathy: “La somministrazione di N-acetilcisteina per via endovenosa è stata associata a una più rapida risoluzione del dolore al petto, migliore recupero del miocardio, favorevole profilo di sicurezza in ospedale, riduzione delle dimensioni dell’infarto sostenuto a 3 mesi post-STEMI, e risultati clinici promettenti a 2 anni. Anche se i risultati di questo studio sono incoraggianti, preferiamo considerare il NACIAM come il precursore di uno studio di follow-up, dimensionato per end-point clinici”.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Pasupathy S. et al. The early use of N-acetylcysteine (NAC) with Glyceryl Trinitrate (GTN) in STEMI NACIAM Trial: A pilot study. ESC 2016 Roma.



IL PROFILO FARMACOLOGICO DI TICAGRELOR A 360°: TUTTE LE ANALISI SU ASPETTI SPECIFICI PRESENTATE ALL'ESC

All'edizione 2016 dell'ESC, oltre ai temi di maggiore rilievo clinico per una tienopiridina, ticagrelor è stato oggetto di notevole interesse anche per la molteplicità di studi volti ad approfondire ulteriormente le caratteristiche del meccanismo d'azione, l'impiego in particolari condizioni di comorbidità, la sperimentazione di nuove vie di somministrazione. In questo capitolo toccheremo tutti questi punti, esaminando i risultati sia applicativi sia di ricerca di base relativi all'inibitore del recettore P2Y12.

L'impiego di ticagrelor nella persona con diabete

Una prima evidenza di rilievo riguarda la dimostrazione che ticagrelor 60 mg bis/die somministrato nel post-infarto è ugualmente efficace nel ridurre la reattività piastrinica nei pazienti con o senza diabete. Il dato deriva da un sottostudio del PEGASUS-TIMI 54 (1) in cui 20 pazienti con diabete e 38 senza diabete hanno ricevuto per almeno 4 settimane ticagrelor 60 mg bis/die. Sono stati effettuati due prelievi ematici: prima e 2 ore dopo la dose di mantenimento e la reattività piastrinica è stata misurata mediante la tecnica VerifyNow (VN), il test VASP e l'aggregometria a trasmissione di luce (LTA). I dati sono stati inoltre confrontati con quelli di 12 pazienti diabetici trattati con ticagrelor 90 mg bis/die.

Nei pazienti trattati con ticagrelor 60 mg bis/die, la reattività piastrinica all'ADP, valutata mediante VN, non è risultata significativamente superiore nei diabetici rispetto ai non diabetici. Un consistente effetto inibitorio di ticagrelor 60 mg bis/die si è osservato indipendentemente dallo stato diabetico e la reattività

piastrinica è apparsa simile a entrambi i dosaggi dell'antiaggregante, con risultati simili da parte delle tecniche di misurazione utilizzate.

Un'altra analisi di sottogruppo dello studio prospettico, in aperto, randomizzato, multicentrico Ad-Hoc PCI (2) ha dimostrato che, in pazienti diabetici con sindrome coronarica acuta (ACS) negativi alla troponina a basso rischio e sottoposti a intervento coronarico primario (PCI), rispetto a clopidogrel, ticagrelor risulta associato a una maggiore inibizione piastrinica nei pazienti sia diabetici sia non diabetici. L'aspetto più importante dell'analisi (che ha coinvolto 100 pazienti naive a tienopiridine, di cui 36 con diabete mellito) risiede nel fatto che i tassi di HPR (elevata reattività piastrinica in corso di trattamento) sono rimasti marcatamente elevati nei pazienti diabetici trattati con clopidogrel, un fenomeno che è stato ampiamente superato dalla terapia con ticagrelor (**Figura 1**). Pertanto, concludono gli autori dello studio, ticagrelor può rappresentare un'importante opzione per i pazienti con ACS non pretrattati con diabete mellito a basso rischio.

Nuove acquisizioni sui meccanismi di inibizione dell'aggregazione piastrinica

La ricerca di base e clinica rimane fondamentale per approfondire il profilo farmacologico di una molecola di uso già consolidato. All'ESC di Roma sono stati presentati due studi che hanno apportato ulteriori conoscenze in questo ambito.

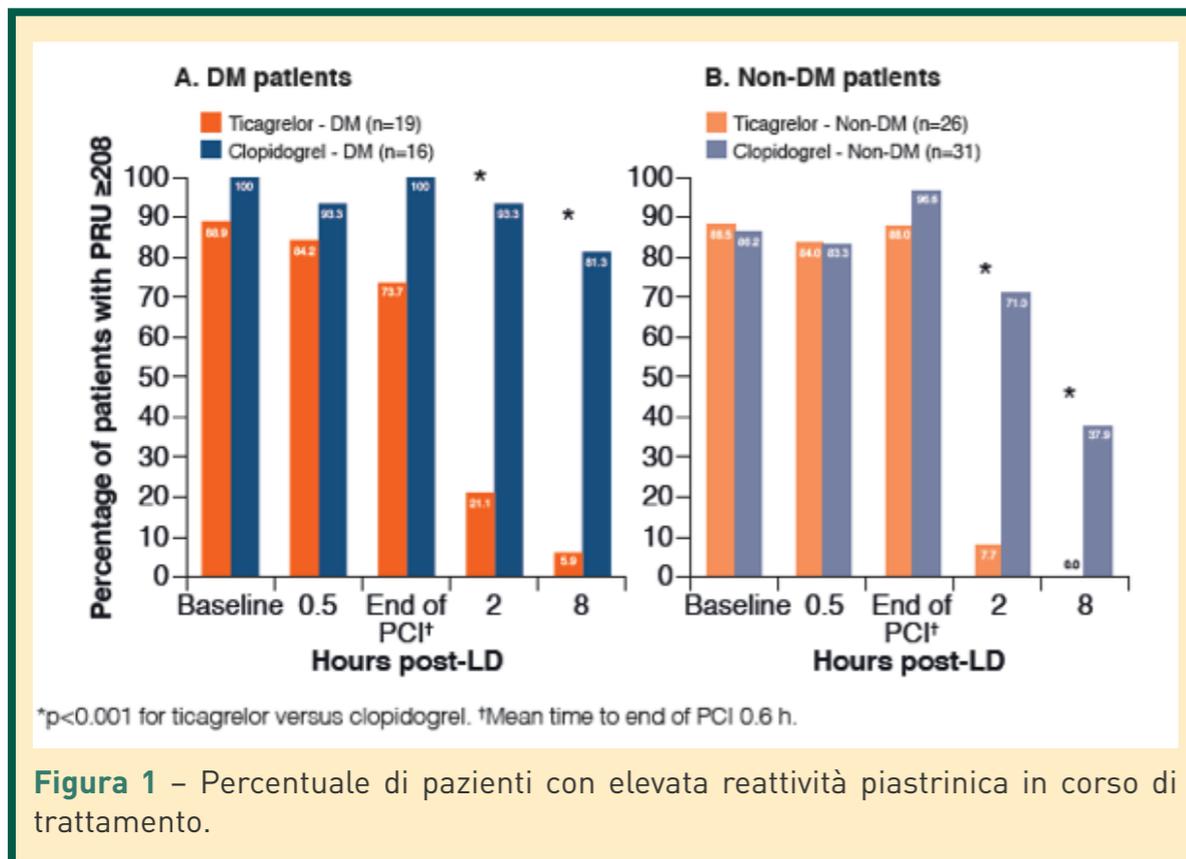


Figura 1 – Percentuale di pazienti con elevata reattività piastrinica in corso di trattamento.

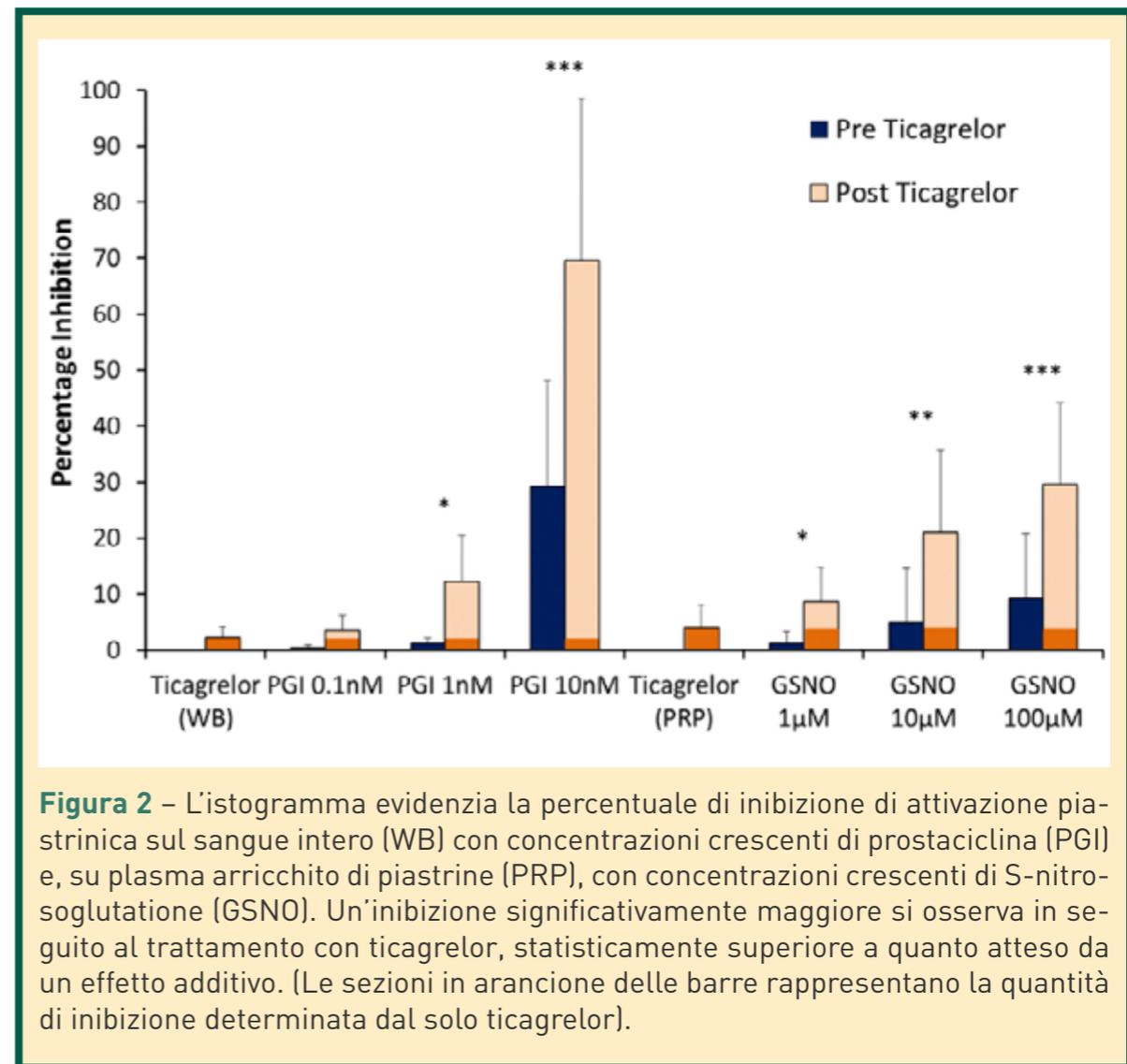


Figura 2 – L'istogramma evidenzia la percentuale di inibizione di attivazione piastrinica sul sangue intero (WB) con concentrazioni crescenti di prostaciclina (PGI) e, su plasma arricchito di piastrine (PRP), con concentrazioni crescenti di S-nitrosoglutazione (GSNO). Un'inibizione significativamente maggiore si osserva in seguito al trattamento con ticagrelor, statisticamente superiore a quanto atteso da un effetto additivo. (Le sezioni in arancione delle barre rappresentano la quantità di inibizione determinata dal solo ticagrelor).

Il primo (3), di carattere eminentemente laboratoristico, ha dimostrato che il blocco P2Y12 operato da ticagrelor aumenta l'attività antiplastrinica dei vasodilatatori endoteliali endogeni, quali l'S-nitrosoglutazione (GSNO), donatore di ossido d'azoto, e la prostaciclina (PGI2) (**Figura 2**); è inoltre ipotizzato un ruolo di ticagrelor nel miglioramento complessivo della funzione endoteliale. La sperimentazione ha coinvolto 10 soggetti sani (di cui 7 uomini), di età media pari a 56 anni, ai quali sono stati prelevati campioni ematici al basale e dopo 3 giorni di trattamento con ticagrelor. Tali campioni sono stati esaminati dopo incubazione con GSNO e PGI2 e attivazione massimale con un agonista del recettore PAR- 1 (ad azione proaggregante), per misurare i valori di p-selectina, fibrinogeno e aggregati leucociti-piastrine (PLA) quali parametri di aggregazione piastrinica mediante fluorescenza con citometria di flusso.

L'analisi dei dati ha rivelato che ticagrelor ha un rapporto sinergico con entrambi i vasodilatatori endoteliali (GSNO e PGI2) e, al contempo, una significativa azione inibitoria sulla p-selectina. In

particolare, la PGI2 ha generato un incremento di azione inibitoria superiore di 3 volte rispetto a quanto atteso da una semplice azione additiva (valutata dal confronto dell'inibizione derivante da ticagrelor da solo aggiunta a quella della PGI2). L'espressione del fibrinogeno ha dato evidenze in linea con i risultati ottenuti con la p-selectina e si è riscontrata una riduzione del 50% della formazione di PLA dopo trattamento con ticagrelor.

Un'altra ricerca presentata all'ESC (4) assume un valore applicativo, supportando il rationale della doppia aggregazione antiplastrinica (DAPT) basata su acido acetilsalicilico (ASA) + ticagrelor. Va premesso che recenti dati di laboratorio hanno indicato la possibilità di una monoterapia con ticagrelor in quanto

quest'ultimo, oltre a inibire l'aggregazione piastrinica (PA) indotta dall'adenosina difosfato (ADP), ha un effetto inibitorio sulla PA indotta dall'acido arachidonico (AA), suggerendo l'assenza di necessità di una co-somministrazione con ASA.

In questo studio pilota sono stati arruolati circa 60 pazienti con coronaropatia (CHD) ben documentata, trattati con ASA e clopidogrel da almeno un anno. Dopo un periodo di washout di 2 settimane con ticagrelor, i partecipanti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere ticagrelor o l'associazione ticagrelor + ASA per 14 giorni. Si è quindi proceduto alla valutazione della PA indotta dall'AA, dal collagene e dall'ADP mediante LTA. È risultato che la DAPT ha determinato un'inibizione specifica della PA da AA significativamente superiore rispetto al gruppo trattato con la sola tienopiridina. Il lavoro, nelle intenzioni dichiarate dagli autori, vuole essere un contributo alla linea di ricerca che sta valutando la possibilità d'impiego della monoterapia con ticagrelor in pazienti post-PCI o con ACS.

Gli effetti della somministrazione tramite sondino nasogastrico in pazienti rianimati

Un'equipe di cardiologi del Rigshospitalet di Copenhagen ha valutato per la prima volta gli effetti farmacocinetici e farmacodinamici di ticagrelor somministrato mediante sondino nasogastrico (NGT) in pazienti rianimati dopo arresto cardiaco (OHCA) e sottoposti a PCI primario (pPCI) e gestione terapeutica della temperatura, in un trial denominato TICOMA (6). Prelievi di sangue sono stati prelevati al basale e 2, 4, 6, 8, 12 e 24 ore e poi ogni mattina fino a 5 giorni dopo la somministrazione di 180 mg di una dose di carico di ticagrelor (180 mg) seguita da 90 mg bis/die in 44 pazienti (88% maschi, età mediana: 58 anni, peso corporeo mediano: 85 kg). Tutti i campioni ematici sono stati analizzati per ticagrelor e per il suo principale metabolita, AR-C124910XX, e la funzione piastrinica è stata determinata mediante VN.

Box

Potenziale impiego nei pazienti con fibrillazione atriale
Uno studio in vitro (5) ha evidenziato che ticagrelor, ma non i metaboliti attivi di clopidogrel (CAM), possiedono proprietà antitrombotiche sulle cellule endocardiche dell'atrio sinistro di pazienti con fibrillazione atriale (AF). Queste caratteristiche possono essere di potenziale interesse in pazienti con AF che necessitano di terapia antiplastrinica. Gli autori, dell'Università di Basilea (Svizzera), ricordano che, nell'AF, i trombi si formano principalmente nell'appendice sinistra rispetto alla destra e che un'aumentata espressione di fattori protrombotici – quali il fattore tissutale (TF) e l'inibitore-1 dell'attivatore del plasmingeno (PAI-1) nelle cellule endocardiche dell'appendice atriale sinistra (LAAECs) sono state di recente proposte come potenziale meccanismo per questa osservazione. I ricercatori hanno preincubato cellule endocardiche per 60 minuti con ticagrelor o con CAM e le hanno stimulate con fattore di necrosi tumorale alfa (TNF-alfa) per simulare l'ambiente protrombotico e proinfiammatorio nei pazienti con AF. Dopo l'analisi dei dati, è emerso che ticagrelor, ma non CAM, in modo concentrazione-dipendente ha ridotto l'espressione (e l'attività enzimatica) della proteina TF nelle LAAECs stimulate dal TNF-alfa. Allo stesso modo ticagrelor, ma non CAM, ha ridotto l'espressione proteica di PAI-1 e la sua attività.

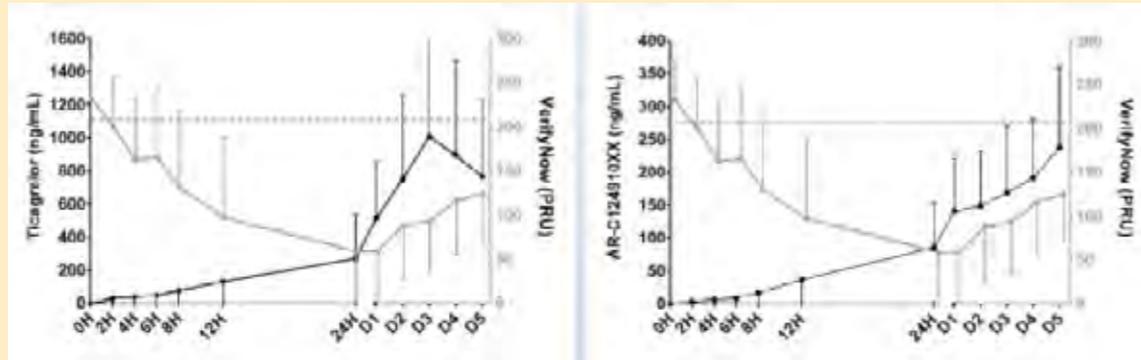


Figura 3 – Concentrazioni plasmatiche di ticagrelor (linea nera) a sinistra, corrispettive concentrazioni plasmatiche di AR-C124910XX (linea nera) a destra, a confronto con le unità di reattività piastrinica (PRU) misurate mediante VerifyNow (linea grigia). La linee punteggiata delimita il livello di elevata reattività piastrinica (HPR = PRU<208) secondo le linee guida.

Il trattamento NGT è proseguito per 4 giorni. Le concentrazioni di ticagrelor, del suo metabolita e i risultati di VF sono mostrati in **figura 3**. Lo studio TICOMA dimostra che una dose di carico di ticagrelor, somministrata sotto forma di compresse frantumate tramite un sondino nasogastrico, porta a una sufficiente inibizione piastrinica dopo 12 ore nella maggior parte dei pazienti sottoposti a pPCI e gestione terapeutica della temperatura dopo OHCA, nonostante i valori plasmatici siano inferiori a quelli riportati in precedenza in pazienti vigili con ACS.

Bibliografia

- 1] Thomas MR, Angiolillo DJ, Bonaca MP, et al. Consistent platelet inhibition with ticagrelor 60 mg twice-daily following myocardial infarction regardless of diabetic status. Rome, ESC 2016: Abstract P5600.
- 2] Sweeny J, Angiolillo D, Franchi F, et al. Impact of diabetes mellitus on the pharmacodynamic effects of ticagrelor versus clopidogrel in troponin negative acute coronary syndrome patients undergoing ad hoc percutaneous coronary intervention. Rome, ESC 2016: Abstract P5004.
- 3] Rossington J, Hoyer A, Naseem KM, et al. Is efficacy of platelet aggregation inhibition by endogenous endothelial platelet antagonists enhanced by oral ticagrelor mediated P2Y12 blockade? Rome, ESC 2016: Abstract P724.
- 4] Jiang J, Gong YJ, Wang XG, et al. Inhibitory effects of ticagrelor monotherapy on arachidonic acid induced platelet aggregation in patients with coronary heart disease. Rome, ESC 2016: Abstract P3140.
- 5] Reiner MF, Breitenstein A, Holy EW, et al. Ticagrelor, but not clopidogrel active metabolite, exerts antithrombotic properties on left atrial endocardial cells of patients with atrial fibrillation, in vitro. Rome, ESC 2016: Abstract P6324.
- 6] Ratcovich H, Sadjadieh G, Andersson HB, et al. The pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of Ticagrelor administered through a nasogastric tube to COMAtose patients. The TICOMA trial. Rome, ESC 2016: Abstract P5197.

IPERTENSIONE POLMONARE

- ➔ Gestione dell'ipertensione arteriosa polmonare in Italia
Risultati di una survey 72
- ➔ Ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH):
identikit della malattia e del paziente tipo 77
- ➔ Terapia dell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH):
terapia farmacologica nei casi refrattari alla chirurgia 82
- ➔ Utilità dell'emodinamica nell'ipertensione arteriosa polmonare 89



GESTIONE DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE IN ITALIA RISULTATI DI UNA SURVEY

Nell'ambito del Congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) che si è tenuto a Roma dal 27 al 31 Agosto 2016, il Prof. Vizza ha presentato i risultati di una survey italiana sull'ipertensione arteriosa polmonare (IAP) in Italia, che aveva lo scopo di valutare il tipo di approccio clinico nella gestione dei pazienti affetti da questa patologia e l'aderenza alle Linee Guida Internazionali.

Al contrario di altri Paesi Europei, in Italia non esiste un network organizzato e riconosciuto dal Servizio Sanitario Nazionale sulle patologie pneumologiche, e ogni regione ha regole proprie per identificare i centri di riferimento e i medici prescrittori. Questa

situazione può portare ad un uso non ottimale di farmaci spesso molto costosi. Per questo motivo è nata l'idea di una survey italiana, allo scopo di raccogliere informazioni aggiornate e attendibili.

Un questionario di 14 domande è stato inviato nel mese di Agosto del 2016 a 80 specialisti pneumologi e cardiologi esperti nella gestione della IAP, che operano in 54 centri (42 cardiologie, 12 pneumologie) uniformemente distribuiti sul territorio nazionale. Il questionario ha indagato le caratteristiche del centro e gli aspetti diagnostici e terapeutici della IAP.





Prof. Carmine Dario Vizza

Come viene gestita l'ipertensione arteriosa polmonare in Italia

GUARDA IL VIDEO

Il Prof. Vizza, coordinatore del progetto, era molto soddisfatto, perché “abbiamo avuto le risposte dall’85% degli intervistati (cioè 68 specialisti su 80) e i risultati sono stati molto interessanti”.

Caratteristiche dei centri

Le prime due domande del questionario riguardavano le caratteristiche dei centri intervistati e la numerosità della popolazione di pazienti con IAP. Circa la metà dei centri intervistati erano centri ad “alto volume”, cioè hanno gestito complessivamente più di 50 casi con IAP; in particolare, il 20% di questi aveva seguito oltre 100 casi, confermando un’ottima esperienza globale su questa patologia. Secondo il parere del Prof. Vizza, questo campione di centri è rappresentativo della realtà italiana.

Algoritmo diagnostico

Il secondo gruppo di domande era focalizzato sull’approccio diagnostico della IAP. Partendo dall’algoritmo diagnostico proposto dalle Linee Guida ESC, le domande riguardavano l’uso dell’ecocardiogramma per lo screening dei pazienti e la diagnosi ini-



ziale di IAP, l'uso dei test di funzionalità respiratoria e del V/Q Lung Perfusion Scan scan per la diagnosi differenziale con le forme associate a malattia respiratoria e con le forme croniche tromboemboliche, e l'utilizzo del cateterismo cardiaco destro. Nell'80% dei centri intervistati è disponibile un servizio dedicato di ecocardiografia: questo significa che, in caso di sospetto di IAP, è possibile eseguire rapidamente questo test. La situazione è completamente diversa per quanto riguarda il Lung Perfusion Scan: circa il 40-45% esegue questo esame in ogni paziente con sospetto di IAP, come raccomandato dalle Linee Guida, mentre poco più del 30% degli intervistati usa questo test solo nei pazienti con ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH); infine, circa il 20% esegue il test solo nei pazienti senza diagnosi definitiva di CTEPH all'angio TAC. Una completa adesione alle Linee Guida riguarda invece i test di funzionalità respiratoria, che vengono eseguiti in tutti i pazienti nel 95% dei centri. Infine, oltre il 90% degli intervistati afferma di utilizzare il cateterismo cardiaco destro prima di trattare il paziente con farmaci specifici, rispetto al 30-40% di alcuni anni fa. Questo è un ottimo risultato, perchè questo esame è in grado di stabilire una stratificazione del rischio di ciascun paziente. In generale, il Prof. Vizza giudica come buona l'adesione degli specialisti italiani alle raccomandazioni diagnostiche delle Linee Guida Europee sulla IAP; rimane da perfezionare la diagnosi di ipertensione polmonare cronica tromboembolica (gestibile chirurgicamente e farmacologicamente con ottimi risultati).

Algoritmo terapeutico

Il terzo gruppo di domande riguardava l'algoritmo terapeutico, ed in particolare la terapia di associazione che è un aspetto cruciale del trattamento della IAP. Attualmente sono disponibili circa 10 farmaci specifici per il trattamento della IAP, utilizzati soprattutto in monoterapia con uno stretto follow-up del paziente, aggiungendo eventualmente un secondo farmaco se gli obiettivi terapeutici non venivano raggiunti entro 6 mesi di trattamento. Questa strategia è detta terapia sequenziale. Recentemente è

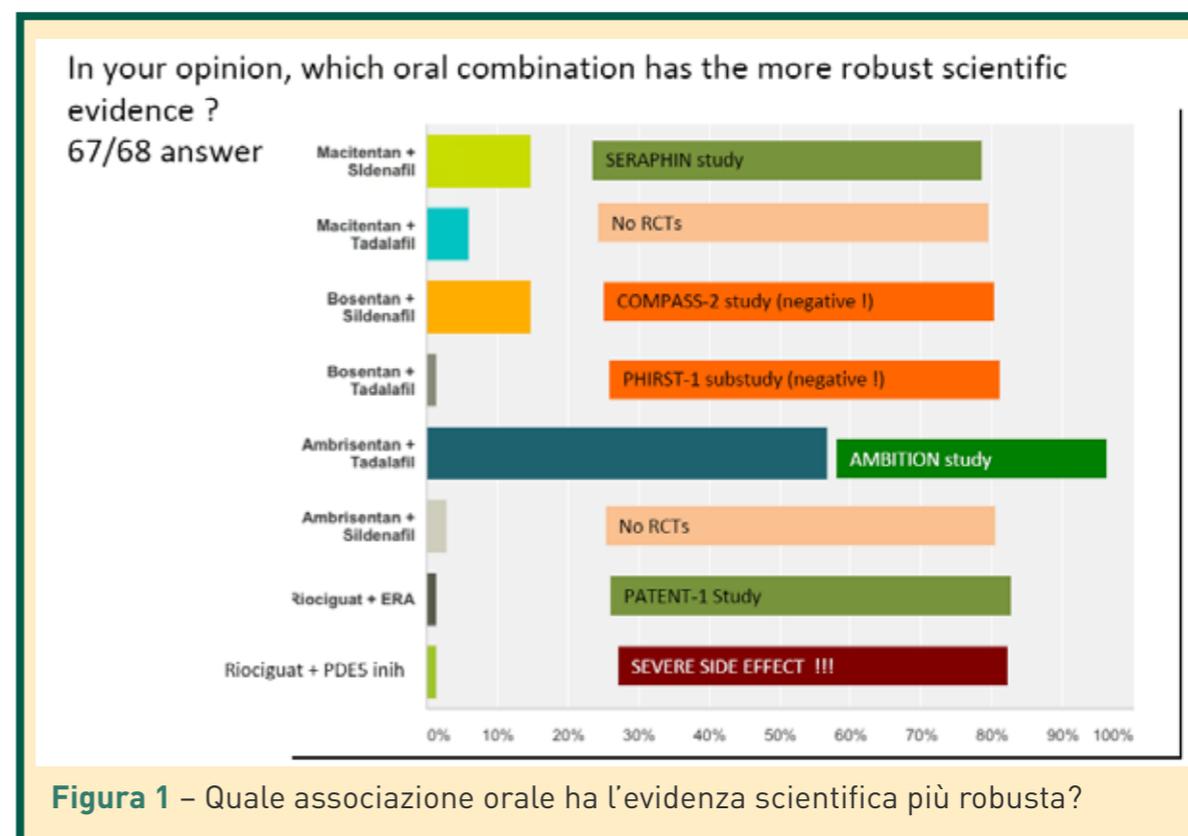


Figura 1 – Quale associazione orale ha l'evidenza scientifica più robusta?

stato pubblicato lo studio randomizzato controllato AMBITION sull'utilizzo di una terapia di combinazione (ambrisentan più tadalafil) upfront al momento della diagnosi, che ha dimostrato la superiorità della combinazione rispetto alla monoterapia in termini di morbilità. Le Linee Guida ESC analizzano tutte le possibili associazioni farmacologiche valutate al momento attuale, dando una raccomandazione particolare proprio a questa associazione. Questa preferenza è stata confermata anche dalle risposte degli intervistati alla prima domanda di questa sezione: circa il 60% di essi ritiene che la terapia di combinazione a base di ambrisentan e tadalafil sia da preferire nel trattamento della IAP, sia per la robustezza dei dati dello studio AMBITION che per la gravità della patologia (Figura 1), seguita dalla combinazione bosentan più sildenafil (15%, probabilmente la terapia orale più utilizzata attualmente) e macitentan più sildenafil (15%). Occorre notare che per alcune associazioni non sono disponibili studi randomizzati, mentre in altri casi gli studi a supporto hanno evidenze metodologiche e scientifiche limitate o hanno prodotto risultati negativi.



Prof. Carmine Dario Vizza

Ipertensione arteriosa polmonare, meglio iniziare con una terapia aggressiva o graduale?

 **GUARDA IL VIDEO**

Altre due domande indagavano la gestione dei pazienti con IAP e altre comorbidità: insufficienza cardiaca sinistra o malattia polmonare. Nel primo caso, il 10% degli intervistati ha trattato pazienti nel contesto di studi clinici randomizzati e il 40% per uso compassionevole, mentre la metà degli specialisti è contraria all'uso off-label dei farmaci per la IAP. La situazione è simile per quanto riguarda la IAP associata a malattia polmonare.

Linee Guida

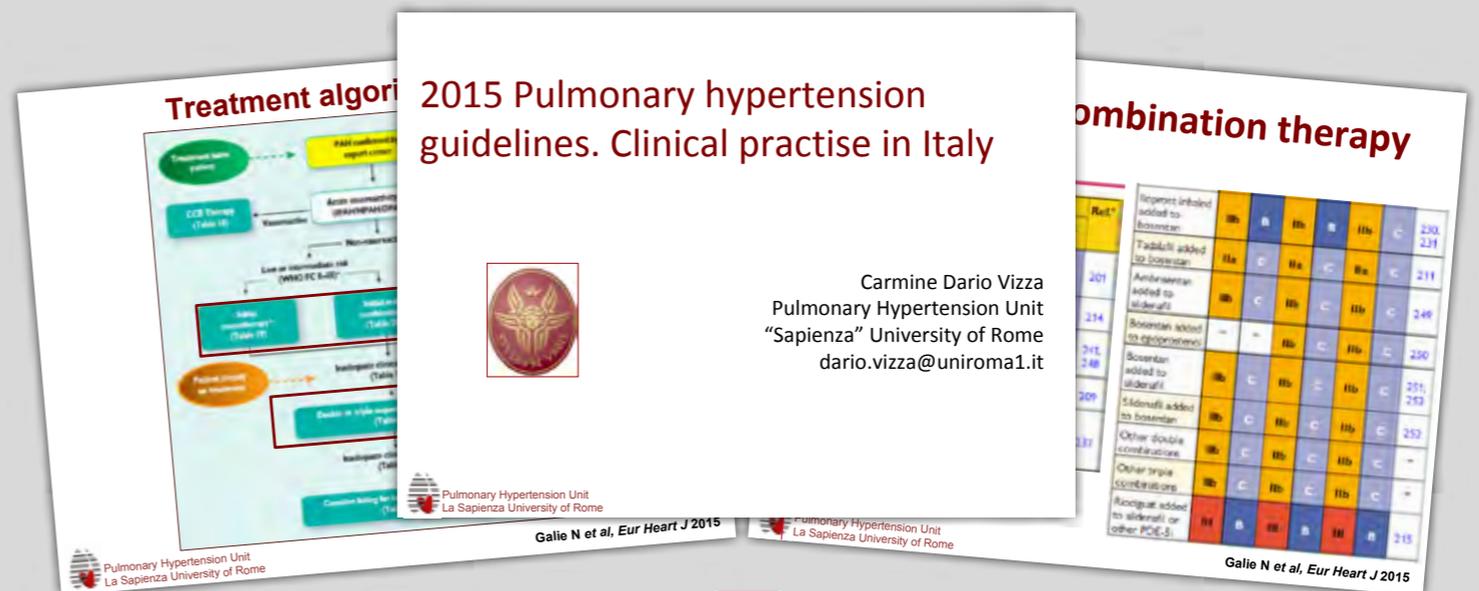
L'ultimo gruppo di domande era focalizzato sull'importanza, sulla conoscenza e sull'adesione alle Linee Guida Internazionali dell'ESC sulla IAP. Circa la metà degli intervistati hanno letto attentamente le Linee Guida, ed un altro 40% le ha consultate numerose volte per problemi clinici specifici. La maggior parte degli esperti (oltre il 90%) ritengono che l'algoritmo diagnostico proposto dalle Linee Guida sia esaustivo. La situazione è diversa per quanto riguarda l'algoritmo terapeutico: infatti solo il 40% lo considera esaustivo, mentre il 25% lo ritiene confuso in alcune parti; inoltre, un terzo degli intervistati pensa che alcune racco-

**SCARICA IL PDF
DI 23 PAGINE DELLA
SURVEY ITALIANA**



2015 Pulmonary hypertension guidelines. Clinical practise in Italy

Carmine Dario Vizza
Pulmonary Hypertension Unit
"Sapienza" University of Rome
dario.vizza@uniroma1.it



Treatment algorithm

Combination therapy

Regimen	Initial	IIa	IIb	IIIa	IIIb	IIIc	IVa	IVb
Regimen initiated	230	231						
Tabular added to bosentan	211	212	213	214	215	216	217	218
Ambrisentan added to sildenafil	219	220	221	222	223	224	225	226
Bosentan added to sildenafil	227	228	229	230	231	232	233	234
Sildenafil added to bosentan	235	236	237	238	239	240	241	242
Other double combination	243	244	245	246	247	248	249	250
Other triple combination	251	252	253	254	255	256	257	258
Regimen added to sildenafil or other PDE-5	259	260	261	262	263	264	265	266

Pulmonary Hypertension Unit La Sapienza University of Rome Galie N et al, Eur Heart J 2015



mandazioni non siano supportate da studi clinici randomizzati, e un altro 25% circa che gli studi di coorte a lungo termine (soprattutto sui prostanoidi) non siano stato adeguatamente considerati. Infine, la maggior parte degli intervistati (oltre il 95%) ritiene necessaria una maggiore trasparenza sui rapporti tra gli Esperti coinvolti nella preparazione delle Linee Guida e le Aziende Farmaceutiche.



- Questa survey è stata eseguita su un campione rappresentativo di centri italiani per il trattamento della IAP
- L'aderenza globale alle Linee Guida sulla IAP è buona
- Attenzione moderata sulle procedure diagnostiche della CTEPH (soprattutto nei centri a "basso volume")
- Solo 2/3 degli intervistati ha un'idea adeguata sulle evidenze scientifiche disponibili per la terapia orale di associazione
- Il trattamento della IAP associata a malattia cardiaca o polmonare presenta ancora unmet medical need
- La maggior parte degli intervistati manifesta la necessità di una diversa formulazione del conflitto di interessi per gli Autori delle Linee Guida

IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA TROMBOEMBOLICA (CTEPH): IDENTIKIT DELLA MALATTIA E DEL PAZIENTE TIPO

L'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) rappresenta una forma di ipertensione polmonare (PH) su base vascolare che si caratterizza per l'esistenza di strategie di trattamento specifiche rispetto alle altre tipologie esistenti di PH (Ipertensione Polmonare di gruppo 4, in base alla classificazione OMS) (**Tabella 1**) (1).

Tabella 1 – Classificazione OMS dell'ipertensione polmonare

Gruppo I – Ipertensione arteriosa polmonare
Gruppo II – Ipertensione polmonare associata a malattie del cuore sinistro
Gruppo III – Ipertensione polmonare associata a malattie polmonari e/o ipossia
Gruppo IV – Ipertensione polmonare cronica tromboembolica (es: CTEPH)
Gruppo V – Miscellanee: sarcoidosi, istiocitosi X, linfagiomiomatosi, compressione dei vasi polmonari (adenopatie, tumori)

È una complicanza rara ma, purtroppo, anche sottodiagnosticata, dell'embolia polmonare (EP) acuta (si ritiene colpisca l'1-2% dei pazienti con EP), che deriva dall'occlusione delle grandi arterie polmonari con materiale fibro-trombotico e, in molti casi, lo sviluppo di un'arteriopatia dei vasi distali che ricorda la PH (**Figura 1**).

Spesso il riscontro di CTEPH è tardivo, in quanto l'EP acuta dalla quale deriva, quando non è molto estesa, è spesso asintomatica.

CTEPH rappresenta la sola forma potenzialmente curabile di Ipertensione Polmonare ma è fondamentale una diagnosi precoce

“Nel nostro Paese, secondo alcune stime, ogni anno si verificano 60.000 eventi di Embolia Polmonare – ricorda ai nostri microfoni il **prof. Dario Vizza**, responsabile del Centro Ipertensione Polmonare Primitiva e Forme Associate dell' Azienda Policlinico Umberto I di Roma”.

“Pertanto – continua il prof. Vizza - tenendo presente che circa l'1-2% dei pazienti con EP acuta possono andare incontro a CTEPH, si ipotizza che, nel nostro Paese, ogni anno, vi siano dai 600 ai 1.200 casi di CTEPH”.

Oltre ad un precedente episodio di Embolia Polmonare, tra i fattori di rischio noti di CTEPH abbiamo la splenectomia, la pre-





Prof. Carmine Dario Vizza

**Ipertensione polmonare cronica trombo embolica.
Che cos'è e come si arriva alla diagnosi**

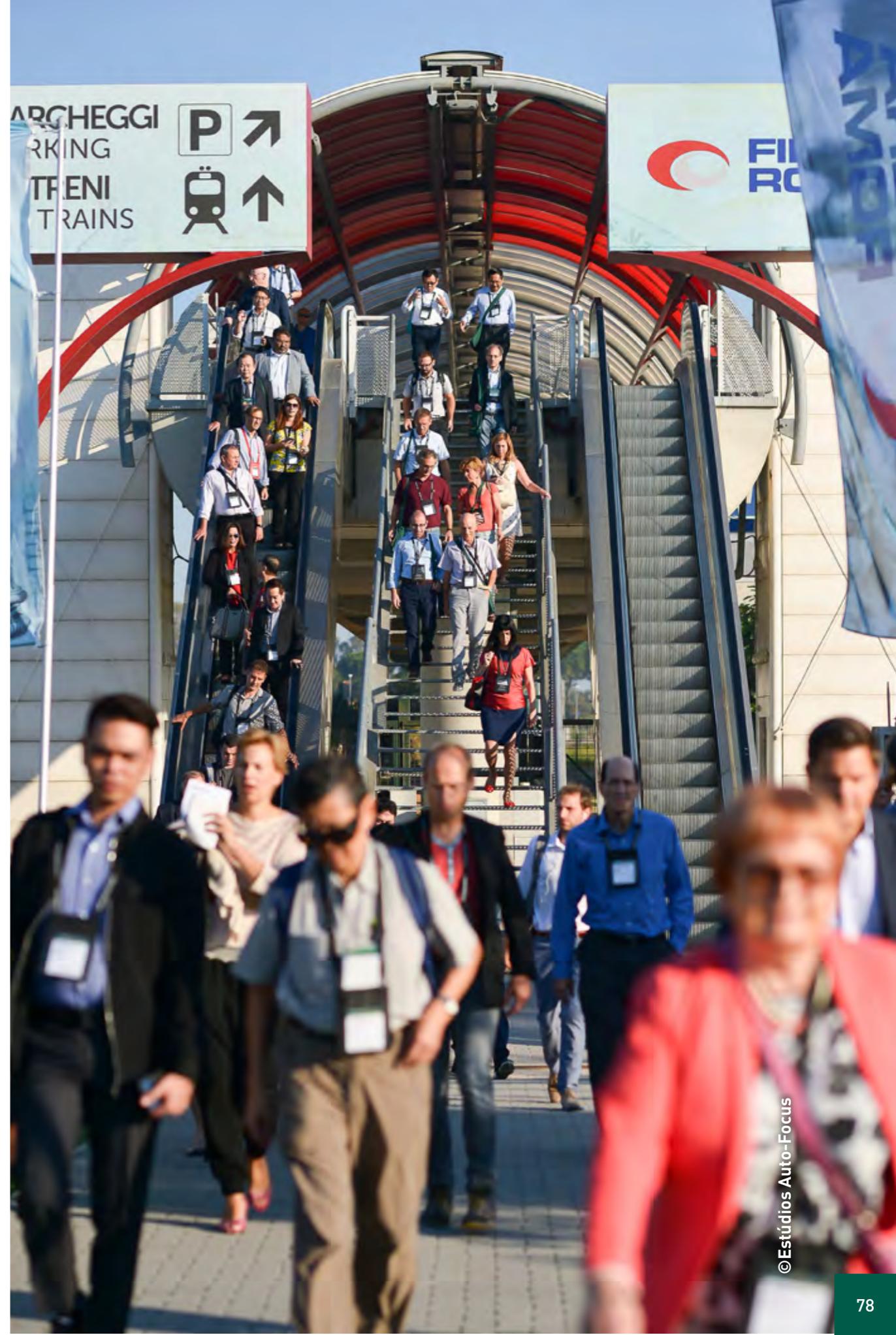
GUARDA IL VIDEO

senza di shunt ventricolo-atriali e di pacemaker, nonché la condizione di infiammazione cronica (2).

In questi pazienti è frequente il riscontro di stati di ipercoagulazione: come documentato in un ampio registro europeo sulla CTEPH, il 28% dei pazienti manifesta una tendenza pro-trombotica, suggerita dalla presenza della condizione di deficit delle proteina C e della proteina S, di anticorpi antifosfolipidi e di mutazione a carico del Fattore V Leiden (2).

La CTEPH è una forma potenzialmente curabile di Ipertensione Polmonare. Tuttavia, in assenza di trattamento, tale condizione può portare a progressione dell'ostruzione vascolare polmonare, insufficienza cardiaca destra e morte.

Di qui la necessità di diagnosticare precocemente questo sottotipo di Ipertensione Polmonare, onde allestire al più presto i trattamenti (chirurgici e farmacologici) efficaci.



La diagnosi di CTEPH è complessa e necessita di clinici esperti e formati al riguardo

Occorre ricordare da subito che non esistono sintomi specifici per la CTEPH: infatti, potrebbero essere confusi con quelli tipici di malattie respiratorie e CV comuni. Inoltre, questi possono essere simili a quelli rilevati nei pazienti con EP acuta.

Ciò premesso, "...nella maggior parte dei casi – ricorda il prof. Vizza - i soggetti con sospetto di CTEPH lamentano dispnea persistente o crescente a più di 3 mesi da un episodio di EP".

Altri sintomi comuni sono rappresentati dall'edema a carico degli arti inferiori, dall'astenia, dal dolore toracico atipico e, con la progressione dell'insufficienza cardiaca destra, vertigini e sincope".

La valutazione della presenza di CTEPH è parte integrante della valutazione della presenza di Ipertensione Polmonare in generale e si propone un triplice obiettivo: 1) verificare che il paziente sia affetto da CTEPH; 2) saggiare la severità della condizione e 3) verificare se il paziente possa essere candidato all'intervento chirurgico risolutivo di endoarterectomia polmonare (PEA).

È di rilevanza cruciale il fatto che il processo diagnostico sia effettuato il più presto possibile, al primo sospetto di CTEPH (**Tabella 2**), in quanto la CTEPH rappresenta la sola forma di Ipertensione Polmonare potenzialmente curabile.

Tabella 2 – Sintomi suggestivi di sospetto di CTEPH

Dispnea persistente o crescente (>3 mesi) dopo episodio di PE
PE estesa
Episodi ricorrenti di PE
PE idiopatica, trombofilia
Splenectomia
Catetere venoso centrale

L'Ipertensione Polmonare è definita come media della pressione arteriosa polmonare (mPAP) >25 mmHg e, di solito, i pazienti candidati a PEA presentano delle resistenze vascolari polmonari (PVR)>3.

Un'ampia proporzione di pazienti candidati alla chirurgia per la risoluzione di CTEPH presenta livelli significativamente elevati sia di PAP che di PVR: stando ai risultati di due ampi studi tratti da registri europei della malattia, i valori medi di PAP e di PVR sono pari, rispettivamente, a >45 mmHg e a 9 unità (3,4).

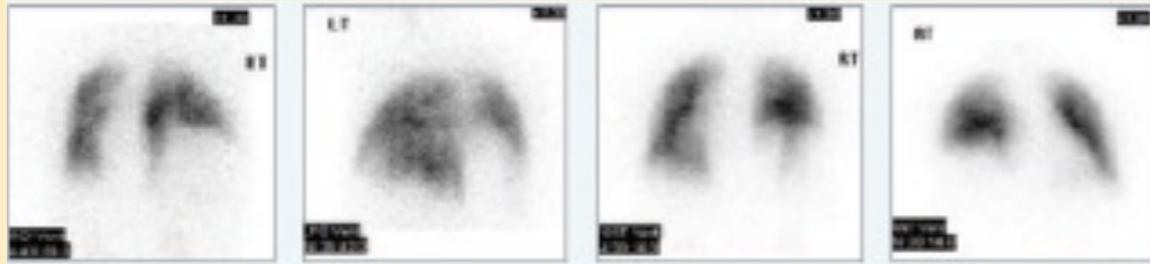
V/Q scan e angiografia polmonare rimangono gli interventi gold standard, nonché le tecniche più comunemente utilizzate, per diagnosticare la CTEPH.

Passando, succintamente, a descrivere le principali indagini strumentali utili per la diagnosi differenziale di PH e di CTEPH, il test iniziale che spesso è utile per l'identificazione dei pazienti a probabilità elevata di sviluppare Ipertensione Polmonare è rappresentato dall'ecocardiogramma. L'indagine, non invasiva, di facile inclusione e che non espone i pazienti a radiazioni, permette di ottenere una stima della pressione sistolica nell'arteria polmonare e consente di studiare la morfologia del ventricolo destro.

Nei pazienti con ecocardiogramma suggestivo di PAP elevata, è necessaria una cateterizzazione del cuore destro (RHC) per confermare la presenza di Ipertensione Polmonare, dal momento che la stima ottenuta tramite ecocardiogramma può essere inaccurata (5). La RHC permette la misurazione diretta di PAP e la gittata cardiaca come il calcolo di PVR e la determinazione della severità della malattia vascolare polmonare.

Questa procedura, anche nei pazienti con Ipertensione Polmonare severa, è molto sicura ma deve essere effettuata in centri specializzati.

Ventilazione



Perfusione

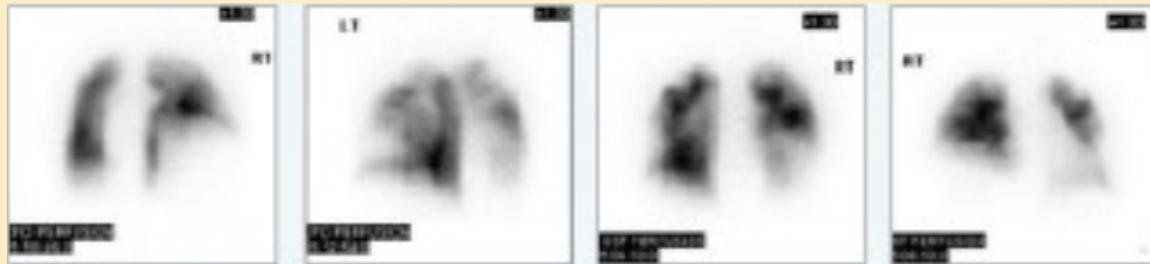


Figura 2 – Immagini di V/Q scan suggestive di CTEPH: la diagnosi di CTEPH può essere confermata o esclusa dalla presenza di deficit di perfusione male assortiti, a forma di cuneo, senza alterazione della ventilazione (ventilazione normale): tratto distintivo di ostruzione vascolare.

Il test di screening radiografico raccomandato per lo screening non invasivo specifico per CTEPH rimane quello della scintigrafia ventilo/perfusoria (V/Q scan) (**Figura 2**) (6).

Il V/Q test permette di cercare possibili anomalie nel rapporto ventilazione/perfusione, cioè della ventilazione o della circolazione polmonare.

In caso di CTEPH, infatti, il V/Q scan rappresenta la tecnica di imaging che permette l'identificazione dei difetti di perfusione segmentale senza alterazione della ventilazione polmonare: il tratto distintivo dell'ostruzione vascolare.

Per quanto l'angiografia mediante tomografia computerizzata (Angio-TC) sia utilizzata più frequentemente in molte strutture ed ha un potere di screening migliore per l'EP acuta, la sua potenzialità nel diagnosticare la CTEPH non è superiore a quella ottenuta con il V/Q scan (7).

L'angio-TC, comunque, per quanto non richiesta per la valutazione di CTEPH, può fornire informazioni complementari al V/Q scan in relazione alle anomalie cardiache e vascolari (8).

Come la RHC, questa procedura è sicura anche nei pazienti con ipertensione polmonare severa e insufficienza cardiaca destra e assicura un imaging migliore delle alterazioni vascolari e delle aree eventualmente da operare.



Riassumendo

La CTEPH è una condizione sotto-diagnosticata che, nella maggior parte dei casi, è una sequela di una EP acuta.

Il primo sospetto di CTEPH dovrebbe essere accertato in pazienti con dispnea inspiegabile a 3 mesi da un evento di EP acuto.

L'ecodoppler cardiaco può essere utile per l'identificazione dei pazienti a probabilità elevata di andare incontro a Ipertensione Polmonare, mentre il V/Q scan è cruciale per lo screening non invasivo di CTEPH.

L'angio-TC e l'angiografia polmonare a sottrazione digitale sono strumenti importanti per indicare la fattibilità del ricorso ad intervento risolutivo di endarterectomia polmonare (PEA).

Sono in corso di sperimentazione nuove tecniche che potrebbero essere utili per la valutazione dei pazienti che potrebbero essere candidabili ad intervento di angioplastica polmonare (nei pazienti inoperabili per con PEA).

Nicola Casella

Bibliografia

- 1) Simonneau G et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D34-41.
- 2) Bonderman D et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33:325-31.
- 3) Pepke-Zaba J et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011;124:1973-81.
- 4) Madani MM et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97-103.
- 5) Testani JM et al. Accuracy of non invasively determined pulmonary artery systolic pressure. *Am J Cardiol* 2010;105:1192-7. [Leggi](#)
- 6) Kim NH et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(Suppl.25):D92-9.
- 7) Tunariu N et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007;48:680-4.
- 8) Marshall PS et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013;34:779-97.

TERAPIA DELL'IPERTENSIONE POLMONARE CRONICA TROMBOEMBOLICA (CTEPH): TERAPIA FARMACOLOGICA NEI CASI REFRATTARI ALLA CHIRURGIA

Una volta posta e confermata la diagnosi di CTEPH, i pazienti dovrebbero essere indirizzati quanto prima ad un centro specializzato per la valutazione di operabilità per l'intervento di endarterectomia polmonare (PEA - Pulmonary endarterectomy).

“L'intervento chirurgico in questione – spiega ai microfoni di PharmaStar il **prof. Dario Vizza**, responsabile del Centro Iper-tensione Polmonare Primitiva e Forme Associate dell' Azienda Policlinico Umberto I di Roma - opzione terapeutica di prima scelta nella gestione della CTEPH, può essere risolutivo in quanto può portare il paziente alla normalizzazione della pressione nel circolo polmonare. Di qui la necessità di porre precocemente la diagnosi di CTEPH, in quanto circa il 75-80% dei pazienti affetti può essere sottoposto a questo intervento chirurgico risolutivo”.

Cenni sull'intervento di endarterectomia polmonare (PEA)

Il rationale della PEA è molto semplice: l'intervento si basa sulla rimozione chirurgica di materiale tromboembolico cronico, conseguente ad un episodio di Embolia Polmonare acuta, che ostruisce le arterie polmonari del paziente operato. Ciò porta ad un ripristino della perfusione, a riduzione o normalizzazione della resistenze vascolari polmonari (PVR) e al successivo miglioramento della funzione ventricolare destra.



 **GUARDA IL VIDEO**

La maggior parte dei pazienti riporta sia un miglioramento immediato della sintomatologia che una situazione prossima alla normalizzazione dell'emodinamica (1). L'unico accorgimento è che il paziente deve intraprendere una terapia anticoagulante a vita.

La sopravvivenza a lungo termine è eccellente, con tassi di sopravvivenza compresi tra l'88% e il 90%, stando ad alcune casistiche pubblicate in letteratura (1).

Non solo: i dati provenienti dai centri specializzati per la cura della CTEPH documentano anche un miglioramento della PVR, della classe funzionale e della resistenza allo sforzo (misurata in base al test della marcia del cammino - 6MWD), anche nei pazienti con occlusioni distali (1).

“Il rischio eventuale legato all’intervento – aggiunge il prof. Vizza, è legato soprattutto ad edema da ri-perfusione, che può essere presente nelle prime 24 ore dall’intervento”.

“L’intervento di PEA – conclude il prof. Vizza – deve essere effettuato in centri ad elevata specializzazione per la malattia. Un esempio è dato dal centro di Pavia, diretto dal **prof. Andrea Maria D’Armini**, direttore della struttura semplice dipartimentale chirurgia trapiantologica cardiopolmonare e dell’ipertensione polmonare della fondazione IRCCS policlinico “San Matteo” di Pavia, uno dei massimi esperti in questo tipo di intervento chirurgico”.

Limiti della PEA

Se, da un lato, la PEA è il trattamento risolutivo attualmente disponibile per la CTEPH, va peraltro ricordato come:

- la persistenza di Iper-tensione Polmonare post-PEA è un evento piuttosto comune (16,7%-35% dei pazienti dopo PEA)
- non tutti i pazienti non sono candidabili a chirurgia (2).

Non solo: alcuni studi hanno anche documentato un incremento del rischio di mortalità intra-ospedaliera nei pazienti con PH persistente, nonostante l’esecuzione di PEA (1).

In questi casi, ovvero nei pazienti non candidabili a PEA o con Iper-tensione Polmonare persistente nonostante questo intervento chirurgico, è possibile prendere in considerazione nuove opzioni terapeutiche, fornite sia, ancora una volta, dalla chirurgia, sia dalla terapia farmacologica.



L'angioplastica polmonare con palloncino (BPA - Balloon Pulmonary Angioplasty) potrebbe rappresentare un'alternativa chirurgica alla PEA (con alcuni limiti)

Mentre il ricorso alla PEA rimane l'opzione terapeutica di prima scelta per la CTEPH, va anche ricordato che nel corso degli ultimi anni si stanno accumulando evidenze relative al ricorso alla BPA (angioplastica polmonare con palloncino) nel trattamento di questa condizione.

La BPA costituisce una tecnica di intervento nel corso della quale un catetere a palloncino viene utilizzato per dilatare i segmenti stenotici delle arterie polmonari identificate nel corso dell'angiografia.

Stando ad alcuni dati presenti in letteratura, l'impiego della BPA è in grado di migliorare sia la resistenza allo sforzo (misurata mediante test del cammino- 6MWD) che la pressione arteriosa polmonare media (mPAP), come pure la classe funzionale OMS (3).

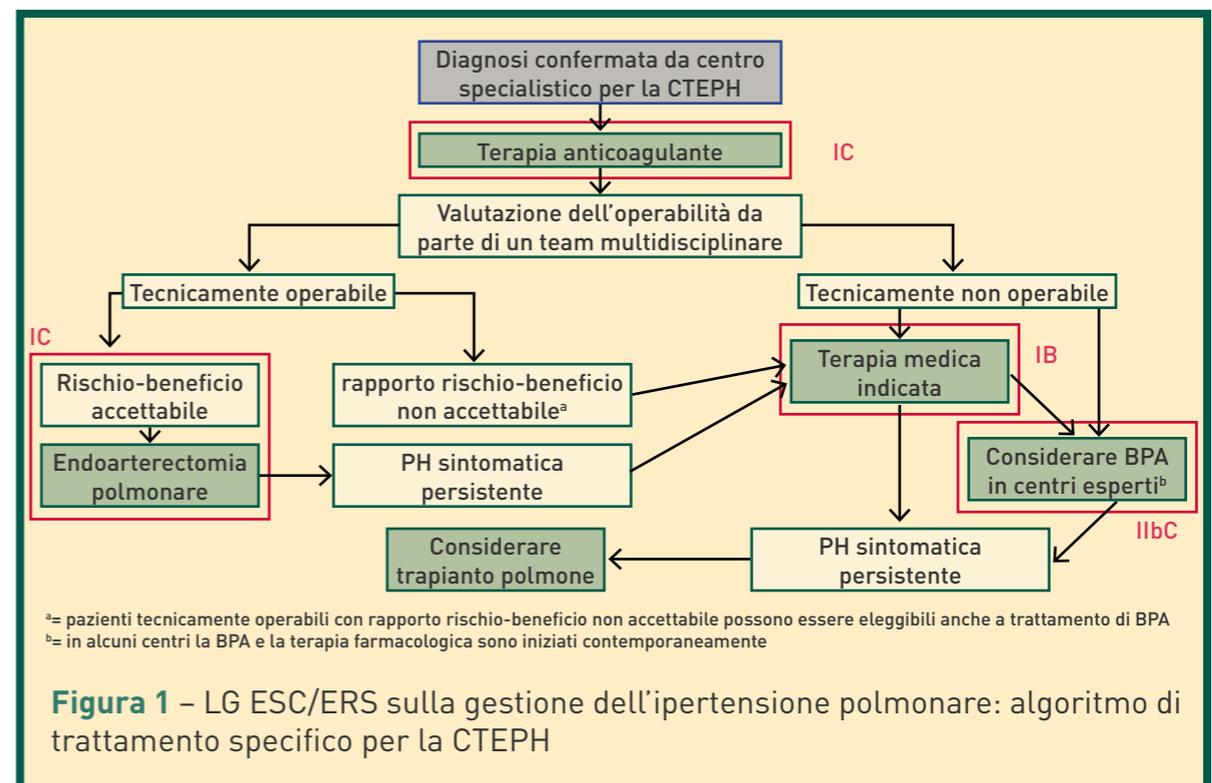
La BPA potrebbe dare alcuni vantaggi nel trattamento della CTEPH non operabile con PEA, anche se esistono ancora dubbi in merito alla necessità di ricorrere a procedure multiple, alla mancanza di dati di outcome a più lungo termine e alla selezione ottimale dei pazienti da candidare al trattamento.

Per queste ragioni, la BPA non è attualmente raccomandata come trattamento ufficiale per la CTEPH, pur essendo già eseguita in alcuni centri specialistici su pazienti selezionati (5).

Terapia farmacologica: approvata prima terapia farmacologica per la CTEPH non operabile/residuale

Lo scorso anno, in occasione del congresso ESC, erano state presentate le linee guida congiunte della Società Europea di Cardiologia (ESC) e di quella europea delle malattie respiratorie (ERS) sul trattamento dell'ipertensione polmonare (nelle sue varie forme) (6).

In aggiunta all'algoritmo terapeutico principale, profondamente rivoluzionato rispetto all'edizione precedente delle LG, datata 2009, in ragione delle nuove evidenze emerse e dei nuovi farmaci mirati approvati per questa patologia, le LG 2015 ne hanno presentato uno nuovo, specificamente dedicato al trattamento della CTEPH, che comprende strategie interventistiche, mediche e chirurgiche (**Figura 1**). Nelle nuove LG è stato incluso un nuovo farmaco, riociguat, il primo e ad oggi l'unico farmaco ad essere stato approvato per il trattamento della CTEPH non operabile/ricorrente o recidivante dopo chirurgia (**Box 1**).



Box 1- Come agisce il riociguat

Riociguat è il capostipite di una nuova classe di farmaci, gli stimolatori della guanilato-ciclastasi solubile (sGC), che agisce in modo indipendente o sinergico con l'ossido nitrico endogeno per indurre vasodilatazione. sGC è un enzima che si trova nel sistema cardiopolmonare.

Quando l'ossido nitrico (NO) si lega a sGC, l'enzima catalizza la sintesi della molecola di segnalazione guanosin-monofosfato ciclico (cGMP). Il cGMP svolge un importante ruolo nella regolazione del tono vascolare, nella proliferazione cellulare, nella fibrosi, e nella infiammazione (**Figura A**)

Riociguat stimola la guanilato-ciclastasi solubile (*soluble guanylate cyclase, sGC*), un enzima del sistema cardiopolmonare e recettore dell'ossido di azoto (NO). Quando NO si lega a sGC, l'enzima catalizza la sintesi del messaggero guanosin-monofosfato ciclico (cGMP). Il cGMP intracellulare svolge un ruolo importante nella regolazione dei processi che influiscono sul tono vascolare, sulla proliferazione, sulla fibrosi e sull'infiammazione.

L'ipertensione polmonare è associata a disfunzione endoteliale, alterazione della sintesi di NO e stimolazione insufficiente della via NO-sGC-cGMP.

Riociguat ha un duplice modo d'azione. Sensibilizza sGC al NO endogeno in quanto stabilizza il legame NO-sGC e inoltre, riociguat stimola direttamente sGC indipendentemente dalla presenza di NO.

Riociguat ripristina la via NO-sGC-cGMP e aumenta la generazione di cGMP. L'unicità del meccanismo di azione di Riociguat si traduce nella capacità di espletare la sua azione sia in presenza che in assenza di NO. Poiché l'ipertensione Polmonare è generalmente associata ad un deficit di NO, il profilo farmacologico di Adempas risulta interessante rispetto a quello degli inibitori di PDE-5 la cui efficacia dipende da un sufficiente rilascio di NO (biblio: Lasker GF et al. Expert

Rev Resp Med 2011;5:153-61, Meis T, Behr J. Expert Opin Pharmacother 2014; 15(16):2419-27) Effetti farmacodinamici Riociguat ripristina la via NO-sGC-cGMP, migliorando in misura significativa l'emodinamica vascolare polmonare e la capacità di esercizio fisico.

Esiste una correlazione diretta tra la concentrazione plasmatica di riociguat e i parametri emodinamici, come resistenza vascolare sistemica e polmonare, pressione arteriosa sistolica e gittata cardiaca.

Meccanismo d'azione di riociguat

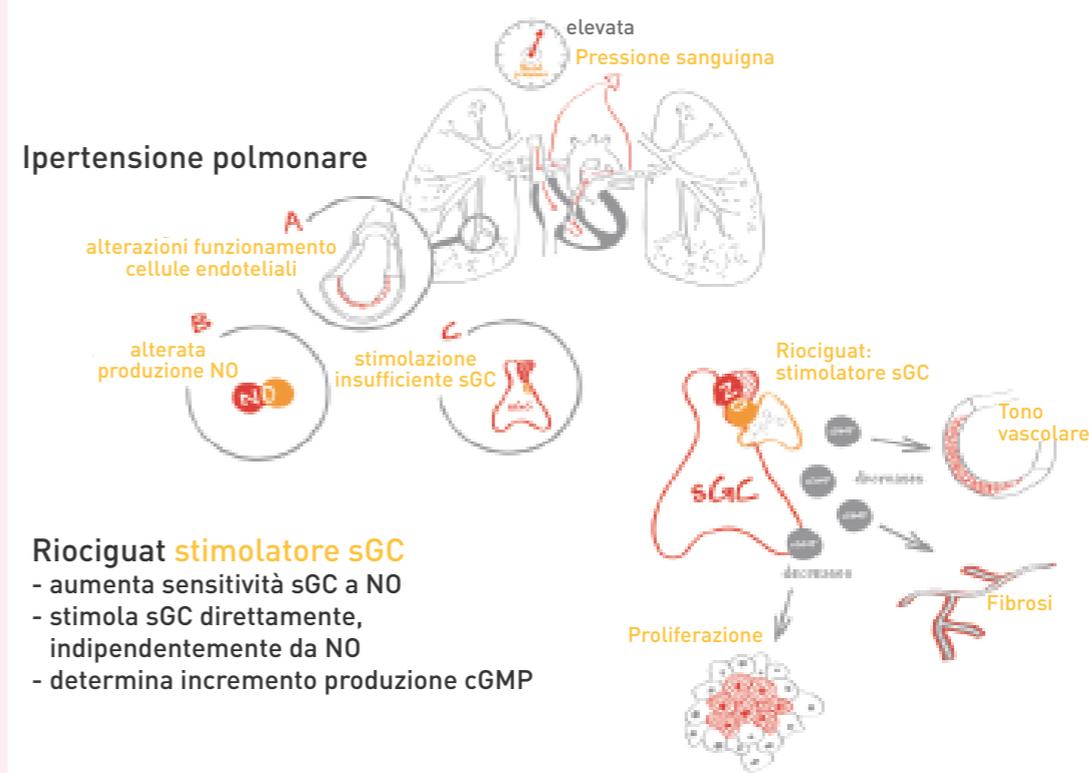


Figura A – Meccanismo d'azione di riociguat

Allo stato attuale, riociguat è approvato in Europa per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) ed è il primo e unico trattamento farmaco approvato per i pazienti con ipertensione polmonare cronica tromboembolica (CTEPH).

Alla base dell'approvazione di questo farmaco per questa indicazione vi sono i risultati positivi ottenuti negli studi CHEST (CHEST 1 e CHEST 2) (7-8).

Lo studio CHEST-1 era uno studio multicentrico, randomizzato e controllato che ha valutato l'effetto di riociguat vs placebo in 261 pazienti affetti da CTEPH o recidiva di PH dopo PEA. I risultati a 16 settimane hanno documentato un incremento della capacità di esercizio fisico (misurata mediante test del cammino 6 MWD) pari a 46 metri nel gruppo trattato con riociguat rispetto ad un decremento della distanza percorsa pari a 6 metri nel gruppo placebo (differenza di 46 metri, IC95%= 25-67; $p < 0,001$).

Il farmaco è stato in grado anche di migliorare altri parametri quali la pressione arteriosa polmonare (PAP), le resistenze vascolari polmonari (PVR), la classe funzionale OMS ed il peptide natriuretico cardiaco NT-proBNP.

Gli effetti positivi sui principali parametri di efficacia sono stati mantenuti fino a 2 anni nella fase di estensione dello studio CHEST. Lo studio CHEST 2, (fase di estensione a 2 anni, in aperto, dello studio pregresso CHEST-1), si è proposto di valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento in 237 pazienti, pari al 98% del campione di pazienti reclutato nello studio CHEST-1.

A tal scopo, i pazienti che hanno proseguito lo studio sono stati trattati con riociguat secondo una posologia aggiustata, individualmente, fino ad un dosaggio massimo di 2,5 mg ter intra die.

Inoltre, i ricercatori hanno analizzato i dati relativi al test del cammino 6MWD, quelli relativi alla classe funzionale OMS e alle concentrazioni di NT-proBNP all'ingresso nel trial CHEST-2 e dopo 2 anni di follow-up, nonché i dati relativi alla sopravvivenza complessiva e al peggioramento del quadro clinico.



In questo modo, sono stati in grado di documentare una sopravvivenza complessiva pari al 93% (IC95%= 89-96) e una sopravvivenza libera da peggioramento del quadro clinico pari all'82% (IC95%= 77-87) a 2 anni.

La distanza percorsa al test del cammino 6MWD e le concentrazioni di NT-proBNP all'ingresso nel trial CHEST-2 e dopo 2 anni di follow-up sono risultate significativamente associate con la sopravvivenza complessiva sia al basale (rispettivamente $p=0,0199$ e $p=0,0183$) che dopo 2 anni di follow-up ($p=0,0385$ e $p=0,0068$, rispettivamente) (fig.2 riferita al test 6MWD).

Anche le variazioni, rispetto alle condizioni di partenza, della distanza percorsa al test del cammino 6MWD sono risultate significativamente associate con la sopravvivenza ($p=0,0047$) (Figura 2).

Al contrario, la classe funzionale OMS rilevata all'ingresso nello studio CHEST-2 e alla fine del follow-up non è risultata significativamente associata con la sopravvivenza complessiva, mentre lo è stata con la sopravvivenza libera da peggioramento clinico.

Quanto alla safety, non sono state documentate variazioni significative del profilo di sicurezza del farmaco o nuovi segnali nei pazienti trattati con riociguat.

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno sottolineato come lo studio abbia individuato nelle concentrazioni del peptide N-terminale del peptide natriuretico cerebrale (NT-proBNP) e nei risultati ottenuti al test del cammino in 6 minuti (6MWD) - marker noti di severità di malattia - dei fattori prognostici di successo del trattamento farmacologico utilizzato.

Tale risultato è in contrasto con i risultati ottenuti in altri studi sull'ipertensione arteriosa polmonare, nei quali, ad esempio, non era stata documentata un'associazione statisticamente significativa tra la distanza percorsa al test del cammino e la sopravvivenza.

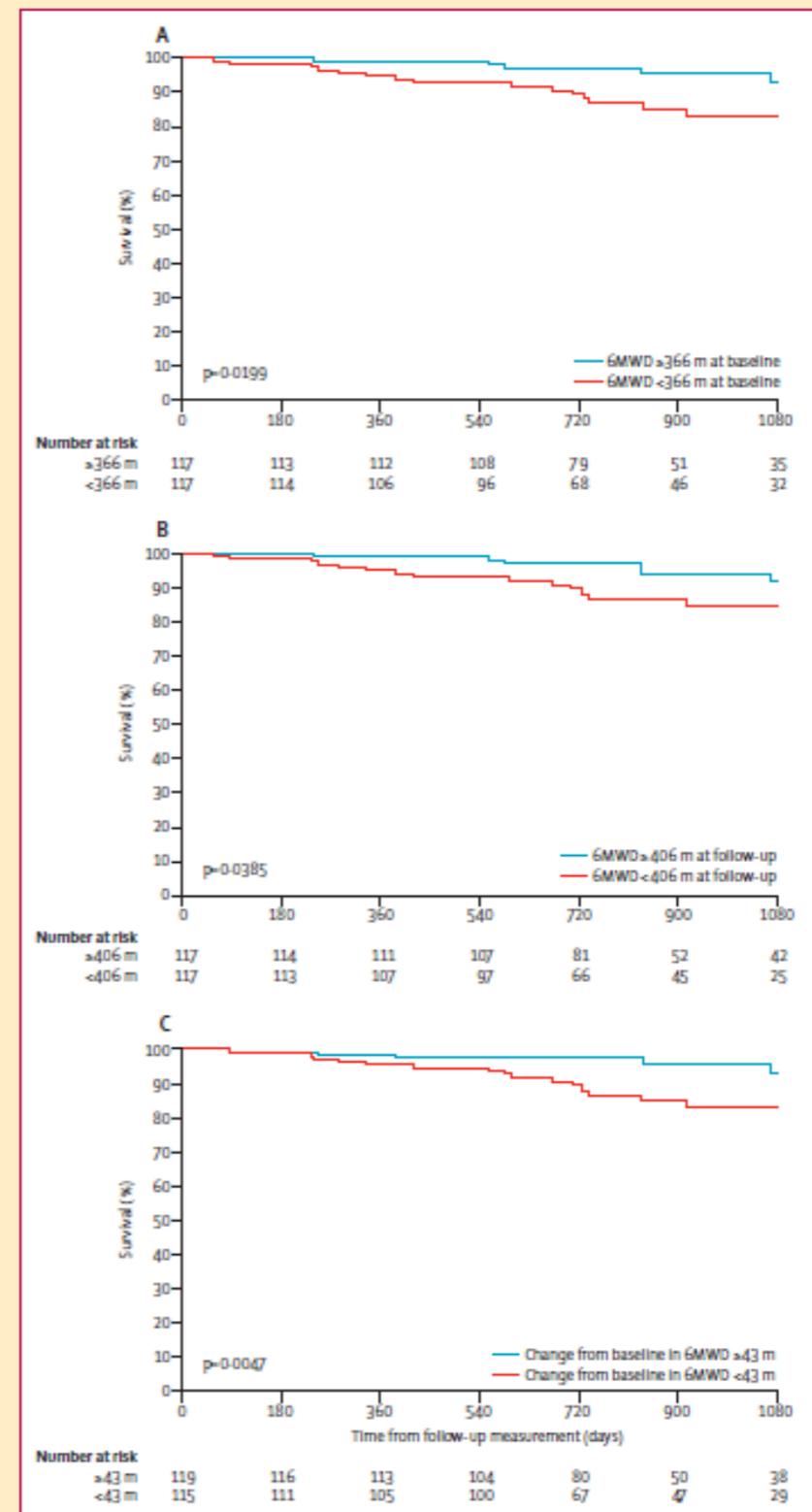


Figura 2 – Analisi di Kaplan-Meier dell'effetto della distanza percorsa al test 6MWD sulla sopravvivenza

A) Pazienti stratificati in base al valore mediano all'inizio dello studio; B) Pazienti stratificati in base al valore mediano al follow-up; C) Pazienti stratificati in base alla mediana della variazione della distanza percorsa dal basale al follow-up

Ciò suggerisce, pertanto, che la PAH (Ipertensione Arteriosa Polmonare) e la CTEPH (Ipertensione Polmonare Cronica Tromboembolica) sono entità nosografiche distinte che potrebbero richiedere differenti valutazioni cliniche e target di trattamento, come confermato dalle recenti linee guida ESC dello scorso anno.

Conclusioni

Tutti i pazienti con diagnosi di CTEPH dovrebbero, in teoria, essere considerati eleggibili per la PEA dal momento che questo è l'unico intervento potenzialmente risolutivo di questa condizione.

In alternativa, è possibile ricorrere al trattamento con riociguat nei pazienti con CTEPH inoperabile o con CTEPH residua nonostante la PEA.

Per i pazienti non operabili anche la BPA si colloca come alternativa alla chirurgia, ma non è attualmente raccomandata come trattamento ufficiale per la CTEPH, pur essendo già eseguita in alcuni centri specialistici su pazienti selezionati (5).

Non esistono invece, dati, allo stato attuale, a supporto del beneficio della terapia farmacologica antecedente la chirurgia nei pazienti candidati alla PEA.

“Riociguat – aggiunge il prof. Vizza – va utilizzato in cronico, insieme alla terapia anticoagulante, in quanto questi pazienti si caratterizzano, spesso, per una spiccata trombofilia che li espone a nuove recidive di EP”.

“Il farmaco – conclude – si caratterizza per un buon profilo di safety. L'unico aspetto a cui bisogna fare attenzione è quello di prevenire la possibilità di ipotensione durante la fase di titolazione iniziale del farmaco verso la dose ottimale”.

Nicola Casella



 **GUARDA IL VIDEO**

Bibliografia

- 1) Madani MM et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012; 94:97-103.
- 2) Mayer E et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:702-10.
- 3) Feinstein JA et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001;103:10-3.
- 4) Mizoguchi H et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012;5:748-55.
- 5) Andreassen AK et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;99:1415-20.
- 6) Galiè N et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *European Heart Journal Advance Access published August 29, 2015*
- 7) Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:319-29.
- 8) Simonneau G et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016 May;4(5):372-80. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30022-4. Epub 2016 Apr 8.

UTILITÀ DELL'EMODINAMICA NELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE



Dott. Michele D'Alto

Utilità dell'emodinamica nell'ipertensione arteriosa polmonare

 **GUARDA IL VIDEO**



FIBRILLAZIONE ATRIALE

- ➔ Nuove Linee Guida congiunte ESC/EACTS per la gestione della fibrillazione atriale 91
- ➔ Prevenzione dell'ictus, i nuovi anticoagulanti orali abbassano il rischio di emorragia intracranica 99
- ➔ Dal Registro "PREFER in AF" una fotografia del trattamento della fibrillazione atriale in Europa 101
- ➔ Pratica clinica e sottoanalisi dell'ENGAGE AF-TIMI 48 guidano l'uso di edoxaban 104
- ➔ Fibrillazione atriale, edoxaban alternativa al warfarin nella cardioversione 107
- ➔ Dati Real World confermano sicurezza ed efficacia di rivaroxaban 111
- ➔ Dal Registro GLORIA-AF dati sull'uso combinato di anticoagulanti e antiplastrinici 114
- ➔ Reversal agent, l'anticoagulazione entra nell'era 3.0 118
- ➔ Andexanet Alfa, nella real life emostasi efficace nel 79% dei pazienti. Studio Annex-4 122
- ➔ Fibrillazione atriale, ricoveri correlati all'alcool associati a maggior rischio ictus 125



NUOVE LINEE GUIDA CONGIUNTE ESC/EACTS PER LA GESTIONE DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE

In concomitanza con la loro presentazione in occasione dell'ultimo congresso ESC (European Society of Cardiology), sono state pubblicate, sulle riviste *European Heart Journal* e *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, nonché sul sito dell'ESC, le nuove linee guida (LG) sulla gestione della fibrillazione atriale (FA).

Il nuovo documento scaturisce dalla collaborazione tra l'ESC e l'EACTS (the European Association for Cardio-Thoracic Surgery) e nascono dalla necessità di integrare e coordinare il processo di cura dei pazienti affetti da FA. Come ha dichiarato nel corso della loro presentazione al congresso il **dr. Stefano Benussi** (Svizzera), presidente della compagine EACTS della Task Force ESC/EACTS deputata all'implementazione di queste nuove LG, "sono le prime LG nel campo a rivolgersi a tutti gli specialisti coinvolti, a vario titolo, nella gestione della FA (...) essendo state implementate da cardiologi clinici, elettrofisiologi, chirurghi cardiaci, un neurologo e un infermiere specializzato nel settore CV".

"L'integrazione degli input provenienti da esponenti di specializzazioni differenti – ha aggiunto il **prof. Paulus Kirchhof** (UK/Germania), presidente della compagine ESC della Task Force congiunta ESC/EACTS – può migliorare gli outcome nei pazienti con FA. Il nostro obiettivo era quello di mettere i pazienti al centro delle nuove LG".

Come è noto, la FA rappresenta l'aritmia cardiaca sostenuta di più frequente riscontro: quasi un paziente su 4 di mezza età,

residente nei paesi sviluppati, è a rischio di insorgenza di AF, ricordano le LG.

Nel 2030, secondo alcune stime, nella sola UE si registreranno di 14 a 17 milioni di pazienti con FA, e un numero annuale di nuove diagnosi pari, all'incirca, a 215.000.

La FA, continuano le LG, è associata in modo indipendente all'incremento del rischio di mortalità (1-1,5 volte), nonché a livelli elevati di morbilità - ascrivibili soprattutto ad insufficienza cardiaca ed ictus (**Tabella 1**) – e ospedalizzazione, nonché ad una riduzione della qualità della vita (QoL).

Come per le altre LG presentate in occasione dell'ultimo congresso dell'ESC, le nuove LG sulla gestione della FA sono il risultato di una consensus evidence-based della Task Force congiunta ESC/EACTS.

Dopo attenta valutazione delle evidenze scientifiche disponibili in letteratura e dopo aver identificato i punti ancora oscuri relativi alla loro gestione, la Task Force ha formulato delle raccomandazioni finalizzate alla gestione della FA (diagnosi, cura, prevenzione).

A tal riguardo, solo le raccomandazioni che totalizzavano un consenso di almeno il 75% dei componenti della Task Force congiunta sono state effettivamente implementate nel documento finale delle LG.

Tabella 1 – Morbi-mortalità Cardiovascolare associata a fibrillazione atriale (FA)

Evento	Associazione con FA
Morte	Incremento della mortalità, soprattutto di quella CV per morte improvvisa, scompenso o ictus
Ictus	Il 20-30% di tutti gli ictus è dovuto a FA. Un numero crescente di pazienti con ictus presentano diagnosi di AF “silente”, parossistica
Ospedalizzazione	Il 10-40% dei pazienti con FA è ospedalizzato ogni anno
Qualità della vita	La QoL è compromessa nei pazienti con FA indipendentemente dalla presenza di altre condizioni CV
Disfunzione VS ed insufficienza cardiaca	Nel 20-30% dei pazienti con FA è presente disfunzione VS. La FA è causa scatenante o peggiorativa di disfunzione VS in molti pazienti con FA, mentre altri presentano funzione VS totalmente preservata nonostante la presenza di FA di lungo corso
Declino cognitivo e demenza vascolare	Il declino cognitivo e la demenza vascolare possono svilupparsi anche in pazienti con FA anticoagulati. Lesioni della materia bianca cerebrale sono più comuni nei pazienti con FA rispetto ai pazienti non in fibrillazione

Tabella 2 – Classe delle raccomandazioni

Classe della raccomandazione	Definizione	Espressione consigliata
Classe I	Dimostrazione e/o generale accordo che un determinato trattamento o intervento è benefico, utile, efficace.	È raccomandato/indicato
Classe II	Evidenze contrastanti e/o divergenza di opinioni circa l'utilità/efficacia del trattamento.	
<i>Classe IIa</i>	<i>L'evidenza e il parere degli esperti è a favore dell'utilità/efficacia.</i>	Dovrebbe essere preso in considerazione
<i>Classe IIb</i>	<i>L'utilità/efficacia sono poco supportate da evidenze o pareri di esperti.</i>	Può essere preso in considerazione
Classe III	Evidenze o accordo generale che un determinato trattamento o intervento non sia utile/efficace e che in alcuni casi possa essere dannosa.	Non è raccomandato

Il lavoro della Task Force ha portato all'elaborazione di 154 raccomandazioni, raggruppate in classi (**Tabella 2**) e in livelli di evidenza (**Tabella 3**), dove per "grado di raccomandazione" (I, IIa, IIb, III) si definisce l'efficacia/utilità di un determinato trattamento, basato sull'evidenza scientifica disponibile e sull'opinione degli esperti, mentre il "livello di evidenza" (A, B, C) è stabilito in base a precisi criteri predefiniti che tengono conto del numero e del tipo di studi clinici effettuati con un determinato trattamento.

Le nuove LG sottolineano l'importanza di un'identificazione precoce dei casi di FA silente "asintomatica"

La diagnosi di FA necessita di documentazioni del ritmo cardiaco mediante ECG (**classe di raccomandazione I, livello di evidenza B**).

Molti pazienti possono andare incontro ad episodi sintomatici e asintomatici di FA ed è stato documentato in letteratura come anche gli episodi asintomatici di FA rappresentino una causa comune di ictus.

Di qui la raccomandazione ad effettuare uno screening ECG opportunistico (palpazione del polso nel corso di una visita eseguita anche per altri motivi, ed eventuale ECG), regolare o intensivo (su pazienti selezionati) per la presenza di FA, rispettivamente, in tutti pazienti >65 anni, in quelli portatori di device impiantati e in quelli con TIA/ictus (**classe di raccomandazione I, livello di evidenza B**).

A tal riguardo il prof. Kirchhof ha ribadito l'importanza dello screening precoce per l'individuazione di FA, anche silente: "Molte persone sono affette da FA e non lo sanno fino a quando non andranno incontro ad un primo evento di ictus. La diagnosi precoce, pertanto, consente di prevenire l'insorgenza di ictus grazie al ricorso alla terapia anticoagulante (v. avanti).

Tabella 3 – Livelli di evidenza

Livello di evidenza A	Dati derivati da numerosi trial clinici randomizzati o metanalisi.
Livello di evidenza B	Dati derivati da un singolo trial clinico randomizzato o ampi studi non randomizzati.
Livello di evidenza C	Consenso di opinioni di esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi, registri.

L'individuazione e la gestione dei fattori di rischio e delle malattie CV concomitanti condizionano la terapia della FA

Molte malattie CV e condizioni concomitanti aumentano il rischio di insorgenza di FA, FA recidivante e di complicanze associate alla FA, ricordano le LG. Tra queste abbiamo lo scompenso cardiaco, l'ipertensione, le valvulopatie, il diabete mellito, l'obesità, le malattie polmonari e la nefropatia cronica, che spesso coesistono nel paziente affetto da FA.

Tali condizioni concomitanti si aggiungono al rischio di FA, determinato da alcuni fattori di rischio paziente-specifici quali l'età avanzata, l'obesità, il fumo, l'eccesso di alcol e un'attività fisica vigorosa frequente.

Pertanto, l'identificazione dei fattori di rischio, la loro prevenzione e il loro trattamento rappresentano una componente importante nella prevenzione di FA e del carico di malattia, assieme alla riduzione del rischio di malattie concomitanti, che condiziona le opzioni di gestione e trattamento della FA.

Le novità della terapia farmacologica: promossi i nuovi anticoagulanti orali (NOAC) a trattamento di prima linea in pazienti eleggibili. Si innalzano le soglie di trattamento nel sesso femminile

La gestione farmacologica della FA – ricordano le LG – si avvale sia di terapie che hanno un impatto sulla prognosi di questi pazienti (anticoagulazione e trattamento delle condizioni CV), sia di terapie che assicurano, prevalentemente, un beneficio sintomatico (controllo della frequenza cardiaca, controllo del ritmo cardiaco).

Le novità dell'ultima edizione delle LG sulla gestione farmacologica della FA riguardano l'anticoagulazione, mentre le raccomandazioni relative ai farmaci che controllano la frequenza e il ritmo cardiaco sono state sostanzialmente riconfermate.

La terapia anticoagulante orale (TAO) si conferma ancora un caposaldo fondamentale nel trattamento di FA e, eccezion fatta per i pazienti a rischio minore di ictus (donne e uomini senza alcun fattore di rischio), la maggior parte dei pazienti sottoposti a tale trattamento trarrà un beneficio clinico netto dall'anticoagulazione (**classe di raccomandazione I, livello di evidenza A**).

Un piccolo aggiustamento al riguardo, rispetto alle LG precedenti, concerne la retrocessione della raccomandazione di utilizzo dell'anticoagulazione nei pazienti con un solo fattore di rischio di ictus, documentato dal punteggio CHA₂DS₂-VASc (**Box 1**), in ragione dell'evidenza di tassi di ictus ridotti nei pazienti con FA non trattati (retrocessione da raccomandazione di classe I a raccomandazione di classe II a).

Box 1- Cosa indica il punteggio CHA₂DS₂-VASc?

Evoluzione del precedente punteggio CHADS₂, e introdotto con l'aggiornamento delle linee guida dell'American Heart Association, American College of Cardiology e Heart Rhythm Society sulla gestione della fibrillazione atriale, il nuovo punteggio CHA₂DS₂-VASc viene utilizzato per la valutazione del rischio di ictus. Rispetto al precedente punteggio CHADS₂, il nuovo score include il sesso femminile, la presenza di malattia vascolare e un'età tra i 65 e i 74 anni come fattori di rischio per l'ictus. Inoltre, aumenta il punteggio di rischio da 1 a 2 per i pazienti con fibrillazione atriale a partire dai 75 anni d'età.

Legenda Acronimi:

CHADS₂ = (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years, Diabetes mellitus, previous Stroke/TIA (double score)); CHA₂DS₂-VASc = (Congestive heart failure, Hypertension, Age ≥75 years (double score), Diabetes mellitus, previous Stroke/TIA (double score), VAScular disease, age 65–74years, sex class (female))

Differenze tra punteggio massimo CHADS₂ e punteggio massimo CHA₂-DS₂-VASc

CHADS ₂		CHA ₂ DS ₂ -VASc	
SCOMPENSO CONGESTIZIO CARDIACO	1	SCOMPENSO CONGESTIZIO/DISFUNZIONE VENTRICOLARE SIN CARDIACO	1
IPERTENSIONE	1	IPERTENSIONE	1
ETA' ≥ 75 aa	1	ETA' ≥ 75 aa ETA' 65-74 aa	2 1
DIABETE MELLITO	1	DIABETE MELLITO	1
ICTUS/TIA/TE	2	ICTUS/TIA/TE	2
		MALATTIA CARDIO VASCOLARE	1
		GENERE FEMMINILE	1
PUNTEGGIO MASSIMO	6	PUNTEGGIO MASSIMO	9

A ciò corrisponde l'innalzamento della soglia di rischio di ictus nelle pazienti di sesso femminile con un solo fattore di rischio (punteggio CHA₂DS₂-VASc pari a 2 rispetto ad 1, valido per il sesso maschile) per avere accesso alla TAO (**classe di raccomandazione II a, livello di evidenza B**) (Figura 1).

I pazienti di entrambi i sessi, con punteggio CHA₂DS₂-VASc ≥2, invece, dovrebbero essere sottoposti, senza indugio, ad anticoagulazione, tenendo presente, ovviamente, la presenza di controindicazioni e correggendo eventuali fattori di rischio emorragico.

Il trattamento di questi pazienti, può essere eseguito, in base ad indicazioni specifiche, con i classici antagonisti della vitamina K (VKS), come la warfarina, o con i nuovi anticoagulanti orali (NOAC) (sintesi raccomandazioni di classe I, livello di evidenza A) (Figura 1)

Le nuove LG, pertanto, alla luce di queste raccomandazioni, raccomandano il ricorso ai NOAC come opzione terapeutica di prima linea in pazienti eleggibili (v. dopo) in base al miglior profilo di safety (riduzione di incidenza di emorragie intra-craniali e di mortalità).

In presenza di controindicazioni al loro impiego (pazienti portatori di valvole meccaniche e pazienti con nefropatia di grado severo), i pazienti dovrebbero essere trattati, invece, con VKA, ponendo attenzione a mantenere livelli di fluidità del sangue (misurati mediante l'indice INR) entro il range terapeutico (**raccomandazione di classe I, livello di evidenza B**) (Figura 1).

L'acido acetilsalicilico (ASA) e i farmaci antiplastrinici non hanno nessun ruolo nella prevenzione dell'ictus, stando alle nuove LG (**raccomandazione di classe III, livello di evidenza A**).

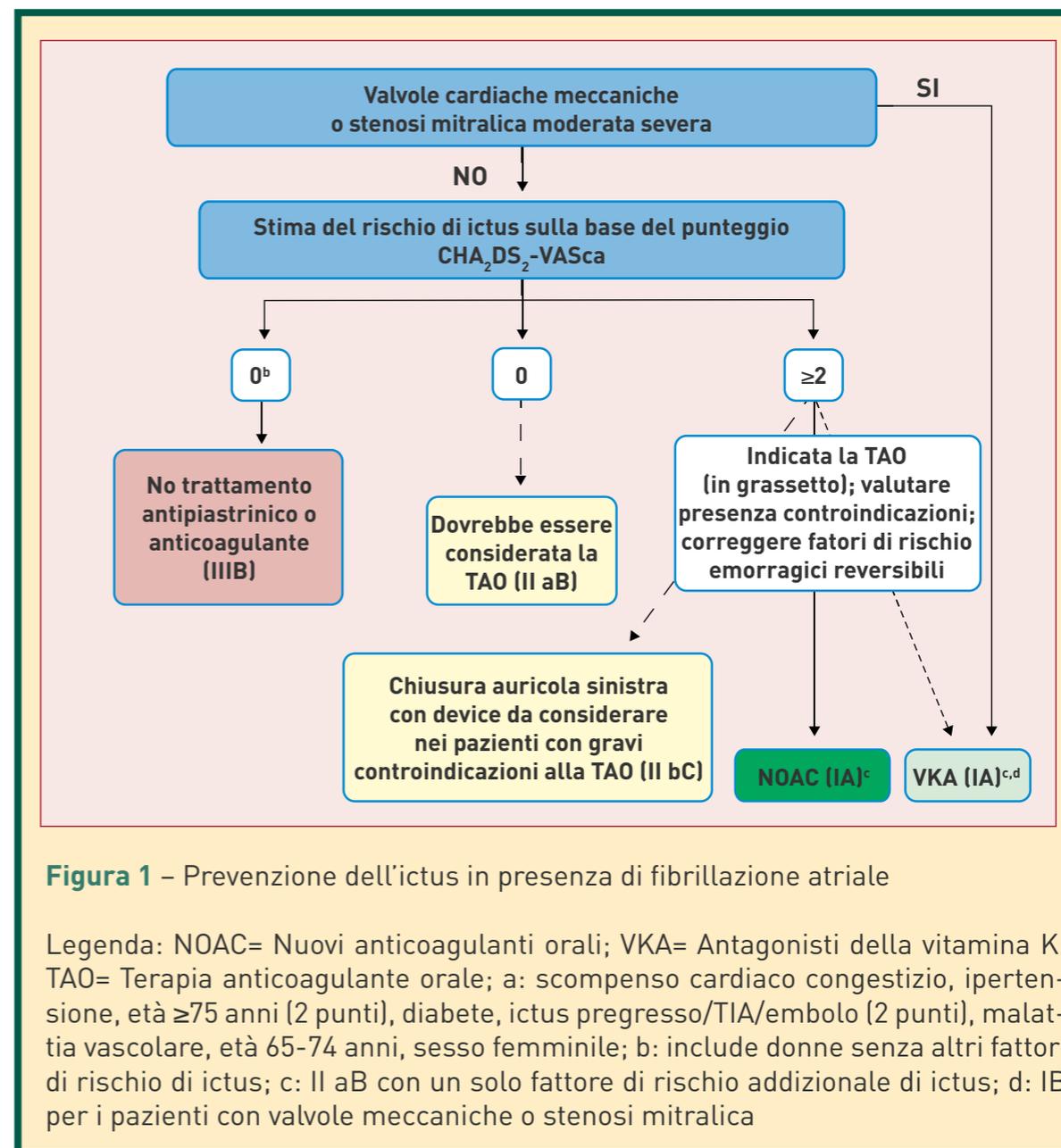


Figura 1 – Prevenzione dell'ictus in presenza di fibrillazione atriale

Legenda: NOAC= Nuovi anticoagulanti orali; VKA= Antagonisti della vitamina K; TAO= Terapia anticoagulante orale; a: scompenso cardiaco congestizio, ipertensione, età ≥75 anni (2 punti), diabete, ictus pregresso/TIA/embolo (2 punti), malattia vascolare, età 65-74 anni, sesso femminile; b: include donne senza altri fattori di rischio di ictus; c: II aB con un solo fattore di rischio addizionale di ictus; d: IB per i pazienti con valvole meccaniche o stenosi mitralica

La prevenzione degli eventi emorragici maggiori è estremamente importante nei pazienti con FA anticoagulati.

Per ridurre il rischio emorragico, le LG hanno implementato una lista dei fattori di rischio modificabili che i clinici dovrebbero tenere sotto controllo nei pazienti anticoagulati (Tabella 4). Non si insiste più, invece, sul raggiungimento di score specifici legati allo stato emorragico.

Tabella 4- Fattori di rischio emorragico modificabili

Iperensione (in particolare quando i livelli di sistolica sono >160 mmHg)
Valore di INR labile (<60% del tempo in range terapeutico) in pazienti trattati con VKA
Impiego farmaci predisponenti ad eventi emorragici, come antiplastrinici e FANS
Eccesso di assunzione alcol (>8 bicchieri/settimana)

Gli estensori delle LG, inoltre, sottolineano la sovrapposizione tra fattori di rischio emorragico e fattori di rischio di ictus, ritenendo possibile che i pazienti ad elevato rischio emorragico possano trarre beneficio dall'anticoagulazione (**raccomandazione di classe II a, livello di evidenza B**).

Le LG, inoltre, forniscono suggerimenti in merito all'avvio e/o alla ripresa del trattamento dopo ictus ischemico e dopo emorragia intra-craniale (**Tabella 5**). Le decisioni terapeutiche da prendere a tal proposito dovrebbero essere sempre intraprese da gruppi interdisciplinari di specialisti.

Introdotta punteggi modificato EHRA per descrivere la severità della sintomatologia associata ad FA

I pazienti con HA sperimentano un deciso peggioramento della qualità della vita (QoL) rispetto ai soggetti sani, sperimentando

una varietà di sintomi, che vanno dalla letargia, alle palpitazioni, dalla dispnea al senso di oppressione toracica, dalle difficoltà legate al sonno al disagio psico-sociale.

In letteratura esistono dati che documentano un miglioramento della QoL a seguito di terapie farmacologiche e interventistiche, mentre scarseggiano i dati provenienti da studi che hanno messo a confronto il beneficio dei vari trattamenti disponibili.

La valutazione della QoL è ulteriormente complicata dalla mancanza di validazione di alcuni strumenti implementati per determinare la QoL legata alla FA.

Per colmare questo gap, EHRA (European Heart Rhythm Association) ha suggerito allo scopo l'impiego di una propria scala dei sintomi, già validata, per descrivere la severità dei sintomi nei pazienti con FA (**Tabella 6**). L'utilizzo di questa scala, imple-

Tabella 5 – Gestione dei pazienti affetti da FA con complicanze legate a terapia anticoagulante

Raccomandazione	Classe	Livello
In pazienti con ictus o TIA, in concomitanza con terapia anticoagulante, dovrebbe essere valutata ed ottimizzata l'aderenza alla terapia	II a	C
In pazienti sofferenti di ictus ischemico di grado moderato-severo, in concomitanza con terapia anticoagulante, quest'ultima dovrebbe essere interrotta per 3-12 giorni sulla base di una valutazione multidisciplinare di ictus acuto e rischio emorragico	II a	C
Dopo emorragia intra-craniale, può essere ripresa la TAO nei pazienti con FA, distanza di 4-8 settimane, una volta nota la causa dell'emorragia o dopo che il fattore di rischio rilevante è stato trattato o controllato	II b	B

Tabella 6 – Scala modificata EHRA della sintomatologia associata alla fibrillazione atriale		
Punteggio EHRA modificato	Sintomatologia	Descrizione
1	Nessuno	La FA non causa alcuna sintomatologia
2a	Lieve	Lo svolgimento delle normali attività quotidiane non è influenzato dalla sintomatologia legata alla FA
2b	Moderata	Lo svolgimento delle normali attività quotidiane non è influenzato dalla sintomatologia legata alla FA, ma il paziente soffre per la sintomatologia
3	Severa	Lo svolgimento delle normali attività quotidiane è influenzato dalla sintomatologia legata alla FA
4	Disabilitante	Si ha interruzione dello svolgimento delle normali attività quotidiane

Nota: la sintomatologia associata alla fibrillazione atriale è rappresentata, nella maggior parte dei casi, da astenia/affaticamento e dispnea, meno frequentemente da palpitazioni e dolore toracico

mentata nel 2010 e modificata nel 2014, dovrebbe essere utilizzata per guidare le decisioni di trattamento in base alla sintomatologia e per la profilazione longitudinale dei pazienti (**classe di raccomandazione I, livello di evidenza C**).

Novità nella terapia chirurgica: promosso l'intervento di ablazione transcatetere nel controllo a lungo termine del ritmo cardiaco

L'Ablazione transcatetere rappresenta una delle possibili metodiche chirurgiche per il trattamento della FA, quando la terapia farmacologica antiaritmica non raggiunge il suo scopo. Eseguita da un cardiologo specializzato in elettrofisiologia, l'ablazione si propone di eliminare il tessuto cardiaco responsabile dell'insorgere e del mantenimento della FA, solitamente localizzato nell'atrio sinistro del cuore (in corrispondenza della giunzione tra questa camera e le quattro vene polmonari).

Gli estensori delle nuove LG raccomandano l'ablazione transcatetere come prima linea di trattamento nell'ambito della terapia di controllo del ritmo cardiaco in pazienti con recidive sintoma-

tiche di FA, già in terapia con farmaci anti-aritmici (**classe di raccomandazione I, livello di evidenza A nelle FA parossistica; classe di raccomandazione II a, livello di evidenza C nella FA persistente**).

Inoltre, questo intervento si configura come una valida alternativa di prima linea ai farmaci anti-aritmici in pazienti selezionati con FA sintomatica parossistica (**classe di raccomandazione II a, livello di evidenza B**).

A questi risultati si è giunti in ragione di alcuni studi che hanno documentato livelli di safety sovrapponibili a quelli dei farmaci anti-aritmici.

I tassi di recidiva di FA dopo intervento di ablazione transcatetere sono però elevati nel lungo termine. Di qui la possibilità di considerare la terapia ibrida con farmaci anti-aritmici, ablazione e chirurgia legata alla FA come opzioni di trattamento ragionevoli in pazienti che non raggiungono il controllo del ritmo cardiaco dopo terapia convenzionale.

Implicazioni delle nuove Linee Guida

Nel corso della presentazione delle LG, è emersa la proposta della Task Force ESC/EACTS di creare degli “AF Heart Teams” con esperienza nell’impiego dei farmaci antiaritmici, dell’ablazione transcatetere e della chirurgia per prendere decisioni complesse relative al controllo del ritmo cardiaco e della terapia ibrida, come pure in merito alla strategia ottimale per la prevenzione dell’ictus.

Nel corso della presentazione delle LG al congresso, è stato anche annunciato che, a breve, ESC renderà disponibili su smartphone, in modo assolutamente gratuito, delle app dedicate ai pazienti affetti da FA e ai medici coinvolti nella cura di questa condizione, finalizzate a migliorare i processi di comunicazione e incoraggiare il coinvolgimento diretto dei pazienti nella gestione del processo di cura.

Al termine della presentazione delle LG, il **dr. Benussi** ha ribadito la necessità “...di implementare dei team di lavoro, finalizzati al trattamento dei pazienti con FA complicata. Mettere i pazienti al centro dell’algoritmo di trattamento dovrebbe migliorare le possibilità di liberarsi del problema aritmie, con il più basso rischio possibile. Gli “AF Heart Team” dovrebbero fare squadra soprattutto quando i risultati del trattamento sono insoddisfacenti”.

“Il nostro auspicio è quello che l’adozione di questo approccio integrato e per gradi, che culmina nella messa a punto degli “AF Heart Team” per la gestione dei casi più difficili, possa consentire a tutti i pazienti affetti da FA in Europa di avere accesso a cure e trattamenti specialistici al bisogno – ha concluso il **prof. Kirchhof**”.

Nicola Casella

Bibliografia

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016; Epub ahead of print.

[Leggi](#)



PREVENZIONE DELL'ICTUS, I NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI ABBASSANO IL RISCHIO DI EMORRAGIA INTRACRANICA

I nuovi anticoagulanti orali (non antagonisti della vitamina K) rispetto al warfarin forniscono la stessa prevenzione dall'ictus, ma causano meno sanguinamento intracranico. È quanto mostrato da un grosso studio osservazionale condotto su più di 43000 pazienti presentato al congresso ESC 2016 dalla dott.ssa Laila Staerk, ricercatore presso la Herlev e Gentofte University Hospital, in Danimarca.

La fibrillazione atriale, che colpisce 33 milioni di persone in tutto il mondo, aumenta il rischio di ictus di ben 5 volte. Per ridurre questo rischio si ricorre all'utilizzo degli anticoagulanti orali. In Danimarca, dove è stato condotto il seguente studio, fino al 2016 erano disponibili quattro opzioni di trattamento warfarin, dabigatran, rivaroxaban e apixaban.

I pazienti con fibrillazione atriale sono sottoposti a trattamento di lunga durata con anticoagulanti orali per ridurre il rischio di ictus. C'è però da tener presente che l'anticoagulante orale se da un lato diminuisce il rischio di ictus dall'altro aumenta il rischio di sanguinamento, in particolare è da temere l'emorragia intracranica.

“La fibrillazione atriale è il più comune disturbo del ritmo cardiaco e colpisce attualmente più di 10 milioni di europei. È associata a un rischio di cinque volte di andare incontro ad ictus, che potrebbe condurre a disabilità e morte”, ha sottolineato la dottoressa Staerk, precisando che: “Nei prossimi quattro decenni, si prevede che il numero di pazienti con fibrillazione atriale an-

drà a triplicare in modo che il numero di europei diagnosticati potrebbe salire a un numero sconcertante, 25-30.000.000 casi.”

La domanda che, dunque, si pongono i clinici è la seguente: “Quale anticoagulante orale dovremmo scegliere?”

Per confrontare il rischio di ictus ischemico ed emorragia intracranica associato all'assunzione di anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NOACs) rispetto al warfarin è stato effettuato questo studio su pazienti danesi con fibrillazione atriale.

I registri danesi danno l'opportunità di indagare questo rischio nel mondo reale.

In particolare, il presente studio ha confrontato il rischio di ictus e di emorragia intracranica con NOACs (dabigatran, rivaroxaban e apixaban) contro warfarin. Lo studio è stato condotto presso il Centro di Ricerca Cardiovascolare dell' Herlev e Gentofte University Hospital in Danimarca.

Sono stati inclusi 43 299 pazienti con fibrillazione atriale, reclutati dai registri amministrativi a livello nazionale danese.

Circa il 42% dei pazienti stava assumendo warfarin, mentre il 29%, 16% e il 13% erano in trattamento con dabigatran, apixaban e rivaroxaban, rispettivamente. Durante il follow-up, l'ictus si è verificato in 1054 pazienti e ci sono stati 261 sanguinamenti intracranici.

Sanguinamento intracranico-standardizzazione del rischio assoluto

	1 year since treatment was initiated	
	Absolute risk (%)	Absolute risk difference (%)
Warfain	0,60 (0,49 to 0,72)	reference
Dabigatran	0,26 (0,19 to 0,34)*	-0,34 (-0,47 to -0,21)*
Rivaroxaban	0,47 (0,32 to 0,65)	-0,13 (0,33 to 0,08)
Apixaban	0,40 (0,25 to 0,57)*	-0,20 (-0,38 to 0,01)*

I ricercatori hanno scoperto che il rischio di avere un ictus entro un anno è risultato simile tra i gruppi trattati con i diversi NOACs e il gruppo che aveva assunto warfarin, con variazioni di circa il 2,0-2,5%.

In particolare, il rischio assoluto 1 anno dopo l'inizio del trattamento è stato di 2.01% con warfarin, 2.12% con dabigatran, 2.06% con rivaroxaban e 2.46% con apixaban

Per quanto concerne, invece, il rischio di emorragia intracranica, sempre ad un anno dal trattamento, è risultato significativamente più basso nei pazienti trattati con dabigatran e apixaban (0,3 al 0,4%) rispetto a quelli trattati con warfarin (0,6%).

Questo vuol dire che su 1000 pazienti con fibrillazione atriale trattati con warfarin, 6 mostrano sanguinamento intracranico rispetto a 3 tra i trattati con dabigatran e 4 con apixaban.

La dr.ssa Staerk ha evidenziato: “I criteri di inclusione ed esclusione nel nostro studio sono stati sostanzialmente simile per i pazienti che iniziavano un NOACs o il warfarin, e questo ha dato l'opportunità di confrontare direttamente i regimi di trattamento, che è in contrasto con gli studi clinici randomizzati. I risultati suggeriscono che anche se questi farmaci hanno effetti simili nel prevenire l'ictus, dabigatran e apixaban sono stati associati con un uso più sicuro per quanto riguarda il rischio assoluto di emorragia intracranica, in un anno. “

Ha aggiunto: “I nostri risultati completano il grande pacchetto di studi randomizzati di fase III, fornendo dati dal 'mondo reale' su ictus ed emorragia intracranica con NOACs contro warfarin poiché i pazienti fragili non sono stati esclusi dalla nostra coorte a livello nazionale (es. pazienti con aumentato rischio di sanguinamento, malattie del fegato e malattia renale cronica). “ In conclusione, il rischio di ictus rimane invariato tra pazienti trattati con il trattamento anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K rispetto al warfarin. Per quanto riguarda il rischio di emorragia intracranica, il trattamento con dabigatran e apixaban è stato associato con un rischio più basso, statisticamente significativo, rispetto a warfarin. La dr.ssa Staerk ha osservato che: “In futuro sarebbe emozionante vedere uno studio randomizzato testa a testa per confrontare i diversi trattamenti NOAC nei pazienti con fibrillazione atriale”.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Staerk L. NEW ORAL ANTICOAGULANTS PROVIDE SAME STROKE PREVENTION AS WARFARIN BUT CAUSE LESS BLEEDING -ESC 2016 Roma 3-7 settembre. [Leggi](#)

DAL REGISTRO “PREFER IN AF” UNA FOTOGRAFIA DEL TRATTAMENTO DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE IN EUROPA

Molte informazioni di rilievo (non solo di tipo epidemiologico) sulla fibrillazione atriale (AF) in Europa provengono da qualche anno dal Registro PREFER in AF (PREvention of thromboembolic events – European Registry - in Atrial Fibrillation), creato per raccogliere dati più completi sulla vita quotidiana di pazienti provenienti da diversi centri europei, includendo le considerazioni riportate dai pazienti stessi (1). Il Registro PREFER in AF, in particolare, è stato ideato per colmare il gap di dati provenienti dalla ‘real life’ in quest’area e per offrire informazioni sugli outcome clinici dei pazienti sottoposti a diversi regimi di trattamento, comprese importanti considerazioni su qualità di vita e soddisfazione per il trattamento ricevuto. Ulteriore obiettivo del registro è quello di raccogliere i dati farmacoeconomici associati a diagnosi, trattamento e ospedalizzazione dei pazienti con AF, così da fornire un’idea dettagliata dei costi di questa patologia per i sistemi sanitari europei. Scopo complessivo: portare nuove idee valide sui miglioramenti da apportare per ottimizzare l’attuale gestione della patologia.

Il disegno e lo scopo dello studio

«Il registro, che ha iniziato l’arruolamento nel 2012, è stato disegnato come studio osservazionale, multicentrico, prospettico, con un anno di follow-up e monitoraggio della gestione dell’AF per un periodo di 12 mesi» spiega **Giulia Renda**, dell’Università “G. D’Annunzio” di Chieti. «Ciò ha permesso di offrire una fotografia della realtà di 7 Paesi europei (Austria, Francia, Germania, Italia, Regno Unito, Spagna e Svizzera) su oltre 7mila pazienti

(precisamente 7.423) afferenti a 461 centri. La prima rilevazione basale è stata effettuata nell’anno 2012, subito dopo l’emissione delle precedenti linee guida sulla gestione dei pazienti con AF. Lo scopo era proprio quello di capire se, nella vita reale, ci fosse aderenza alle indicazioni delle linee guida stesse, ovvero se le raccomandazioni fossero effettivamente recepite dai cardiologi e dai medici che trattano questi pazienti. In particolare l’attenzione del PREFER in AF era focalizzata sul trattamento anticoagulante, ovvero su quali farmaci venivano utilizzati e se erano usati nei pazienti ‘giusti’». Infatti, sottolinea Renda, non tutti i pazienti con AF hanno lo stesso rischio tromboembolico (prevalentemente ictus o altri eventi sistemici). «I pazienti a più elevato rischio» specifica Renda «sono quelli con AF valvolare, quindi con stenosi mitralica o portatori di protesi valvolari meccaniche. Tutti gli altri, affetti da AF non valvolare (FANV), hanno un rischio che va stratificato sulla base di una serie di fattori identificati dal punteggio CHA2DS2Vasc (che comprende tra l’altro l’età avanzata, l’ipertensione, il diabete, lo scompenso cardiaco) la cui concomitanza determina appunto il livello di rischio. «Le linee guida riportavano che un soggetto con CHA2DS2Vasc = 0, corrispondenti a un paziente con AF ma senza fattori di rischio (per esempio un giovane senza ipertensione né diabete né scompenso cardiaco etc.) può essere considerato a basso rischio e può non essere trattato con farmaci anticoagulanti, mentre il paziente che ha uno o più di questi fattori di rischio, quindi con uno score >2, deve essere trattato con farmaci anticoagulanti».

I principali risultati finora emersi

In Europa, prosegue Renda, si è visto che tali raccomandazioni sono state abbastanza seguite: i pazienti con AF in circa il 70-75% dei casi sono effettivamente trattati con farmaci anticoagulanti, anche se rimane una quota di 25% di pazienti non trattati, evidenziando quindi un margine di miglioramento. «Osservando le classi di rischio» aggiunge la specialista «si è visto però che anche pazienti con CHA2DS2Vasc = 0, quindi senza alcun fattore di rischio, in molti casi sono trattati ugualmente, così come soggetti con rischio più elevato, in alcuni casi, non vengono ancora trattati. Ciò significa che, ancora prima di entrare nella disamina dei farmaci anticoagulanti che si possono utilizzare, occorre capire a quali pazienti in generale bisogna prescrivere una terapia anticoagulante, considerando che comunque questi farmaci conferiscono anche un rischio emorragico». L'altro aspetto importante analizzato nel PREFER in AF riguarda appunto il tipo di farmaci, specie con l'introduzione dei nuovi anticoagulanti orali diretti (NAO o NOAC), definiti non antagonisti della vitamina K proprio per differenziarli dagli antagonisti della vitamina K (AVK) come il warfarin che, in Italia, è il più utilizzato. «Ciò che si è visto dal 2012 (PREFER basale) al 2013 (PREFER follow-up) è che c'è stato un incremento dell'utilizzo dei NAO (dal 5 all'11-12%)» che a quell'epoca – precisa Renda – erano disponibili con un numero di molecole inferiore all'attuale. «Questi farmaci» riprende «sono nati con la caratteristica di essere, rispetto al warfarin, più stabili farmacologicamente, più maneggevoli per il paziente, senza necessità di monitoraggio dell'INR e almeno di pari efficacia e complessivamente più sicuri (con minori eventi emorragici maggiori come quella cerebrale)» afferma Renda. «Adesso, la parte di prolungamento del Registro (con l'inclusione di due ulteriori Paesi, il Belgio e l'Olanda), che è stata eseguita nel 2015 e il follow-up nel 2016, ci darà altre risposte. Il follow-up si concluderà quest'anno mentre i dati del 2015 non sono stati ancora presentati perché in corso di analisi». L'estensione del Registro si focalizza sull'uso dei NAO e degli schemi terapeutici corrispondenti e sulle ragioni per le quali i pazienti



GUARDA IL VIDEO

affetti da AF dovrebbero passare dagli AVK ai NAO, dando nuovi suggerimenti per la gestione a lungo termine della patologia. Nel complesso, l'estensione di PREFER in AF intende raccogliere ulteriori dati aggiornati di pratica clinica da circa 5mila pazienti distribuiti in 325 centri in 9 Paesi europei.

Dalle sottoanalisi informazioni sul rapporto tra insulina e AF e sulle differenze di genere

Nuove sottoanalisi di follow-up presentate all'ESC 2016 sono state condotte sul Registro PREFER in AF per studiare vari fattori, tra i quali le differenze di genere nella presentazione clinica e nell'attuale gestione della terapia antitrombotica, l'utilità del sistema di misurazione HAS-BLED nella predizione degli outcome clinici e il ruolo dell'insulina sul rischio trombotico nei pazienti diabetici affetti da AF. In relazione a quest'ultimo aspetto, i dati del Registro, a un anno di follow-up, hanno rivelato che le persone con diabete trattate con insulina affette da AF hanno un rischio significativamente maggiore di essere colpiti da ictus o embolia sistemica rispetto ai pazienti con AF senza diabete

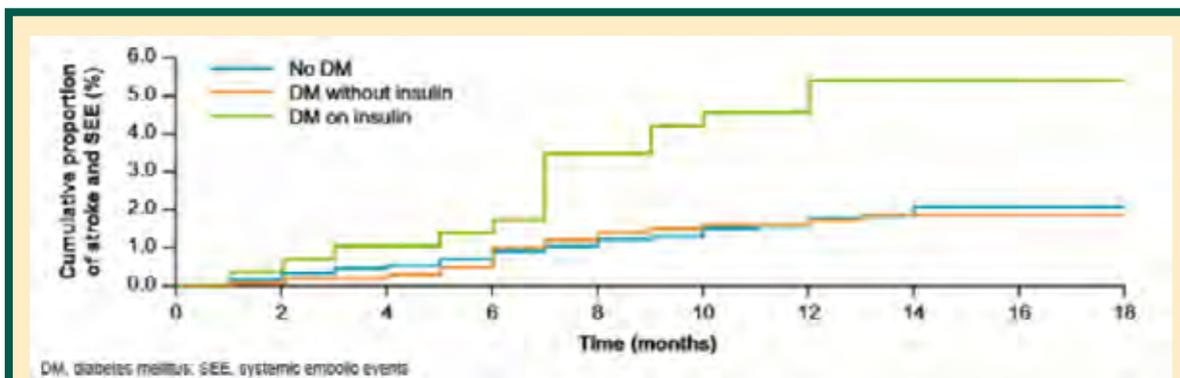


Figura 1 – Tassi di ictus/eventi embolici sistemici in pazienti con AF in base alla condizione diabetica.

(2) - rispettivamente, 5,2 % vs 1,9%; hazard ratio (HR): 2,89; $p = 0,0002$ - e ai pazienti diabetici con AF ma non trattati con insulina (5,2 % vs 1,8%; HR: 2,96; $p = 0,0019$) (**Figura 1**). Da notare che i soggetti con diabete non trattati con terapia insulinica hanno un'incidenza di eventi tromboembolici simile a quella dei pazienti non diabetici (HR: 0,97; $p = 0,9$).

Riguardo alle differenze di genere, il registro ha dimostrato, tra l'altro, che le donne hanno un carico maggiore di sintomi rispetto agli uomini, anche se il trattamento con anticoagulanti orali è risultato simile in entrambi i sessi. Inoltre, al follow-up di un anno, le donne hanno evidenziato un rischio (corretto per età e Paese di provenienza) inferiore del 65% del rischio di rivascolarizzazione coronarica, del 40% di sindrome coronarica acuta e del 20% di insufficienza cardiaca cronica rispetto agli uomini. Nello stesso periodo considerato, invece, non sono emerse differenze significative tra donne e uomini in relazione al rischio di ictus, attacco ischemico transitorio, eventi tromboembolici arteriosi ed eventi emorragici maggiori.

Bibliografia

- 1] Kirchhof, P, Ammentorp B, Darius H, et al. Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events - European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace* 2014;16(1):6-14.
- 2] Ricottini E, Patti G, Lucerna M, et al. Insulin-requiring versus non-insulin requiring diabetics and thromboembolic risk in patients with atrial fibrillation: a PREFER in AF Registry Substudy. *European Heart Journal*, 2016: 37(Abtract Supplement):509-510.



PRATICA CLINICA E SOTTOANALISI DELL'ENGAGE AF-TIMI 48 GUIDANO L'USO DI EDOXABAN

Tra i nuovi anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NAO o NOAC), ampio spazio è stato dedicato all'ESC 2016 a quello di più recente introduzione, edoxaban, inibitore diretto del fattore Xa approvato per la prevenzione dell'ictus e dell'embozia sistemica in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV) e per il trattamento e la prevenzione secondaria del tromboembolismo venoso (TEV). Il farmaco – che dai primi di settembre di quest'anno è prescrivibile nel nostro Paese in fascia rimborsabile – è stato ampiamente studiato nel noto trial ENGAGE AF-TIMI 48 (Effective aNticoaGulation with factor Xa Next GEneration in Atrial Fibrillation), lo studio clinico con la più ampia popolazione arruolata (21.105 pazienti affetti da FANV afferenti a 1.393 centri di 46 nazioni) e il follow-up più lungo (2,8 anni) che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di edoxaban rispetto al warfarin per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale (AF) (1).

I sottogruppi di pazienti in cui è indicato un dosaggio inferiore

A Roma un simposio è stato dedicato interamente alle applicazioni cliniche di edoxaban alla luce di concetti di farmacologia clinica e di sottoanalisi che hanno approfondito il bilanciamento tra rischio emorragico e beneficio dell'anticoagulazione. **Dietmar Trenk**, farmacologo del Centro Cardiologico Universitario dell'Università di Friburgo (Germania), ha specificato i motivi che determinano la scelta del dosaggio inferiore del farmaco in

tre sottogruppi specifici di pazienti (**Figura 1**). «Il trasportatore della glicoproteina-P (MDR1) ha un impatto importante su assorbimento, distribuzione ed escrezione degli xenobiotici» spiega. «L'uso concomitante di forti inibitori della glicoproteina-P (quali ciclosporina, dronedarone, eritromicina e ketoconazolo) aumentano l'esposizione a edoxaban e in questi casi è richiesta la riduzione del dosaggio di edoxaban da 60 mg/die a 30 mg/die. Ciò vale anche in presenza di un paziente con basso peso corporeo (<60 kg) che è associato ad aumentato rischio emorragico in terapia anticoagulante (anche con warfarin). La scelta del dosaggio inferiore, infine, è raccomandata anche nei pazienti con riduzione della funzione renale e, in particolare, con una clearance della creatinina moderata o severa, compresa tra 15 e 50 mL/min».

Recommended dose		
		60 mg once daily
Dose recommendation for patients with one or more of the following clinical factors:		
Renal Impairment	Moderate or severe (CrCl 15–50 mL/min)	30 mg once daily
Low Body Weight	≤60 kg	
P-gp Inhibitors	Ciclosporine, dronedarone, erythromycin, ketoconazole	

Figura 1 – I tre sottogruppi di pazienti in cui è raccomandato utilizzare una dose ridotta di edoxaban (30 mg/die invece di 60 mg/die).

Pari efficacia e maggiore sicurezza nel paziente anziano rispetto ai soggetti più giovani

Peter Verhamme, degli Ospedali Universitari di Lovanio (Belgio), si è soffermato su una sottoanalisi dell'ENGAGE AF-TIMI 48 focalizzata sull'efficacia e la sicurezza di edoxaban nel paziente anziano (2). «I pazienti anziani con AF sono a maggiore rischio di eventi sia ischemici sia emorragici rispetto ai soggetti più giovani. In questa analisi prespecificata gli autori hanno valutato gli outcome clinici di edoxaban rispetto al warfarin in base all'età» premette il cardiologo. A tale scopo 21.105 pazienti dell'ENGAGE AF-TIMI 48 sono stati stratificati in tre gruppi di età: <65 anni, da 65 a 74 e >75 anni. «Nel gruppo dei pazienti più anziani i tassi di ictus/eventi embolici sistemici (EES) sono risultati simili tra edoxaban e warfarin mentre i sanguinamenti maggiori sono risultati significativamente ridotti con edoxaban. La differenza di rischio assoluto di sanguinamento maggiore (-82 eventi/10.000 anni-paziente) e di emorragie intracraniche (-73 eventi/10.000 anni-paziente) è risultata favorevole in entrambi i casi a edoxaban rispetto a warfarin. Essendo più elevati i tassi di sanguinamento e decesso con l'aumentare dell'età, il trattamento dei pazienti anziani con edoxaban offre una beneficio clinico netto superiore a warfarin perfino più evidente che nei soggetti giovani» (Figura 2). Questo concetto ha notevole rilevanza perché rassicura i clinici, a volte timorosi di usare i NAO nell'anziano per via della mancanza del monitoraggio dell'INR. «Dunque» riassume Verhamme «la riduzione della dose ha preservato l'efficacia di edoxaban rispetto a warfarin e ha fornito una sicurezza perfino superiore. Inoltre, il profilo di efficacia e sicurezza di edoxaban rispetto al warfarin risulta costante, indipendentemente dall'età del paziente con AF».

Un riesame dell'ENGAGE AF-TIMI 48 e alcuni take-home messages

L'ultima relazione, tenuta da Christoph Bode, del Centro Cardiologico Universitario di Friburgo (Germania), è stata una revi-

sione dell'ENGAGE AF-TIMI 48. Questo trial di fase 3, randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, ha dimostrato che edoxaban alla dose di 60 mg in monosomministrazione giornaliera è altrettanto efficace del warfarin nella prevenzione dell'ictus e degli eventi embolici sistemici, riducendo al contempo il rischio di sanguinamenti. In particolare, in relazione all'endpoint composito primario (ictus, ischemico ed emorragico ed EES) il braccio di trattamento edoxaban 60 mg ha avuto un'incidenza annuale di 1,18% vs. 1,50% del warfarin (HR: 0,79; $p < 0,001$ di non inferiorità). Quanto all'outcome primario di sicurezza edoxaban 60 mg ha dimostrato superiorità rispetto al warfarin, riducendo i sanguinamenti maggiori del 20% (2,75% vs. 3,43% per anno, rispettivamente; $p < 0,001$ per superiorità). Lo studio, inoltre, ha adottato una strategia terapeutica specifica su ogni paziente al fine di consentire agli specialisti di personalizzare il trattamento in base al profilo di rischio individuale, dimostrando – come esposto sopra – che la somministrazione di una dose ridotta del 50% del farmaco (30 mg/die) nei pazienti che presentano fattori clinici che possono aumentare il rischio emorragico –compromissione renale, basso peso corporeo e uso concomitante di inibitori della glicoproteina P – ha mante-



Figura 2 – Beneficio clinico netto superiore nei pazienti trattati con edoxaban di età pari o superiore a 75 anni rispetto a soggetti più giovani (da Kato ET, et al. J Am Heart Assoc, 2016).



Dott. Giuseppe Di Pasquale

Chi sono i soggetti con fibrillazione atriale a più alto rischio di stroke?

GUARDA IL VIDEO

nuto l'efficacia con una riduzione significativa dei sanguinamenti maggiori rispetto al gruppo trattato con il warfarin. I punti di forza di questo trial, osserva Bode, consistono in «un robusto numero di pazienti anziani studiati (circa il 40% di età >75 anni), una dimostrata riduzione dei tassi di emorragia intracranica e sanguinamento maggiore con edoxaban rispetto al warfarin, una riduzione predefinita della dose come caratteristica di maggiore sicurezza, la monosomministrazione giornaliera che - oltre alla maggiore maneggevolezza - si traduce in una maggiore aderenza al trattamento e una superiore efficacia della terapia».

Bibliografia

- 1] Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor Edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: Design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). *Am Heart J.* 2010;160:635-641.
- 2] Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, et al. Efficacy and Safety of Edoxaban in Elderly Patients With Atrial Fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 Trial. *J Am Heart Assoc.* 2016 May 20;5(5). pii: e003432.



FIBRILLAZIONE ATRIALE, EDOxabAN ALTERNATIVA AL WARFARIN NELLA CARDIOVERSIONE

Edoxaban, nuovo anticoagulante orale (NAO) inibitore diretto del fattore Xa, in monosomministrazione giornaliera, risulta efficace e sicuro anche nel caso di pazienti affetti da fibrillazione atriale non valvolare (FANV) sottoposti a cardioversione elettrica (CE), proponendosi quindi come alternativa efficace al trattamento convenzionale rappresentato da enoxaparina e un antagonista della vitamina K (VKA) e, al contempo, consentendo l'esecuzione immediata della CE dopo ecocardiografia per via transesofagea (ETE). È questa, in sintesi, la conclusione del trial ENSURE-AF (EdoxabaN vs. warfarin in subjectS Undergoing cardiovErsion of Atrial Fibrillation) (1), i cui risultati sono stati presentati a Roma nel corso dell'ESC 2016 da **Andreas Goette**, direttore del reparto di Cardiologia e Terapia intensiva del St. Vincenz-Hospital di Paderborn (Germania).

La cardioversione nella fibrillazione atriale e l'anticoagulazione: stato dell'arte

Prima di addentrarsi nella descrizione dello studio, Goette ricorda alcune informazioni di base. «Nei pazienti con fibrillazione atriale (AF) sottoposti a cardioversione, le attuali linee guida raccomandano almeno 3 settimane di anticoagulazione prima della cardioversione e un prolungamento del trattamento per almeno 4 settimane dopo la cardioversione, o per un periodo ancora più lungo nei pazienti a rischio di recidiva di AF o se sono presenti fattori di rischio ictale (2)» spiega. «Gli antagonisti della vitamina K (VKA) sono stati tradizionalmente usati come anticoagulanti orali nel periodo limitrofo alla cardioversione, ma

i VKA sono associati a variabilità intra- e interindividuale e richiedono pertanto un regolare monitoraggio per assicurare un valore target del range INR compreso tra 2,0 e 3,0». Dati attuali provenienti da analisi post hoc di studi di fase 3 sui NAO (3) e un trial randomizzato – sottolinea Goette – indicano che i NAO possono essere un'alternativa sicura ai VKA per l'anticoagulazione nella cardioversione.

Occorre inoltre precisare che è stata messa a punto una tecnica più rapida che consente di procedere alla cardioversione senza attendere 3 settimane di anticoagulazione orale. Qualora la FANV sia presente da più di 48 ore non si può effettuare direttamente la CE in quanto potrebbero essersi già formati dei trombi nell'auricola sinistra, specifica Goette. Si correrebbe infatti il rischio che questi trombi, una volta che sia stato ripristinato il ritmo sinusale, possano rilasciare emboli in circolo e, potenzialmente, causare un evento ictale. È proprio questo il motivo per cui solitamente si è sempre messa in atto una profilassi con anticoagulanti di almeno 3 settimane prima di eseguire la CE, spiega. Oppure, e questa è la tecnica di più recente introduzione, si segue una strategia più veloce che consiste nell'eseguire un ETE allo scopo di accertare l'assenza di trombi nell'atrio sinistro: se questi non sono rilevati, si può effettuare subito la CE, chiarisce.

Scopo e disegno dello studio

In termini tecnici, illustra Goette, «il trial ENSURE-AF è uno

studio internazionale, di fase IIIb, prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione in cieco degli endpoint, a gruppi paralleli, il cui scopo è stato quello di valutare l'efficacia e la sicurezza di edoxaban in monosomministrazione giornaliera a confronto con il migliore trattamento possibile convenzionale (enoxaparina/warfarin) nei pazienti affetti da FANV e sottoposti a CE». In termini più immediati, spiega «l'ENSURE-AF ha inteso dimostrare che edoxaban once-daily è un'opzione di trattamento per i pazienti con FANV sottoposti a CE».

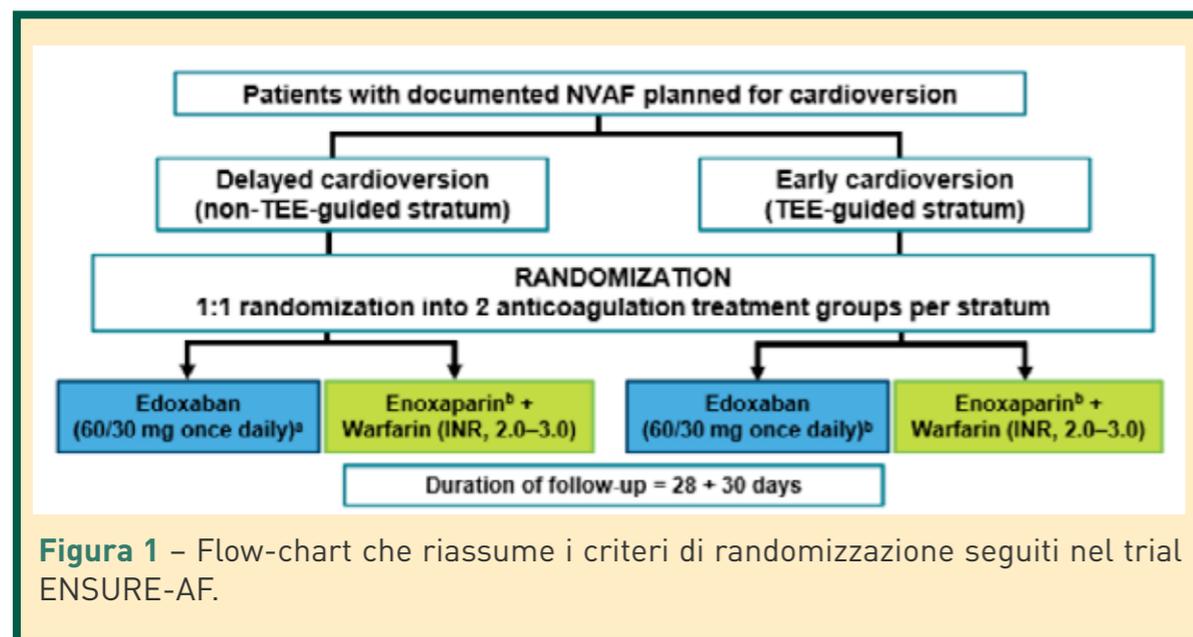
«Gli oltre 2mila soggetti coinvolti» spiega Goette, primo autore dello studio «sono stati randomizzati secondo la pratica dei vari istituti – in alcuni dei quali era permessa la CE precoce mentre in altri era seguita solo la strategia tradizionale) - alla somministrazione di edoxaban 60 mg (oppure di una dose ridotta da 30 mg in pazienti con insufficienza renale o basso peso corporeo o in terapia con agenti inibitori della glicoproteina P) o a enoxaparina/warfarin ben gestiti, con un tempo medio nel range terapeutico pari al 70,8%. Il tempo medio di follow-up è stato di 28 giorni seguiti da 30 giorni per la valutazione della sicurezza» (Figura 1). Più in dettaglio, precisa il cardiologo, i pazienti sono stati stratificati in base non solo all'approccio usato per la cardioversione (con o senza ETE), ma anche all'assunzione o meno di

terapia anticoagulante al momento della randomizzazione (per esempio soggetti che avevano già ricevuto anticoagulanti o altri che non li avevano mai assunti) e al dosaggio di edoxaban (alla dose di 60 mg o a quella ridotta da 30 mg, in entrambi i casi in monosomministrazione giornaliera). I pazienti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 in due gruppi di trattamento per ciascun braccio. «I pazienti nel braccio enoxaparina/warfarin hanno ricevuto un trattamento standard ottimizzato, quelli con $INR < 2$ hanno iniziato il trattamento con almeno una somministrazione di enoxaparina e warfarin prima della cardioversione e hanno proseguito l'anticoagulazione fino al raggiungimento del range terapeutico ($INR \geq 2$): al raggiungimento del range terapeutico l'enoxaparina è stata interrotta» precisa ancora Goette (4).

Gli endpoint e i risultati

L'endpoint composito primario di efficacia comprendeva ictus, eventi embolici sistemici, infarto del miocardio (IM) e mortalità cardiovascolare (CV). Edoxaban ha dimostrato un'incidenza simile rispetto a enoxaparina/warfarin (nell'ordine, 0,5% vs. 1,0%). «Di fatto non si sono registrate differenze sostanziali come risultato primario usando la strategia ETE o quella tradizionale (non ETE)» afferma il cardiologo. La differenza più evidente tra i due bracci di trattamento si è rilevata nella mortalità CV, con un solo evento nel gruppo edoxaban a fronte dei cinque in quello enoxaparina/warfarin (rispettivamente, 0,1% vs. 0,5%) (Figura 2).

Analizzando l'endpoint composito principale di sicurezza (costituito da incidenza di emorragie maggiori ed emorragie non maggiori clinicamente rilevanti [CRNM]), «gli eventi totali (emorragie maggiori e CRNM) si sono verificati nell'1,5% dei pazienti nel gruppo edoxaban e nell'1,0% del gruppo enoxaparina/warfarin (odds ratio [OR]: 1,48): una differenza statisticamente non significativa» afferma Goette. «Tra i pazienti trattati con edoxaban si sono avute 3 emorragie maggiori (0,3%), numericamente inferiori alle 5 occorse nel braccio enoxaparina/warfarin (0,5%; OR: 0,61). I pazienti senza alcun sanguinamento sono stati 32 (3,0%)



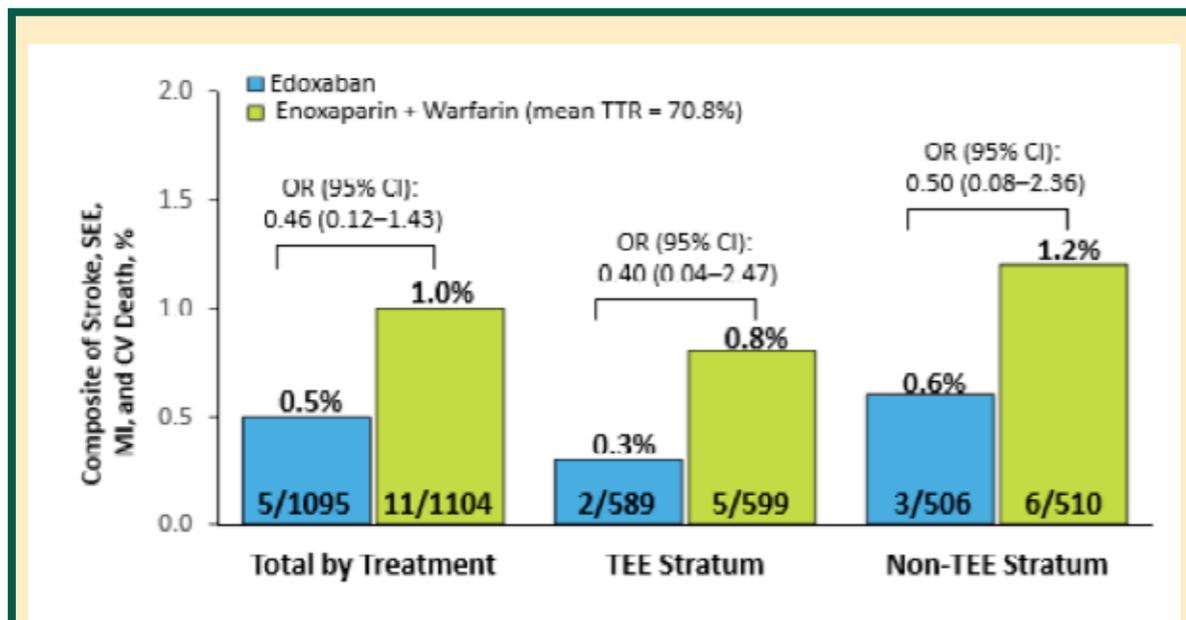


Figura 2 – Outcomes principali di efficacia: assenza di sostanziali differenze derivanti dall'uso delle due strategie (ETE e non ETE).

	Event Rate, % (n/N)		Edoxaban vs Enoxaparin + Warfarin	OR (95% CI)
	Edoxaban	Enoxaparin + Warfarin		
First Major or CRNM Bleeding				
Total by Treatment	1.5 (16/1067)	1.0 (11/1082)		1.48 (0.64-3.55)
TEE Stratum	1.9 (11/570)	0.9 (5/577)		2.3 (0.72-8.31)
Non-TEE Stratum	1.0 (5/497)	1.2 (6/505)		0.85 (0.20-3.35)
Major Bleeding				
Total by Treatment	0.3 (3/1067)	0.5 (5/1082)		0.61 (0.09-3.13)
TEE Stratum	0.5 (3/570)	0.3 (2/577)		1.52 (0.17-18.27)
Non-TEE Stratum	0	0.6 (3/505)		NC
CRNM Bleeding				
Total by Treatment	1.3 (14/1067)	0.6 (7/1082)		2.04 (0.77-6.00)
TEE Stratum	1.6 (9/570)	0.5 (3/577)		3.07 (0.76-17.70)
Non-TEE Stratum	1.0 (5/497)	0.8 (4/505)		1.27 (0.27-6.45)
Any Bleeding				
Total by Treatment	3.0 (32/1067)	3.2 (35/1082)		0.93 (0.55-1.55)
TEE Stratum	3.0 (17/570)	2.9 (17/577)		1.01 (0.48-2.13)
Non-TEE Stratum	3.0 (15/497)	3.6 (18/505)		0.84 (0.39-1.79)

Tabella 1 – Tabella completa degli outcomes principali di sicurezza del trial ENSURE-AF.

e 35 (3,2%) rispettivamente nel gruppo edoxaban e in quello enoxaparina/warfarin: anche questo è un dato sovrapponibile» (tabella 1). Da sottolineare come nel trial non siano stati segnalati casi di emorragia intracranica (ICH) in nessuno dei due gruppi di trattamento. Inoltre, mentre nessuna emorragia fatale si è osservata nel gruppo edoxaban, un caso si è registrato nel braccio enoxaparina/warfarin.

«Il risultato dell'endpoint composito clinico netto (comprendente ictus, eventi embolici sistemici, IM, mortalità CV ed emorragia maggiore) si è attestato - in termini di tasso di eventi - allo 0,7% nel gruppo edoxaban e all'1,4% nel gruppo enoxaparina/warfarin (OR: 0,50) nel corso dell'intero periodo di studio» riporta lo specialista. «Anche analizzando i dati sotto il profilo della clearance della creatinina» aggiunge «con valori superiori a 50 mL/min risulta favorito edoxaban» (Figura 3).

In conclusione, afferma il cardiologo «i tassi dell'endpoint di efficacia composito primario e delle emorragie maggiori o CRNM sono apparse similmente basse, indipendentemente dal ricorso

	Event Rate, % (n/N)		Edoxaban vs Enoxaparin + Warfarin	OR (95% CI)
	Edoxaban	Enoxaparin + Warfarin		
Overall	0.7 (8/1095)	1.4 (16/1104)		0.50 (0.19-1.25)
By CrCl, mL/min				
≤50	0 (0/83)	2.63 (2/76)		NC
>50-80	0.99 (3/304)	2.22 (7/315)		0.44 (0.07-1.95)
≥80	0.62 (4/643)	0.94 (6/636)		0.66 (0.14-2.79)

Figura 3 – Risultati relativi all'endpoint clinico netto (comprendente ictus, eventi embolici sistemici, infarto del miocardio, mortalità cardiovascolare ed emorragia maggiore).

a una strategia ETE-guidata». In ogni caso - aggiunge - il trial, pur non essendo abbastanza potente per evidenziare differenze statisticamente significative in relazione agli endpoint di efficacia o sicurezza, ha comunque fornito nuove informazioni sull'uso di edoxaban nella CE della FANV.

Le implicazioni cliniche dello studio

«I risultati dell'ENSURE-AF possono avere significative implicazioni cliniche per i pazienti non anticoagulati a cui è stata recentemente diagnosticata una FANV e che si vuole sottoporre a CE» sottolinea Goette. «Seguendo il protocollo dello studio, a questi soggetti è stato somministrato edoxaban e già due ore dopo l'inizio del trattamento è stato possibile programmare la procedura di CE, con approccio ETE-guidato. Quindi la dose di edoxaban once-daily può costituire una valida opzione di trattamento per i pazienti affetti da FANV sottoposti a cardioversione, come dimostra questo studio prospettico, basato sul più ampio set di dati mai utilizzato finora per un NAO in questa condizione clinica».

«Lo studio ENSURE-AF ha arricchito la nostra conoscenza circa la possibilità di utilizzare i NAO (ovvero anticoagulanti non-VKA) in pazienti con AF sottoposti a cardioversione (elettrica o farmacologica) per il ripristino del ritmo sinusale» commenta **Raffaele De Caterina**, docente di Cardiologia all'Università "G. D'Annunzio" di Chieti. «In particolare ha dimostrato che edoxaban è una valida alternativa al warfarin perché offre la stessa efficacia e la stessa sicurezza. In tal modo si è rafforzata l'idea che un NAO, in questo caso l'edoxaban, rappresenti un'ottima alternativa al warfarin in quanto molto più conveniente per il paziente rispetto all'anticoagulante orale tradizionale, date le scarse o nulle interazioni con il cibo o con altri farmaci da parte dell'inibitore diretto del fattore Xa».

Delle evidenze emerse da questo e altri studi condotti con i vari NAO nella CE, hanno comunque già tenuto conto le nuove linee guida ESC 2016 sulla gestione dell'AF (5), presentate al congresso di Roma. Rispetto alle precedenti, risalenti al 2010, infatti, le raccomandazioni aggiornate sulla CE nell'AF citano esplicitamente l'impiego dei NAO.

Bibliografia

- 1] Goette A, Merino JL, Ezekowitz MD, et al. Edoxaban versus enoxaparin-warfarin in patients undergoing cardioversion of atrial fibrillation (ENSURE-AF): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet*, 2016 Aug 26. [Epub ahead of print]
- 2] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2014;130(23):e199-267.
- 3] Pitt A, Ezekowitz MD, De Caterina R, et al. Cardioversion of Atrial Fibrillation in ENGAGE AF-TIMI 48. *Clin Cardiol*, 2016;39(6):345-6.
- 4] Lip GY, Merino J, Ezekowitz, et al. A prospective evaluation of edoxaban compared to warfarin in subjects undergoing cardioversion of atrial fibrillation: The Edoxaban vs. warfarin in subjects Undergoing cardioversion of Atrial Fibrillation (ENSURE-AF) study. *Am Heart J*, 2015;169(5):597-604.e5.
- 5] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*, 2016 Aug 27. [Epub ahead of print]



DATI REAL WORLD CONFERMANO SICUREZZA ED EFFICACIA DI RIVAROXABAN

Nuovi dati derivati dal mondo reale (Real World Evidence, RWE) presentati a Roma al congresso della Società europea di cardiologia documentano la sicurezza e l'efficacia dell'inibitore diretto del fattore Xa rivaroxaban.

La disponibilità di nuovi farmaci, le valutazioni di market assess e le procedure di rimborsabilità sono già ora, e lo saranno sempre di più in futuro, legate alla disponibilità di RWE. "Un nuovo farmaco dopo approvazione dagli enti regolatori viene impiegato nella normale pratica clinica (Real world) su pazienti diversi da quelli arruolati negli studi clinici randomizzati (RCT), in quanto affetti da comorbilità e polipatologie, per una diversa durata di trattamento e con differenti variabili del contesto assistenziale ed organizzativo", spiega **John Camm**, professore di cardiologia clinica della St. George University di Londra, in un workshop organizzato a Roma da Bayer in occasione del congresso dell'European Society of Cardiology.

"Gli RCT rimangono lo strumento di ricerca più potente per verificare la reale efficacia di un trattamento; tuttavia i risultati dell'RCT si riferiscono ad una popolazione estremamente selezionata", dice il professore. "Si pone quindi il problema della reale trasferibilità e attribuibilità dei risultati degli RCT alla popolazione trattata nella normale pratica clinica e per questo c'è bisogno di studi di real life", sottolinea Camm. RCT e RWE offrono informazioni complementari permettendo di verificare nel modo più ampio efficacia e sicurezza dei trattamenti

"Ma attenzione: non tutti gli studi RWE sono uguali tra loro". Il professore spiega che esistono diverse tipologie e la meto-

dologia utilizzata può influenzare i risultati osservati. "Esistono registri prospettici, studi retrospettivi e analisi di database amministrativi", spiega Camm. "Il disegno dello studio di real world influisce sulla validità interna ed esterna dei riscontri e non sempre il lettore capisce come le differenze metodologiche possano comportare limitazioni ai dati riportati",

Secondo **Craig Coleman**, professore di farmacologia all'Università del Connecticut, gli studi migliori sono quelli prospettici, ma anche le analisi dei database amministrativi possono fornire informazioni cliniche molto attendibili a patto che vengano utilizzati codici diagnostici validati come l'icd-9 o l'icd-10.

Queste metodologie di studio sono state impiegate negli studi di real life che hanno valutato efficacia e sicurezza di rivaroxaban in diverse condizioni cliniche.

Un esempio è lo studio Relief, analisi retrospettiva condotta in Germania sulle cartelle cliniche elettroniche di 2.078 pazienti con fibrillazione atriale che hanno iniziato una terapia anticoagulante de novo con rivaroxaban o antagonisti della vitamina K (Avk). Lo studio ha voluto comparare nella vita reale l'efficacia di rivaroxaban rispetto a Avk prendendo come endpoint un cumulativo di ictus ischemico, attacco ischemico transitorio (Tia), infarto miocardico, emorragia intracranica, incluse le emorragie subdurali. "Rivaroxaban si è associato a un'efficacia favorevole con meno eventi cardiovascolari clinicamente rilevanti rispetto a Avk", riporta il cardiologo londinese. "Sono stati registrati anche meno ictus ischemici anche se il dato non ha raggiunto la significatività statistica".

Dati di efficacia e sicurezza emergono anche dal Revisit-Us studio retrospettivo di un database amministrativo relativo a 62.346 pazienti americani con fibrillazione atriale. “Questo studio mirava a mostrare la congruenza tra i riscontri di trial clinici randomizzati di fase III e le analisi real world ed è stato disegnato per ottimizzare la validità interna delle valutazioni del profilo di rischio-beneficio selezionando gli endpoint che potevano essere più accuratamente codificati nelle schede dei database amministrativi”, spiega Coleman, principale autore del trial. Lo studio real world ha mostrato che rivaroxaban si è associato a una riduzione significativa ($p < 0,05$) del 47 per cento delle emorragie intracraniche rispetto a warfarin, a una riduzione del 29 per cento degli ictus ischemici non significativa rispetto a Avk e a una riduzione significativa del 39 per cento dell’endpoint combinato di emorragia intracranica e ictus ischemico rispetto a warfarin. Analoghi risultati sono stati ottenuti negli studi prospettici Xamos, nella prevenzione del tromboembolismo venoso, Xantus nella prevenzione dell’ictus in pazienti con fibrillazione atriale e Xalia nel trattamento della trombosi venosa profonda. A ciò si aggiungano i favorevoli dati dello XaPass, studio osservazionale prospettico post-marketing di real-life sviluppato da Bayer su richiesta dell’ente di controllo giapponese come studio di sorveglianza per valutare sicurezza ed efficacia di rivaroxaban nella pratica clinica quotidiana. Lo studio ha arruolato oltre 11.000 pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare che hanno iniziato la terapia con rivaroxaban in 1.415 centri in tutto il Giappone. I risultati presentati all’Esc hanno documentato basse percentuali sia di ictus sia di emorragia maggiore nei pazienti in terapia con rivaroxaban. In particolare l’incidenza di eventi emorragici di qualsiasi tipo è stata di 4,84 ogni 100 anni-paziente, di cui l’incidenza di emorragia maggiore è stata di 1,02 ogni 100 anni-paziente e l’incidenza di emorragia intracranica è stata di 0,43 ogni 100 anni-paziente. L’incidenza dell’endpoint composto di ictus, embolia sistemica o infarto del miocardio è stata di 1,35 ogni 100 anni-paziente mentre l’incidenza di ictus ischemico è stata di 0,90 ogni 100 anni-paziente. Questi dati confermano nella



Dott. Giuseppe Di Pasquale

Nuovi dati di real life per rivaroxaban nella terapia della fibrillazione atriale

GUARDA IL VIDEO

pratica clinica quotidiana il positivo profilo rischio-beneficio del farmaco, già accertato negli studi clinici di Fase III ROCKET AF e J-ROCKET AF.

Anche i dati real-life derivati dall’analisi dei registri nazionali svedesi evidenziano sicurezza ed efficacia di rivaroxaban. Si tratta di uno studio post-autorizzazione, tuttora in corso in Svezia, su un totale di 57.498 pazienti adulti (7.273 in terapia con rivaroxaban e 50.225 con warfarin) con fibrillazione atriale di confronto sull’incidenza di emorragia maggiore con rivaroxaban e warfarin in pazienti non trattati in precedenza con anticoagulante orale. Sono stati utilizzati i Registri Nazionali Svedesi [Registro dei Farmaci Prescritti, Registro dei Pazienti, Registro delle Cause di Mortalità e Registro LISA (Longitudinal Integration Database for Health Insurance and Labor Market Studies)] per l’analisi condotta nel periodo compreso fra il 3 ottobre 2012 e il 31 dicembre 2014.

I risultati indicano percentuali simili di emorragia maggiore con rivaroxaban e warfarin (rispettivamente 3,40 contro 3,32 san-

guinamenti ogni 100 anni-paziente; HR 0,89; Intervallo di confidenza al 95% di 0,73-1,10). Tuttavia, le percentuali di emorragia intracranica sono state significativamente inferiori con rivaroxaban rispetto a warfarin (rispettivamente 0,62 contro 0,88 sanguinamenti ogni 100 anni-paziente; HR 0,63; Intervallo di confidenza al 95% di 0,40-0,99)

“I dati RWE sono dunque fondamentali per consentirci di curare sempre meglio i pazienti con rischio tromboembolico elevato e quelli con tromboembolie già in atto”, ha concluso Camm.

ESC CONGRESS

ROME 2016



DAL REGISTRO GLORIA-AF DATI SULL'USO COMBINATO DI ANTICOAGULANTI E ANTIPIASTRINICI

«La prescrizione contemporanea di anticoagulanti orali (OAC) e agenti antiplastrinici (AP) comporta un rischio aumentato di sanguinamento senza alcuna prova di benefici aggiuntivi nella prevenzione di eventi vascolari». Con queste parole **Menno Huisman**, del Centro Medico Universitario di Leida (Olanda) introduce la sua relazione all'ESC 2016 di Roma, dove l'argomento è stato analizzato alla luce dei dati raccolti tramite il registro GLORIA-AF.

«Il GLORIA-AF (GLObal Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation) è un programma osservazionale – e non di intervento – internazionale a lungo termine che coinvolge fino a 56mila pazienti con fibrillazione atriale (AF) non valvolare (FANV) a rischio di ictus in vari



Dott. Leonardo De Luca

Primi risultati del Registro GLORIA-AF su dabigatran nella fibrillazione atriale

GUARDA IL VIDEO

ambiti clinici assistenziali (1)» spiega Huisman. «Comprende tre fasi e quella qui analizzata è solo la seconda, ovvero quella successiva all'approvazione di dabigatran» (Figura 1).

Gli obiettivi generali del Registro e lo scopo dell'attuale analisi

Gli obiettivi del Registro GLORIA-AF sono essenzialmente tre, spiega Huisman: «caratterizzare i pazienti con FANV di recente diagnosi nelle diverse regioni del mondo, descrivere i pattern di trattamento antitrombotico, raccogliere dati su sicurezza ed efficacia dei trattamenti antitrombotici». Lo scopo di questa analisi invece è stato quello di valutare la prevalenza specifica per regione dell'uso concomitante di OAC e AP. basandosi appunto sui dati di Fase II del GLORIA-AF, specifica.

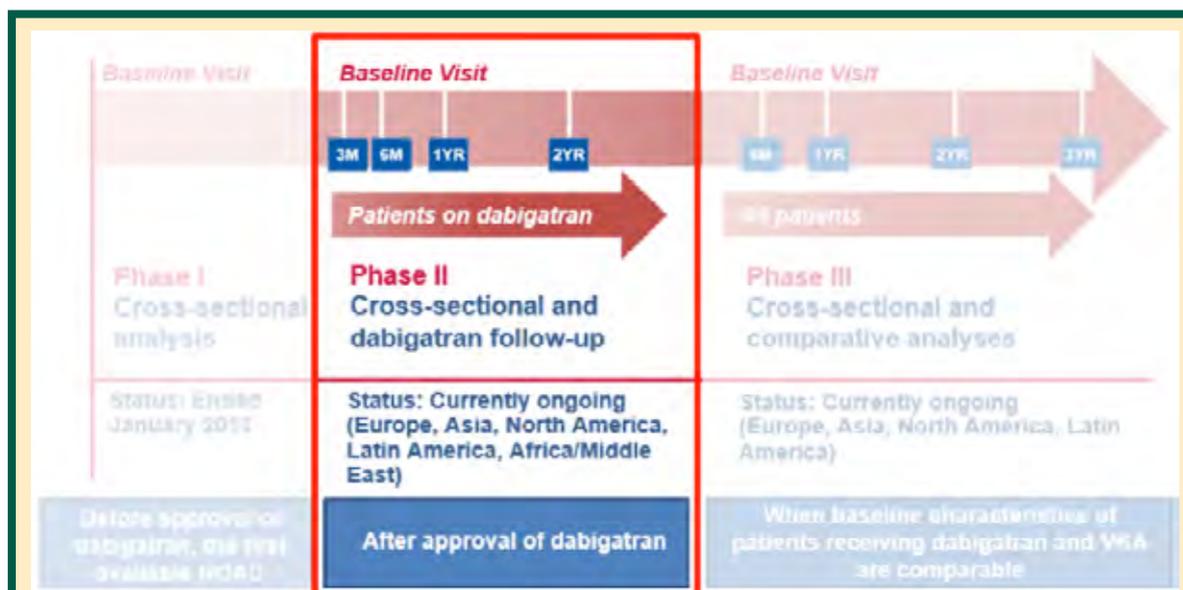
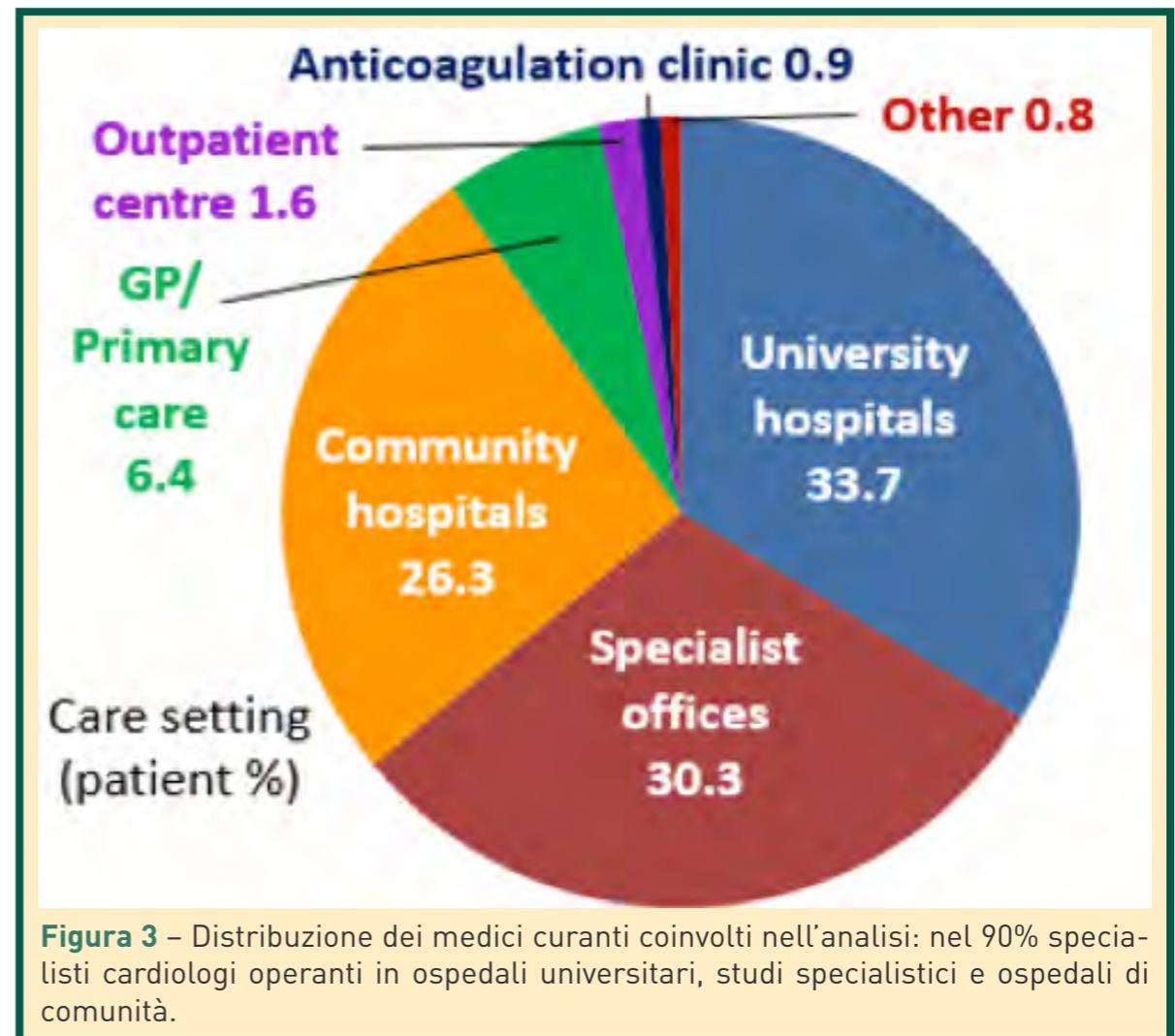
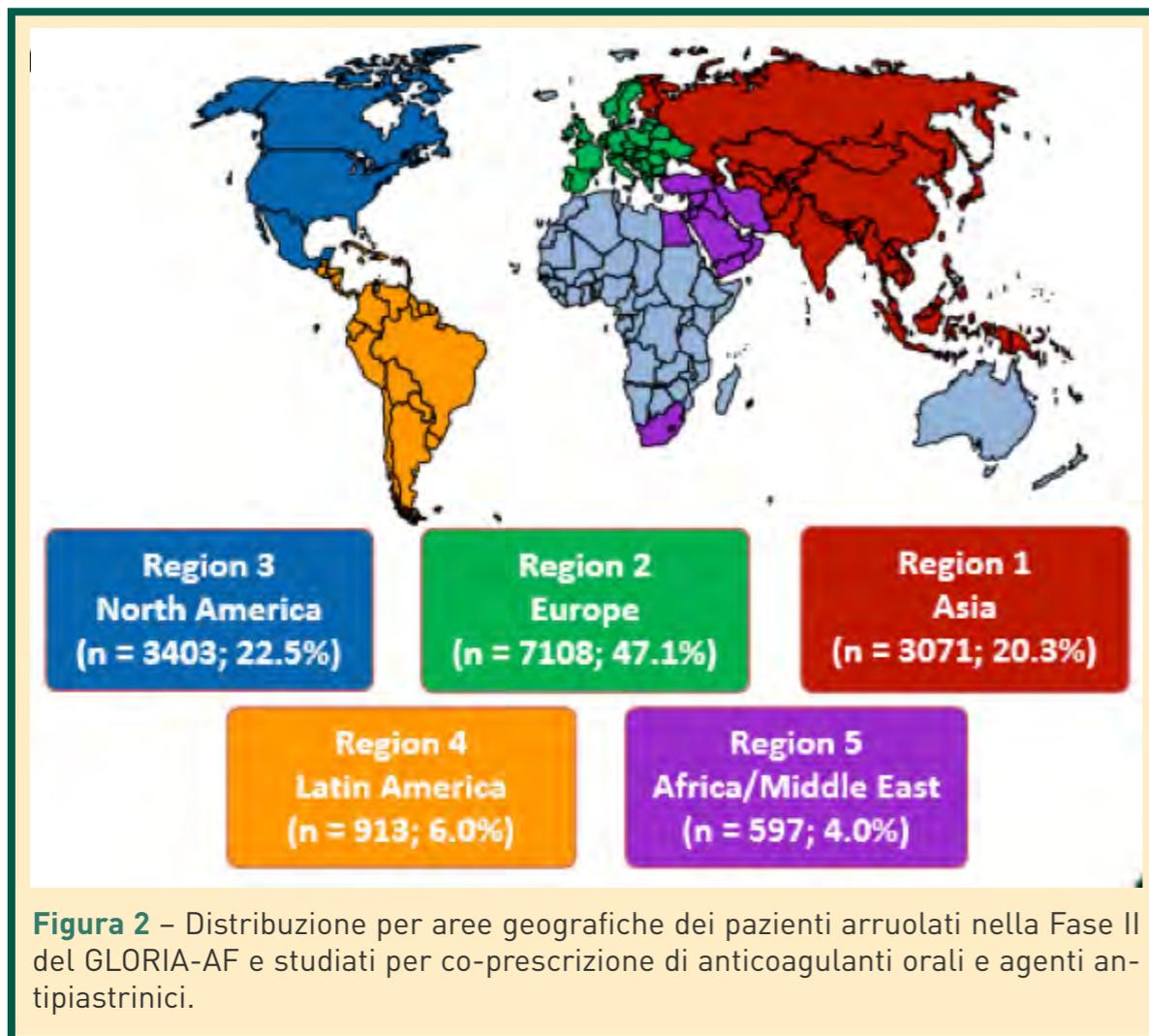


Figura 1 – In trasparenza le Fasi I e III dello studio osservazionale GLORIA-AF. In evidenza al centro la Fase II, oggetto della presentazione effettuata all'ESC 2016 a Roma.



«I criteri di eleggibilità allo studio erano i seguenti» elenca Huisman: «FANV di nuova diagnosi (<3 mesi prima della visita basale), punteggio CHA2DS2-VASc ≥ 1 , età ≥ 18 anni, rilascio di consenso informato». I criteri di esclusione invece erano: presenza di valvole cardiache meccaniche o di malattia valvolare che fa presagire la necessità di una sua sostituzione, precedente terapia con agonista della vitamina K (VKA) per un periodo superiore a 60 giorni per qualsiasi indicazione, AF dovuta a una causa generalmente reversibile, aspettativa di vita < 1 anno all'ingresso nello studio, presenza di una condizione medica diversa dall'AF che richieda un'anticoagulazione cronica.

«I pazienti, e questo è molto importante, sono stati arruolati consecutivamente» riprende Huisman «e i dati sono stati raccolti da

tutti i partecipanti, indipendentemente dalla terapia prescritta, quindi anche dai pazienti non trattati con dabigatran» puntualizza, ribadendo che il GLORIA-AF è uno studio osservazionale e che pertanto le decisioni terapeutiche erano a discrezione del medico curante e del paziente.

«In questa analisi» spiega «la prevalenza dell'uso concomitante di OAC e AP è stata valutata in 15.092 pazienti di 44 Paesi inclusi nel GLORIA-AF» (2). «I pazienti provengono principalmente dall'Europa, poi dal Nord America e dall'Asia, ma anche l'America Latina e l'Africa con il Medio Oriente sono ben rappresentati (Figura 2). Per quanto riguarda i prescrittori, in circa il 90% dei casi si è trattato di specialisti cardiologi operanti in ospedali universitari, studi specialistici e ospedali di comunità (Figura 3)».

	Total (N = 15,092)	Europe (n = 7108)	North America (n = 3403)	Asia (n = 3071)	Latin America (n = 913)	Africa/Middle East (n = 597)
Age, median (Q1, Q3), yrs	71 (64, 78)	73 (66, 79)	71 (64, 79)	68 (60, 76)	71 (62, 78)	70 (61, 76)
Male, %	54.5	53.3	55.2	56.5	55.1	52.4
Previous stroke, %*	10.5	11.6	7.8	11.2	8.0	13.1
Hypertension, %†	73.2	72.0	79.2	68.1	73.6	79.1
Diabetes, %	23.1	21.2	27.1	20.2	20.3	42.2
Coronary artery disease, %*	20.3	16.4	27.0	21.9	12.5	32.5
Peripheral arterial disease, %‡	3.1	3.3	4.9	1.0	1.6	4.4
CHA ₂ DS ₂ -VASc risk score, median (Q1, Q3)‡	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (2, 5)
HAS-BLED risk score, median (Q1, Q3)§	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)	1 (1, 2)

Tabella 1 – Caratteristiche demografiche, sostanzialmente uniformi, della popolazione studiata nell'analisi.

Gli aspetti demografici della popolazione studiata

«L'età media dei pazienti era di 71 anni (di genere maschile nel 54,5% dei casi). Una storia di coronaropatia (CAD) era presente in media nel 20,3% dei casi e di arteriopatia periferica (PAD) nel 3,1%» sintetizza Huisman che, mostrando la lista completa delle caratteristiche demografiche della popolazione in esame, ne sottolinea la buona rappresentatività e la sostanziale uniformità, considerando anche gli score CHA₂DS₂-VASc, attestato in tutte le regioni a 3, e l'HAS-BLED, costantemente fissato sul valore 1 (**Tabella 1**).

La tipologia rilevata delle prescrizioni

«La maggior parte dei pazienti ha ricevuto OAC (795), il 12,1% è stato trattato con soli AP e il 7,8% non ha ricevuto alcuna terapia antitrombotica» afferma il cardiologo. «Sul totale dei pazienti in trattamento con antagonisti della vitamina K (VKA), il 17% ha avuto anche una prescrizione di AP. Per quanto riguarda i pazienti in trattamento con non antagonisti della vitamina K

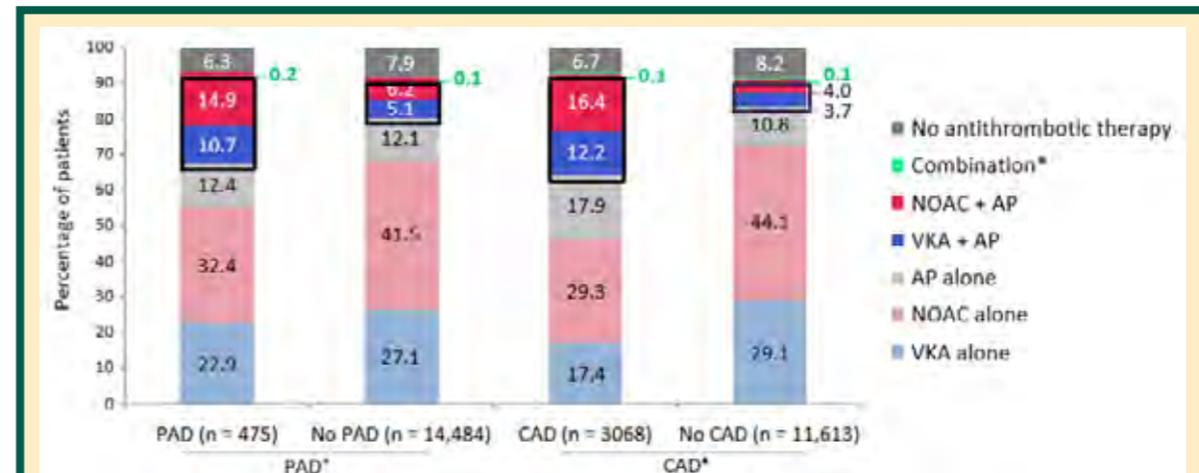


Figura 4 – Trattamento antitrombotico al basale suddiviso per regioni geografiche. I punti salienti del grafico riguardano le aree delle colonne in rosso (NAO+AP) e in blu (VKA + AP).

(NAO), il 14% ha evidenziato una prescrizione aggiuntiva di AP». Osservando la distribuzione geografica, le associazioni AP+VKA o AP+NAO sono risultate più frequenti in Nord America e in Africa/Medio Oriente rispetto al resto del mondo (**Figura 4**), fa notare Huisman. Queste combinazioni, aggiunge, sono apparse più comuni nei pazienti con PAD piuttosto che senza PAD (AP+VKA: 10,7% vs. 5,1%; AP+NAO: 14,9% vs. 6,2%) e in pazienti con CAD piuttosto che senza CAD (AP+VKA: 12,2% vs. 3,7%; AP+NAO: 16,4% vs. 4,0%). «Va sottolineato che si sta parlando di pazienti non in fase acuta ma cronica» ricorda l'esperto.

«Questo studio presenta molti punti forza ma anche un limite» ammette Huisman. «I punti di forza consistono nel fatto che si tratta di uno studio globale, ampio, prospettico, con un disegno unico. Inoltre ha previsto un'estesa opera di verifica dei dati tramite il monitoraggio locale e revisioni della qualità dei dati stessi. Ancora: è fondato su una vasta selezione di clinici e di sedi. Infine, come accennato, l'arruolamento consecutivo dei pazienti

costituisce un altro aspetto rilevante. L'unico limite è rappresentato dal fatto che i risultati non sono stati aggiustati per le caratteristiche basali».

Dalle conclusioni un quadro della situazione reale nel mondo Da questa analisi, che ha permesso di conoscere nel mondo la pratica reale della prescrizione combinata di OAC e AP, sono emersi fondamentalmente tre dati, come enuncia Huisman: «il 12% dei pazienti con AF del GLORIA-AF ricevono una prescrizione concomitante di AP e OAC; la quota di co-prescrizioni sono risultate simili tra NAO e VKA; la terapia combinata AP + OAC è apparsa più frequente in pazienti con storia clinica di PAD o CAD».

Bibliografia

- 1] Huisman MV, Lip Y, Diener HC, et al. Design and rationale of Global Registry on Long-Term Oral Antithrombotic Treatment in Patients with Atrial Fibrillation: a global registry program on long-term oral antithrombotic treatment in patients with atrial fibrillation. *Am Heart J*, 2014;167(3):329-34.
- 2] Huisman MV, Rothman KJ, Paquette M, et al. Antithrombotic Treatment Patterns in Patients with Newly Diagnosed Nonvalvular Atrial Fibrillation: The GLORIA-AF Registry, Phase II. *Am J Med*, 2015;128(12):1306-13.e1.



REVERSAL AGENT, L'ANTICOAGULAZIONE ENTRA NELL'ERA 3.0

L'anticoagulazione entra nell'era 3.0 grazie alla disponibilità di reversal agent specifici per i farmaci anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (Noac). La mancanza di un "antidoto" ha costituito fino a oggi un importante freno all'utilizzo più esteso dei nuovi anticoagulanti orali, farmaci che pur rappresentando di fatto un'evoluzione rispetto ai dicumarolici per quanto riguarda sicurezza e maneggevolezza (e in parte anche efficacia), hanno faticato a vincere una certa resistenza prescrittiva da parte della classe medica. "Una remora, a mio avviso ingiustificata", sostiene **Giuseppe Di Pasquale**, direttore del reparto di Cardiologia dell'ospedale Maggiore di Bologna. Da un punto di vista farmacologico, grazie alla prevedibilità dell'effetto anticoagulante dei Noac e alle loro emivite brevi (decisamente inferiori a quella del warfarin), in caso di necessità è di norma sufficiente la sospensione del farmaco per vedere scemare l'effetto anticoagulante nel giro di alcune ore. Tuttavia in situazioni particolari può essere necessario bloccare l'anticoagulazione in tempi molto rapidi.

"Queste situazioni sono rappresentate dalle emorragie gravi come le emorragie cerebrali, le emorragie interne da politrauma, oppure i casi in cui sia necessario portare in emergenza o urgenza il paziente in sala operatoria, come ad esempio per una dissezione aortica", chiarisce il cardiologo felsineo. In queste circostanze avere a disposizione un agente capace di bloccare rapidamente l'effetto anticoagulante di un farmaco può fare la differenza. "Fino a ora dovevamo ricorrere a delle misure non specifiche per antagonizzare l'effetto di un farmaco anticoagulante", prosegue Di Pasquale. "Oggi questo antidoto esiste anche se al momento per uno soltanto dei Noac, il dabigatran e

questo potrà sicuramente rendere il clinico più confidente con l'utilizzo di questo farmaco".

L'antidoto si chiama idarucizumab, è un frammento di anticorpo monoclonale umanizzato che è stato valutato in un ampio studio pubblicato lo scorso anno sul New England Journal of Medicine,

Box – Come funziona idarucizumab

Idarucizumab, inibitore specifico di dabigatran, è un frammento di anticorpo (Fab) completamente umanizzato che si lega con estrema selettività alla molecola di dabigatran. "Idarucizumab ha un'affinità di legame per dabigatran di circa 350 volte più elevata di quella di dabigatran verso la trombina", spiega Giuseppe Di Pasquale. Il farmaco non esercita un effetto pro-trombotico, come ad esempio fanno i complessi protrombinici concentrati, ma blocca selettivamente il legame tra dabigatran e il suo target. Proprio in virtù della sua specificità di azione, idarucizumab non inibisce l'attività di altri anticoagulanti come le eparine. I dati derivati dagli studi in cui il farmaco è stato utilizzato mostrano che anche in soggetti anziani e con compromissione renale un'infusione di 5 minuti di 5g di idarucizumab determina una inibizione di dabigatran immediata, completa e sostenuta per almeno 12 ore. Il farmaco è indicato per bloccare l'effetto anticoagulante di dabigatran in caso di procedure chirurgiche in emergenza/urgenza e nelle emorragie minacciose per la vita o non controllabili.



Dott. Giuseppe Di Pasquale

In emergenza come bloccare l'azione dei nuovi anticoagulanti orali?
Utilizzo degli antidoti.

 **GUARDA IL VIDEO**

il REVERSE AD. Lo studio “ha verificato l’efficacia del reversal agent in due situazioni: pazienti in terapia anticoagulante con dabigatran che avevano un’emorragia grave o che dovevano essere sottoposti a intervento chirurgico in emergenza”, dice lo specialista bolognese. “Lo studio ha dimostrato una capacità dell’antidoto somministrato a dosaggio di 5g di antagonizzare in tempi molto brevi, dell’ordine di pochi minuti, l’attività anticoagulante del dabigatran, verificata attraverso test specifici della coagulazione”.

Idarucizumab è stato sviluppato da Boehringer Ingelheim come farmaco specifico per inattivare rapidamente l’effetto anticoagulante del dabigatran, con un programma di ricerca avviato nel 2009, prima dell’autorizzazione all’uso di dabigatran per la prevenzione dell’ictus nella fibrillazione atriale concessa negli Stati



Box – Lo studio REVERSE AD

Il REVERSE AD è uno studio multicentrico randomizzato che ha previsto l'arruolamento di 300 pazienti in circa 400 centri in tutto il mondo. Già le numeriche indicano una difficoltà di arruolamento che riflette in sostanza la esiguità dei casi in cui è necessario utilizzare un antidoto al dabigatran. Lo studio pubblicato lo scorso anno sul new England riporta i dati ad interim relativi a 90 pazienti in terapia con dabigatran che sono stati suddivisi in due bracci. Il gruppo A era composto da 51 pazienti con emorragie gravi non controllabili, il gruppo B da 39 pazienti che dovevano essere sottoposti a procedure chirurgiche in urgenza o emergenza. Obiettivo primario era la misura percentuale dell'inibizione dell'effetto anticoagulante di dabigatran entro 4 ore dalla somministrazione di idarucizumab sulla base della determinazione del tempo di trombina diluita e dell'ecarin clotting time. End point secondario era il ripristino dell'emostasi. Idarucizumab ha normalizzato in pochi minuti i risultati dei test sulla coagulazione in una percentuale compresa tra l'88 e il 98 % dei pazienti. nei soggetti con elevato tempo di trombina diluita ed ecarin clotting time al basale la percentuale era del 100%. L'emostasi è stata ripristinata in modo completo in media in 11,4 ore nei 35 pazienti del gruppo A che è stato possibile valutare; in 33 pazienti del gruppo B l'emostasi è ritornata a livelli di normalità durante la procedura chirurgica e leggermente inferiore alla normalità in 3 pazienti. Il farmaco si è mostrato sicuro e ben tollerato.

Uniti nel 2010. Il farmaco è stato approfonditamente studiato in un trial su 224 volontari sani e nei pazienti inclusi nella studio REVERSE AD. "Gli studi su volontari sani avevano dimostrato l'efficacia e anche la sicurezza dell'inibitore specifico, con l'assenza di effetti indesiderati di tipo trombotico", riporta Di Pasquale.

Questi dati sono stati confermati nello studio registrativo.

In occasione del congresso ESC, Boehringer Ingelheim ha annunciato il lancio di RE-VECTO, uno studio multicentrico internazionale di sorveglianza sull'uso di idarucizumab in diversi setting di pratica clinica. Lo studio punta ad avere informazioni su almeno 300 pazienti attraverso i dati delle farmacie ospedaliere con l'obiettivo di valutare i motivi che hanno portato all'uso di idarucizumab, la dose totale utilizzata, i tempi di somministrazione e l'eventuale insorgenza di effetti avversi. Il completamento dello studio è previsto per la fine del 2018.

Idarucizumab è al momento l'unico antidoto specifico approvato per un Noac, tuttavia un altro inibitore specifico è in avanzata fase di studio. Si tratta di andexanet alfa, reversal agent degli inibitori diretti del fattore Xa (quali i Noac apixaban, rivaroxaban, o edoxaban) o indiretti (come enoxaparina). L'azienda produttrice del farmaco, Portola Pharmaceuticals, ha inoltrato la richiesta di registrazione all'FDA, ma l'ente regolatorio americano ha chiesto all'azienda di fornire ulteriori informazioni relative alla produzione del farmaco. Essendo andexanet alfa una proteina complessa, la sua produzione richiede procedure produttive caratterizzate da un elevato livello di sofisticazione tecnica.

La domanda di registrazione di andexanet è stata presentata basandosi sostanzialmente su dati di Fase 2 raccolti in volontari sani. L'FDA aveva concesso un iter di approvazione accelerata in ragione di "unmet medical need" particolarmente evidente. Tuttavia questa procedura non ha dato alla società il tempo necessario per perfezionare il metodo di produzione di andexanet. Nell'ipotesi più rosea, quindi, l'approvazione di del reversal agent degli inibitori del fattore Xa arriverà non prima della fine dell'anno in corso. La decisione dell'FDA non è priva di ricadute sul versante economico per per l'azienda che ha sviluppato l'antidoto: Portola ha, infatti, perso oltre il 20% del valore delle proprie azioni.

In Europa la domanda di registrazione per andexanet alfa è stata depositata da poco e bisognerà attendere circa 9 mesi per avere il responso del Chmp e poi dell'EMA. Se approvato, il farmaco nel Vecchio Continente prenderà il nome di IndexXa.

L'importanza di avere un antidoto per gli inibitori del fattore Xa emerge da considerazioni epidemiologiche. Nei soli Stati Uniti, nel corso del 2015, più di 80.000 pazienti trattati con inibitori orali del fattore Xa sono stati ospedalizzati a causa di episodi emorragici importanti. Se si considerano anche le eparine a basso peso molecolare, si stima che più di 100.000 pazienti americani ogni anno potrebbero beneficiare di un antidoto, attualmente mancante.

Box- Come funziona andexanet alfa

Andexanet alfa è una versione ricombinante modificata del fattore Xa, e rappresenta il primo antidoto specifico in grado di invertire gli effetti degli inibitori del fattore Xa in pazienti con emorragia incontrollata o sottoposti a chirurgia d'emergenza.

Il farmaco ha una struttura simile al fattore Xa fisiologico ma è stato sottoposto a modifiche strutturali volte a limitare la sua attività biologica. In pratica, il fattore Xa fisiologico è stato modificato attraverso l'inserimento di una mutazione nel suo sito catalitico che di fatto ne abolisce l'attività anticoagulante.

Andexanet alfa agisce quindi come un fattore Xa che lega e isola gli inibitori diretti del fattore Xa nel sangue. Una volta legati al reversal agent questi ultimi non sono più in grado di legarsi e inibire il fattore Xa fisiologico che potrà, pertanto, prender parte al processo di coagulazione e ripristinare l'emostasi.



ANDEXANET ALFA, NELLA REAL LIFE EMOSTASI EFFICACE NEL 79% DEI PAZIENTI. STUDIO ANNEXA-4

Cosa fare in caso di sanguinamento acuto maggiore in seguito alla somministrazione di un nuovo anticoagulante orale? Qualcosa inizia a funzionare anche quando ed essere utilizzati sono anticoagulanti inibitori del fattore Xa (FXa).

Durante il congresso ESC 2016 sono stati presentati i risultati preliminari dello studio Annexa 4 in cui un antidoto appositamente progettato per invertire il sanguinamento acuto, legato all'utilizzo di anticoagulanti inibitori anti-FXa, ha funzionato in modo rapido, ed è stato ben tollerato da pazienti nella vita reale. In contemporanea lo studio è stato pubblicato sulla rivista "The New England Journal of Medicine".

Il sanguinamento acuto rappresenta l'evento avverso più comune associato all'uso della terapia anticoagulante orale.

Ad oggi esiste un solo antidoto approvato in caso di sanguinamento e precisamente nei casi di emorragia procurata dal dabigatran. Idarucizumab, così si chiama l'antidoto al dabigatran, è stato approvato in Usa nell'ottobre del 2015 e nel novembre del 2015 anche in Europa. Il farmaco è disponibile anche nel nostro Paese.

Se consideriamo apixaban, rivaroxaban ed edoxaban, inibitori diretti del fattore Xa, attualmente non esistono agenti specifici di inversione del processo.

Che impatto ha questa carenza? Basti pensare che ogni anno, nell'1-4 per cento dei pazienti trattati con inibitori del fattore Xa

può verificarsi sanguinamento maggiore, e un ulteriore 1 per cento può richiedere un intervento chirurgico d'urgenza.

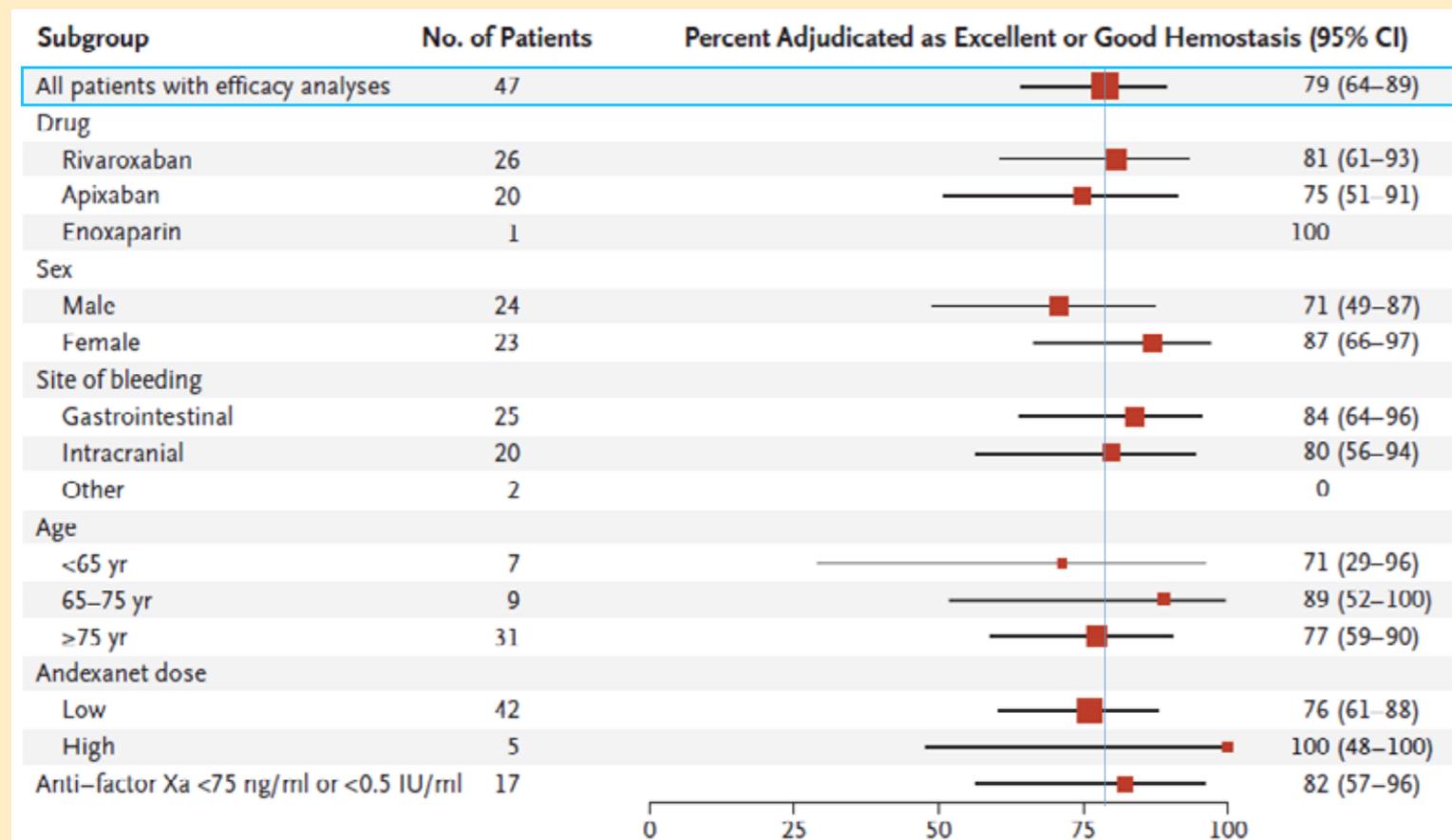
Andexanet è una versione ricombinante modificata del fattore Xa, che ha la potenzialità di essere il primo antidoto specifico in grado di invertire gli effetti degli inibitori del fattore Xa in pazienti con emorragia incontrollata o sottoposti a chirurgia d'emergenza. Le mutazioni apportate al fattore Xa aboliscono l'attività anticoagulante.

Andexanet si lega agli inibitori diretti del fattore Xa nel sangue in modo da non renderli più in grado di legarsi al fattore Xa fisiologico che potrà, pertanto, prender parte al processo di coagulazione e ripristinare l'emostasi.

Due studi pubblicati sul NEJM su 145 volontari sani hanno mostrato che la somministrazione di questo farmaco nei pazienti trattati con apixaban ha prodotto una riduzione dell'attività anti fattore Xa pari al 94% nei pazienti trattati con l'antidoto somministrato in bolo, rispetto a una riduzione del 21% con il placebo. Il processo di formazione della trombina è stato ripristinato nel 100% dei partecipanti trattati con l'antidoto rispetto all'11% dei controlli nell'arco di 2-5 minuti dalla somministrazione.

Nei pazienti trattati con rivaroxaban, la somministrazione dell'antidoto ha portato a una riduzione dell'attività anti fattore Xa del 92% nei pazienti trattati con l'antidoto somministrato in bolo, rispetto al 18% dei controlli. Il processo di formazione del-

Efficacia emostatica clinica



la trombina è stato ripristinato nel 96% dei partecipanti trattati con l'antidoto rispetto al 7% dei controlli.

Durante il congresso ESC di Roma sono stati presentati i risultati di un'analisi ad interim dei dati dello studio ANNEXA-4 "Prospective, Open-Label Study of Andexanet Alfa in Patients Receiving a Factor Xa Inhibitor Who Have Acute Major Bleeding" cioè di uno studio di fase 3b-4 in cui andexanet è stato valutato in un contesto real world.

Lo studio ANNEXA- 4 è ancora in corso e i dati presentati sono preliminari su 67 pazienti che presentavano sanguinamento maggiore e avevano ricevuto l'inibitore del fattore Xa nelle 18 ore precedenti (rivaroxaban e apixaban) .

All'inizio dello studio i pazienti hanno ricevuto un bolo IV del farmaco in studio seguito, dopo due ore, da una infusione. Dopo 1 ora , 4-8 e 12 ore al primo giorno e poi al terzo e trentesimo giorno come follow up sono stati valutati i cambiamenti nell'attività anti-FXa, è stata valutata l'efficacia emostatica clinica nelle 12 ore e sono state effettuate misure di sicurezza. Queste ultime includevano: la sicurezza globale, gli eventi trombotici, il dosaggio degli anticorpi contro FX, FXa e contro andexanet.

È stata valutata anche la mortalità per tutte le cause a 30 giorni.

Il sito primario di sanguinamento è stato a livello gastrointestinale nel 49% dei pazienti e intracranico nel 42%.

Fra i 47 pazienti inclusi nella valutazione dell'efficacia, vi è stato un calo dell'89% nell'attività anti-FXa dal basale alla fine dell'infusione del bolo per i soggetti esposti a rivaroxaban (n=26), e una corrispondente riduzione del 93% per quelli esposti ad apixaban (n=20).

A 12 ore, l'efficacia clinica emostatica è stata valutata come "buono-eccellente" nel 79% dei pazienti.

Eventi trombotici si sono verificati nel 18% dei soggetti durante i 30 giorni di follow-up. "Questo tasso di eventi non è inaspettato considerando il potenziale trombotico dei pazienti e del fatto che nella maggior parte di essi l'anticoagulante è stato interrotto al tempo del sanguinamento e non riavviato," ha precisato il dr. Connolly.

In conclusione, un bolo IV di andexanet più un'infusione di 2 ore rapidamente inverte l'attività dell'anti-FXa; nel 79% dei pazienti si osserva un'efficace emostasi mentre eventi trombotici si sono verificati a tassi coerenti con l'alto profilo di rischio dei pazienti. Come ha evidenziato il dr. Connolly: "Questi dati preliminari mostrano che andexanet inverte rapidamente l'azione dell'anti-fattore Xa in pazienti con sanguinamento acuto e questo è associato con un'emostasi eccellente o buona."

Rispondendo alle domande dei giornalisti presenti in sala, il dr. Connolly ha precisato che lo studio sta reclutando nuovi pazienti per includere nell'analisi l'edoxaban, come da richiesta anche dell'Fda.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Stuart J. Connolly. *A rapid and effective antidote for anticoagulant bleeds -ESC 2016 Roma 3-7 settembre.* [Link](#)

Stuart J. Connolly et al. *Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors.* August 30, 2016 DOI: 10.1056/NEJMoa1607887. [Link](#)



FIBRILLAZIONE ATRIALE, RICOVERI CORRELATI ALL'ALCOOL ASSOCIATI A MAGGIOR RISCHIO ICTUS

I ricoveri in ospedale dovuti a condizioni legate al consumo di alcool sono associati a un aumento significativo (più che un raddoppio) del rischio di ictus nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, anche quelli ritenuti a basso rischio. Il dato emerge da uno studio osservazionale su oltre 25.000 pazienti, presentato a Roma in occasione del congresso della Società europea di cardiologia (ESC).

“C'è bisogno di ulteriori studi per indagare su questa correlazione” ha detto il primo autore del lavoro, Faris Al-Khalili, del Karolinska Institutet di Stoccolma. Nel frattempo, i medici dovrebbero chiedere ai loro pazienti, anche quelli con fibrillazione atriale a basso rischio, se e quanto bevono, dal momento che le persone con problemi di alcol sufficientemente gravi da richiedere un ricovero in ospedale potrebbero essere solo la punta di un iceberg in termini di popolazione a rischio di ictus ischemico.

“La fibrillazione atriale è la forma più diffusa di aritmia cardiaca ed è associata a un aumento di cinque volte del rischio di ictus ischemico, oltre che a un aumento della mortalità, una riduzione della qualità di vita e un aumento del rischio di scompenso cardiaco” ha spiegato Al-Khalili.

Il trattamento con anticoagulanti orali riduce il rischio di ictus ed è raccomandato sulla base del numero di fattori di rischio di ictus. Il rischio è stimato utilizzando il punteggio CHA2DS2-VASc. I pazienti con fibrillazione atriale non valvolare di età inferiore ai 65 anni e un punteggio pari a 0 negli uomini e 1 nelle



donne sono considerati a basso rischio di ictus ischemico e in questi soggetti, pertanto, la terapia anticoagulante orale non è indicata.

Alcol colpevole?

Tuttavia, ha sottolineato il cardiologo, “pur essendo basso, il rischio non è trascurabile, e sia nella pratica clinica sia nei registri si vedono alcuni di questi pazienti a basso rischio che hanno avuto un ictus ischemico”. Al-Khalili e i suoi collaboratori hanno sospettato che il consumo di alcol fosse in qualche modo implicato in questa correlazione.

Per trovare conferme a tali sospetti hanno quindi eseguito uno studio retrospettivo, con l’obiettivo, in particolare, di valutare l’incidenza e i fattori predittivi di ictus ischemico in un ampio gruppo di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, a basso rischio, identificati nel registro nazionale svedese dei pazienti nell’arco di tempo fra l’1 gennaio 2006 e il 31 dicembre 2012.

Su un totale di 345.123 pazienti con fibrillazione atriale identificati nel registro, 25.252 erano soggetti con fibrillazione atriale non valvolare a basso rischio di ictus di età compresa tra i 18 e i 64 anni. L’età media di questo campione era di 55 anni e il 72% erano uomini.

Il registro nazionale svedese dei pazienti contiene dati su tutti i ricoveri e le visite effettuati presso gli ospedali del Paese. Le 16 diagnosi correlate al consumo di alcol utilizzate nello studio, ha detto l’autore, sono le stesse utilizzate dalle autorità svedesi per valutare la mortalità correlata all’alcol. Alcune delle diagnosi sono correlate al cosiddetto ‘binge drinking’, cioè il bere in modo smodato e incontrollato fino a ubriacarsi, fenomeno in allarmante aumento tra i giovani. Alcuni dei pazienti, quindi, non ricadrebbero necessariamente nella categoria degli alcolisti cronici.

Al-Khalili e i colleghi hanno poi ottenuto informazioni sulle variabili socioeconomiche da un database di un’assicurazione sanitaria e da studi sul mercato del lavoro, mentre i dati sul consumo attuale di farmaci sono stati ottenuti dallo Swedish National Drug Register, che contiene informazioni su tutti i farmaci prescritti in Svezia ed è completo al 100%.

Durante un follow-up mediano di 5 anni, il tasso annuo di ictus ischemico è risultato pari a 3,4 per 1000 anni-paziente. La mortalità complessiva è risultata pari a 7,5 per 1000 anni-paziente in coloro che non hanno avuto un ictus ischemico e 29,6 per 1000 anni-paziente in coloro che hanno avuto un ictus ischemico durante il follow-up.

Nell’analisi multivariata, le uniche variabili che hanno mostrato un’associazione significativa con un aumento del rischio di ictus ischemico sono risultati l’aumentare dell’età (HR per ogni anno in più 1,06; IC al 95% 1,05-1,08; $P < 0,001$) e i ricoveri connessi al consumo di alcol (HR 2,01, IC al 95% 1,45-2,79, $P < 0,001$).

Al contrario, una terapia con anticoagulanti orali è risultata associata a un minor rischio di ictus ischemico (HR 0,78, IC al 95% 0,63-0,97; $P = 0,027$).

“L’incidenza di ictus ischemico nella nostra popolazione, considerata a basso rischio, non è né trascurabile né ignorabile ed è associata a una mortalità relativamente elevata” ha detto Al-Khalili

Un dato nuovo, da capire il perché

“In letteratura ci sono molti lavori pubblicati che hanno evidenziato una relazione significativa tra alcol e mortalità e aumento del rischio di tromboembolismo, così come una relazione causale e dose-risposta tra il consumo di alcol e l’incidenza della fibrillazione atriale” ha aggiunto il cardiologo. “Ma è la prima vol-

ta che si evidenzia come l'alcol sia un fattore di rischio di ictus ischemico nei pazienti con fibrillazione atriale, questo è un dato nuovo”.

Utilizzare i ricoveri correlati all'alcol come indicatore dell'abuso di alcol probabilmente porta, peraltro, a sottovalutare la portata del problema e non consente di stabilire quanto hanno bevuto, ha osservato poi Al-Khalili.

Inoltre, ha sottolineato l'autore, “i medici dovrebbero chiedere ai loro pazienti con fibrillazione atriale se bevono alcol e consigliare loro di ridurre le quantità se bevono più di quanto raccomandato”.

Il cardiologo ha, infine, auspicato che si facciano ulteriori indagini per valutare i possibili benefici degli anticoagulanti orali in questo gruppo di pazienti, per il quale, stando alle attuali linee guida, la terapia anticoagulante non è indicata.

“Come sempre in questi casi, la questione chiave è 'perché?' e il perché potrebbe dipendere da diversi fattori” ha commentato

Gerhard Kindricks, dell'Università di Lipsia, moderatore della conferenza stampa in cui è stato presentato il lavoro.

“Da un lato, potrebbe essere che effettivamente i pazienti siano stati sottotrattati per via del fatto che non erano stati codificati correttamente e che semplicemente alcuni stati di malattia siano stati trascurati, ha ipotizzato l'esperto. “Il secondo è che un consumo eccessivo di alcol sia correlato a una compromissione transitoria della funzione ventricolare sinistra e con ciò a variazioni del rischio di ictus”.

Infine, ha concluso, “una terza possibilità è che l'assunzione di alcol possa indurre cambiamenti metabolici o strutturali che possono portare a un aumento del rischio di ictus che non viene rilevata dal punteggio CHA2DS2-VASc”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

F. Al-Kahlili, et al. Alcohol abuse is associated with increased risk of ischemic stroke in low-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. ESC 2016; abstract P4099. [Link](#)



SCOMPENSO CARDIACO

- ➔ Update delle Linee Guida ESC sullo scompenso cardiaco 129
- ➔ Scubritil/valsartan in prima battuta nello scompenso cardiaco? 133
- ➔ Omega-3 promossi dalle linee guida Esc 2016 sullo scompenso cardiaco 136
- ➔ Terapia cellulare cardiopoietica, benefici solo per alcuni soggetti con insufficienza cardiaca ischemica 139



UPDATE DELLE LINEE GUIDA ESC SULLO SCOMPENSO CARDIACO

Uno dei temi più interessanti discussi in occasione del Congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC), che si è tenuto a Roma dal 27 al 31 Agosto 2016, è stato l'aggiornamento delle nuove Linee Guida ESC 2016 sullo scompenso cardiaco acuto e cronico, con un focus particolare sulle novità rispetto alla versione del 2012.

Nella prima parte, il Prof. Adrian Voors, Co-Chairperson della Task Force ESC che ha realizzato le Linee Guida, ha affermato innanzitutto che le Linee Guida del 2012 rappresentano un ottimo punto di partenza, ma per motivi di spazio occorre snellire il testo favorendo le parti schematiche e migliorare la loro applicabilità nella pratica clinica. Ha inoltre elencato le principali novità: nuova definizione e classificazione dello scompenso cardiaco, nuovi algoritmi diagnostici e terapeutici per lo scompenso, miglioramento dei capitoli sulle comorbidità e sulle terapie multidisciplinari e raccomandazioni aggiornate sulla base delle nuove evidenze scientifiche.

Definizione

La nuova definizione dello scompenso cardiaco è la seguente: "sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (es. mancanza di respiro, gonfiore delle estremità inferiori e stanchezza) che può essere associata a segni (es. aumento della pressione venosa giugulare, crepitii polmonari ed edema periferico) causati da alterazioni cardiache di tipo strutturale e/o funzionale, con conseguente riduzione della gettata cardiaca e/o aumento della pressione intracardiaca a riposo o durante lo stress.

Classificazione

La prima grande novità riguarda la classificazione dello scompenso cardiaco basata sulla frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF). I pazienti vengono ora suddivisi in 3 categorie: pazienti con LVEF ridotta (valore < 40%), con LVEF conservata ($\geq 50\%$) e con LVEF midrange (40 - 49%, nuova categoria intermedia, tabella 1). In questo ultimo gruppo, definito da un nuovo fenotipo, potrebbero essere inclusi i pazienti con un pattern cardiaco borderline tra le due situazioni estreme. Gli studi clinici futuri e i registri di patologia permetteranno di valutare meglio la gestione di questa nuova categoria di pazienti. Infatti non esiste un trattamento specifico in questi casi: i farmaci veramente utili per la gestione dello scompenso cardiaco sono quelli che hanno come target la LVEF ridotta.

Tabella 1. Definizione di scompenso cardiaco con LVEF conservata (HFpEF), midrange (HFmrEF) e ridotta (HFrEF)

Tipo di HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
1	Sintomi \pm segni ^a	Sintomi \pm segni ^a	Sintomi \pm segni ^a
2	LVEF < 40%	LVEF 40 - 49%	LVEF $\geq 50\%$
3	-	Livelli elevati di peptidi natriuretici Almeno un criterio aggiuntivo: Importante patologia cardiaca strutturale (ipertrofia ventricolare sinistra e/o allargamento dell'atrio sinistro) Disfunzione diastolica	Livelli elevati di peptidi natriuretici Almeno un criterio aggiuntivo: Importante patologia cardiaca strutturale (ipertrofia ventricolare sinistra e/o allargamento dell'atrio sinistro) Disfunzione diastolica

*al segni possono non essere presenti nelle fasi precoci dello scompenso cardiaco (soprattutto nella HFpEF) e nei pazienti trattati con diuretici
bBNP ≥ 35 pg/ml e/o NT-proBNP ≥ 125 pg/mL*

Algoritmo diagnostico

Per quanto riguarda l'algoritmo diagnostico dello scompenso cardiaco cronico, in caso di sospetto di scompenso cardiaco basato su sintomi/segni, il paziente deve essere sottoposto ad una serie di accertamenti (anamnesi cardiovascolare accurata, esame fisico per la ricerca di segni di scompenso, esame elettrocardiografico) per valutare la probabilità di essere affetto dalla patologia. Se nessuno di questi accertamenti è positivo, è bene considerare altre diagnosi perché la probabilità di avere uno scompenso cardiaco è bassa. Se invece almeno uno degli accertamenti ha dato esito positivo, le Linee Guida raccomandano di valutare il livello di peptidi natriuretici e di eseguire un ecocardiogramma se i valori sono elevati (BNP \geq 35 pg/ml e/o NT-proBNP \geq 125 pg/mL). L'ecocardiogramma infatti è l'esame principale per valutare le eventuali alterazioni cardiache di tipo strutturale e/o funzionale. È possibile eseguire direttamente l'esame ecografico del cuore se l'analisi dei peptidi natriuretici non è eseguita di routine presso il centro. Al termine del percorso diagnostico che ha confermato lo scompenso cardiaco, si raccomanda di identificare l'eziologia dello scompenso (che può essere causato da una patologia del miocardio, da condizioni anomale del carico o da aritmie) e di iniziare una terapia appropriata.

Le Linee Guida enfatizzano inoltre l'importanza delle comorbidità associate allo scompenso cardiaco, perché possono interferire con il processo diagnostico dello scompenso, aggravare la sintomatologia, peggiorare la qualità di vita, aumentare le ospedalizzazioni e la mortalità e interferire con i trattamenti dello scompenso; inoltre, le evidenze scientifiche in queste popolazioni di pazienti sono limitate perché le comorbidità rappresentavano spesso un criterio di esclusione. Infine occorre considerare che i farmaci somministrati per gestire le comorbidità possono peggiorare lo scompenso cardiaco o causare interazioni farmacologiche.

Per quanto riguarda l'esercizio fisico, le Linee Guida incoraggiano fortemente (raccomandazione IA) un esercizio aerobico



GUARDA IL VIDEO

regolare nei pazienti con scompenso cardiaco per migliorare la capacità funzionale e la sintomatologia e nei pazienti stabili per ridurre il rischio di ospedalizzazione. Infine, si raccomanda di inserire i pazienti con scompenso cardiaco in un programma di gestione multidisciplinare per ridurre il rischio di ospedalizzazione e di decesso.

Algoritmo terapeutico

All'inizio della sua relazione, il Prof. Piotr Ponikowski, Chairperson della task Force, ha ripreso la seguente affermazione delle Linee Guida: "Nell'anno 2016, ...applicando tutte le evidenze scientifiche disponibili, lo scompenso cardiaco sta diventando una patologia prevenibile e curabile".

Le nuove Linee Guida sottolineano l'importanza della prevenzione o delle misure intraprese per ritardare l'esordio dello scompenso cardiaco e per prolungare la sopravvivenza. Le strategie raccomandate sono il trattamento dell'ipertensione arteriosa, l'uso delle statine nei soggetti con coronaropatia o ad alto rischio di coronaropatia, l'uso degli ACE-inibitori nei pazienti

con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e l'uso dei beta-bloccanti in presenza di disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e pregresso infarto del miocardio.

La principale novità terapeutica del 2016 riguarda l'inserimento di un nuovo farmaco nell'algoritmo terapeutico dei pazienti ambulatoriali con scompenso cardiaco cronico sintomatico, supportato dai dati positivi dello studio PARADIGM: sacubitril/valsartan, il primo rappresentante della classe degli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI). In questa associazione sono contenuti due farmaci che hanno un meccanismo d'azione differente: blocco del sistema renina/angiotensina e aumento di meccanismi positivi e protettivi nei confronti dello scompenso cardiaco. Lo studio PARADIGM, che ha valutato gli effetti a lungo termine di sacubitril/valsartan versus enalapril sulla morbilità e mortalità in pazienti con HFrEF sintomatica, ha dimostrato che l'associazione era superiore all'ACE-inibitore in termini di riduzione dell'ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso, della mortalità cardiovascolare e della mortalità globale (sia morte improvvisa che morte per peggioramento dello scompenso). Le analisi di sottogruppo dimostrano che l'effetto della combinazione è omogeneo, anche se nello studio sono stati arruolati soprattutto pazienti di classe NYHA II.

L'algoritmo delle Linee Guida ESC 2016 raccomanda di trattare inizialmente i pazienti con scompenso cardiaco cronico sintomatico con una combinazione dei farmaci di provata efficacia (ACE-inibitori, sartanici, beta-bloccanti, bloccanti del recettore A dell'angiotensina). Inoltre si raccomanda di usare i diuretici per migliorare la sintomatologia. Se il paziente è ancora sintomatico, è possibile sostituire l'ACE-inibitore con l'associazione sacubitril/valsartan. Nei soggetti ancora sintomatici con ritmo sinusale ma con frequenza cardiaca ≥ 70 battiti al minuto, è possibile somministrare ivabradina in aggiunta agli altri farmaci, mentre se la durata del tratto QRS è ≥ 130 msec, occorre valutare la necessità di una resincronizzazione cardiaca. Queste stra-

tegie nel paziente ancora sintomatico non sono mutualmente esclusive, ma devono essere considerate caso per caso.

In queste Linee Guida 2016 è stato confermato l'utilizzo degli omega 3 (raccomandazione IIB), inserito per la prima volta nella versione precedente del 2012, supportato dallo studio italiano del gruppo GISSI, che ha dimostrato la capacità di questo farmaco, associato agli altri trattamenti, di ridurre del 10% la mortalità cardiaca.

Altre novità

- Si raccomanda di impiantare un defibrillatore nei pazienti dopo un'aritmia ventricolare che ha provocato instabilità emodinamica o nei pazienti con scompenso cardiaco sintomatico (LVEF $\leq 35\%$) nonostante una terapia medica ottimale per almeno 3 mesi, per ridurre il rischio di morte improvvisa e di morte da tutte le cause.
- La resincronizzazione cardiaca è indicata nei pazienti sintomatici con scompenso cardiaco (LVEF $\leq 35\%$ nonostante una terapia medica ottimale per almeno 3 mesi) in ritmo sinusale con una durata del tratto QRS ≥ 130 msec e blocco di branca sinistra per migliorare i sintomi e ridurre morbilità e mortalità. La resincronizzazione cardiaca è controindicata nei pazienti con una durata del tratto QRS < 130 msec.
- Nella gestione di un paziente con un sospetto di scompenso cardiaco acuto, occorre fare il possibile per velocizzare tutte le decisioni diagnostiche e terapeutiche, come avviene per la sindrome coronarica acuta. L'algoritmo diagnostico proposto dalle Linee Guida per gli eventi acuti sospetti raccomanda di escludere immediatamente due situazioni d'emergenza (shock cardiogeno e insufficienza respiratoria), che devono essere trattate con gli adeguati supporti, e di concentrarsi nella fase successiva (1-2 ore al massimo) sull'identificazione dell'eziologia dell'evento cardiogeno acuto, allo scopo di stabilizzare il paziente e trasferirlo in Unità Coronarica.
- Durante la fase precoce dello scompenso cardiaco acuto, per

migliorare la gestione del paziente le Linee Guida 2016 propongono un nuovo algoritmo basato sul profilo emodinamico del paziente, che raccomanda di valutare la presenza di congestione o di ipoperfusione periferica su cui impostare il trattamento farmacologico successivo.

- Gestione pre dimissioni e a lungo termine: poiché questo periodo è critico, le Linee Guida raccomandano un follow-up adeguato del paziente.

Il Prof. Ponikowski ha terminato la sua relazione citando una frase di Cohn: “Il medico migliore per un paziente con scompenso cardiaco è quello che ha avuto un training eccellente, e che possiede una notevole esperienza e un giudizio superbo su tutti gli aspetti della malattia. Egli non dovrebbe seguire necessariamente le indicazioni delle Linee Guida in maniera acritica e servile”.



Novità sullo scompenso cardiaco nelle Linee Guida ESC 2016

- Una nuova definizione dei pazienti con scompenso cardiaco e LVEF compresa tra 40 e 49%: HFmrEF (HF with midrange EF)
- Raccomandazioni chiare sui criteri diagnostici per lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), midrange (HFmrEF) e conservata (HFpEF)
- Un nuovo algoritmo per la diagnosi dello scompenso cardiaco nel setting non acuto basato sulla valutazione della probabilità di manifestare questa sindrome
- Raccomandazioni per la prevenzione o il ritardo dello sviluppo di scompenso cardiaco manifesto e per la prevenzione del decesso prima della comparsa dei sintomi
- Indicazioni per l'uso del nuovo farmaco sacubitril/valsartan, il primo rappresentante della classe degli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI)
- Modifica delle indicazioni per la resincronizzazione cardiaca (CRT)
- Il concetto di un inizio precoce di una terapia appropriata contemporaneamente alle principali indagini diagnostiche per lo scompenso cardiaco acuto, che segue l'approccio 'time to therapy' già ben codificato per la sindrome coronarica acuta (ACS)
- Un nuovo algoritmo per la diagnosi combinata e il trattamento dello scompenso cardiaco acuto sulla base della presenza/assenza di congestione/ipoperfusione

SCUBRITIL/VALSARTAN IN PRIMA BATTUTA NELLO SCOMPENSO CARDIACO?

Sacubitril/valsartan, capostipite della nuova classe farmacologica denominata Arni (Angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) entra nell'armamentario terapeutico raccomandato dalle linee guida dell'ESC sulla gestione dell'insufficienza cardiaca acuta e cronica presentate al congresso romano.

Il documento raccomanda l'impiego del nuovo composto come terza scelta dopo fallimento di ACE-inibitori e antagonisti dei recettori dei mineralocorticoidi (MRA). Il posizionamento di sacubitril/valsartan in terza battuta nel work-up terapeutico dello scompenso ha sollevato qualche perplessità nella comunità cardiologica alla luce dei risultati, da molti definiti clamorosi, dello studio Paradigm-HF, trial multinazionale, randomizzato, in doppio cieco condotto su oltre 8.400 pazienti con scompenso cardiaco classe NYHA II-IV e frazione di eiezione inferiore al 40%.

Dopo molti anni di assenza di novità veramente significative nella terapia medica dello scompenso, il nuovo farmaco ha acceso gli entusiasmi degli specialisti, avendo fatto registrare nel summenzionato studio una riduzione del 20% dell'endpoint primario composito di morte per cause cardiovascolari o prima ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso, rispetto alla terapia standard rappresentata da ACE-inibitore (in questo caso enalapril) (HR 0,80 con intervallo di confidenza al 95% molto stretto, 0,73 – 0,87 e $p < 0,001$).

Ma non solo. Lo studio ha dimostrato che il beneficio clinico rappresentato graficamente dalla divergenza delle curve dei due farmaci relative all'endpoint primario inizia a manifestarsi già solo dopo due mesi di terapia.

L'analisi dei singoli outcome evidenzia ulteriori vantaggi: riduzione rispetto al comparator del 21% del rischio di prima ospedalizzazione per insufficienza cardiaca; riduzione del 20% della mortalità CV; riduzione del 16% della mortalità per tutte le cause. Insomma uno studio veramente nuovo in cardiologia ribattezzato "lo studio delle tre prime volte": per la prima volta dopo tanti anni un nuovo farmaco riduce la mortalità nello scompenso; per la prima volta una terapia ormonale sostitutiva risulta clinicamente efficace e per la prima volta un trial non aggiunge un nuovo farmaco, ma sostituisce uno vecchio, non "on top" ma "instead of".

Di fronte a questi dati, la domanda che molti si sono posti è perché non dare questo farmaco subito in prima battuta al posto degli ACE-inibitori? Una domanda talmente radicata che all'Esc, vista la città in cui si è tenuto il congresso, è stata data vita a una sfida tra "gladiatori" in cui un paladino del "sì" ha fronteggiato un difensore del "No" in un dibattito in cui ciascuno dei due "combattenti" ha portato le proprie motivazioni all'attenzione della numerosa e attenta platea.

John McMurray, Università di Glasgow, Scozia e primo autore del trial Paradigm-HF gladiatore del Sì, ha subito fatto il suo affondo: "Non c'è storia: i risultati del Paradigm-HF dimostrano che sacubitril/valsartan è migliore di enalapril nel ridurre i tassi di mortalità CV e per tutte le cause, nel ridurre le ospedalizzazioni da scompenso e da altre cause e la probabilità di deterioramento della qualità della vita dei pazienti con HFrEF. Non vorreste un trattamento migliore per i vostri pazienti, la vostra famiglia o per voi stessi? Volete davvero lasciare i vostri

pazienti in una terapia marcatamente meno efficace e aspettare per dare loro un trattamento migliore? ”.

Ma McMurray continua a menare fendenti. “Anche se questo Arni inibisce la neprilisina enzima coinvolto nel clearing della beta-amiloide cerebrale associata alla malattia di Alzheimer, non esiste evidenza sperimentale che legghi la neprilisina alla demenza”. E giù un altro colpo. “È vero, il Paradigm-HF è solo un trial – dice McMurray – ma i bassissimi valori di P riscontrati per l’endpoint primario sono equivalenti ad avere quattro o cinque trial con $P < 0,05$ e analogamente i valori di P per la mortalità CV equivalgono a due o tre trial con $p < 0,05$. Inoltre, l’Fda e l’Ema hanno approvato questo farmaco con indicazioni ampie, vale a dire scempenso sintomatico e con frazione di eiezione ridotta. Ripeto, non c’è molto da discutere – conclude il gladiatore del “pro” -. Che aggiunge, mostrando due foto, una di Hillary Clinton e l’altra di Donald Trump: “A voi la scelta: vi lascio solo immaginare chi dei due rappresenti sacubitril/valsartan”.

Lo scroscio di applausi farebbe pensare a una vittoria per Ko tecnico. Ma il difensore del no non è un gladiatore da farsi intimidire. Giuseppe Rosano, St George’s University, Londra, e co-chairman del comitato per il programma scientifico dell’ESC ha i “muscoli caldi” e para agevolmente i “colpi” di McMurray. “Dobbiamo essere cauti in questo momento e limitarci a trattare i pazienti che hanno caratteristiche simili a quelli inclusi nel trial”, afferma. “Vi ricordate dei problemi cardiovascolari di rosigitazione quando prescritto a pazienti diversi da quelli inclusi nello studio di registrazione? O di omapatrilat (inibitore di neprilisina e ACE-i) che è stato responsabile di un numero significativo di casi di angioedema grave comparsi solo dopo parecchio tempo? La cautela è d’obbligo di fronte a novità farmacologiche per quanto promettenti esse siano. Bisogna accumulare esperienza ed evidenze nelle varie tipologie di pazienti, diversi dai soggetti arruolati nel Paradigm-HF, una popolazione accuratamente selezionata in cui sono stati esclusi i pazienti a rischio di angioedema e tosse nella fase di run-in proprio per mantenere

BOX - Che cos’è e come funziona sacubitril/valsartan

Sacubitril/valsartan, in precedenza indicato con la sigla LCZ696, è una molecola chimerica composta da una parte che inibisce l’enzima neprilisina, il sacubitril, e una parte che inibisce l’angiotensina II, il valsartan.

Bisogna fare un passo indietro e ricordare che tra i grandi sistemi neurormonali che la disfunzione cardiaca evoca, l’unico che continuando una stimolazione cronica continua a dare risultati positivi cioè diuresi, calo di acqua circolante totale e vasodilatazione, è quello dei peptidi natriuretici atriali.

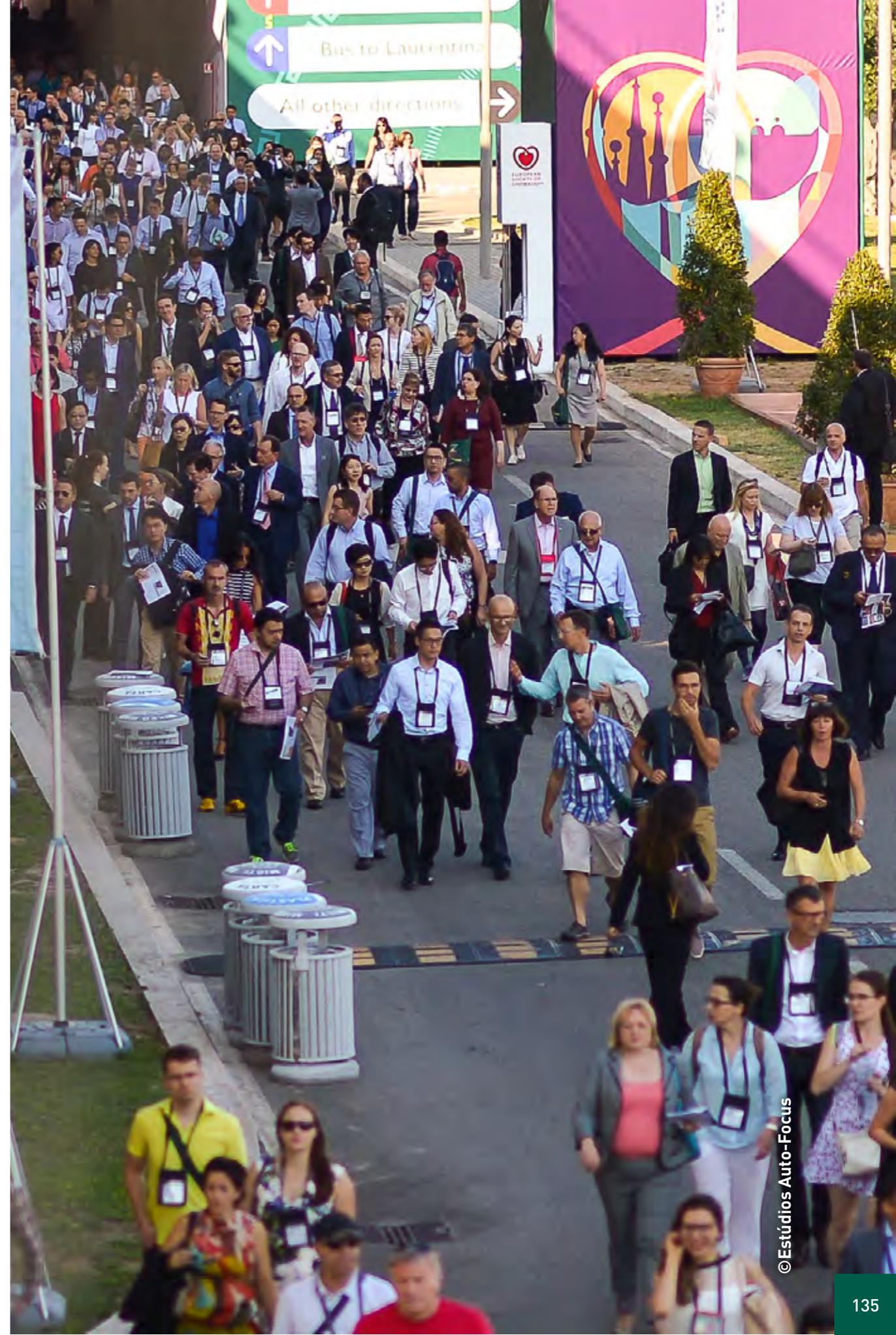
La neprilisina è fisiologicamente deputata a degradare i peptidi natriuretici atriali, ANP e BNP. Questo enzima, tuttavia,

inibisce anche la degradazione dell’endotelina e dell’angiotensina II e quindi ne aumenta i valori antagonizzando l’effetto positivo sul BNP.

LCZ696 inibisce la via degradatoria dei peptidi natriuretici e ne aumenta la concentrazione, ma contemporaneamente inibisce anche l’angiotensina II e l’endotelina in modo clinicamente utile. Si tratta di un’associazione chimerica, strutturale. Con questa innovazione si dà il “la” a una nuova classe di farmaci, indicati con l’acronimo ARNI, angiotensin receptor neprilysin inhibitor

basso la possibilità di insorgenza di angioedema”. Rosano ha l’arena in pugno. “Sono d’accordo sul fatto che la questione demenza non sia un argomento di discussione in questo momento, tuttavia non possiamo sapere cosa succederà dopo 10 o 15 anni di terapia. Dobbiamo essere cauti. E poi c’è un altro aspetto. Nel Paradigm-HF solo lo 0,7% dei pazienti era in classe funzionale NYHA IV e solo il 5,3% in classe NYHA I, il resto erano in classe II o III con frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) del 35%. Inoltre i pazienti dovevano avere livelli elevati di BNP e uso pregresso di ACE-I. Questo cosa ci dice? Che è la combinazione di uso pregresso di ACE-I, ridotta LVEF e elevati livelli di BNP a identificare i pazienti ad alto rischio nei quali i benefici di sacubitril/valsartan sono evidenti”, conclude Rosano in un’acclamazione generale.

Il “giudice” della “singolar tenzone”, Clyde Yancy, Northwestern University, Chicago, ha cercato la quadratura del cerchio. “Va ribadito più e più volte che in setting in cui abbiamo evidenze molto convincenti su diversi agenti, l’approccio migliore sia quello di seguire il contesto in cui i dati sono stati acquisiti. Se la pressione è ai limiti, se il paziente non combacia con tutti gli elementi osservati nel Paradigm-HF, bisognerebbe essere attenti a fare una scelta senza un senso di sicurezza che il paziente effettivamente possa averne dei benefici. Uscendo da questa arena – conclude Yanci – non dobbiamo dimenticarci l’importanza del blocco del sistema renina angiotensina e dell’uso dei beta-bloccanti nella terapia dello scompenso”. Per ora quindi bisogna attenersi alle raccomandazioni delle linee guida. Ma la storia, lo sappiamo, è fatta per essere cambiata.



OMEGA-3 PROMOSSI DALLE LINEE GUIDA ESC 2016 SULLO SCOMPENSO CARDIACO

L'impiego di acidi grassi polinsaturi (PUFA) della serie n-3 (noti anche come omega-3) in aggiunta alla terapia standard è in grado di ridurre il numero di ospedalizzazioni e la mortalità nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.

È quanto affermano le ultime linee guida sul management della sindrome cardiovascolare presentate a Roma in occasione del congresso annuale della Società europea di cardiologia (Esc).

Lo scompenso cardiaco resta uno dei problemi cardiocircolatori principali con cui i sistemi sanitari di tutto il mondo devono confrontarsi, considerati gli elevati tassi di ospedalizzazione e mortalità dei pazienti affetti da questa sindrome. I dati di epidemiologia e prognosi pubblicati sulle linee guida Esc 2016 lasciano spazio a ben poche interpretazioni. L'insufficienza cardiaca ha un'incidenza dell'1-2 per cento della popolazione adulta, numeriche che salgono a oltre il 10 per cento negli ultrasettantenni. Tra i soggetti di età superiore a 65 anni con dispnea visitati in un ambulatorio di cure primarie uno su sei presenta scompenso cardiaco.

Ma non solo. All'età di 55 anni un uomo ha un rischio di sviluppare insufficienza cardiaca del 33 per cento nell'arco di tempo che gli resta da vivere e una donna del 28 per cento. Secondo i più recenti dati europei (Esc-HF pilot study) a 12 mesi la mortalità generale nei pazienti con scompenso cardiaco ospedalizzati e in quelli stabili è rispettivamente del 17 per cento e del 7 per cento e la necessità di ricovero è rispettivamente del 44 per cento e del 32 per cento. Per quanto negli ultimi 30 anni i progressi nelle

terapie abbiano migliorato i dati di mortalità e ospedalizzazione, c'è ancora molto da fare e risulta fondamentale mettere in atto tutte le strategie in grado di migliorare gli outcome clinici.

La possibile utilità dei PUFA n-3 nei pazienti con scompenso cardiaco è sostenuta da un'ampia serie di evidenze a supporto degli effetti favorevoli sui processi infiammatori (tra cui attivazione endoteliale e produzione di citochine), sull'aggregazione piastrinica e su vari parametri CV, quali pressione arteriosa, frequenza cardiaca, funzione ventricolare e tono autonomo. Già i risultati dello studio GISSI-Prevenzione avevano dimostrato una riduzione della mortalità nei pazienti post-infartuati trattati con gli acidi grassi polinsaturi n-3 rispetto ai controlli, come conseguenza della ridotta morte cardiaca improvvisa associata al trattamento. In particolare, un'analisi post-hoc del GISSI-Prevenzione ha dimostrato che il trattamento giornaliero con 1 g di PUFA n-3 nei pazienti post-infartuati è in grado di ridurre la mortalità sia nei soggetti con disfunzione ventricolare sinistra [RR 0,76 (IC 95%:

0,60-0,96), $p=0,02$], sia in quelli con funzione conservata [RR 0,81 (IC 95%: 0,59-1,10), $p=0,17$], con un effetto sulla morte cardiaca improvvisa più marcato nei pazienti con frazione di eiezione ridotta [RR 0,42 (0,26- 0,67), $p=0,0003$] rispetto ai pazienti con frazione di eiezione conservata ($>50\%$) [RR 0,89 (0,41-1,69) $p=0,71$]. Questi dati rispecchiano quelli emersi dal Cardiovascular Health Study, nell'ambito del quale il consumo di pesce, principale fonte di omega-3 con la dieta, si è inversamente associato all'incidenza di scompenso cardiaco in una popolazione di circa 5000 adulti di età ≥ 65 anni seguiti per 12 anni (Mozaffarian et al., 2005).



Dott. Aldo P. Maggioni

Scompenso cardiaco e impiego degli acidi grassi Omega 3.
Novità dalle linee guida dell'ESC

GUARDA IL VIDEO

“L'effetto benefico dei PUFA n-3 nei pazienti con scompenso cardiaco è stato definitivamente confermato dai risultati di un ampio studio clinico italiano randomizzato e controllato con placebo lo studio GISSI-Hearth Failure iniziato più di una decade fa, conclusosi nel 2008 che ha dimostrato che aggiungendo gli omega 3 alle terapie normalmente utilizzate nei pazienti con scompenso cardiaco cronico è possibile ridurre la mortalità totale di circa il 10 %”, spiega **Aldo Maggioni**, direttore del centro studi dell'Associazione nazionale dei cardiologi ospedalieri (Anmco)

Il GISSI-HF è uno studio randomizzato, in doppio-cieco, controllato con placebo, condotto in 326 centri di cardiologia e in 31 centri di medicina interna in Italia.

Sono stati inclusi nello studio 6975 pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA II-IV, randomizzati al trattamento con 1 g/die di PUFA n-3 precisamente 850-882 mg di acido eicosapentaenoico (EPA) e docosaesaenoico (DHA) in rapporto 1:1,2 (n=3494) o placebo (n=3481) e seguiti per un periodo mediano di

3,9 anni. L'età media dei pazienti era di 67 anni (42% >70 anni), il 22% era di sesso femminile.

Al momento dell'inclusione nello studio, il 94% dei pazienti era in trattamento con bloccanti del sistema renina-angiotensina, il 65% con beta-bloccanti e il 39% con spironolattone.

Lo studio prevedeva due endpoint co-primari: la mortalità totale e il combinato di mortalità totale o il ricovero per cause CV. Costituivano endpoint secondari mortalità CV o il ricovero per qualsiasi causa, morte cardiaca improvvisa, ricovero per qualsiasi causa, ricovero per cause CV, ricovero per scompenso cardiaco, infarto miocardico, ictus. L'analisi dei risultati ha dimostrato l'efficacia del trattamento con omega-3.

L'endpoint co-primario si è verificato nel 57% (n=1981) dei pazienti nel gruppo PUFA n-3 e nel 59% (n=2053) dei pazienti nel gruppo placebo [RR corretto 0,92 (IC 99%: 0,849-0,999), p=0,009].

Per quanto riguarda gli endpoint secondari, la frequenza di tutti gli eventi è risultata inferiore nel braccio PUFA n-3 rispetto al braccio placebo, con l'eccezione dell'ictus. Non sono stati riscontrati effetti collaterali significativi.

Secondo Maggioni “l'unico problema ma veramente non molto rilevante in termini numerici è che gli omega 3 possono aumentare la capacità anticoagulante dei farmaci anticoagulanti”. Poiché nei pazienti con scompenso vengono spesso prescritti gli anticoagulanti a causa delle frequente co-presenza di fibrillazione atriale, è opportuno prestare attenzione al dosaggio degli anticoagulanti quando c'è un'associazione con gli omega 3. “L'unica avvertenza è questa, per il resto non si sono segnalati effetti collaterali seri di nessun genere e a fronte di questa piccola spesa in termini di effetti collaterali si è ottenuto un 10 per cento di riduzione della mortalità”, prosegue il clinico. Il meccanismo per cui si è ottenuta questa riduzione è ancora ogget-

to di discussione. “ Diciamo che non c’è un meccanismo unico – chiarisce Maggioni -. Sicuramente c’è una riduzione dei casi di ospedalizzazione per anemie maggiori e c’è una conferma in qualche modo che con questo tipo di trattamento si può avere un’influenza favorevole sui casi di morte improvvisa. Ci sono anche degli studi sia nostri come sottostudi di GISSI sia di altri gruppi che hanno dimostrato un lieve miglioramento della frazione d’iezione, per cui è possibile che questo farmaco lavori su diversi componenti e il risultato finale è, senza determinare effetti collaterali rilevanti, una riduzione piccola ma significativa della mortalità”.

Ma in quali pazienti risultano più utili gli omega-3? “Non c’è un’indicazione specifica per gruppi particolari di pazienti”, afferma il cardiologo. L’analisi per sottogruppi del GISSI-HF ha, infatti, mostrato che la direzione dell’effetto è più o meno uguale in tutti le sottopopolazioni considerate. “Direi che in questo caso non c’è la necessità di selezionare i pazienti specificamente, non ci sono indicazioni specifiche e neanche controindicazioni specifiche. Il trattamento deve essere dato in pazienti con scompenso cardiaco cronico”, chiarisce Maggioni. Giova ricordare che il trial GISSI-HF rappresenta lo studio di riferimento su cui si basano le raccomandazioni citate nelle linee guida Esc 2016.

“La raccomandazione delle linee guida è di tipo 2BB: il farmaco, cioè, andrebbe considerato tutte le volte che un paziente è sintomatico ed è già trattato con gli altri trattamenti raccomandati e la raccomandazione B come livello di evidenza è legata al fatto che c’è uno studio solo che ha dimostrato questo vale a dire lo studio GISSI – Hearth Failure”. È da sottolineare come la raccomandazione del documento europeo riguardi solo i composti contenenti EPA e DHA a una concentrazione non inferiore all’85 per cento, gli unici ad avere dimostrato un vantaggio nello scompenso cardiaco di varia origine. “Il messaggio secondo me è molto chiaro”, conclude Maggioni. “Per indicazioni cliniche vere e proprie, cioè nell’immediato post-infarto o nello scompenso o per il trattamento dell’ipertrigliceridemia, bisogna utilizzare quelle molecole considerate farmaci che subiscono un controllo di qualità e una produzione in grado di garantire purificazione e dosaggio adeguato per ottenere gli effetti dimostrati utili. Il minimo che si deve utilizzare è il classico grammo al giorno contenuto nei farmaci approvati per questa indicazione”.

TERAPIA CELLULARE CARDIPOIETICA, BENEFICI SOLO PER ALCUNI SOGGETTI CON INSUFFICIENZA CARDIACA ISCHEMICA

Una terapia che utilizza le cellule staminali del midollo osseo per promuovere la riparazione del cuore non ha migliorato in modo significativo l'outcome primario su una procedura simulata tra i pazienti con insufficienza cardiaca congestizia. Questo è quanto emerge dai risultati dello studio CHART-1 presentati nei giorni scorsi a Roma durante il congresso ESC 2016. Dallo studio però emerge che per un gruppo di pazienti che potremmo definire più gravi questa terapia potrebbe funzionare e, secondo il dr. Jozef Bartunek, della OLV Hospital Aalst in Belgio che ha presentato lo studio, tale trattamento in questi casi va valutata accuratamente.

L'insufficienza cardiaca consiste nell'incapacità del cuore di fornire una quantità adeguata di sangue rispetto alle normali esigenze dell'organismo. Può dipendere da varie cause tra cui l'ischemia. Come risultato si ottiene un allargamento del cuore che non è ancora ben gestito dagli specialisti.

La terapia cellulare cardiopoietica comporta l'isolamento di cellule staminali mesenchimali dal midollo osseo del paziente. Queste cellule esposte ad un "cocktail cardiogeno" vengono trasformate in cellule cardiopoietiche che vengono poi iniettate nel tessuto cardiaco danneggiato.

L'obiettivo dello studio CHART-1, il più grande studio sulla insufficienza cardiaca ischemica, è stato quello di convalidare l'efficacia e la sicurezza delle cellule cardiopoietiche rilasciate nell'endocardio attraverso un catetere in soggetti con patologia avanzata.

Lo studio ha considerato pazienti con insufficienza cardiaca ischemica sintomatica da 39 centri ospedalieri in Europa e in Israele che erano in trattamento con la terapia standard. I soggetti sono stati divisi in due gruppi: un gruppo di controllo ha ricevuto una finta procedura (n=151) mentre il secondo gruppo ha ricevuto le cellule cardiopoietiche (n=120).

I risultati hanno mostrato che a 39 settimane non vi era alcuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto concerne l'endpoint primario di efficacia (Mann-Whitney estimator $g=0.54$, 95% CI 0.47-0.61, $p=0.27$). Tale endpoint consisteva in un composito formato da: mortalità per qualsiasi causa, peggioramento degli eventi legati all'insufficienza cardiaca, punteggio totale del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire, percorrere 6 minuti di distanza a piedi, volume ventricolare sinistro e sistolico e frazione d'eiezione.

La procedura si è mostrata sicura ed è stata accompagnata da una minore incidenza di morte improvvisa e nel gruppo attivo (HR 0,16, 95% CI 0,02-1,23, $p=0,04$).

Per alcuni pazienti ci sono stati anche risultati positivi in termini di efficacia.

Un'analisi di sottogruppo, riguardante i pazienti con grave allargamento del cuore al basale (volumi telediastolico ventricolare sinistro tra i 200 e i 370 ml, 60% dei pazienti), ha infatti suggerito un effetto positivo del trattamento con le cellule rispetto al

CHART-1

Exploratory analysis by markers of baseline HF severity:

- In patients with baseline LV end-diastolic volume (EDV) 200-370 mL (60% of patients), **probability of a better outcome**, Mann-Whitney favored the cardiopoietic cell therapy ($g=0.61$, 95% CI 0.52-0.70, $p=0.015$)

• Benefit related to consistent trends:

- **Mortality** (4.5 vs 6.2%) **and worsening heart failure events** (12.2% vs 17.7%) in active vs control group
- **Quality of life:** significant improvement for 68% active vs 49% control group
- **6 Min walk distance:** improvement for 43% active vs 25% control group
- In parallel, higher degree of **LV ESV improvement or stabilization** in active

Exploratory analysis by treatment intensity:

- In patients with ≤ 19 injections, **probability of a better outcome**, Mann-Whitney favored the cardiopoietic cell therapy ($g=0.59$, 95% CI 0.51-0.67, $p=0.034$)
- In patients with LVEDV 200-370 mL and ≤ 19 injections, Mann-Whitney corroborated favorable treatment effect therapy ($g=0.70$, 95% CI 0.59-0.81, $p<0.001$)

gruppo controllo. In questo caso il punteggio Mann-Whitney è a favore della terapia cellulare cardiopoietica ($g=0.61$, 95% CI 0.52-0.70, $p=0.015$).

Quindi, se in generale i risultati del CHART-1 (Congestive Heart Failure Cardiopoietic Regenerative Therapy) sono stati neutrali nella popolazione di pazienti, quest'ulteriore analisi ha identificato un sottogruppo di pazienti che possono beneficiare di tale terapia.

Il prof Bartunek ha evidenziato che: "avendo trovato dei dati positivi su una determinata popolazione di pazienti, le lezioni apprese da CHART-1 potranno fornire le basi per la progettazione del conseguente studio CHART-2 che avrà come target questi pazienti".

C'è stato comunque un miglioramento clinico, anche se non significativo nei pazienti trattati con le cellule cardiopoietiche rispetto ai controlli in termini di qualità della vita, di distanza percorsa in 6 minuti e di riduzione del volume ventricolare sinistro e sistolico.

In particolare, sono stati osservati i seguenti benefici: mortalità (4,5 vs 6,2%) e peggioramento degli eventi legati all'insufficienza cardiaca (12,2% vs 17,7%) nel gruppo attivo rispetto al controllo; miglioramento significativo della qualità della vita per il 68% nel gruppo attivo rispetto al 49% dei controlli; miglioramento nel percorrere 6 min di distanza a piedi (43% gruppo attivo rispetto a 25% del gruppo di controllo); in parallelo, c'è stato un maggiore miglioramento dei volumi (LV e ESV) nel gruppo attivo.

Il dr. Bartunek ha anche sottolineato che: "abbiamo osservato un effetto di modifica dell'intensità del trattamento con un maggiore beneficio dopo un minor numero di iniezioni. La sicurezza globale è stata dimostrata attraverso lo studio di coorte, con nessuna differenza in esiti clinici avversi osservati tra i gruppi." Nei pazienti con un numero di iniezioni pari o inferiore a 19 è stata più alta la probabilità di un risultato migliore; il punteggio Mann-Whitney ha favorito la terapia cellulare cardiopoietica ($g=0,59$, 95% CI 0,51-0,67, $p=0,034$).

Quindi, nei soggetti con volumi telediastolico ventricolare sinistro tra i 200 e i 370 ml e un numero di iniezioni pari o inferiore a 19, il punteggio Mann-Whitney avvalorava questa terapia. Adesso, si aspettano delle analisi in corso che valuteranno i risultati clinici a 12 mesi.

In conclusione, dallo studio CHART-1 emerge che solo alcuni pazienti, cioè quelli con grave allargamento del cuore, potrebbero trovare beneficio dalla terapia a base di cellule cardiopoietiche. Sicuramente questo risultato è importante per studi futuri o per considerazioni cliniche più ampie.

Emilia Vaccaro

Bibliografia

Bartunek J. Congestive heart failure cardiopoietic regenerative therapy (CHART 1): Clinical trial primary outcomes. ESC 2016. 28 Agosto, 2016. Roma.

IPERPOTASSIEMIA

- ➔ Sfide e possibili soluzioni nella gestione dell'iperKalemia nei pazienti scompensati e ipertesi trattati con RAASi

142



SFIDE E POSSIBILI SOLUZIONI NELLA GESTIONE DELL'IPERKALEMIA NEI PAZIENTI SCOMPENSATI E IPERTESI TRATTATI CON RAASI

Gli inibitori del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAASi) sono farmaci fondamentali nella terapia dello Scompenso Cardiaco cronico (HF) e nell'Ipertensione arteriosa, secondo i dati provenienti da grandi trials. (1-4)

Questa classe di farmaci migliora la funzione cardiaca e riduce la mortalità nei pazienti affetti da scompenso cardiaco a ridotta frazione d'eiezione (HFrEF)

Purtroppo, la terapia con RAASi è frequentemente interrotta, sottodosata o semplicemente non somministrata, nei pazienti che maggiormente ne beneficerebbero, a causa dell'insorgenza di iperKalemia dovuta alla ridotta eliminazione renale di K⁺. (5)

Scopi del simposio educativo svoltosi il 30 agosto a Roma durante il Congresso Europeo di Cardiologia (ESC) 2016, organizzato dal Dr. Faiez Zannad (Ospedale Universitario di Nancy, Francia) sono stati quelli di aiutare il cardiologo clinico a:

- capire la necessità di ottimizzare e mantenere la terapia con RAASi nei pazienti affetti da HFrEF ed ipertensione arteriosa resistente
- indagare i motivi alla base del mancato raggiungimento di dosi target degli RAASi
- delineare il profilo di nuove opzioni terapeutiche per il management dell'iperKalemia in tale subgroups di pazienti trattati con RAASi.

Il Prof F.Zannad ha aperto il programma sottolineando come 3 dei 4 farmaci "salva-vita" secondo le nuove linee guida ESC 2016 dello HF abbiano proprietà inibitorie del RAAS e siano in Classe I per i pazienti **HFrEF** sintomatici (Classe NYHA II-IV):

- **ACE-inibitori** in aggiunta a β -bloccanti (Classe I A)
- **β -bloccanti** in aggiunta agli ACE-I nei pazienti clinicamente stabili ma ancora sintomatici (Classe I A)
- antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi (**MRA**) nei pazienti con HFrEF sintomatici nonostante il trattamento con ACEi e β -bloccanti (Classe I A)
- la new entry delle LG HF 2016, **Sacubitril/valsartan (ARNI**, inibitore del recettore per l'angiotensina/neprilisina) nei pazienti ambulatoriali sintomatici nonostante la triplice terapia (ACEi+ β bloccanti+MRA), in sostituzione degli ACEi (Classe I B).

Qual è la causa del *gap* tra le indicazioni delle attuali linee guida HF e la terapia con RAASi?

Nel 24% dei casi di iperKalemia lieve (valori di K compresi tra 5.1-5.4 mEq/L) e nel 27% di iperKalemia moderata-severa (valori di K \geq 5.5 mEq/L), la terapia con RAASi è interrotta, mentre è *down-titrated* nel 16-21% dei casi post-riscontro di iperKalemia. Relativamente pochi pazienti raggiungono e mantengono dosi *target* di RAASi dopo l'evidenza di iperKalemia. L'outcome dei pazienti a cui è sospesa o ridotta la terapia con RAASi è peggiore rispetto ai pazienti in terapia massimale. Infatti, l'incidenza di eventi avversi cardiorenali e di mortalità è stata osservata, rispettivamente nel 34.3% e nel 11.0% dei pazienti che sospendevano la terapia con RAASi, nel 24.9% ed 8.2% dei pazienti a dosaggio submassimale e nel 24.9% e 4.1% dei pazienti a dosaggio massimale.(6)



I dati dell'**ENPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)** hanno evidenziato che nei pazienti HFrEF in terapia ottimale, il peggioramento della funzionalità renale e l'iperKalemia sono risultati strettamente connessi e più frequenti nei pazienti in terapia con Eplerenone (MRA). Nonostante tale evidenza, il beneficio in termini di sopravvivenza derivante dalla terapia con eplerenone non veniva "intaccato".(4)

Quali sono i rischi associati all'iperKalemia nello HF?

Il Prof. S D Anker (Gottigen, Germania) ha affermato, durante il suo intervento nel Simposio, che l'incidenza di iperKalemia nei pazienti affetti da HFrEF trattati con terapia farmacologica ottimale (OMT) varia ampiamente in base alla popolazione dello studio dal 4 all'8% ed è comunque sottostimata rispetto a quella osservata nella pratica clinica.(7) Il rischio di sviluppare aritmie minacciose e di ipertensione arteriosa resistente aumenta proporzionalmente ai valori sierici di K⁺.

"L'iperpotassemia - D Anker ha aggiunto- causa un aumento della mortalità anche se questa è comunque significativamente ridotta nei pazienti in terapia con spironolattone rispetto a quelli non in terapia con MRA."(8)

Pertanto, nei pazienti affetti da HFrEF, l'uso di MRA è consigliato con attenta valutazione della funzionalità renale e dei valori di potassemia.

Il ruolo dei RAASi e del K⁺ nel management dell'ipertensione arteriosa resistente

Dr.Luis M.Ruilope (Ospedale 12 Ottobre, Madrid, Spagna) ha descritto nel suo intervento il ruolo dei RAASi nell'ipertensione arteriosa resistente (IAR).

Lo spironolattone è altamente efficace in aggiunta alla terapia standard nei pazienti affetti da IAR risultando superiore alla doxazosina (alfa-litico) ed al bisoprololo (β -bloccante, β 1-selettivo) secondo il trial **PATHWAY-2**.(9) Tale superiorità se da un lato

conferma il ruolo principale della ritenzione di sodio nell'IAR, d'altro è associata ad un maggiore riscontro di iperKalemia secondo una metanalisi di oltre 500 pazienti in triplice terapia.(10) Anche altri farmaci antipertensivanti che agiscono a vari livelli del RAAS determinano iperKalemia con meccanismi diversi:

- gli ACEinibitori, inibendo la sintesi di angiotensina II, riducendo la secrezione di aldosterone ed il rilascio di sodio dal nefrone distale (11);
- i β -bloccanti, riducendo il rilascio di renina;
- gli antagonisti recettoriali dell'angiotensina II(ARB) riducendo la sintesi di aldosterone.

Il rischio di mortalità, stroke, coronaropatia e HF nei pazienti ipertesi è significativamente ridotto se trattati con RAASi.(12)



Perché trattare l'iperKalemia?

Questo simposio ha puntato i riflettori sulla necessità di un adeguato management dell'iperkalemia per permettere l'ottimizzazione ed evitare la sospensione degli RAASi migliorando l'outcome dei pazienti con HF. Inoltre, è emerso che l'iperKalemia va gestita con attenzione anche nei pazienti ipertesi perché aumenta il rischio di mortalità intraospedaliera e di ospedalizzazione.

Inoltre, altri farmaci diversi dai RAASi, prescritti regolarmente, quali i β -bloccanti e gli antinfiammatori non steroidei (NSAIDs), possono determinare iperKalemia, sottolineando la necessità di agenti alternativi per ridurre i valori plasmatici di K^+ .

IperKalemia: attuali strategie di trattamento ed i loro limiti

Il Prof M.Kosiborod (Kansas City, USA) ha effettuato un'overview degli attuali trattamenti temporanei nei casi di iperKalemia, descrivendone vantaggi e limiti:

- **L'infusione di calcio:** da usarsi in caso di anomalie dell'ECG, riscontro di aritmie. Ha il vantaggio di essere rapidamente attivo (<5minuti) e pertanto, può essere un farmaco salva-vita, ma ha il limite di una durata d'azione breve (<30 minuti).
- **L'alcalinizzazione con infusione di bicarbonato di sodio** aumentando i valori urinari e plasmatici di ph, causa uno shift temporaneo di K^+ dallo spazio extracellulare a quello intracellulare nel giro di pochi minuti, ma la sua durata d'azione è di circa 15 minuti. Tra i limiti dell'alcalinizzazione c'è la necessità di una condizione di acidosi per esser effettuata e la durata d'azione non >30minuti.
- **L'infusione di glucosio+insulina:** l'insulina agisce sul trasporto intracellulare di glucosio che "porta con sé" il K^+ , è efficace entro 30 minuti, ha il limite di causare ipoglicemia e di non superare le 2 ore d'azione.
- **I diuretici dell'ansa:** causano un'aumentata eliminazione renale del K^+ , ma agiscono entro 20-60 minuti, riducono solo lie-



vemente la potassemia e non sono efficaci in caso di insufficienza renale cronica.

Sicuramente, tra le milestone del trattamento dell'iperKalemia c'è la somministrazione orale di **sodio polistirene solfonato (SPS; Kayexalate)**.

Dal punto di vista chimico, è una resina a scambio ionico, pertanto è un polimero non solubile al quale si attaccano gruppi reattivi carbossilici o solfonici. Quando la resina è posta in una soluzione salina i cationi a loro legati si scambiano con cationi liberi presenti nella soluzione. Ad esempio, durante il passaggio del sodio polistirene solfonato attraverso l'intestino (somministrazione orale) oppure durante la ritenzione del farmaco a livello del colon (somministrazione tramite clistere) gli ioni sodio vengono parzialmente rilasciati e sostituiti da ioni potassio. In gran parte questo meccanismo si svolge a livello del grosso intestino dove le concentrazioni di K^+ sono maggiori rispetto all'intestino tenue dove, a causa della diluizione, risultano inferiori. Già poco dopo l'introduzione in commercio dell'SPS, avvenuta nel 1953, venne però riscontrata la capacità di determinare grave stipsi.

Per tale motivo nel 1961 Flinn descrisse l'utilizzo del Kayexalate associato al sorbitolo, lassativo di tipo osmotico. Questa associazione era in grado di prevenire la costipazione e la prolungata ritenzione della resina. Da allora si è assistito ad un frequente utilizzo della resina associata al sorbitolo, anche in formulazioni precostituite. Nonostante questo, non sono presenti evidenze scientifiche che dimostrino una maggiore efficacia della resina grazie all'aggiunta del sorbitolo ma, al contrario, sono comparse evidenze sulla pericolosità di questa associazione. Nel Settembre 2009 quindi la FDA ha emesso una nota relativa all'SPS nel quale vengono ricordati i fattori di rischio per lo sviluppo di lesioni intestinali e dove viene sconsigliato l'utilizzo del Kayexalate® in associazione al sorbitolo, proprio a causa dei gravi effetti avversi gastrointestinali (necrosi intestinale). Inoltre, si deve ricordare che l'SPS è più selettivo per altri ioni quali il Ca^{2+} ed il Mg^{2+} rispetto a quelli K^+ . Sulla scorta di tali evidenze, è cresciuta l'esigenza di sviluppare terapie alternative per il management dell'iperKalemia più efficaci e *safety*.



Nuove strategie di trattamento dell'iperkalemia: meccanismi d'azione e limiti

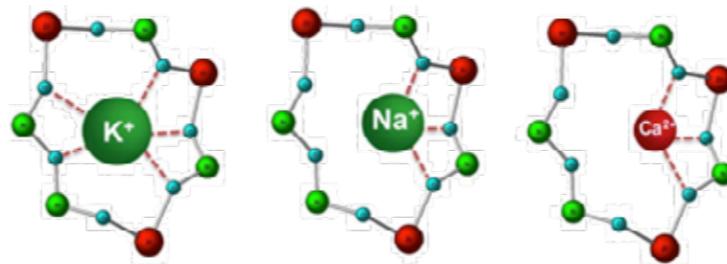
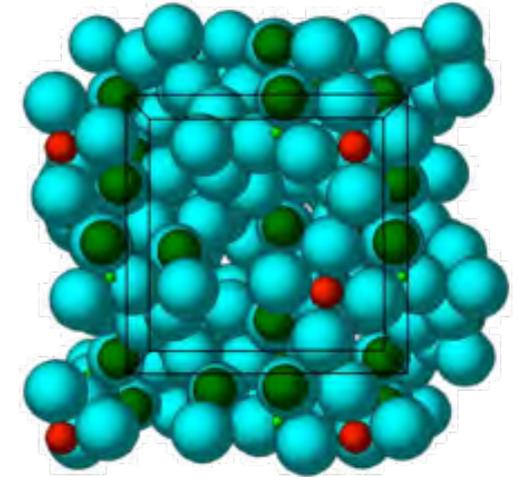
La statunitense Food and Drug Administration (FDA) ha approvato nell'ottobre 2015 patiromer per sospensione orale per il trattamento dell'iperkaliemia. Patiromer è un farmaco in polvere che, mescolato con acqua, va assunto per bocca e agisce legando il potassio nel tratto gastrointestinale, diminuendone l'assorbimento. Negli studi clinici, **OPAL-HK** (13) ed **AMETHYST-DN** (14), il farmaco si è dimostrato efficace nel ridurre i livelli di potassio nei pazienti iperkaliemici con malattie renali croniche in trattamento con almeno un farmaco RAASi. Le reazioni avverse più comuni a patiromer riportate dai partecipanti agli studi sono state costipazione, ipomagnesemia, diarrea, nausea, dolori addominali e flatulenza. L'uso di patiromer per sospensione orale non è appropriato per la correzione rapida dell'iperkaliemia, poiché l'abbassamento del potassio sierico potrebbe richiedere ore o giorni. Il farmaco è accompagnato da un *boxed warning* perché può avere interazioni con molti altri farmaci somministrati per via orale, con la conseguente diminuzione del loro assorbimento e la riduzione dei loro effetti; è raccomandata l'assunzione di qualsiasi altro farmaco somministrato per via orale ad almeno sei ore di distanza.

Box – Come funziona il farmaco ZS-9

ZS-9 è una resina a scambio ionico che si somministra per via orale e che è in grado di intrappolare gli ioni potassio presenti in tutto il tratto gastrointestinale. Il composto è stato sviluppato per il trattamento dell'iperpotassiemia.

ZS-9 cattura selettivamente gli ioni potassio imitando l'azione dei canali del potassio fisiologici. In pratica, si tratta di uno scambiatore inorganico cristallino cationico, con una elevata capacità di intrappolare cationi monovalenti nel tratto gastrointestinale, in particolare gli ioni potassio.

ZS-9 non viene assorbito e di conseguenza il rischio di tossicità sistemica è minimo.



Più precisamente, ZS-9 è un silicato di zirconio. È costituito da atomi di ossigeno (in azzurro), atomi di zirconio (in rosso) e atomi di silicio (in verde).

La figura qui sopra evidenzia una sezione trasversale dei pori di ZS-9 con tre differenti ioni (K^+ = potassio, Na^+ = sodio, Ca^{2+} = calcio).

La specificità per il potassio è dovuta al diametro e alla composizione dei pori che imitano i canali del potassio fisiologici.

I canali ionici fisiologici mediano i processi biologici attraverso il mantenimento di un gradiente elettrolitico attraverso la membrana cellulare. I canali ionici sono caratterizzati da un'elevata specificità dovuta alla presenza di un filtro selettivo per i diversi ioni. In base all'ampiezza e alla composizione del filtro solo specifici ioni possono passare attraverso il canale.

La tecnologia di ZS Pharma, società britannica acquisita da AstraZeneca nel 2015, utilizza questo principio per sviluppare composti in grado di catturare specifici ioni, come gli ioni potassio per il trattamento dell'iperpotassiemia.

ZS-9, sodio zirconio cyclosilicate, è un cristallo inorganico, non un polimero, scambiatore cationico altamente selettivo per sequestrare il potassio a livello intestinale, insolubile, altamente stabile, non espandibile in acqua, non assorbito per via sistemica. È stato studiato su oltre 1.500 pazienti in trial conclusi ed ongoing. Il trial **HARMONIZE**, ha dimostrato che nei pazienti ambulatoriali con iperKalemia, ZS-9 è in grado di normalizzare i valori di K⁺ entro 48 ore mantenendo l'efficacia e la safety fino a 4 settimane in tutte e 3 le diverse posologie di somministrazione (5, 10 o 15 gr).^[15] Inoltre, ZS-9 si è dimostrato efficace e rapido nel riportare e mantenere alla normokaliemia pazienti diabetici con insufficienza renale grave e iperkaliemici. Il dato arriva da un'analisi sui sottogruppi di uno studio multicentrico di fase III randomizzato e controllato con placebo, presentata nel 2014 alla Kidney Week di Philadelphia e pubblicata successivamente sul *New England Journal of Medicine*.^[16]

Nuove strategie di trattamento dell'iperKalemia: efficacia e safety

Attualmente mancano studi *head-to-head* tra ZS-9 e patiromer, anche se il primo è efficace già entro un'ora mentre il secondo necessita almeno di 7 ore per evidenziare una riduzione lieve dei valori di potassemia. Entrambi i nuovi farmaci, sembrano essere comunque ben tollerati e senza gravi effetti collaterali (13,15). Il patiromer può causare ipomagnesemia ed effetti collaterali gastrointestinali quali stipsi lieve-moderata. ZS-9, invece sembra meglio tollerato, ma può causare edema e raramente effetti collaterali gastroenterici (diarrea).^[16]

Possibile impatto clinico dei nuovi agenti nella terapia dell'iperKalemia

L'iperKalemia è un problema crescente e collegato principalmente all'uso di RAASi, limitandone l'impiego anche nei *subgroups* di pazienti che maggiormente ne beneficerebbero. Gli attuali trattamenti "temporanei" dell'iperKalemia hanno breve

durata d'azione e non sono praticabili in pazienti ambulatoriali. I diuretici dell'ansa hanno efficacia limitata nei pazienti con insufficienza renale cronica. L'SPS ha un'efficacia discutibile ed è potenzialmente nocivo, quindi richiede un'elevata attenzione durante la somministrazione. I nuovi farmaci, quali ZS-9 e patiromer, sono in grado di raggiungere e mantenere i valori di normokalemia fino ad un anno indipendentemente dalla terapia di background ed hanno un discreto profilo di *safety*.

I nuovi agenti nella terapia dell'iperKalemia possono permettere l'ottimizzazione dell'uso dei RAASi o evitarne la sospensione. Il loro potenziale ruolo clinico nei pazienti affetti da HF ed ipertensione arteriosa resistente è sempre più oggetto di studio e, nonostante i dati attuali promettenti, sono attesi ulteriori evidenze scientifiche in setting di pazienti acuti e cronici.

Dr.ssa Gemma Salerno

U.O.C di Cardiologia

Seconda Università degli studi di Napoli

Ospedale Monaldi-Napoli

Bibliografia:

1. *N Engl J Med* 1991;325:293-302
2. Sutton MG, et al. *Circulation* 2000;101:2981-2988
3. Pitt B, et al. *N Engl J Med* 1999;341:709-717
4. Rossignol P. *Circ Heart Fail.* 2014 Jan;7(1):51-8.
5. Komajda M. *Eur Heart J.* 2016 Jan 7;37(2):152-60.
6. Epstein M. *Am J Manag Care.* 2015 Sep;21(11 Suppl):S212-20.
7. Desai AS. *Curr Heart Fail Rep.* 2009 Dec;6(4):272-80.
8. Vardeny O. *Circ Heart Fail.* 2014 Jul;7(4):573-9.
9. Williams B, et al. *Lancet* 2015;386:2059-2068
10. Wang C, et al. *Heart Lung Circ* 2016 [Epub ahead of print]
11. Fogari R, et al. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:471-476
12. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. *J Hypertens* 2007;25:951-958
13. Weir MR, et al. *N Engl J Med* 2015;372(3):211-221;
14. Bakris GL, et al. *JAMA* 2015;314(2):151-161
15. Kosiborod M, et al. *JAMA* 2014;312:2223-2233
16. Packham DK, et al. *N Engl J Med* 2015;372(3):222-

CARDIOLOGIA E DIABETE

- ➔ L'effetto cardiovascolare dei farmaci antidiabetici. Focus sugli inibitori della DPP-4 149
- ➔ Sottoanalisi del trial TECOS.
Con sitagliptin nessun impatto sui ricoveri per scompenso cardiaco 153
- ➔ Benefici cardiovascolari di empagliflozin non inficiati in presenza di scompenso 157



L'EFFETTO CARDIOVASCOLARE DEI FARMACI ANTIDIABETICI. FOCUS SUGLI INIBITORI DELLA DPP-4

Le comorbidità sono frequenti nel paziente con diabete mellito di tipo 2 (DMT2) e, in particolare le malattie cardiovascolari (CVD) influiscono sulla scelta del trattamento più appropriato nel singolo paziente, come specificato nelle linee guida ESC/EASD 2013 con una raccomandazione di classe I livello C. Da questa premessa, fatta da **Nikolaus Marx**, cardiologo dell'Università di Ulm (Germania), prende le mosse all'ESC 2016 di Roma un simposio interamente dedicato alla correlazione tra farmaci antidiabetici e il loro effetto cardiovascolare (CV). «Il diabete» riprende Marx «è associato a varie comorbidità, come nefropatia, neuropatia, ipoglicemia, scompenso cardiaco, ma va sottolineato che la prevalenza e la coprevalenza delle CVD nel DTM2 sono quelle più rilevanti e che aumentano con l'età: se nella popolazione generale il valore si attesta al 21,6%, nel sottogruppo di pazienti di età >75 anni la cifra sale a 34,7%». (1) L'esperto soprattutto sottolinea come, nel pur articolato algoritmo di intensificazione della terapia previsto dalle linee guida EASD/ADA 2015, non siano raccomandati specifici farmaci a seconda delle comorbidità presenti.

Aspetti di fisiopatologia e farmacologia clinica

Sotto il profilo endocrinologico - ricorda **Lawrence Leiter**, della Divisione di Endocrinologia e Metabolismo del St. Michael's Hospital dell'Università di Toronto (Canada) - le principali alterazioni che nell'organismo umano possono causare iperglicemia sono identificabili in otto disfunzioni: una ridotta secrezione insulinica, un diminuito effetto delle incretine, un aumento della

lipolisi, un maggiore riassorbimento di glucosio a livello renale, un minore uptake di glucosio a livello del muscolo, una disfunzione neurotrasmettitoriale, un'incrementata produzione epatica di glucosio, una superiore secrezione di glucagone. «Noi ora disponiamo di un numero sempre maggiore di farmaci che agiscono esattamente su queste vie metaboliche patologiche. Pertanto» sottolinea Leiter «non è sorprendente che i nostri pazienti assumano spesso due, tre o più agenti antidiabetici per tenere sotto controllo i livelli di iperglicemia» (**Figura 1**).

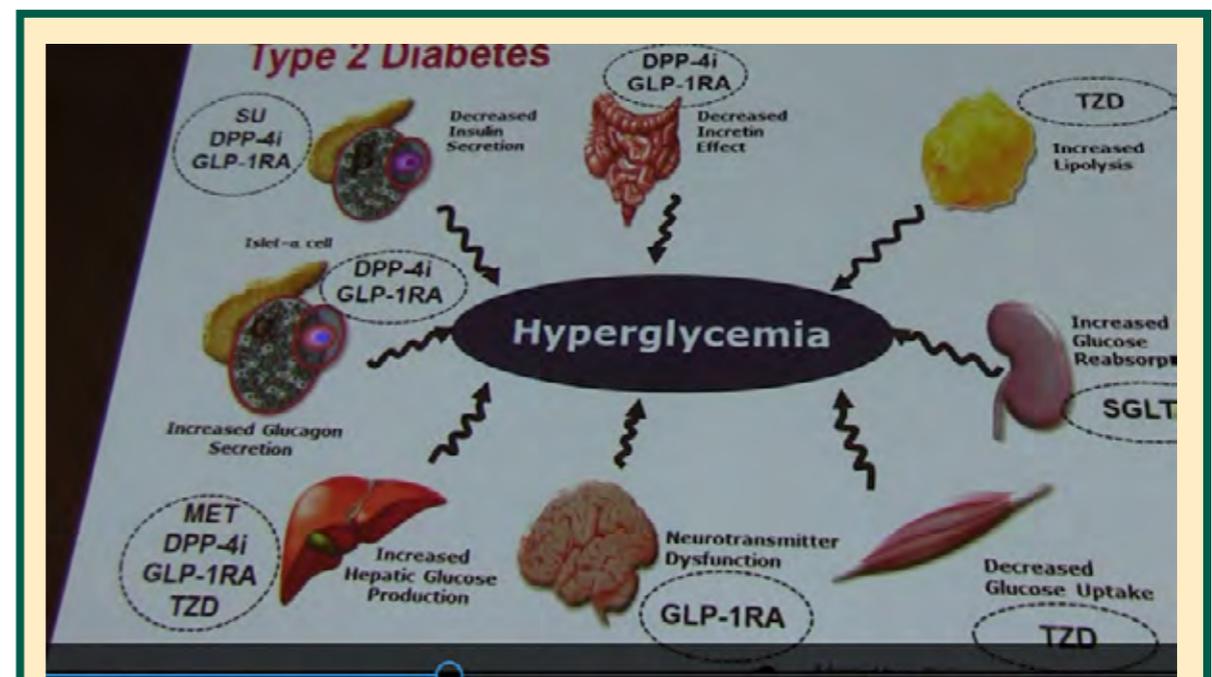


Figura 1 – Rappresentazione grafica delle otto caratteristiche disfunzioni metaboliche che concorrono a determinare una condizione di iperglicemia e, accanto a ognuna di esse, il farmaco o i farmaci antidiabetici che specificamente agiscono su quella determinata via alterata per ripristinare il controllo glicemico.

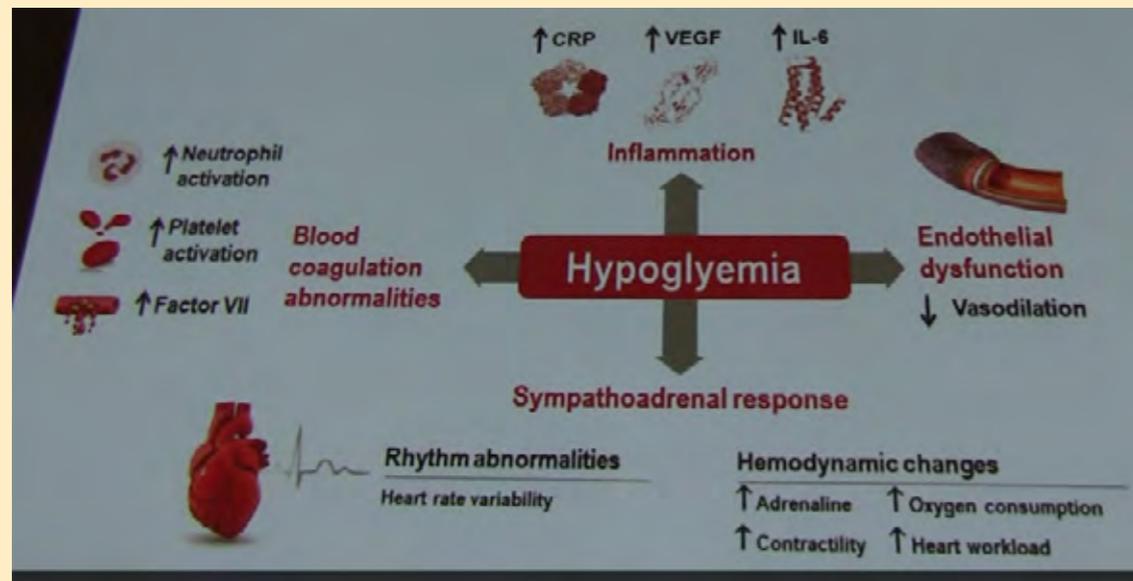


Figura 2 – Rappresentazione schematica dei possibili eventi avversi cardiovascolari determinati da un episodio ipoglicemico. Dopo l'introduzione fisiopatologica sulle correlazioni tra diabete, farmaci anti-diabetici e cuore, i relatori del simposio si soffermano sulle caratteristiche delle varie molecole in termini soprattutto di beneficio ipoglicemizzante e sicurezza CV per poi focalizzarsi su una specifica classe di farmaci, gli inibitori della dipeptidilpeptidasi-4 (DPP-4i).

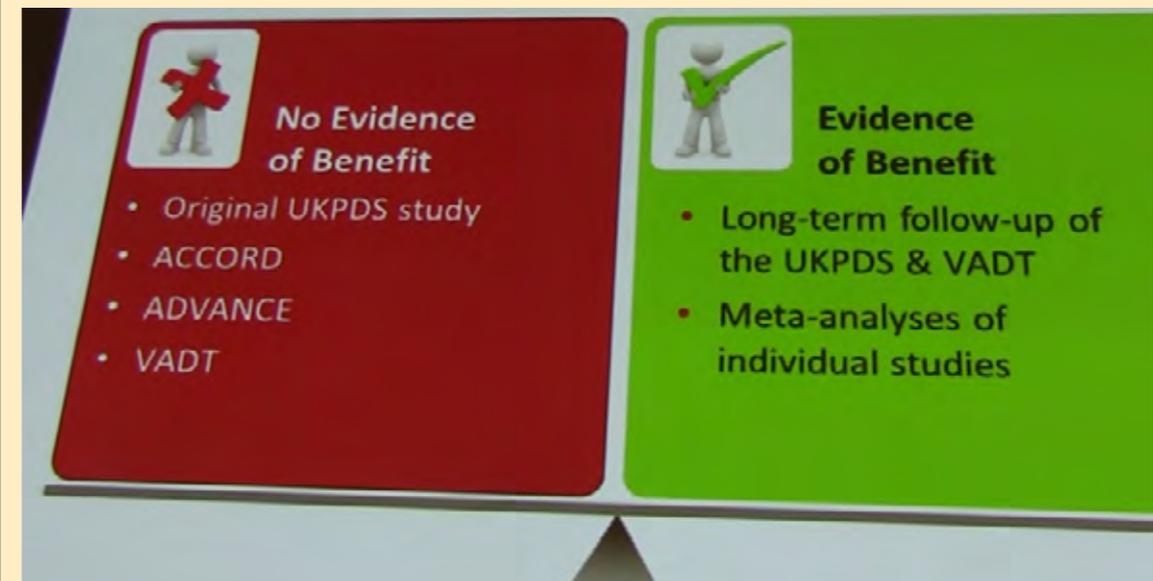


Figura 3 – A sinistra elenco dei trial che non hanno dimostrato evidenze di un beneficio sulle CVD derivanti da un buon controllo glicemico. A destra i follow-up a lungo termine e le metanalisi di trial che hanno portato invece a risultati che vanno nella direzione opposta.

«Del resto» aggiunge Leister «anche l'ipoglicemia può influire sugli eventi CV attraverso anomalie della coagulazione del sangue, lo stimolo dell'infiammazione, una disfunzione endoteliale e modificazioni della risposta simpatico-adrenergica, possibile causa di possibili aritmie e modificazioni emodinamiche» (**Figura 2**).

Le evidenze relative ai benefici cardiovascolari

«Occorre subito dire che esistono evidenze conflittuali riguardo i benefici di un controllo glicemico intensivo sulla riduzione del rischio delle CVD. Non hanno dimostrato benefici in tal senso gli studi UKPDS (2), ACCORD (3), ADVANCE (4) e VADT (5), mentre risultati positivi sono stati evidenziati nei follow-up a lungo termine sia dell'UKPDS sia del VADT oltre che in metanalisi di studi specifici» (**Figura 3**).

«Peraltro» aggiunge «gli stessi trial sopracitati hanno dimostra-

to benefici modesti ma significativi in termini di riduzione del rischio di infarto del miocardio. Inoltre i follow-up estesi dopo una mediana di 8,5 anni dell'UKPDS e del VADT (entrambi basati sul confronto di una terapia intensiva rispetto a una terapia tradizionale) hanno rivelato benefici CV aggiuntivi, sotto il profilo della malattia microvascolare (dal 25% al 24%), dell'infarto del miocardio (dal 16% al 15%) e di qualsiasi endpoint correlato al diabete (dal 12% al 9%).

Il profilo di efficacia e sicurezza dei DPP4-i

«Analizzando i risultati dei trial condotti con i vari inibitori della dipeptidilpeptidasi 4 (DPP-4i) sappiamo che si tratta di una classe di farmaci efficaci nella riduzione dell'emoglobina glicata (HbA1c) (**Figura 2**), sicura e ben tollerata (8)» continua Leister (**Figura 4**). «In particolare è noto che sono agenti generalmente simili al placebo in termini di incidenza di eventi avversi (AEs), compresa l'ipoglicemia, e che non determinano un aumento di

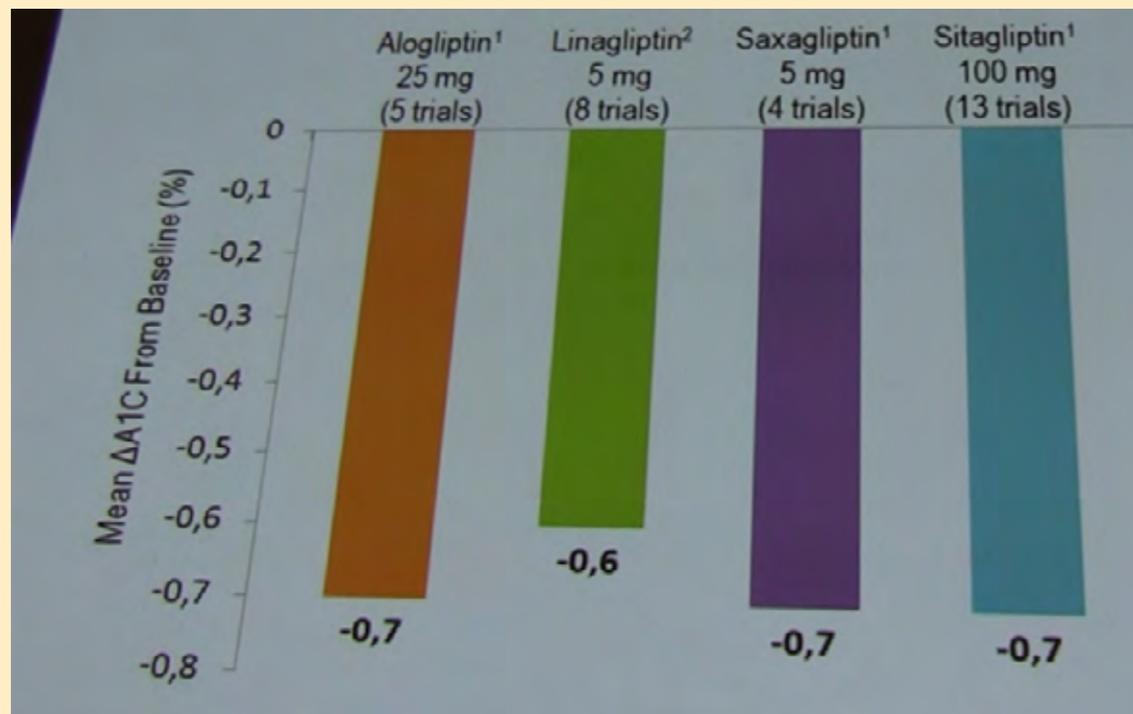


Figura 4 – L'istogramma dimostra la sostanziale efficacia ipoglicemizzante di tutti i DPP-4i.

peso». Mettendo a confronto i risultati degli endpoint primari in trial di sicurezza CV basati su incretinomimetici, si ha dimostrazione di non inferiorità rispetto al placebo ma non di superiorità. «Nel complesso» riassume lo specialista «La sicurezza complessiva Cv dei risultati ottenuti con i DPP-4i ha avuto un effetto

rassicurante sui clinici circa l'uso di una classe di farmaci già ampiamente prescritta, con un particolare rilievo per la mancanza di qualsiasi segnale di rischio di scompenso cardiaco per sitagliptin (vedi sotto, ndr)».

Compresenza di scompenso cardiaco, fenotipizzazione del paziente per una terapia sartoriale

«Nel caso di soggetti con scompenso cardiaco» riprende Nikolaus Marx «è importante fenotipizzare i pazienti con DMT2 più approfonditamente perché una migliore fenotipizzazione, attraverso l'analisi di cluster, evidenzia l'elevato grado di eterogeneità di malattia che esiste tra pazienti con scompenso cardiaco cronico e la necessità di una terapia sartoriale a livello individuale» (**Figura 5**).

Marx a questo punto affronta il differente effetto riscontrato in pazienti diabetici e scompensati trattati con due DPP4-i (saxagliptin e sitagliptin, rispettivamente nei trial SAVOR-TIMI53 [9] e TECOS [10]), sul rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (**Figura 6**). Mentre nel primo caso si registra rispetto al placebo un aumentato rischio, ciò non si riscontra nello studio TECOS – lo studio di sicurezza CV con Sitagliptin.



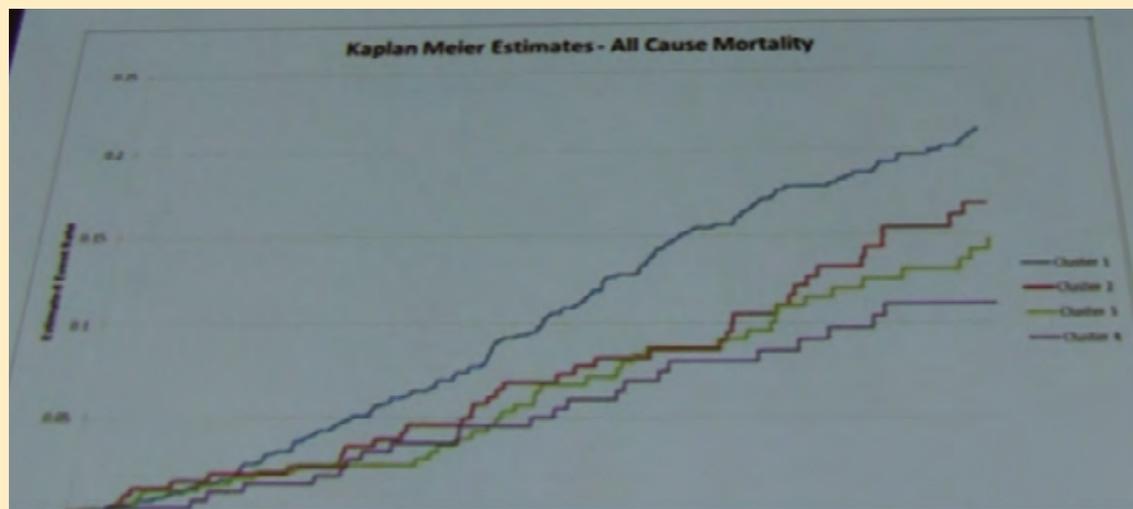


Figura 5 – Curve di Kaplan Meier riferite a pazienti con DMT2 e scompenso cardiaco che evidenziano l'estrema differenza di severità della comorbidità e la necessità di una migliore classificazione del grado di rischio dei pazienti, utile a una più appropriata decisione terapeutica.

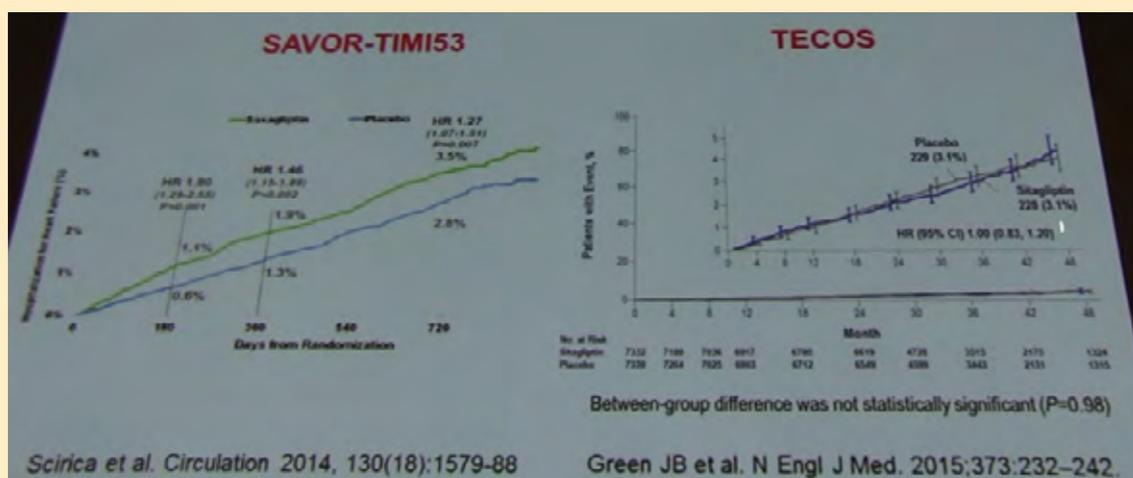


Figura 6 – Curve a confronto riferite al tempo al ricovero per scompenso cardiaco nei trial SAVOR-TMI53 condotto con saxagliptin e nel trial TECOS effettuato con sitagliptin. Si nota nel primo caso un effetto di aumentato rischio rispetto al placebo, non rilevato nel TECOS, dove i dati riferiti al DPP4-i e al placebo sono sostanzialmente sovrapponibili.

«In sintesi» afferma Marx «la scelta del trattamento deve essere individualizzata e una migliore fenotipizzazione è obbligatoria per la valutazione del rischio e l'impostazione di una terapia sartoriale. Infine, nei pazienti senza CVD, altre comorbidità o le caratteristiche specifiche di un farmaco devono guidare la scelta del trattamento».

Bibliografia

- 1] Iglay K, Hannachi H, Howie PJ, et al. Prevalence and co-prevalence of comorbidities among patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*, 2016;32(7):1243-52.
- 2] Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*, 1998;352(9131):837-53.
- 3] ACCORD Study Group. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med*, 2011;364(9):818-28.
- 4] ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*;358(24):2560-72.
- 5] Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2009;360(2):129-39.
- 6] Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015;373(22):2217-28.
- 7] Marso SP, Daniels GH, Brown-Franden K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2016;375(4):311-22.
- 8] Aroda VR, Henry RR, Han J, et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther*, 2012; 34(6):1247-58.e22.
- 9] Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*, 2014;130(18):1579-88.
- 10] Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015; 373(3):232-42.

SOTTOANALISI DEL TRIAL TECOS. CON SITAGLIPTIN NESSUN IMPATTO SUI RICOVERI PER SCOMPENSO CARDIACO

Sitagliptin può essere usato in sicurezza nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 (Dmt2), senza preoccupazioni per un peggioramento di una condizione di scompenso cardiaco (HF). È la conclusione di una sottoanalisi prespecificata dello studio TECOS (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin) i cui risultati sono stati esposti all'ESC di Roma da **Frans Van de Werf**, dell'Università di Lovanio (Belgio). Il dato è rilevante, considerando i dati in controtendenza ottenuti sotto questo profilo con altri inibitori della dipeptididipeptidasi-4 (DPP-4i).

«Lo studio TECOS» ricorda Van de Werf «è un ampio trial pragmatico internazionale randomizzato e in doppio cieco volto a valutare l'impatto di sitagliptin rispetto a placebo sui tassi degli eventi cardiovascolari (CV) quando aggiunto alla terapia antidiabetica in atto. L'obiettivo primario era quello di dimostrare, come già avvenuto (1), che il rischio di eventi CV (endpoint composito di morte CV, infarto miocardico [IM] non fatale, ictus non fatale, ospedalizzazione per angina instabile) nei pazienti trattati con sitagliptin in aggiunta alla terapia abituale fosse non inferiore (analisi per protocol) a quella dei pazienti trattati senza sitagliptin in aggiunta alla cura abituale. Vi era poi un obiettivo secondario prespecificato: analizzare gli effetti sull'ospedalizzazione per HF e i relativi outcomes» (2).

Le ragioni dell'analisi e i positivi risultati

Van der Werf ricorda che «nei pazienti con aterosclerosi la presenza di Dmt2 è nota per aumentare il rischio di ospedalizzazio-





Prof. Gaetano De Ferrari

Sicurezza cardiovascolare dei farmaci antidiabetici. Ruolo dei DPP-4

GUARDA IL VIDEO

ne per HF di circa il 30%. Inoltre» aggiunge «osservazioni tratte molto di recente da due ampi trial (SAVOR-TIMI 53 ed EXAMINE) hanno inaspettatamente indicato un accresciuto rischio di ricovero per HF nei pazienti trattati con DPP-4i (rispettivamente saxagliptin e alogliptin). In questa analisi abbiamo esplorato il potenziale impatto di sitagliptin in tal senso sia sull'intera popolazione arruolata nel TECOS sia in sottogruppi-chiave secondo un piano prespecificato di analisi».

Durante lo studio 457 pazienti (su un totale di 14.671) sono stati ricoverati per HF. «Al basale gli ospedalizzati per HF presentavano un'età media più avanzata, una superiore frequenza di malattie CV e di peggiori eventi di HF, mentre la globalità degli arruolati era ben trattata sia sotto il profilo delle terapie antidiabetiche sia di quelle cardiovascolari» illustra il cardiologo.

«Il primo dato di rilievo è il tempo alla prima ospedalizzazione per HF, dove la sovrapposizione dei dati relativi al placebo e sitagliptin evidenzia subito che quest'ultimo non ha alcun impatto in tal senso, con un hazard ratio (HR) pari a 1» sottolinea Van de Werf (**Figura 1**). «Non si sono riscontrati significati valori di

Access to Passerella 1st Floor

ESC Press Area

ESC HQ
Voting Bureau

ESC Meeting Rooms

ESC Sister Societies

p per interazione in vari sottogruppi esaminati, incluso quello – significativo – dei soggetti con pregresso HF».

Andando ad analizzare più in dettaglio i numeri, prosegue Van de Werf, si nota come non vi siano differenze tra i pazienti del gruppo sitagliptin e del gruppo placebo in termini di ricovero per HF, ricovero per HF o decesso CV, e ricovero per HF o morte per tutte le cause (**Tabella 1**). Molto simili sono anche i valori per quanto riguarda il ricorso alla rivascolarizzazione e la mortalità.

«I dati di una metanalisi non aggiustata dei tre principali trial condotti con DPP-4i» riprende Van de Werf «mostra come, in termini di tempo al ricovero per HF, il placebo sia favorito rispetto sia a saxagliptin nel SAVOR TIMI-53 sia all'alogliptin nell'EXAMINE mentre nel TECOS, con un HR pari a 1, sitagliptin appare totalmente neutro e non dannoso» (**Figura 2**).

«In conclusione» ribadisce Van de Werf «in questa analisi complessiva del database TECOS non abbiamo riscontrato indicazioni di un aumentato rischio di HF o di outcomes avversi corre-

	Sitagliptin n=7332	Placebo n=7339	HR (95% CI)	P-value
Hospitalization for heart failure	228 (3.1%)	229 (3.1%)	1.00 (0.84–1.20)	0.95
Adjusted for baseline heart failure	-	-	1.00 (0.83–1.20)	0.98
Multivariable adjusted*	-	-	1.02 (0.83–1.26)	0.82
Hospitalization for heart failure or cardiovascular death	538 (7.3%)	525 (7.2%)	1.02 (0.90–1.14)	0.81
Adjusted for baseline heart failure	-	-	1.02 (0.90–1.15)	0.74
Hospitalization for heart failure or all-cause death	685 (9.3%)	682 (9.3%)	1.00 (0.90–1.11)	0.93

Tabella 1 – Sostanziale sovrapposibilità dei dati, in termini di tempi al ricovero, tra il gruppo sitagliptin e il gruppo placebo.

lati. Possibili motivi per i differenti risultati ottenuti nel TECOS rispetto al SAVOR-TIMI 53 e all'EXAMINE possono risiedere nelle differenze tra i pazienti arruolati o nelle cure di sottofondo fornite oppure in variazioni nella definizione degli eventi di HF tra i diversi trial o nelle differenze farmacologiche intrinseche tra DPP-4i».

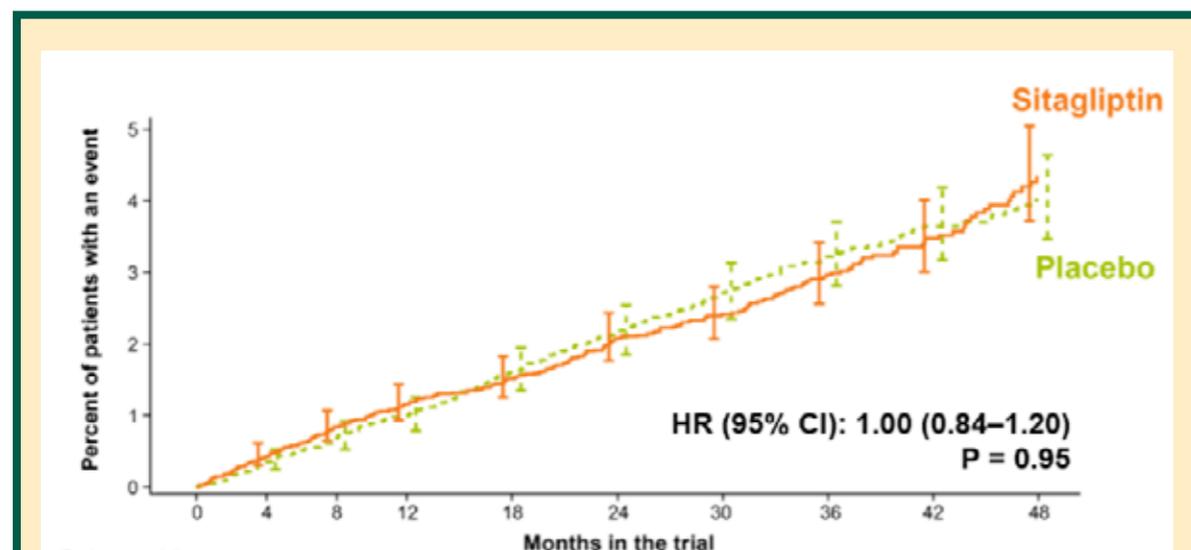


Figura 1 – Rappresentazione grafica dell'assente differenza tra sitagliptin e placebo, quando aggiunti alla terapia abituale in pazienti con diabete di tipo 2, in termini di tempo al ricovero per HF.

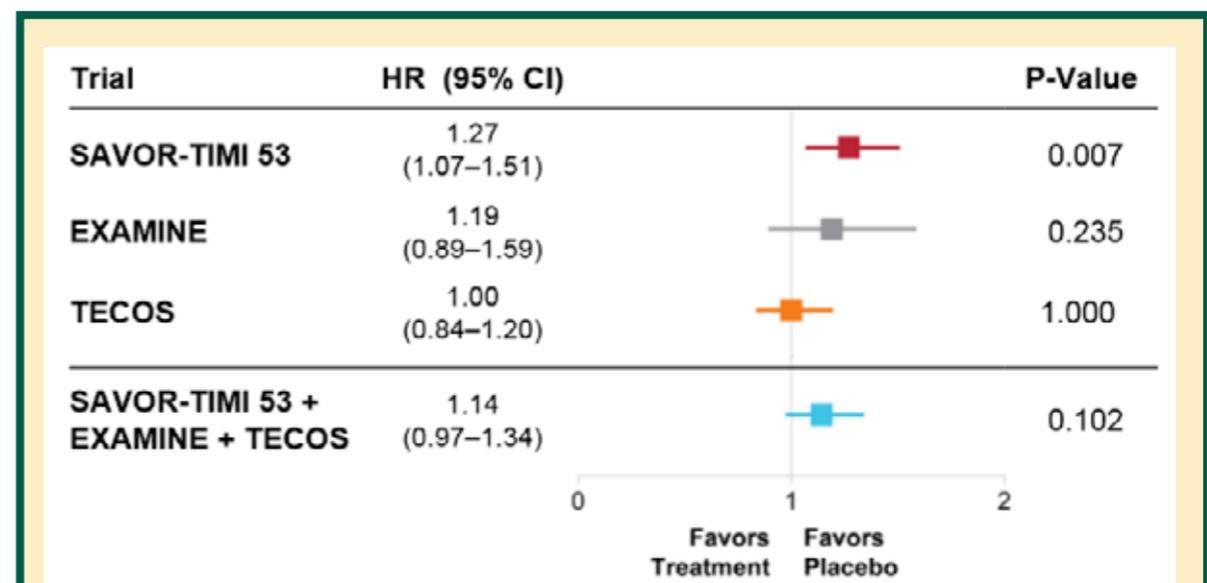


Figura 2 – Metanalisi di confronto tra i tre maggiori trial condotti con DPP-4i per la valutazione del tempo al ricovero per HF. Sitagliptin, nello studio TECOS, è l'unica gliptina che non favorisce il placebo ma offre un risultato neutro e, quindi, favorevole sotto il profilo della sicurezza.

Precisazioni rispetto alle nuove linee guida sulla gestione dello HF

Paul W. Armstrong, dell'Università dell'Alberta, a Edmonton (Canada), tra i partecipanti del sottostudio TECOS, alla luce delle evidenze emerse, contesta alcune raccomandazioni contenute nelle nuove linee guida ESC sulla gestione e il trattamento dell'HF acuto e cronico (3). Innanzitutto quella che sostiene che i DPP-4i, che "aumentano" la secrezione di insulina, stimolano il suo rilascio e, pur migliorando gli indici glicemici non riducono e possono aumentare il rischio di eventi CV e peggiorare una condizione di HF. «La nostra risposta» dice Armstrong «è innanzitutto che i DPP-4i non aumentano la secrezione di insulina ma piuttosto inibiscono la sua degradazione. Inoltre, tre trial sulle gliptine non hanno corroborato un loro impatto su morte, IM o ictus: in ogni caso l'FDA ha emanato un warning di sicurezza relativo ad alogliptin e saxagliptin ma non a sitagliptin».

Infine, Armstrong ribadisce come TECOS abbia fornito un dataset ricco e robusto derivante da oltre 14mila pazienti con diabete seguiti per almeno 3 anni e dai dati emersi, afferma, sitagliptin può essere considerato un'opzione sicura e utile per i clinici che intendono incrementare la terapia antiiperglicemica in pazienti con malattia CV comprovata.

Bibliografia

- 1] Green JB, Bethel MA, Armstrong BW, et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*, 2015; 373(3):232-42.
- 2] McGuire D, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association Between Sitagliptin Use and Heart Failure Hospitalization and Related Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2016; 1(2):126-35.
- 3] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2016; 37(27):2129-2200.

BENEFICI CARDIOVASCOLARI DI EMPAGLIFLOZIN NON INFICIATI IN PRESENZA DI SCOMPENSO

I pazienti con diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari possono beneficiare del trattamento con l'inibitore dell'SGLT2 empagliflozin indipendentemente dal fatto che abbiano o meno uno scompenso cardiaco o lo sviluppino. Lo evidenziano i risultati di una nuova analisi dello studio EMPA-REG outcome, presentati a Roma al congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC).

“Una persona che ha il diabete e anche una malattia cardiovascolare documentata ha una aspettativa di vita più bassa di 12 anni rispetto a una senza queste patologie” ha detto David Fitchett, del St Mary's Hospital dell'Università di Toronto, presentando i dati. “I vantaggi di empagliflozin si sono manifestati molto presto durante il periodo di trattamento e si sono mantenuti durante tutto lo studio” ha aggiunto il ricercatore.

Nell'analisi presentata a Roma, in particolare, si sono valutati gli effetti di empagliflozin sul burden complessivo dello scompenso, definito come l'insieme dello scompenso cardiaco già presente al basale, dei ricoveri per scompenso cardiaco avvenuti durante lo studio e dello scompenso cardiaco riferito dagli sperimentatori durante il processo.

Lo studio EMPA-REG ha coinvolto in totale 7020 pazienti, trattati in rapporto 1:1:1 con empagliflozin 10 mg/die oppure 25 mg/die o un placebo, in aggiunta al trattamento standard, dal settembre 2010 all'aprile 2013. L'end point primario dello studio era la combinazione dei decessi per cause cardiovascolari, gli infarti del miocardio non fatali e gli ictus non fatali.

Gli eventi che costituivano l'outcome primario si sono verificati



 **GUARDA IL VIDEO**

in 490 (il 10,5%) dei 4687 pazienti trattati con empagliflozin e in 282 (il 12,1%) dei 2333 pazienti trattati con il placebo (HR 0,86; $P < 0,001$ per la non inferiorità e $P = 0,04$ per la superiorità).

Inoltre, il farmaco ha portato a una riduzione significativa del rischio di morte per cause cardiovascolari (HR 0,62; $P < 0,001$), dei decessi per qualsiasi causa (HR 0,68; $P < 0,001$) e dei ricoveri per scompenso cardiaco (HR 0,65; $P < 0,002$).

“La riduzione dell'end point primario è dipesa interamente da una riduzione del 38% della mortalità cardiovascolare” ha detto Fitchett.

Nella nuova analisi, il cardiologo e i colleghi hanno valutato l'impatto di empagliflozin sul burden dello scompenso cardiaco e i

suoi effetti sugli outcome dello scompenso, analizzando l'incidenza dei decessi per cause cardiovascolari nei sottogruppi di pazienti con scompenso cardiaco prevalente e incidente.

In confronto ai controlli, i pazienti con un burden di scompenso cardiaco del gruppo trattato con empagliflozin hanno manifestato una riduzione del 33% della mortalità cardiovascolare, che ha avuto un'incidenza del 10,4% contro 15,3% nei controlli (HR 0,67). Di contro, nei pazienti senza scompenso cardiaco il gruppo empagliflozin ha mostrato una riduzione del 37% rispetto ai controlli della mortalità cardiovascolare, che ha avuto un'incidenza del 2,7% contro 4,2% (HR 0,63).

Nell'intera popolazione si è registrata una riduzione della mortalità assoluta del 2,2%. Nel gruppo con un burden di scompen-

so la riduzione della mortalità assoluta è stata del 4,9%, mentre in quello senza scompenso dell'1,4%.

“Empagliflozin è utile nei pazienti con tutti i tipi di scompenso cardiaco” ha concluso Fitchett.

All'inizio dell'anno, un comitato consultivo della Food and Drug Administration aveva raccomandato fortemente l'approvazione di un nuovo labeling nella scheda tecnica di empagliflozin, che citasse anche la riduzione della mortalità cardiovascolare fra i benefici del farmaco.

Bibliografia

D. Fitchett et al. Effects of empagliflozin on cardiovascular mortality by prevalent or incident heart failure in EMPA-REG OUTCOME. ESC 2016; abstract 2236.



ONCO CARDIOLOGIA

- ➔ Position paper ESC sulla cardiotoxicità dei farmaci antitumorali 160
- ➔ Fibrillazione atriale, apixaban non da meno rispetto a warfarin anche nei pazienti oncologici 166



POSITION PAPER ESC SULLA CARDIOTOSSICITÀ DEI FARMACI ANTITUMORALI

Nella giornata di apertura del congresso annuale della European Society of Cardiology (ESC), la società scientifica ha presentato un nuovo position paper sulla tossicità cardiaca delle terapie antitumorali. Il documento è stato pubblicato online sullo European Heart Journal e sul sito web dell'ESC. Inoltre, una versione pocket è disponibile come applicazione per smartphone.

Non si tratta di vere e proprie linee guida, “perché non ci sono ancora evidenze sufficienti” ha spiegato Patrizio Lancellotti, del Centre Hospitalier Universitaire di Liegi, uno dei due presidenti della task force che ha redatto il testo. Tuttavia, ha sottolineato il copresidente Jose Luis Zamorano, dell'Hospital Ramón y Cajal di Madrid “deve essere chiaro quando è indispensabile interrompere il trattamento, quando dovremmo ridurre la dose e quando, invece, si può continuare con la terapia. Questo position paper fornisce un indirizzo su questi aspetti”.

Complicanze cardiovascolari in aumento

“Grazie all'miglioramento delle terapie antitumorali e all'avvento dei farmaci mirati, il numero di pazienti che sopravvivono al cancro oggi è aumentato, ma di pari passo è cresciuta l'incidenza degli effetti avversi cardiovascolari di questi trattamenti, che possono essere cardiotossici” ha rilevato Lancellotti, illustrando il rationale del documento.

“Alcune neoplasie” ha aggiunto l'esperto “si sono progressivamente trasformate in malattie croniche che richiedono un trattamento a lungo termine, il quale può essere associato ad alcuni effetti collaterali cardiovascolari che possono portare a un aumento della morbilità e della mortalità, non correlato a una recidiva tumorale”.

Le malattie cardiovascolari sono probabilmente gli effetti avversi più frequenti delle terapie anti-cancro e la cardiotossicità può essere il risultato di effetti diretti sulla funzione e sulla struttura cardiaca o di un'accelerazione dello sviluppo della malattia cardiovascolare.

Il testo affronta le complicanze cardiovascolari dei farmaci antitumorali a seconda del tipo e le suddivide in nove categorie: disfunzione miocardica/scompenso cardiaco, malattia coronarica, aritmie, ipertensione arteriosa, malattia tromboembolica, malattia vascolare periferica e ictus, ipertensione polmonare e altre complicanze.

Per ogni categoria gli autori delineano quali sono i pazienti a rischio, qual è l'incidenza con i diversi trattamenti cardiotossici e come individuare e prevenire i possibili effetti collaterali. Inoltre, vengono forniti consigli utili su come trattare e seguire i pazienti che sviluppano queste cardiotossicità.

Disfunzione miocardica e scompenso cardiaco

Ampio spazio è dedicato alla sezione sulla disfunzione miocardica e lo scompenso cardiaco nella quale si affronta estesamente il tema del rischio di cardiotossicità, documentato da tempo, delle antracicline, ma non solo.

Oltre alle antracicline, tra gli altri agenti che possono provocare danni irreversibili sono citati gli agenti alchilanti, come la ciclofosfamide, e quelli anti-microtubuli, come il paclitaxel. Tra quelli in grado di provocare danni, invece, reversibili ci sono i nuovi farmaci mirati come gli anti-HER2, tra cui trastuzumab,

gli anti VEGF, come bevacizumab, e gli inibitori della proteina BCR-ABL, come imatinib. “Tipicamente questi nuovi agenti inducono disfunzione cardiaca senza provocare sequele a lungo termine per i pazienti” ha detto un altro dei componenti della task force, Thomas Suter, dell’Università di Berna, presentando il documento al congresso. Ancora incerto, invece, è il ruolo degli inibitori del proteasoma, come bortezomib.

In generale, ha ricordato l’esperto, i fattori di rischio di questa cardiotoxicità sono l’età avanzata, condizioni preesistenti (per esempio malattie cardiache, ipertensione arteriosa, fattori genetici) e l’impiego di terapie antitumorali concomitanti. “Se si combina la chemioterapia con i nuovi farmaci biologici è più probabile che si manifestino effetti cardi tossici” ha spiegato Suter. Per esempio, nelle donne con un cancro al seno la somministrazione concomitante di antracicline e trastuzumab aumenta notevolmente l’incidenza dello scompenso cardiaco, ma il documento sottolinea che la cardiotoxicità può essere ridotta in modo significativo separando un intervento dall’altro con un periodo nel quale il paziente non assume farmaci.

Ci sono poi fattori di rischio specifici, per esempio, nel caso delle antracicline, la dose cumulativa. “Maggiore è la dose, più è probabile che i pazienti sviluppino cardiotoxicità” ha rimarcato il cardiologo, aggiungendo che non vale lo stesso per alcuni dei nuovi farmaci mirati con effetti cardi tossici, come gli anti-HER2. Per questi ultimi, un fattore di rischio specifico è la somministrazione precedente o concomitante di antracicline.

Per quanto riguarda il trattamento di questa complicanza, Suter ha ricordato che deve essere lo stesso tipicamente utilizzato per la disfunzione sistolica e lo scompenso cardiaco, basato su farmaci cardioprotettivi quali ACE-inibitori (o sartani) e beta-bloccanti. Tuttavia, ha aggiunto lo specialista”, di fronte a un paziente con scompenso bisogna valutare seriamente se è il caso di continuare la terapia antitumorale o no, in collaborazione con l’oncologo, mentre nei soggetti asintomatici e che manifestano solo una disfunzione cardiaca spesso si può proseguire”.



Malattia coronarica

Molte terapie antitumorali provocano come effetti collaterali ischemia miocardica, infarto e aritmie collegate all'ischemia, inducendo in misura variabile vasospasmo, trombosi e un'arteriosclerosi progressiva. Fra i trattamenti 'incriminati' responsabili di queste complicanze il position paper indica le fluoropirimidine (5-FU, capecitabina, gemcitabina) i composti a base di platino, come il cisplatino, i farmaci mirati anti-VEGF (bevacizumab, sorafenib e sunitinib) e la radioterapia.

Nei pazienti sottoposti a questi trattamenti, l'incidenza di questi effetti avversi può andare dal 4%, nei soggetti trattati con anti-VEGF, al 18%, in quelli trattati con fluoropirimidine.

La prevenzione di queste cardiotossicità passa innanzitutto per una gestione attenta dei fattori di rischio cardiovascolari; il trattamento, invece, si fonda nei pazienti trattati con fluoropirimidine sull'impiego di vasodilatatori come i calcio-antagonisti o i nitrati, mentre in quelli sottoposti agli altri tre trattamenti dipende dalle manifestazioni.

Aritmie

I pazienti oncologici sottoposti a terapie antitumorali notoriamente possono presentare un'ampia gamma di aritmie cardiache (bradicardia, tachicardia sinusale, disturbi della conduzione, fibrillazione atriale, tra le altre), che possono essere presenti al basale nel 16-36% dei casi e causare sintomi gravi o addirittura portare al decesso del paziente. "in alcune situazioni queste complicanze sono tali da imporre un cambiamento del piano terapeutico" ha spiegato Lancellotti.

Per quanto riguarda il prolungamento del tratto QT, la prima cosa da fare è valutare i fattori di rischio modificabili e quelli non modificabili, ha sottolineato il cardiologo.

Il position paper elenca tra gli agenti associati a un prolunga-

mento del QT e torsioni di punta le antracicline, gli inibitori delle istone deacetilasi come vorinostat, gli inibitori delle tirosin chinasi, e, tra gli altri farmaci, il triossido d'arsenico.

"Il rischio di prolungamento del QT varia in modo significativo a seconda del tipo di farmaco usato e probabilmente è più alto nel caso del triossido d'arsenico, usato nel trattamento della leucemia e del mieloma" ha specificato l'esperto.

Tra le indicazioni pratiche, la task force consiglia di monitorare con ecg ripetuti diverse categorie di pazienti, specie quelli con una storia di prolungamento del tratto QT, con malattie cardiache rilevanti o trattati con farmaci che determinano un prolungamento del QT.

Inoltre, si consiglia di prendere in considerazione una sospensione del trattamento antitumorale o un'alternativa terapeutica di fronte a un prolungamento significativo del QTc (> 60 msec) o a disritmie, nonché di evitare condizioni note per provocare torsioni di punta (specialmente l'ipokaliemia e la bradicardia estrema) e l'esposizione ad altri farmaci che inducono un prolungamento del QT.

Ipertensione arteriosa

L'ipertensione arteriosa è probabilmente la comorbidità più frequente nei pazienti sottoposti a terapie antitumorali e la sua incidenza dipende dall'età del paziente, dalla sua storia di ipertensione o malattie cardiovascolari, dal tipo di neoplasia, dal tipo di farmaco antitumorale e dal suo dosaggio.

Tra i farmaci antitumorali maggiormente responsabili dell'aumento della pressione arteriosa il documento indica gli agenti alchilanti, il cui effetto dipende dal tipo di composto e dalla dose, gli anti-VEGF, che possono dare ipertensione severa nel 2-20% dei casi fin dall'inizio del trattamento e fino a un anno dopo, e gli steroidi, con un effetto dose-dipendente.

“La pressione arteriosa andrebbe monitorata prima e periodicamente durante il trattamento e l’ipertensione andrebbe trattata come indicato dalle linee guida standard con gli antipertensivi convenzionali” ha detto Lancellotti, aggiungendo che i farmaci di scelta dovrebbero essere gli ACE-inibitori, i sartani, i beta-bloccanti e i calcio-antagonisti diidropiridinici, mentre nei pazienti in terapia con inibitori del VEGF sarebbe meglio evitare i calcio-antagonisti non diidropiridinici come diltiazem e verapamil perché inibiscono il citocromo P450 3A4.

“Qualora non si arrivi al target di pressione desiderato, si dovrebbe prendere in considerazione una riduzione del dosaggio del farmaco antitumorale o un rafforzamento della terapia anti-pertensiva oppure la sospensione dell’anti-VEGF” ha proseguito Lancellotti. Tuttavia, “una volta raggiunto il controllo pressorio, il trattamento con l’anti-VEGF si può ricominciare, al fine di massimizzare l’efficacia antitumorale.

Strategie preventive

Nella sezione successiva, gli esperti dell’ESC passano in rassegna le strategie specifiche per prevenire o attenuare gli effetti dei farmaci antitumorali, osservando che esistono opzioni di trattamento per prevenire del tutto alcune complicanze e per trattare problemi specifici indotti dalla terapia.

Tra le possibili misure cardioprotettive valide per tutti i farmaci chemioterapici la task force cita l’identificazione e il trattamento dei fattori di rischio cardiovascolare, il trattamento delle comorbidità cardiovascolari, l’evitamento di farmaci che prolungano il tratto QT e la minimizzazione dell’irradiazione cardiaca.

Per quanto riguarda le antracicline e i loro analoghi, si suggerisce di limitare la dose cumulativa, utilizzare sistemi di somministrazioni alternativi (per esempio doxorubicina liposomiale) o infusioni continue e utilizzare farmaci cardioprotettivi come ACE-inibitori, sartani o beta-bloccanti.

ESC CONGRESS

ROME 2016

27 – 31 August



EUROPEAN
SOCIETY OF
CARDIOLOGY®



Nel documento vengono anche identificati gruppi specifici di pazienti ai quali possono essere destinate strategie personalizzate da mettere in campo prima del trattamento antitumorale, tra cui quelli che mostrano un aumento della troponina durante il trattamento con antracicline ad alto dosaggio, quelli con una riduzione asintomatica della frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) durante o dopo la terapia antitumorale e quelli con una riduzione asintomatica dello strain longitudinale globale durante la chemioterapia.

Per la prevenzione o l'attenuazione degli effetti avversi per il cuore delle terapie anticancro la task force cita anche strategie non farmacologiche, tra cui uno stile di vita salutare che comprenda una dieta sana, il non fumare, tenere sotto controllo e fare regolarmente esercizio fisico, sia prima sia dopo il trattamento antitumorale. "L'esercizio aerobico è considerato una strategia non farmacologica promettente per prevenire e/o trattare la cardiotoxicità indotta dalla chemioterapia" scrivono gli autori.

Imperativa la sorveglianza a lungo termine

La parte finale del documento sottolinea l'importanza dei programmi di sorveglianza a lungo termine e delinea le aree sulle quali dovrebbe concentrarsi la ricerca futura.

"Molti dei pazienti che sono stati esposti a trattamenti cardio-tossici, in primis le antracicline e la radioterapia, manifestano questi effetti collaterali tardivamente, dopo il trattamento anti-tumorale" ha spiegato Suter. Per esempio, le donne colpite da un tumore al seno e trattate con una chemio adiuvante contenente antracicline sviluppano scompenso cardiaco tipicamente dopo 7 anni. Analogamente, i pazienti con linfoma di Hodgkin sottoposti alla radioterapia toracica e trattati con antracicline sviluppano le complicanze cardiovascolari anche 10-15 anni dopo la fine della terapia, e questo vale anche per i bambini.



Prof. Jose L. Zamorano Gomez

Position paper sulla cardio-oncologia presentato all'ESC2016

GUARDA IL VIDEO

Da qui l'importanza di mettere in campo programmi di sorveglianza a lungo termine. "L'identificazione della disfunzione cardiaca e dello scompenso è particolarmente importante per i pazienti trattati con antracicline e quelli sottoposti a irradiazione del mediastino. Lo stesso vale per l'ischemia miocardica, la coronaropatia e la vasculopatia nei soggetti che hanno fatto la radioterapia toracica o una chemioterapia a base di platino, e per la malattia valvolare in quelli sottoposti a irradiazione del mediastino" ha specificato Suter.

Nel documento si sottolinea, inoltre, che i pazienti devono essere informati dell'aumento del rischio di malattie cardiovascolari all'inizio della chemioterapia e si deve loro consigliare di apportare cambiamenti appropriati al loro stile di vita. Inoltre, devono essere istruiti a segnalare tempestivamente i primi segni e sintomi di un'eventuale malattia cardiovascolare.

Quale direzione per la ricerca?

Per quanto riguarda le future aree di ricerca, gli autori scrivono che non è ancora chiaro se la prevenzione primaria sia rilevante solo per i pazienti a maggior rischio cardiovascolare o quando si

usano farmaci con un potenziale cardi tossico elevato. “Le evidenze a supporto delle strategie preventive cardiovascolari sono solo suggestive e richiedono un’ulteriore validazione” scrive la task force, la quale sottolinea anche come nelle linee guida siano già citate le strategie di prevenzione secondaria, nonostante vi siano ancora molte questioni irrisolte.

Servono, inoltre, criteri validati di valutazione della cardi tossicità precoce, che dovrebbe essere rappresentativa della morbilità e della mortalità tardiva. La sensibilità dell’approccio attuale, basato su valutazioni seriali della FEVS è, infatti, insufficiente.

Infine, resta da stabilire l’effetto dell’eventuale interruzione della terapia tumorale, “che non va preso alla leggera”, avvertono gli esperti.

“Tutte queste sfide richiedono ulteriori studi concertati. Ora come ora, trial ampi e correttamente progettati potrebbero fornire risposte a molte delle domande ancora aperte” e uno degli importanti obiettivi di questo position paper è quello di catalizzare tali iniziative” affermano Lancellotti e i colleghi.

Team multidisciplinari

Una maggiore “alleanza” tra oncologi e cardiologi potrebbe contribuire a stimolare ulteriormente la ricerca e un maggiore monitoraggio degli effetti collaterali cardiaci in questa popolazione di pazienti in crescita, concludono gli esperti.

“In fin dei conti, il paziente non è un cancro, ma una persona con un cuore” ha commentato Zamorano. “Molti pazienti oggi non muoiono a causa del cancro, ma per le complicanze cardiache legate al trattamento e hanno bisogno di essere monitorati da un team multidisciplinare per prevenire e curare tali complicanze”.

Questi team dovrebbero comprendere cardiologi, oncologi, infermieri e specialisti di scompenso cardiaco e di imaging. Inoltre, servirebbero centri con reparti di cardio-oncologia in grado di offrire un servizio strutturato; diversi ospedali, ha riferito Lancellotti, hanno già preso l’iniziativa di aprire questi reparti dedicati.

Consapevolezza crescente

Lancellotti ha anche detto che i cardiologi stanno diventando sempre più consapevoli delle complicanze cardiache delle terapie anti-cancro, delle loro implicazioni per la salute cardiovascolare e dell’importanza della multidisciplinarietà.

In effetti, il position paper dell’ESC è solo l’ultimo di un numero crescente di pubblicazioni incentrate sulla necessità di una migliore comunicazione tra cardiologi e oncologi. Per esempio, nel gennaio scorso, la Society for Cardiovascular Angiography and Interventions ha rilasciato una dichiarazione di consenso per aiutare i cardiologi, gli oncologi e gli internisti a capire meglio le condizioni vascolari legati alla storia naturale e al trattamento del cancro. Inoltre, nel 2015 l’American College of Cardiology ha pubblicato una “road map” volta a fornire ai medici una guida per riconoscere le esigenze dei sopravvissuti al cancro.

“Speriamo che il nostro documento serva a far crescere ulteriormente la consapevolezza riguardo alle malattie cardiache nei pazienti oncologici e nei sopravvissuti al cancro, e a stimolare ulteriori studi in quest’area” ha concluso Lancellotti.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

J.L. Zamorano, P. Lancellotti, D.R. Muñoz, et al. 2016 ESC Position Paper on Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity Developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016; doi:[10.1093/eurheartj/ehw211. [Link](#)

FIBRILLAZIONE ATRIALE, APIXABAN NON DA MENO RISPETTO A WARFARIN ANCHE NEI PAZIENTI ONCOLOGICI

L'anticoagulante orale apixaban potrebbe essere efficace almeno quanto il tradizionale warfarin nel prevenire l'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale e un tumore attivo. A suggerirlo è un'analisi dello studio ARISTOTLE (Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) presentata di recente a Roma al congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC).

“Il cancro è una condizione protrombotica e può aumentare ulteriormente il rischio di eventi trombotici nei pazienti con fibrillazione atriale” ha spiegato la prima firmataria del lavoro, Chiara Melloni, del Duke University Medical Center di Durham (North Carolina). “La terapia antitrombotica per la prevenzione dell'ictus nei pazienti con fibrillazione atriale che hanno anche un tumore presenta quindi sfide aggiuntive per il clinico” ha aggiunto la ricercatrice.

Lo studio ARISTOTELE, randomizzato e in doppio cieco, ha dimostrato che nei pazienti con fibrillazione atriale apixaban è, nel complesso, superiore a warfarin. Fra i 18.201 partecipanti al trial, 157 avevano un tumore attivo o erano stati sottoposti a una terapia antitumorale nell'anno precedente e la maggior parte aveva un tumore alla prostata, alla mammella, alla vescica o al colon.

Nell'analisi presentata all'ESC, la Melloni e gli altri autori hanno provato quindi ad analizzare la sicurezza e l'efficacia del nuovo anticoagulante orale rispetto a warfarin in questo sottogruppo di pazienti.

“Nel complesso, la sicurezza e l'efficacia di apixaban rispetto a warfarin hanno mostrato di essere preservate nei pazienti oncologici rispetto a quelli non oncologici” ha riferito la Melloni.

In coloro che avevano sia la fibrillazione atriale sia un cancro, il trattamento con apixaban è risultato associato a una riduzione del 70% dell'incidenza di un endpoint combinato che comprendeva ictus/embolia sistemica, infarto miocardico o il decesso del paziente rispetto al trattamento con warfarin (HR 0,30; IC al 95% 0,11-0,83; P = 0,04).

Nei pazienti non oncologici, la riduzione dell'incidenza di questo endpoint combinato nel gruppo trattato con il nuovo anticoagulante orale è stata, invece, del 14% rispetto a quello trattato con warfarin (HR 0,86; IC al 95% 0,78-0,95).

Il beneficio netto di apixaban, calcolato sommando i casi di sanguinamento a quelli che costituivano l'endpoint composito, ha comportato una riduzione del 68% del rischio di andare incontro all'endpoint primario nei pazienti oncologici (HR 0,32; IC al 95% 0,13-0,81) contro una riduzione del 17% in quelli non oncologici (HR 0,83; IC al 95% 0,76-0,90).

“In confronto con warfarin, l'effetto di apixaban sembra essere ancora maggiore nei pazienti con un tumore attivo rispetto a quelli che non hanno alcun tumore” ha detto la cardiologa.

Tra gli 81 pazienti con un tumore attivo che erano stati assegnati

al trattamento con warfarin si sono verificati cinque casi di ictus o embolia sistemica, tre ictus ischemici, un infarto miocardico e un'embolia polmonare, mentre tra i 73 assegnati ad apixaban non si è verificato nessuno di questi eventi. Inoltre, ci sono stati 11 decessi dovuti a una qualsiasi causa nella coorte trattata con warfarin e cinque in quella trattata con il farmaco sperimentale.

Sul fronte della sicurezza, episodi di sanguinamento di qualunque tipo si sono verificati in 27 pazienti del gruppo apixaban e 30 del gruppo warfarin, mentre i sanguinamenti maggiori si sono verificati in rispettivamente in uno e cinque pazienti.

“Questi dati sono ancora esplorativi, ma suggeriscono che nei soggetti con fibrillazione atriale che hanno anche un tumore apixaban possa essere valido almeno quanto warfarin” ha detto la Melloni, in conclusione.

“I nostri risultati sono rassicuranti circa il fatto che i pazienti con un cancro attivo, che sono più predisposti all'ictus, possono essere tranquillamente trattati con apixaban” ha commentato l'autore senior dello studio, Renato Lopes, sempre della Duke University, aggiungendo che i risultati sono promettenti e meritano ulteriori studi”.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

C. Melloni, et al. Efficacy and safety of apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and active cancer: insights from the ARISTOTLE trial. Esc 2016; abstract 1353. [Link](#)



PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE

- ➔ Nuove linee guida ESC sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica 169
- ➔ Cardio-oncologia, nevirapolo può prevenire la cardiotossicità da antracicline 173



NUOVE LINEE GUIDA ESC SULLA PREVENZIONE CARDIOVASCOLARE NELLA PRATICA CLINICA

Tra i vari documenti presentati al congresso della European Society of Cardiology (ESC), in quel di Roma, ci sono anche le nuove linee guida sulla prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica. Il testo è il frutto del lavoro della sesta task force congiunta dell'ESC e di altre organizzazioni, a cui hanno contribuito rappresentanti di ben 10 società scientifiche (fra le altre, la European Society of Hypertension e la European Association for the Study of Diabetes) e altri esperti.

Obiettivo primario delle linee guida, che sono scaricabili dal sito web dell'ESC e pubblicate sullo European Heart Journal, è quello di fornire un supporto ai clinici nel comunicare ai pazienti quale sia il loro rischio cardiovascolare e quali i benefici di una modificazione precoce di tale rischio e di uno stile di vita sano.

Inoltre, le linee guida forniscono a medici e altri operatori sanitari gli strumenti per promuovere strategie rivolte alla popolazione e integrarle nei quadri nazionali o regionali di prevenzione, in linea con le raccomandazioni del rapporto globale del 2010 dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sulle malattie non trasmissibili.

“Il documento, così come la versione precedente, ha una struttura ‘didattica’ ed è suddiviso in quattro sezioni principali” ha spiegato il professor Francesco Piepoli, direttore dell'Unità di Cardiologia dell'Ospedale Polichirurgico Guglielmo da Saliceto di Piacenza, a capo, assieme a Arno Hoes, dell'Università di Utrecht, della task force che ha prodotto il testo.

In tali sezioni è indicato e spiegato con grande dettaglio:

- 1) che cosa si intende per prevenzione cardiovascolare e perché è importante;
- 2) chi deve farla;
- 3) in che modo la si dovrebbe applicare nella pratica clinica;
- 4) in quali setting andrebbe offerta.

Prevenzione cardiovascolare, perché?

Gli esperti hanno convenuto sul fatto che per prevenzione cardiovascolare si intende un insieme coordinato di azioni sia rivolte alla popolazione sia ai singoli individui, finalizzate a eliminare o minimizzare l'impatto delle malattie cardiovascolari e le relative disabilità.

“Nonostante negli ultimi anni vi sia stato un miglioramento degli outcome, le malattie cardiovascolari rimangono una delle principali cause di morbidità e mortalità in Europa. Da qui l'importanza della prevenzione” ha ricordato Piepoli.

In molte nazioni europee, grazie all'adozione di misure preventive, tra cui le leggi anti-fumo, la loro incidenza è oggi più che dimezzata rispetto ai primi anni '80, tuttavia permangono disuguaglianze tra i diversi Paesi e molti fattori di rischio, in particolare l'obesità e il diabete, sono in drammatico aumento.

“La prevenzione, per fortuna, è efficace” ha rimarcato il cardiologo. “Sappiamo che eliminando o migliorando i comportamenti a rischio per la salute si potrebbero prevenire almeno l'80% delle malattie cardiovascolari e addirittura il 40% dei tumori”.

La prevenzione, naturalmente, ha anche importanti ricadute

economiche. Nel 2009, le malattie cardiovascolari hanno avuto nell'Unione europea un costo complessivo stimato in 196 miliardi di euro, di cui il 54% imputabili a costi diretti, con una spesa pro capite media di 212 euro (dai 37 della Romania ai 374 della Germania).

Quali sono i target?

Ma quali sono i destinatari di tale prevenzione? "Rispetto alla precedente versione del 2012, nel nuovo documento si sottolinea che la prevenzione non deve essere fatta solo a livello individuale, ma anche a livello di popolazione, con interventi volti a favorire l'addio al fumo, una dieta sana, l'attività fisica, la riduzione del consumo di alcol, e deve essere specifica in base al tipo di patologia: fibrillazione atriale, malattia coronarica, insufficienza cardiaca cronica, malattie cerebrovascolari, arteriopatia periferica" ha detto Piepoli.

Tra i gruppi di pazienti particolarmente rilevanti, le linee guida identificano i pazienti giovani, nei quali un rischio relativo anche basso può corrispondere a un rischio assoluto molto elevato, e i

pazienti oltre i 60 anni, nei quali andrebbero effettuati interventi di prevenzione specifici e personalizzati.

Per quanto riguarda le donne, nelle quali il rischio è solo differito di 10 anni rispetto agli uomini, ma non inferiore, categorie particolari considerate ad alto rischio, e quindi particolarmente meritevoli di strategie preventive, sono quelle con una storia di preeclampsia o ipertensione indotta dalla gravidanza, quelle affette da sindrome dell'ovaio policistico e quelle che hanno sviluppato un diabete gestazionale.

Anche la presenza di condizioni che aumentano il rischio cardiovascolare quali malattie infiammatorie autoimmuni come l'artrite reumatoide, la disfunzione erettile o i tumori, richiede l'adozione di strategie preventive, sottolineano le linee guida. Per esempio, si legge nel documento, "nei pazienti oncologici ad alto rischio sottoposti a una chemioterapia di tipo 1 si dovrebbero considerare misure di cardioprotezione per prevenire la disfunzione ventricolare sinistra" (raccomandazione di classe IIa, livello della raccomandazione B).



Come applicare la prevenzione?

“Sappiamo che l'aterosclerosi è di solito il prodotto di diversi fattori di rischio e, da questo punto di vista, la prevenzione cardiovascolare in un individuo dovrebbe essere adattata e personalizzata in base al suo rischio cardiovascolare totale: più è alto, più intensa dovrebbe essere la nostra azione” ha affermato Piepoli.

Per quanto riguarda il quando stimare il rischio cardiovascolare totale, la task force ha convenuto che lo screening, cioè l'identificazione di un aumento sconosciuto del rischio cardiovascolare globale negli individui asintomatici, può essere fatto in modo opportunistico e sistematico.

Invece, si raccomanda una valutazione sistematica del rischio cardiovascolare nei soggetti a rischio aumentato, per esempio quelli con una storia familiare di malattie cardiovascolari premature, con iperlipidemia familiare, con fattori di rischio cardiovascolari importanti (quali fumo, ipertensione, diabete e aumento dei livelli lipidici) (raccomandazione di classe I, livello della raccomandazione B).

Si raccomanda, inoltre, di ripetere la valutazione del rischio cardiovascolare ogni 5 anni, e più spesso nei soggetti che hanno un livello di rischio vicino a valori soglia che impongono un trattamento (raccomandazione di classe I, livello della raccomandazione B)

Una valutazione sistematica del rischio cardiovascolare, dicono poi le linee guida, potrebbe essere presa in considerazione negli uomini al di sopra dei 40 anni di età e nelle donne oltre i 50 o in post-menopausa senza fattori di rischio cardiovascolare noti (raccomandazione di classe IIb, livello della raccomandazione C), mentre negli uomini sotto i 40 e nelle donne sotto i 50 e senza fattori di rischio tale valutazione non è raccomandata (raccomandazione di classe III, livello della raccomandazione C).



GUARDA IL VIDEO

Per la valutazione del rischio cardiovascolare totale, la task force ESC raccomanda, per tutte le persone al di sopra dei 40 anni, l'utilizzo delle carte del rischio SCORE, a meno che non siano automaticamente classificate come a rischio elevato o molto elevato perché già aventi una malattia cardiovascolare documentata, diabete (se ultraquarantenni), nefropatia o un singolo fattore di rischio elevato.

Le linee guida definiscono poi molto bene quali sono le caratteristiche (tra cui il punteggio SCORE) delle quattro categorie di rischio: basso, moderato, elevato e molto elevato.

A seconda del rischio stimato, il testo indica quindi qual è l'intervento di prevenzione più appropriato. Se è basso o moderato (punteggio SCORE < 5%), può essere sufficiente fornire al paziente consigli sullo stile di vita, al fine di mantenere quello status; se è elevato (punteggio SCORE compreso fra il 5 e il 10%) bisognerebbe promuovere cambiamenti decisi dello stile di vita e prendere in considerazione una terapia farmacologica, che è invece spesso necessaria in caso di alto rischio (punteggio SCORE > 10%).

Rivisti i target per i fattori di rischio

“Tutti gli obiettivi e i valori target per quanto riguarda i fattori di rischio sono stati rivisti rispetto alle linee guida precedenti” ha riferito il cardiologo.

Per quanto riguarda il fumo, l’obiettivo deve essere evitare il tabacco in tutte le sue forme.

Sul fronte della dieta, si raccomanda che sia essere povera di grassi saturi e ricca di cereali integrali, verdure, frutta e pesce.

Inoltre, si raccomandano almeno 150 minuti alla settimana di esercizio fisico aerobico moderato (l’optimum sarebbe 30 minuti per cinque volte alla settimana) oppure 75 minuti alla settimana di esercizio fisico aerobico intenso (15 minuti per cinque volte alla settimana) o una combinazione delle due strategie.

Per quanto riguarda il peso corporeo, il BMI dovrebbe essere compreso tra i 20 e i 25 kg/m², mentre la circonferenza addominale dovrebbe essere < 94 cm (negli uomini) e < 80 cm (nelle donne).

Il target di pressione arteriosa è indicato in 140 mmHg per la sistolica e 90 mmHg per la diastolica.

In tema di lipidi, il target principale è il livello di colesterolo LDL. Nei pazienti a rischio molto alto si dovrebbe puntare a un valore < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) o a una diminuzione di almeno il 50% se il valore basale è compreso tra 1,8 e 3,5 mmol / L (70 e 135 mg/dl). In quelli ad alto rischio, il target è un valore < 2,6 mmol/l (< 100 mg/dl) o una riduzione di almeno il 50% se il valore basale è compreso tra 2,6 e 5,2 mmol/l (100 e 200 mg/dl), mentre in quelli a rischio da basso a moderato il target può essere un valore < 3 mmol/l (115 mg/dl).

Non è indicato un valore target né per il colesterolo HDL né per i trigliceridi, ma, si legge nel documento, un valore di HDL > 1 mmol/l (> 40 mg/dl) negli uomini e > 1,2 mmol/l (> 45 mg/dl) nelle donne è indicativo di basso rischio, così come livelli di trigliceridi < 1,7 mmol/l (< 150 mg/dl), mentre livelli più alti indicano la necessità di valutare la presenza di altri fattori di rischio.

Infine, nei pazienti diabetici l’emoglobina glicata (HbA1c) non deve superare il valore del 7% (< 53 mmol/l).

Nuovi messaggi chiave

“Nelle linee guida sono stati inseriti anche alcuni nuovi messaggi chiave rispetto alla versione del 2012” ha aggiunto, da ultimo, Piepoli.

Per quanto riguarda la riabilitazione cardiaca, nel documento si raccomanda di mettere in campo un programma riabilitativo nei pazienti con sindrome coronarica acuta, in quelli con scompenso cardiaco e dopo un intervento di rivascolarizzazione.

Vengono poi definiti nuovi setting d’intervento, come quello domiciliare, l’assistenza infermieristica a domicilio e il telemonitoraggio.

Infine, si raccomanda di adottare misure per monitorare in modo sistematico l’efficacia dell’intervento, definendo standard di performance, e gli outcome.

Bibliografia

M.F. Piepoli, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: : The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 2016;37(29):2315-81; doi: 10.1093/eurheartj/ehw106. [Leggi](#)

CARDIO-ONCOLOGIA, NEVIBOLOLO PUÒ PREVENIRE LA CARDIOTOSSICITÀ DA ANTRACICLINE

Il beta-bloccante neivololo può proteggere il cuore dalla tossicità indotta dalla chemioterapia a base di antracicline. A suggerirlo sono i risultati di uno studio prospettico randomizzato su 60 donne, da poco presentato a Roma al congresso annuale della European Society of Cardiology (ESC).

“Il cancro al seno è un grave problema di salute pubblica in tutto il mondo, con un tasso di mortalità di circa una paziente su 33” ha ricordato Mirela Cleopatra Tomescu, della Victor Babes University di Timisoara, in Romania, presentando il lavoro.

“Le antracicline sono agenti chemioterapici potenti e ampiamente utilizzati nel trattamento del carcinoma mammario, ma hanno un effetto tossico sul cuore, inducendo insufficienza cardiaca” ha aggiunto la professoressa.

“Anche se la cardiotoxicità è un effetto ben conosciuto delle antracicline, il riconoscimento precoce delle variazioni subcliniche della contrattilità del miocardio è difficile” ha poi spiegato la cardiologa.

Con il loro studio, la Tomescu e il suo gruppo hanno cercato di trovare un metodo per rilevare la cardiotoxicità precocemente e in modo accurato, e valutare se un farmaco cardioprotettivo come il neivololo sia in grado di prevenire l'insufficienza cardiaca nelle donne con un tumore al seno trattate con antracicline.

La riduzione della contrattilità miocardica è diagnosticata tradizionalmente mediante l'ecocardiografia, con la quale si stima la frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) e la frazione di accorciamento (FS). Tuttavia, questi parametri risultano alterati solo quando la cardiotoxicità è già in fase avanzata. Nuove tecniche ecocardiografiche, come il Doppler tissutale, l'ecocardiografia speckle tracking e lo strain rate imaging consentono il riconoscimento della disfunzione miocardica prima che si manifestino i sintomi dello scompenso e prima che i parametri ecocardiografici classici risultino compromessi.

Come farmaco cardioprotettivo, i ricercatori rumeni hanno scelto il neivololo, un beta-bloccante cardioselettivo con effetti antiossidanti, antiapoptotici e vasodilatatori mediati dal rilascio di ossido nitrico, utilizzato per trattare l'ipertensione e lo scompenso cardiaco. La loro ipotesi di partenza era che questo farmaco potesse proteggere il cuore dalla cardiomiopatia indotta dalle antracicline.

Come partecipanti, hanno invece selezionato 60 donne affette da un cancro al seno HER-2 negativo e con un'età media di 52 ± 13 anni, in procinto di iniziare la chemioterapia con doxorubicina. Le pazienti sono state divise in due gruppi di 30 donne ciascuno, uno di controllo e uno trattato con neivololo. Il beta-bloccante è stato somministrato alla dose di 5 mg una volta al giorno, per tutta la durata della chemioterapia, che consisteva, invece, nella somministrazione di doxorubicina 70 mg/m² per via endovenosa ogni 21 giorni per 6 cicli. La dose media cumulativa di

doxorubicina era pari a 520 ± 8 mg/m².

L'ecocardiografia è stata eseguita al basale e dopo 6 mesi di chemioterapia e comprendeva l'ecocardiografia convenzionale bidimensionale, il Doppler tissutale e l'ecocardiografia speckle tracking.

I due gruppi non presentavano differenze significative di base per quanto riguarda le caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche e anche la dose cumulativa di doxorubicina era simile.

Nessuna paziente ha interrotto la chemioterapia e nessuna è deceduta durante lo studio.

Dopo 6 cicli di chemioterapia con doxorubicina, la FEVS, la FS e i diametri del ventricolo sinistro non risultavano cambiati in modo significativo in nessuno dei due gruppi. Tuttavia, nel gruppo di controllo il Doppler tissutale ha evidenziato alterazioni significative della funzione diastolica del ventricolo sinistro, dimostrate da una diminuzione della velocità del miocardio. Inoltre, sempre in questo gruppo, l'ecografia speckle imaging valutata nel gruppo di controllo ha mostrato un'alterazione statisticamente significativa della funzione sistolica ventricolare sinistra, degli strain longitudinali e radiali, nonché della velocità di deformazione. Nel gruppo trattato con nebivololo, invece, non sono stati rilevati cambiamenti significativi nel funzionamento del cuore.

“L'ecocardiografia convenzionale non ha rilevato alcun cambiamento nella funzione cardiaca in nessuno dei due gruppi dopo la chemioterapia. Invece, le tecniche ecocardiografiche più recenti, più sensibili, hanno permesso di evidenziare danni al cuore indotti dalla terapia con doxorubicina e dimostrare che le donne trattate con nebivololo sono protette da questi effetti deleteri, conservando una funzione cardiaca normale. Il nostro studio dimostra, quindi, l'utilità dei nuovi metodi ecocardiografici come il doppler tissutale e l'ecocardiografia speckle tracking nella diagnosi precoce della disfunzione ventricolare indotta dal trattamento citostatico” ha detto la Tomescu.

“La nostra scoperta che il trattamento con nebivololo previene la cardiotossicità indotta dalle antracicline è incoraggiante, ma sono necessari studi più ampi, con un periodo di follow-up più lungo, per confermare i risultati” ha concluso, infine, la professoressa.

Bibliografia

A. Tomescu, et al. Protective effect of nebivolol on anthracycline-induced cardiotoxicity, assessed by tissue Doppler velocities and by speckle tracking echocardiography. *European Heart Journal* 2016;37; (Abstract Supplement) 404-405. [Link](#)

VARIE

- ➔ **Carenza di Vitamina D e insufficienza cardiaca: una relazione pericolosa?** 176
- ➔ **Defibrillatori impiantabili per lo scompenso non ischemico: dall'ESC uno studio mina molte certezze** 179
- ➔ **Apnee da sonno, la ventilazione meccanica a pressione positiva continua non riduce il rischio cardiovascolare. Studio SAVE** 184
- ➔ **Acido urico e rischio cardiovascolare: ruolo clinico degli inibitori della xantina ossidasi** 186



CARENZA DI VITAMINA D E INSUFFICIENZA CARDIACA: UNA RELAZIONE PERICOLOSA?

Stando ai risultati di un ampio studio di popolazione italiano, lo studio MOLI-SANI (1), che ha delineato l'epidemiologia delle malattie CV e dei tumori in relazione alle caratteristiche genetiche e agli stili di vita su una popolazione di circa 25.000 soggetti, il riscontro di una condizione di deficit vitaminico D si associa ad un rischio significativamente più elevato di scompenso cardiaco nella popolazione generale adulta. Tale associazione, inoltre, non sarebbe giustificata dal riscontro di livelli elevati di marker infiammatori associati allo scompenso, come la proteina reattiva C o dalla presenza di infiammazione subclinica.

Razionale dello studio

I pazienti affetti da malattie CV si caratterizzano per il riscontro frequente di una condizione di deficit vitaminico D, associata allo sviluppo di scompenso cardiaco cronico in molti studi.

In particolare, gli individui carenti hanno mostrato di avere livelli significativamente più elevati di interleuchina-6 (IL-6) di proteina C reattiva (PCR) e un rapporto tra IL-6 e IL-10 e uno tra PCR e IL-10 più alto rispetto ai loro coetanei non carenti.

Si sa poco, tuttavia, sul valore predittivo dei livelli circolanti di vitamina D sul rischio di insufficienza cardiaca, prima causa di ricovero ospedaliero negli over 65, che nel nostro Paese interessa circa 600 mila persone e la cui frequenza raddoppia ogni 10 anni in più d'età.

Di qui l'obiettivo del nuovo studio, condotto dai ricercatori del Dipartimento di Epidemiologia e Prevenzione dell'IRCCS Neuro-med di Pozzilli (IS), che si è proposto di verificare se livelli ridot-

ti di vitamina D fossero associati con l'incidenza di scompenso cardiaco.

Lo studio in questione si è proposto di indagare questa associazione in un'ampia coorte di adulti italiani. Ben 18 797 sono stati i soggetti adulti sani di età superiore a 35 anni (49% maschi) reclutati casualmente dalla popolazione generale nell'ambito dello studio epidemiologico MOLI-SANI.

Durante il reclutamento, ai partecipanti sono stati somministrati questionari anamnestico e alimentare, effettuati prelievi di sangue e test diagnostici (ECG, Spirometrie).

Oltre alla misurazione dei livelli specifici di CRP, è stata misurata "l'attivazione" dei meccanismi subclinici di infiammazione mediante il cosiddetto INFLA-score, un punteggio determinato dai livelli di 4 marker di infiammazione (uno dei quali è ancora CRP). Un incremento di questo punteggio è indicativo di un aumento della condizione infiammatoria.

I livelli di vitamina D sierica sono stati misurati presso il laboratorio centrale del progetto europeo BiomarCaRe. La coorte è stata seguita per un periodo di 7,5 anni (sino al dicembre 2013) e i livelli di vitamina sono stati categorizzati in normale (≥ 30 ng/mL), ipovitaminosi (10-30 ng/mL) e carenza di vitamina D (**Tabella 1**).

Per la "contabilità" dei casi di scompenso cardiaco, si è fatto ricorso ai dati dell'archivio regionale della regione Molise relativi alle schede di dimissione ospedaliera (SDO) riportanti il codice ICD-9 428 (insufficienza cardiaca): il ricorso a questi registri am-

Tabella 1 – Principali caratteristiche della coorte di studio Moli-sani in base ai livelli di vitamina D

	Normale (≥30 ng/mL)	Ipovitaminosi D 10-30 ng/mL	Deficit vitaminico D < 10 ng/mL	P value
N (%)	2.286 (12,2)	14.976 (79,7)	1.530 (8,1)	
Vit D, ng/mL*	37 (7,4)	18,5 (5,4)	9 (0,6)	
Uomini#	1.363 (59,6)	7.321 (48,9)	530 (34,6%)	<0,0001
Età *	52,5 (10,8)	55,3 (11,5)	56,9 (11,7)	<0,0001
HS-CRP##	1,20 (1,15-1,25)	1,53 (1,50-1,55)	1,71 (1,62-1,80)	<0,0001
INFLA-score*	-1,07 (5,8)	-0,11 (6)	0,38 (6,2)	<0,0001

*Media (SD); # N (%); ## Valori per hs-CRP riportati come medie geometriche con IC95% corrispondente

ministrativi si caratterizza per l'elevata specificità e può essere utilizzato negli studi di follow-up che includono l'insufficienza cardiaca come uno degli endpoint.

Durante il periodo di follow-up, attraverso le schede di dimissione ospedaliera, sono stati registrati 592 eventi di insufficienza cardiaca con un'incidenza rispettivamente dell'1,7%, 3,2% e 5,4% nei tre gruppi (**Tabella 2**) Dopo un'analisi multivariata, che ha permesso di escludere eventuali confondenti, gli individui con un livello di vitamina D inferiori a 10ng/mL mostravano un aumento del rischio di scompenso cardiaco di 1,59 volte rispetto a quelli con livelli normali.

Inoltre, anche dopo ulteriore aggiustamento dei dati in base ai livelli di hs-CRP o all'inclusione dell'INFLA-score, l'associa-

zione tra livelli ridotti di vitamina D e rischio di scompenso cardiaco non ha subito variazioni.

Implicazioni dello studio

Lo studio ha sostanzialmente dimostrato come la condizione di deficit vitaminico D debba essere considerata un marker di rischio di insufficienza cardiaca, indipendentemente dai livelli di CRP e di infiammazione subclinica.

La fisiopatogenesi che sottende tale condizione è, dunque, secondo gli autori dello studio, ancora da approfondire.

A tal riguardo si può ricordare come gli autori del trial VINDICATE (Vitamin D treating patients with Chronic heart failure) (2) sull'utilità della supplementazione vitaminica D in pazienti

Tabella 2 – Valori di incidenza e HR di insufficienza cardiaca, in base ai livelli circolanti di vitamina D

Cut-off clinico	Normale ≥30 ng/mL	Ipovitaminosi D 10-30 ng/mL	Deficit vitaminico D <10 ng/mL
N	2286	14976	1530
Tasso di eventi	39 (1,7%)	471 (3,2%)	82 (5,4%)
Anni-persona	16661,8	112184,7	11679,9
HR1	1	1,11 (0,79-1,56)	1,59 (1,05-2,40)
HR2	1	1,1 (0,78-1,55)	1,56 (1,03-2,37)
HR3	1	1,12 (0,79-1,58)	1,59 (1,05-2,42)

HR1: modello aggiustato in base ad età, sesso, BMI, fumo, livello istruzione, assunzione alcol, stagione del giorno reclutamento nello studio e almeno un fattore di rischio tra i seguenti – ipertensione, diabete, malattia CV e sindrome metabolica; HR2: modello HR1 ulteriormente aggiustato in base ad hs-CRP; HR3: modello HR1 ulteriormente aggiustato in base INFLA-score subclinico (N= 18.210; casi di scompenso cardiaco= 566)

scompensati cronici, avessero ipotizzato un contributo del deficit vitaminico D ai processi di rimodellamento LV sfavorevoli (tipico dello scompenso) mediante 2 meccanismi distinti: 1) la disfunzione dei cardiomiociti, interferendo con il trasporto di calcio a concentrazioni cellulari; 2) il coinvolgimento della vitamina D sul corretto funzionamento del sistema neuro-ormonale renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Il deficit di vitamina D stimolerebbe l'attività del sistema RAAS (e il rimodellamento LV nocivo), mentre la supplementazione di vitamina D sembrerebbe in grado di ridurre la sintesi di renina e l'attività della renina plasmatica.

La ricerca continua!

Bibliografia

- 1) Costanzo S et al. *Vitamin D deficiency Increases Risk of Heart Failure: Prospective Results from the Moli-sani Study*. Poster n. 88235; ESC 2016, Roma
 - 2) Witte KK et al. *Effects of Vitamin D on Cardiac Function in Patients With Chronic HF. The VINDICATE Study*. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2593-2603. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.508
- [Leggi](#)



 **GUARDA IL VIDEO**



DEFIBRILLATORI IMPIANTABILI PER LO SCOMPENSO NON ISCHEMICO: DALL'ESC UNO STUDIO MINA MOLTE CERTEZZE

Il posizionamento di un defibrillatore impiantabile (ICD) in pazienti con insufficienza cardiaca di origine non ischemica non riduce la mortalità totale rispetto alla terapia farmacologica standard anche se dimezza la morte improvvisa cardiaca, outcome secondario, secondo i risultati dello studio **Danish (A DANish randomized, controlled, multicenter study to assess the efficacy of Implantable cardioverter defibrillator in patients with nonischemic Systolic Heart failure on mortality)**. Il trial promosso dalla Danish Heart Foundation e coordinato dal Prof Lars Kober (Copenhagen, Danimarca) è stato presentato al Congresso ESC 2016 e contemporaneamente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, lanciando un *warning* sulle raccomandazioni all'impianto di ICD delle attuali linee guida (LG) europee ed americane che non fanno distinzione in base all'eziologia nei casi di SC e ridotta funzione sistolica ventricolare sinistra. Secondo il Prof Lars Kober (Copenhagen University Hospital): "l'evidenza dei benefici dell'impianto di ICD è più debole nei pazienti ad eziologia non ischemica per i dati limitati derivati da trial medio-piccoli con outcome *neutri* o da analisi di sottogruppi di trial più ampi. Questo studio *fills the gap* delle LG, suggerendo che gli ICD non dovrebbero essere impiantati di routine in prevenzione primaria in tutti i pazienti con SC sistolico".

Qual è il disegno del Danish?

Il **trial DANISH** è uno studio randomizzato, caso/controllo, multicentrico su pazienti affetti da SC cronico ad eziologia non ischemica documentata con frazione d'eiezione ventricolare sinistra (LVEF) $\leq 35\%$, sintomatici nonostante terapia farmacologica ottimizzata (classe NYHA II o III) e con valori di NT-proBNP $>200\text{pg/mL}$ (23.6 pmol/L). Circa 560 pazienti sono stati randomizzati a sola terapia farmacologica secondo le LG internazionali (braccio controllo) ed altrettanti pazienti a terapia farmacologica associata ad impianto di ICD (**Figura 1**). Il numero di pazienti che ha ricevuto anche CRT era rilevante e sovrapponibile (58%) nei due gruppi, ovviamente nel braccio dei controlli i pazienti ricevevano solo pacemaker biventricolare, nel braccio ICD un device com-

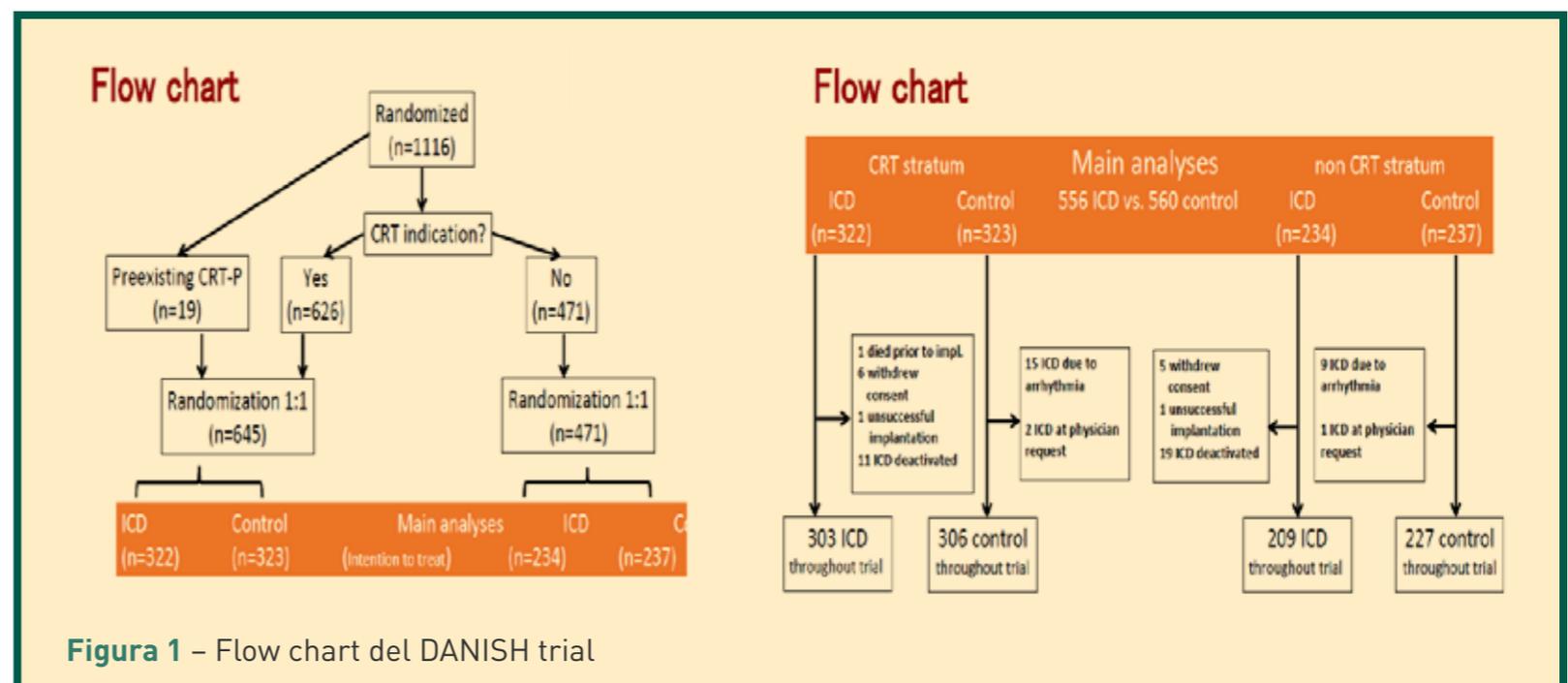
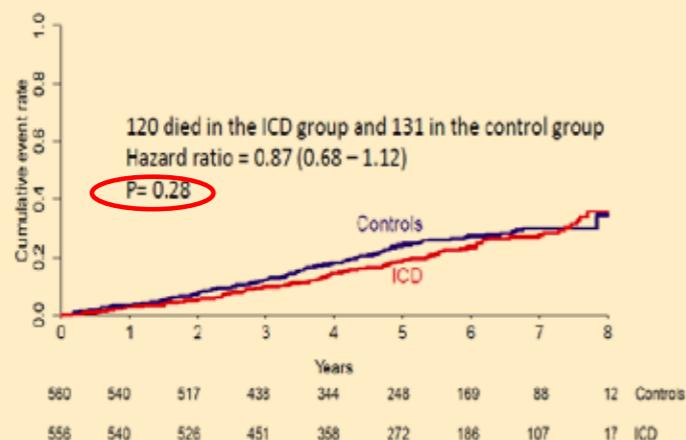


Figura 1 – Flow chart del DANISH trial

Primary outcome - all-cause mortality



Secondary outcome - sudden cardiac death

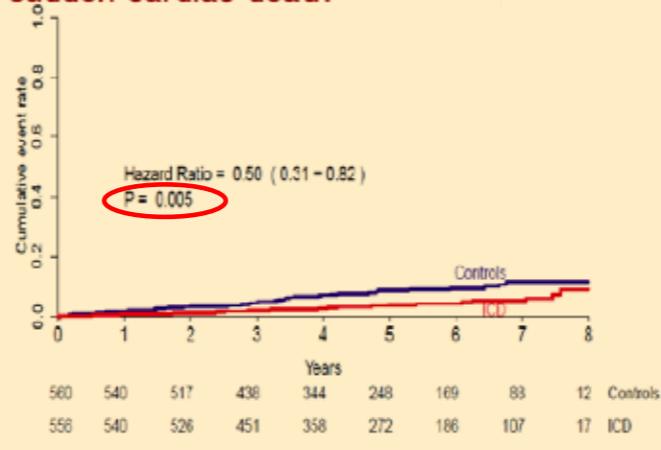


Figura 2 – Sinistra: Endpoint primario: tutte le cause di mortalità. Destra: Uno dei due endpoint secondari: morte improvvisa.

binato (CRT-ICD). Il tempo per lo screening è stato di 2 anni cui seguivano almeno 36 mesi di trattamento. Alla randomizzazione il gruppo assegnato a ricevere l'ICD veniva sottoposto all'impianto entro 2 settimane. Nel disegno originale dello studio era previsto l'arruolamento di 1000 pazienti, ma a causa dell'esiguità di eventi, l'arruolamento è stato prolungato con l'ultimo paziente arruolato a giugno 2014 e seguito per i due anni successivi.

Quali sono i risultati dello studio?

L'endpoint primario, mortalità per tutte le cause, ad un follow-up mediano di 67.6 mesi, è stato osservato nel 21.6% dei pazienti del gruppo ICD e nel 23.4% dei controlli, in assenza di alcuna differenza statisticamente significativa (hazard ratio [HR] 0.87; 95% CI 0.68 a 1.12; P=0.28). Da segnalare, invece, che dei due endpoint

secondari, la morte improvvisa (MI) cardiaca era dimezzata nei pazienti portatori di ICD rispetto al gruppo dei controlli (4.3% versus 8.2%, HR 0.50; 95% CI 0.31 a 0.82; P=0.01), indipendentemente dalla presenza o meno di CRT e dall'età (**Figura 2**) diversamente dalla mortalità cardiovascolare che non differiva in modo statisticamente significativo tra i due gruppi (HR 0.7t; 95% CI 0.57 a 1.05; P=0.10). In una subanalisi per età, i pazienti < 68 anni portatori di ICD risultavano tra quelli che maggiormente beneficiavano dell'ICD in termini di riduzione di mortalità per tutte le cause (HR 0.64; 95% CI 0.45 to 0.90, P=0.01) (**Figura 3**). Inoltre, i pazienti ancora più giovani (<60 anni) avevano un ulteriore guadagno in termini di sopravvivenza con un crollo della mortalità per tutte le cause del 49% (p=0.02). Nella sua presentazione, il Prof. Kober ha sottolineato questo effetto preventivo dei device nei giovani.

ra più giovani (<60 anni) avevano un ulteriore guadagno in termini di sopravvivenza con un crollo della mortalità per tutte le cause del 49% (p=0.02). Nella sua presentazione, il Prof. Kober ha sottolineato questo effetto preventivo dei device nei giovani.

All- cause mortality by age

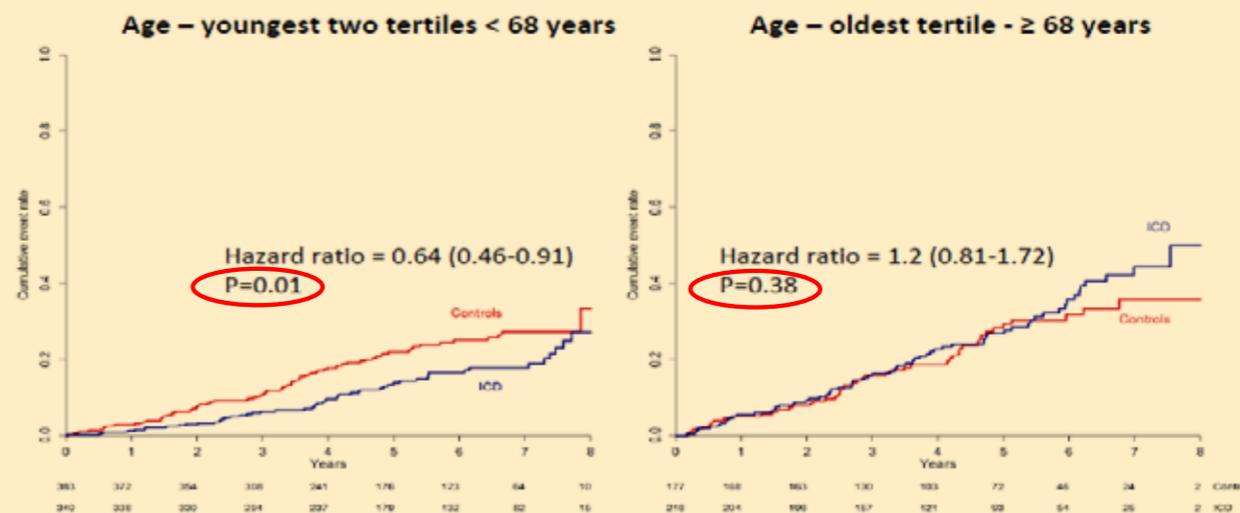


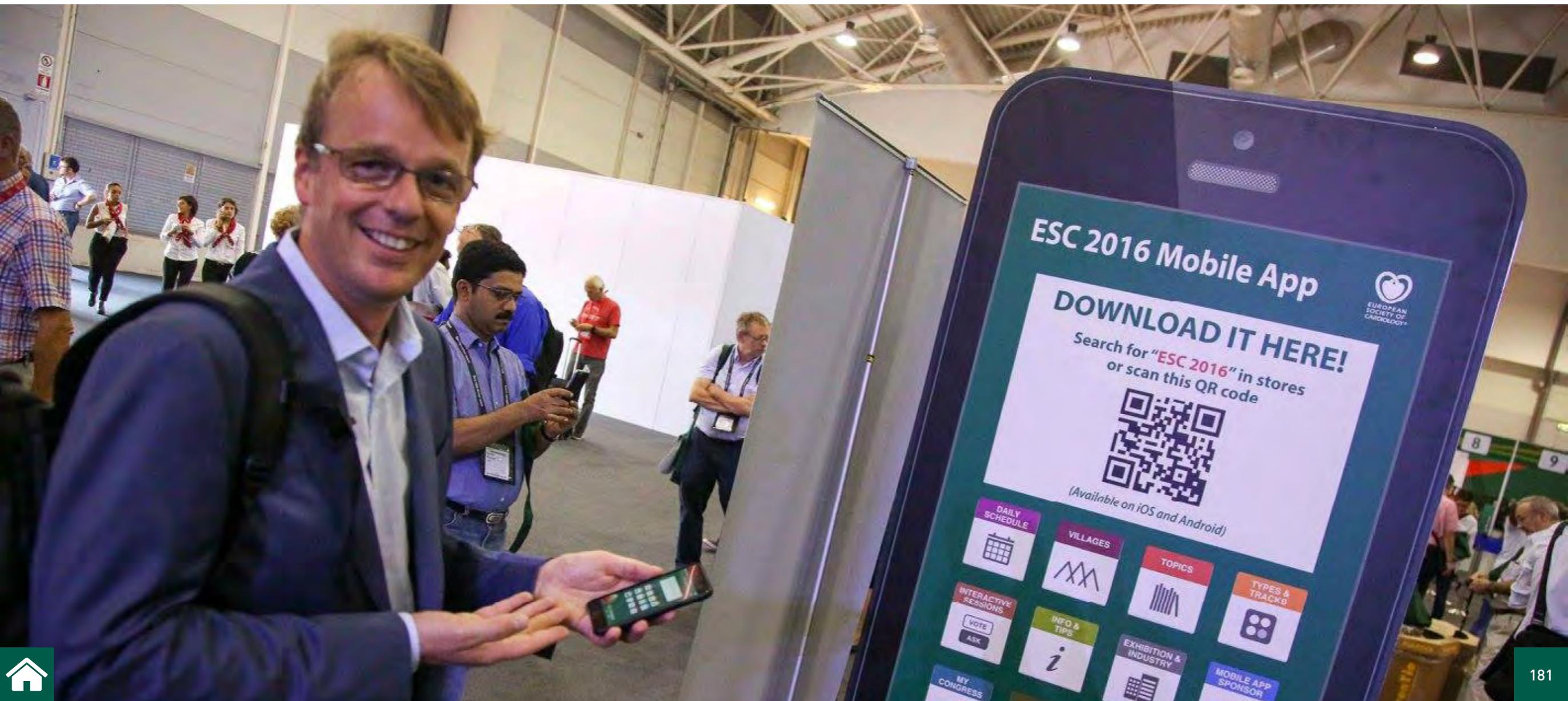
Figura 3 – Subanalisi per età (pazienti < o > 68 anni) su tutte le cause di mortalità.

L'incidenza di infezioni legate al dispositivo in entrambi i gruppi era sovrapponibile, considerando che anche il 58% dei controlli riceveva un pacemaker CRT. Il rischio di infezione del device però nei pazienti non in CRT ma solo in ICD risultava superiore al braccio controllo (5.1% versus 0.8% dei controlli; HR 6.35; 95% CI 1.38-58.87; P=0.006) e quello di shock inappropriati, altro fattore di rischio associato a tali dispositivi, è stato riscontrato nel 5.9% dei pazienti del gruppo ICD.

Qual è l'impatto di questi dati sulla pratica clinica?

La prima sessione "Hot Line" del Congresso ESC 2016 è stata quindi scossa dallo shock derivante dai risultati "neutri" sull'outcome primario di questo studio. Circa 12 anni fa, il trial

SCD-HeFT arruolando molti pazienti non ischemici, dimostrò un beneficio in termini di mortalità derivante dall'impianto di ICD ma nessuno di questi pazienti era anche in CRT, terapia che influenza notevolmente la sopravvivenza nei pazienti con SC. Prima ancora, l'indicazione ad ICD in prevenzione primaria era stata supportata dal più contenuto trial **DEFINITE** che dimostrò un beneficio in termini di mortalità per tutte le cause. Le attuali LG dell'American Heart Association (AHA) raccomandano l'impianto di ICD in prevenzione primaria per tutte le cause di mortalità nei pazienti affetti da SC sintomatici nonostante la terapia farmacologica ottimale (indipendentemente dall'eziologia) in classe IA, mentre le attuali LG europee pongono specificamente in classe IB i pazienti affetti da SC non ischemico. I risultati del **DANISH** rappresentano probabilmente la stima più ottimistica





Dott. Michele Massimo Gulizia

Defibrillatori impiantabili per lo scompenso non ischemico. Lo studio DANISH solleva molti interrogativi

GUARDA IL VIDEO

dei benefici della terapia con ICD nei pazienti affetti da SC non ischemico che ricevono terapia evidence-based, secondo Dr.J.JV McMurray (University of Glasgow, Scotland) che ha commentato lo studio nell'editoriale di accompagnamento all'articolo. I pazienti di questo trial hanno basso rischio di MI, considerando la mancanza di benefici in termini di sopravvivenza dalla terapia con ICD. Tale subgroup di pazienti ha un rischio di MI e di morte per tutte le cause inferiore ai pazienti ischemici, popolazione maggiormente rappresentata nei principali trial sugli ICD in prevenzione primaria degli ultimi 15 anni. Il Prof.Lars Kober ha enfatizzato l'importanza di un background farmacologico diverso in questo studio rispetto ai precedenti. Infatti, la terapia dello SC in questi pazienti era on top con un uso "quasi universale" sia dei beta-bloccanti che degli ACE-inibitori (>90%) e dei mineralcorticoidi (60%).

Prospettive future

Secondo Il **Prof. M. Gulizia** (Dir. U.O.C di Cardiologia, Ospedale di Garibaldi-Nesima di Catania), intervenuto sull'argomento in occasione del congresso ESC a Roma ai microfoni di Pharma-

star: "Prima di lanciare allarmismo non solo alla classe medica ma soprattutto ai pazienti e prima di "destituire" la validità di uno strumento di una terapia avanzata e salvavita come quella dell'ICD bisogna fare alcune considerazioni. La prima considerazione è che la MI in questi soggetti era significativamente ridotta rispetto ai soggetti non impiantati perché la mortalità per MI era del 4,3% nei soggetti impiantati con ICD e saliva all'8,4 % nei soggetti non impiantati con una significativa probabilità statisticamente ($p=0.005$), quindi una grande differenza." Inoltre, il Past-president dell'ANMCO ha aggiunto che i dati del **DANISH** vanno sedimentati ed interpretati con cautela prima di invocare un cambiamento delle LG, si devono ancora valutare i risultati delle subanalisi dello studio, non ancora disponibili. "Una delle cose che mi saltano all'occhio è che il 58% di questi soggetti erano in entrambi i bracci impiantati con un re-sincronizzatore cardiaco con la CRT-P che sappiamo non solo migliora la frazione d'eiezione ma migliora anche la qualità della vita in questi soggetti e questo è un dato importante"- afferma Gulizia ed aggiunge: "Se poi consideriamo il fatto che a guardare la mortalità totale, questi soggetti sono soggetti abbastanza giovani, con un'età media di 61 anni, e che comunque questi soggetti sono morti sicuramente per scompenso cardiaco e che il trial escludeva le cardiomiopatie dilatative e post-ischemiche, vediamo che in effetti in questi soggetti era tollerata anche in quelli impiantati con defibrillatore e non impiantati la presenza di stenosi coronariche che dal medico che arruolava il paziente venivano considerate non emodinamicamente significative e comunque non condizionanti la cardiopatia dilatativa. Questo è un bias importante perché la valutazione della quantificazione della riserva coronarica in questi soggetti non è di certo stata studiata e lo studio dell'albero coronarico attraverso l'angiografia piuttosto che Tac o altre metodiche di imaging non sempre è così esaustiva di quello che è la vera riserva coronarica e quindi di quella che è la vera sofferenza miocardica ischemica di questi soggetti."

In conclusione, nonostante l'indicazione all' ICD rimanga quella

delle LG anche nei pazienti non ischemici, nuova attenzione va posta ai pazienti ad elevato rischio di morte per cause diverse dalla MI che possono non beneficiarsi del dispositivo. In fine, sia l'età che le comorbidità dovrebbero essere considerati fattori dirimenti prima di porre indicazione all'impianto di ICD.

Dr.ssa Gemma Salerno

U.O.C di Cardiologia

Seconda Università degli studi di Napoli

Ospedale Monaldi-Napoli



APNEE DA SONNO, LA VENTILAZIONE MECCANICA A PRESSIONE POSITIVA CONTINUA NON RIDUCE IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE. STUDIO SAVE

Il trattamento con la ventilazione meccanica a pressione positiva continua (in inglese C-PAP, acronimo di Continuous Positive Airway Pressure), per tre ore durante la notte non riduce il rischio cardiovascolare in misura maggiore al trattamento standard in pazienti con malattie cardiovascolari e apnea ostruttiva del sonno (OSA). È quanto presentato al congresso della Società Europea di Cardiologia in corso in questi giorni a Roma e simultaneamente pubblicato sulla rivista New England Journal of Medicine.

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) colpisce tra il 40% e il 60% della popolazione con problemi cardiovascolari. L'OSA è associata a elevata pressione sanguigna (BP), insulino-resistenza e disfunzione endoteliale (dei vasi sanguigni) e aumento della morbilità e della mortalità cardiovascolare (CV).

Questo studio, effettuato presso l'Institute for Sleep Health Flinders University di Adelaide in AUSTRALIA, ha voluto colmare il gap esistente per la mancanza di dati da studi clinici randomizzati per quanto riguarda il beneficio del trattamento dell'OSA sulla prevenzione cardiovascolare.

Lo studio SAVE (The Sleep Apnea cardioVascular Endpoints study) è stato presentato dal prof. R. Doug McEvoy ed ha reclutato pazienti con apnea del sonno da moderata a grave da 89 centri clinici in 7 paesi.

Lo studio ha confrontato l'efficacia del trattamento CPAP somministrato insieme alla terapia usuale (come raccomandata dalle linee guida) rispetto al solo trattamento usuale.

L'endpoint primario era composito e nello specifico era l'insieme di morte cardiovascolare, infarto del miocardio, ospedalizzazione per TIA, angina instabile o insufficienza cardiaca (HF). CPAP è la ventilazione meccanica a pressione positiva continua cioè un metodo di ventilazione respiratoria utilizzato principalmente nel trattamento delle apnee del sonno.

I 2717 pazienti sono stati seguiti per 3.7 anni ed erano prevalentemente anziani (circa 61 anni), in sovrappeso, in generale erano maschi con abitudine a russare la notte e con malattia coronarica o cerebrovascolare.

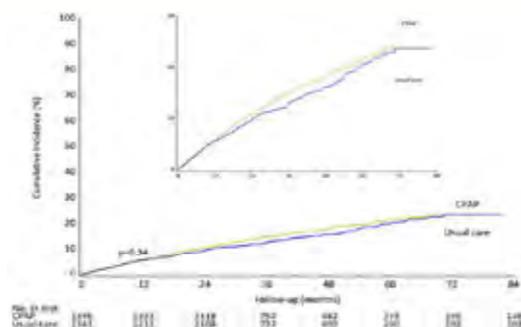
Per essere ammessi, i partecipanti dovevano utilizzare la maschera CPAP per almeno 3 ore a notte in una settimana di prova prima dell'inizio dello studio. Sono stati esclusi pazienti con apnea centrale del sonno o che avevano già utilizzato la CPAP.

Lo studio ha mostrato che il trattamento con CPAP non ha effetti sugli endpoint primari e secondari cardiovascolari.

È stato evidenziato che il 42% dei pazienti assegnati alla CPAP ha avuto una buona aderenza (una media di 4 o più ore per notte).

Cosa abbiamo trovato?

- Nessun effetto del trattamento con CPAP sull'endpoint CV primario (o secondario)
 - Tendenza verso la riduzione degli eventi cerebrovascolari nei pazienti che hanno usato il CPAP per un tempo superiore alle 4 ore per notte
- CPAP migliora il benessere del paziente
 - Meno russamento, meno sonnolenza diurna
 - Meno depressione
 - QoL è migliorata
 - Meno giorni di lavoro persi



Hazard ratio (95% CI)
1.10 (0.91 - 1.32)

ESC CONGRESS
ROME 2016

Hot Line presentation

www.escardio.org/ESC2016

È stata comunque osservata una riduzione degli eventi cardio-vascolari nei pazienti che hanno utilizzato la maschera per più di 4 ore per notte.

CPAP ha migliorato il benessere del paziente, diminuendo il russare e la sonnolenza diurna; il paziente era anche meno depresso e mostrava una migliore qualità di vita (QoL) con meno giorni di lavoro persi a causa di problemi di salute.

L'indice apnea-ipopnea (AHI, una misura della gravità dell'OSA) è diminuito da 29,0 a 3,7 eventi all'ora con l'utilizzato di CPAP, indicando un buon controllo del problema respiratorio.

Tuttavia, dopo un tempo di follow-up medio di 3,7 anni in cui 1.341 avevano seguito la solita cura e 1.346 erano stati sottoposti a CPAP più la cura consigliata dalle linee guida non vi era alcuna differenza tra i gruppi rispetto all'endpoint primario.

In particolare, il 17,0% dei pazienti nel gruppo trattato con CPAP e il 15,4% col la terapia consueta hanno avuto un grave evento cardiovascolare (hazard ratio 1,10; IC 95% 0,91-1,32; p=0,34).

“Dato il livello di rischio di malattie cardiovascolari attribuito all'OSA in precedenti studi osservazionali, siamo rimasti sorpresi di non trovare un beneficio dal trattamento con CPAP,” ha precisato il prof. McEvoy.

L'autore ha anche spiegato che non è chiaro il motivo per cui questo trattamento non ha migliorato i risultati CV e che forse sono necessarie più ore di somministrazione.

CPAP ha comunque migliorato il benessere dei partecipanti, definito dai sintomi quali sonnolenza diurna, qualità della vita, dell'umore, sintomi depressivi in particolare e la presenza sul posto di lavoro.

Prof McEvoy ha precisato che: “Anche se è deludente non trovare una riduzione degli eventi cardiovascolari con trattamento con CPAP, i nostri risultati mostrano che il trattamento dell'apnea ostruttiva del sonno nei pazienti con malattia cardiovascolare è comunque utile.”

In conclusione, come sottolineato dall'autore: “Data la nostra scoperta di una possibile riduzione degli eventi cerebrovascolari in pazienti che erano in grado di utilizzare la ventilazione meccanica a pressione positiva continua per più di 4 ore per notte, e di studi precedenti che mostrano una forte associazione tra OSA e ictus rispetto a OSA e malattia coronarica, gli studi futuri dovrebbero prendere in considerazione il setting di pazienti con OSA e ictus, che potrebbero raggiungere un elevato livello di conformità con CPAP.”

Emilia Vaccaro

Bibliografia

The SleepApneaCardioVascular Endpoints Study (SAVE) - ESC congress 2016. [Leggi](#)

R. Doug McEvoy et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. [Leggi](#)

ACIDO URICO E RISCHIO CARDIOVASCOLARE: RUOLO CLINICO DEGLI INIBITORI DELLA XANTINA OSSIDASI

Un'associazione tra iperuricemia e condizioni quali ipertensione arteriosa, dislipidemia, patologie cardiovascolari e danno renale cronico, è stata osservata sin dal diciannovesimo secolo. Importanti lavori condotti in anni recenti, quali lo studio LIFE pubblicato nel 2004 e lo studio Rotterdam del 2006, sembrerebbero confermare un ruolo causale dell'acido urico nella genesi dei disordini cardiovascolari.

L'ipotesi più accreditata è che elevati livelli sierici di acido urico siano associati a un'alterata funzione endoteliali. I cristalli di urato possono depositarsi nelle pareti dei vasi sanguigni e i granulociti neutrofili, attivati da tali depositi, possono danneggiare l'endotelio vascolare.

«L'ipotesi più semplice – ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar il **prof. Claudio Borghi**, Ordinario di Medicina Interna, Università degli Studi di Bologna - è che gli elevati livelli di acido urico abbiano un ruolo pro-infiammatorio, quindi siano in grado di produrre a livello della parete arteriosa un effetto del tutto sovrapponibile a quello che producono a livello articolare. Esiste anche però la possibilità che il meccanismo dannoso non risieda tanto negli elevati livelli di acido urico quanto nel meccanismo che è responsabile della produzione di questi elevati livelli di acido urico e che ruota intorno a un enzima, la xantina ossidasi. Per ogni molecola di acido urico che viene prodotta si genera stress ossidativo e questo stress ossidativo sarebbe in grado di ledere la parete arteriosa quindi promuovere la malattia aterosclerotica in maniera proporzionale ai livelli di acido urico. Ecco che



 **GUARDA IL VIDEO**

quindi l'acido urico diventa anche un marker di un meccanismo sottostante che può generare malattie cardiovascolari. »

Il legame tra livelli circolanti di acido urico e patologie cardiovascolari è supportato da una quantità enorme di evidenze epidemiologiche, cliniche e sperimentali. Dai dati attualmente disponibili è possibile affermare che l'iperuricemia cronica, con e senza deposito di urato, si associa a un'aumentata suscettibilità a sviluppare danno d'organo cardiaco preclinico e malattie cardiovascolari.

«Il problema fondamentale – aggiunge il professor Borghi- è che livelli elevati di acido urico possono non solo promuovere nuove malattie cardiovascolari e ci sono dati evidenti per l'in-

farto miocardico, per la cardiopatia ischemica e per le malattie cerebrovascolari come l'ictus. Ma ci sono oggi anche grandi evidenze che suggeriscono come l'iper-uricemia possa peggiorare la prognosi dei pazienti con insufficienza cardiaca. In questo caso naturalmente il meccanismo è quello che abbiamo raccontato in precedenza e basta immaginare come questo stesso meccanismo agendo su un cuore che è già lesionato da condizioni precedenti possa accelerare il degrado di queste condizioni. Quindi il continuum di interazione tra acido urico e malattie cardiovascolari parte dalle fasi più iniziali, quindi dallo sviluppo delle malattie, ma si estende anche al peggioramento del destino prognostico di malattie già clinicamente evidenti.»

Il rapporto tra livelli sierici di acido urico e eventi cardiovascolari è evidente soprattutto nei pazienti ad elevato rischio cardiovascolare e sembra delinearsi a partire da livelli di uricemia inferiori al limite della solubilità della molecola, corrispondente a 6 mg/dL, indicato dalle raccomandazioni internazionali come target per il paziente con malattia da deposito di urato.

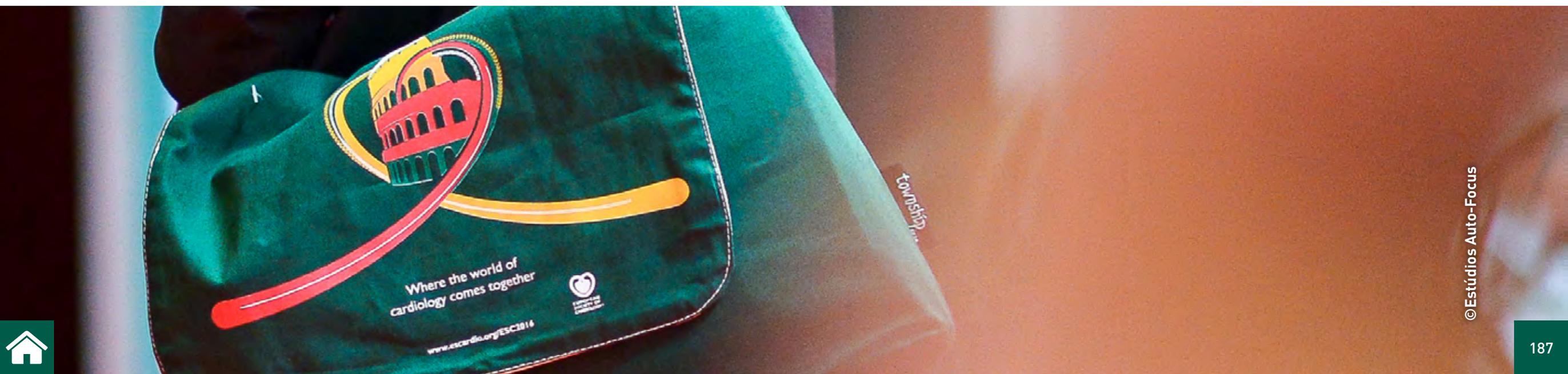
Il paziente con iperuricemia cronica con e senza deposito di urato sembra, quindi, configurarsi come un individuo ad aumentato rischio di sviluppare eventi anche indipendentemente dalla presenza di fattori di rischio addizionali. Queste evidenze scientifiche suggeriscono l'opportunità di un attento monitoraggio dei

valori di uricemia ai fini della valutazione del profilo clinico globale dei pazienti.

Le evidenze di una relazione tra livelli circolanti aumentati di acido urico e disfunzione/danno aterosclerotico precoce forniscono una robusta plausibilità biologica a questa ipotesi e aprono le porte a strategie di intervento preventivo/terapeutico in ambito cardiovascolare attraverso il controllo dei livelli circolanti di acido urico. Al momento i benefici terapeutici della riduzione dell'iperuricemia cronica in termini di riduzione del danno vascolare e degli eventi cardiovascolari sono molto suggestivi e incoraggianti anche se ancora non completamente definiti.

La xantina ossidasi è la tappa enzimatica finale del metabolismo dell'acido urico e la sua inibizione farmacologica è attualmente il più importante intervento terapeutico per ridurre i livelli circolanti di acido urico.

La xantina ossidasi si viene sempre più delineando come un protagonista nella patogenesi del danno vascolare soprattutto in quelle condizioni in cui la sua attività viene esageratamente aumentata per effetto di uno stimolo ipossico/ischemico o infiammatorio cronico, quale quello rappresentato dalla flogosi vascolare aterogenica.



L'inibizione di questo enzima si verrebbe, quindi, a configurare come un potenziale target per una strategia di prevenzione cardiovascolare.

Il trattamento ottimale dell'iperuricemia cronica con deposito di urato deve mirare, secondo le raccomandazioni internazionali, a mantenere l'uricemia al target di 6 mg/dL al fine di favorire al dissoluzione dei depositi di acido urico e prevenirne la formazione di nuovi. Il mantenimento dei livelli di uricemia al di sotto di questo target rappresenta il maggior determinante di successo nel risolvere le manifestazioni cliniche della malattia da deposito di urato. Il raggiungimento del target di 6 mg/dL passa necessariamente per un approccio non farmacologico e farmacologico.

Gli inibitori della xantina ossidasi attualmente disponibili, allopurinolo e febuxostat, rappresentano entrambi il cardine della terapia ipouricemizzante anche se la maggior potenza ed efficacia di febuxostat rispetto ad allopurinolo e la sua maggiore maneggevolezza possono orientare la scelta del clinico soprattutto quando il target terapeutico sia particolarmente ambizioso e/o la presenza di comorbidità esponga il paziente a un aumentato rischio di reazioni indesiderate al trattamento.

«I dati sono molto interessanti a mio parere – conclude Borghi – e sono molto di più di quelli che noi riteniamo. Sicuramente in una logica di intervento esistono pochi esempi di studi specificamente dedicati a valutare l'impatto dei farmaci ipo-uricemizzanti in termini di prevenzione cardiovascolare perché non esiste ancora la normativa che permetta di prescrivere questi farmaci in questo ambito. E' altrettanto vero però che questi farmaci sono utilizzati nel paziente con elevati livelli di acido urico.

Quindi in presenza di quella condizione noi siamo autorizzati a valutare anche l'impatto di questi farmaci non solo sulla prevenzione della gotta ma anche sulla prevenzione delle malattie cardiovascolari. Quindi la maggior parte dei dati a disposizione provengono da questo tipo di studi. Il numero soverchiante di trial disponibili è naturalmente legato all'uso dell'allopurinolo perché è un farmaco presente sul mercato da oltre 50 anni e quindi ha un numero maggiore di osservazioni- L'allopurinolo ha dimostrato in moltissimi studi la capacità di prevenire molte malattie cardiovascolari e in almeno quattro studi importanti di ridurre anche la mortalità.

In termini di terapia dei livelli elevati di acido urico, la nuova frontiera è rappresentata dal febuxostat che potremmo definire un super allopurinolo, nel senso che agisce sullo stesso meccanismo in maniera più selettiva e chiunque si interessi in maniera anche molto semplice di farmacologia clinica sa che più selettivo vuol dire avere maggior possibilità di efficacia e minore probabilità di effetti collaterali e questo è esattamente ciò che noi otteniamo con questo farmaco.

Qualche elemento esiste già anche a favore di febuxostat nell'ambito della prevenzione cardiovascolare e con alcuni colleghi europei stiamo contribuendo al miglioramento delle conoscenze concludendo l'arruolamento di oltre 500 pazienti in uno studio che si chiama FORWARD (Intensive Urate Lowering Therapy With Febuxostat in Comparison With Allopurinol on Cardiovascular Risk in Patients With Gout) condotto in pazienti con iper-uricemia quindi con un'indicazione precisa all'uso di questi farmaci ma il cui obiettivo fondamentale è quello di capire se sono in grado di prevenire le malattie cardiovascolari.»

Join us again next year

ESC CONGRESS

BARCELONA 2017

26 - 30 Aug





 [CLICCA QUI PER VEDERE LA FOTOGALLERY CON LE OLTRE 100 IMMAGINI DELL'ESC.](#)





Making the *impossible*, possible

In AstraZeneca we believe in **What Science Can Do**

Tu cosa ci vedi?



MSD ci ha visto il primo antibiotico della storia, la penicillina.

.....
Cercare strade alternative e avere il coraggio di percorrerle fino in fondo. Questo è l'atteggiamento che anima da sempre noi di MSD e ci permette di essere all'avanguardia nella scoperta e nello sviluppo di farmaci innovativi che plasmano i paradigmi di cura e migliorano la vita delle persone. Se il nostro passato, con 179 nuove molecole approvate negli ultimi sessant'anni, ci riempie d'orgoglio, il nostro futuro annuncia nuove importanti conquiste terapeutiche, con circa 40 molecole in fase anche avanzata di sviluppo.
.....



Ricerca e innovazione per la vita.

Passione per l'Innovazione.
Considerazione per i Pazienti.



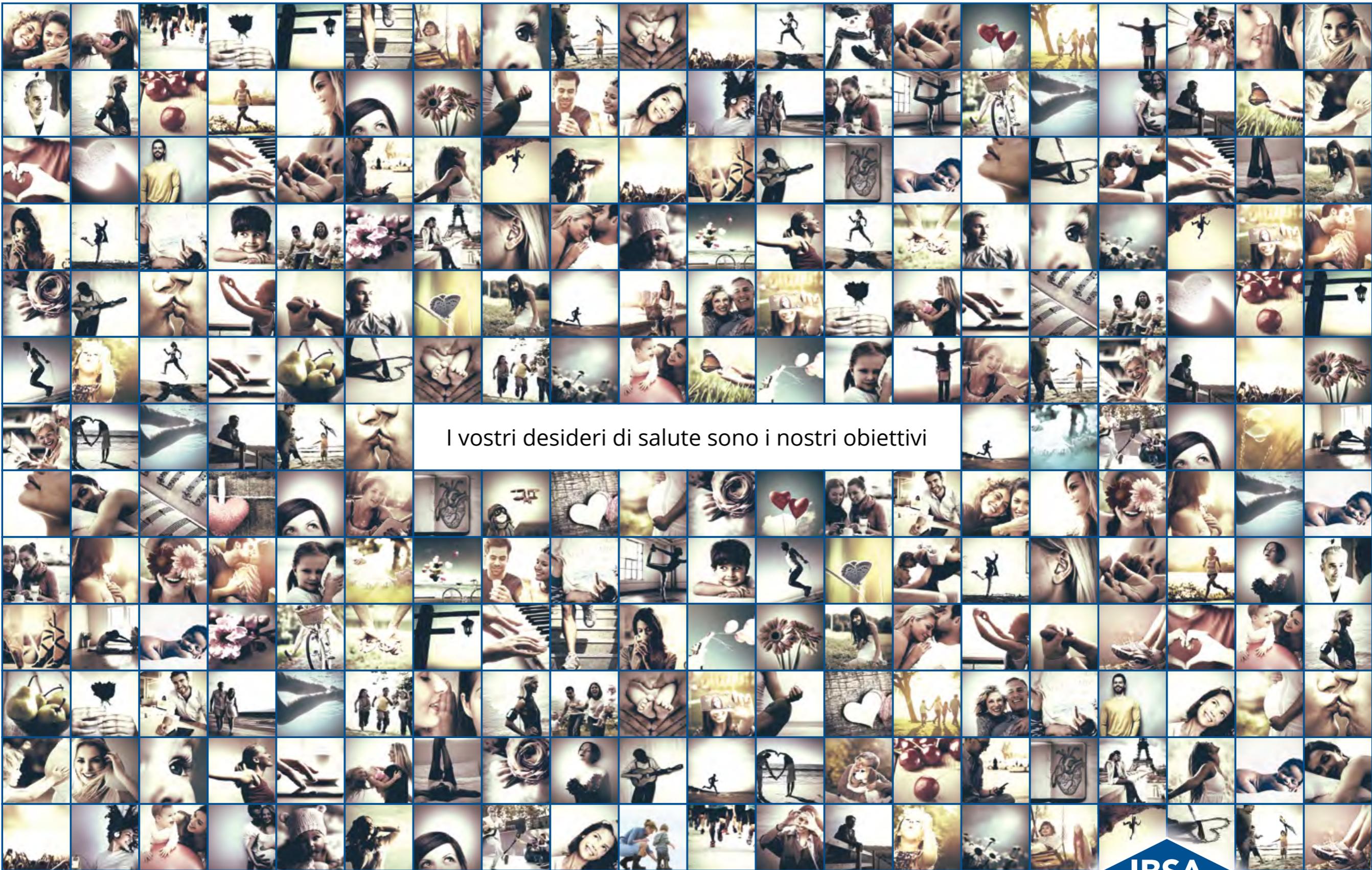
Daiichi Sankyo è un Gruppo farmaceutico attivamente impegnato nella ricerca, nello sviluppo e nella produzione di farmaci innovativi in grado di colmare i bisogni di cura ancora non soddisfatti dei pazienti sia nei mercati industrializzati che in quelli emergenti.

Con oltre 100 anni di esperienza nella ricerca scientifica, una presenza in oltre 20 Paesi e circa 17.000 dipendenti, Daiichi Sankyo conta su un robusto portafoglio di farmaci innovativi e promettenti, che comprende anche prodotti per il trattamento dell'ipertensione, della dislipidemia, delle infezioni batteriche e dei disturbi trombotici.

Inoltre le attività di ricerca e sviluppo del Gruppo sono focalizzate nella creazione di nuove terapie per le patologie cardiovascolari e metaboliche, la gestione del dolore e l'area oncologica.

Per maggiori informazioni visita il sito:
WWW.DAIICHISANKYO.IT

 **Daiichi-Sankyo**



I vostri desideri di salute sono i nostri obiettivi



Farmaci nella forma migliore



**Anche con oltre 130 anni di esperienza, restiamo molto curiosi.
Per il benessere delle generazioni future.**

Boehringer Ingelheim è sempre rimasta fedele al suo carattere di azienda indipendente e di proprietà familiare, che oggi opera con 145 affiliate.

Siamo un'azienda guidata dalla ricerca e il nostro successo è determinato dalla costante introduzione di farmaci innovativi.

Con più di 47.500 collaboratori nel mondo e oltre 130 anni di esperienza, ci dedichiamo al miglioramento delle prospettive di una vita più sana.

www.boehringer-ingelheim.it

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

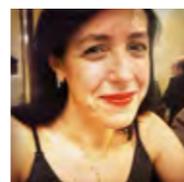
Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

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 2016



Nicola Casella



Stella Di Raimondo



Gemma Salerno



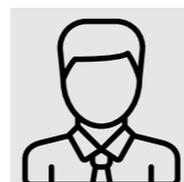
Elisa Spelta



Alessandra Terzaghi



Emilia Vaccaro



Piero Zucchi

SEGUICI SU



ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER



REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR[★]
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT