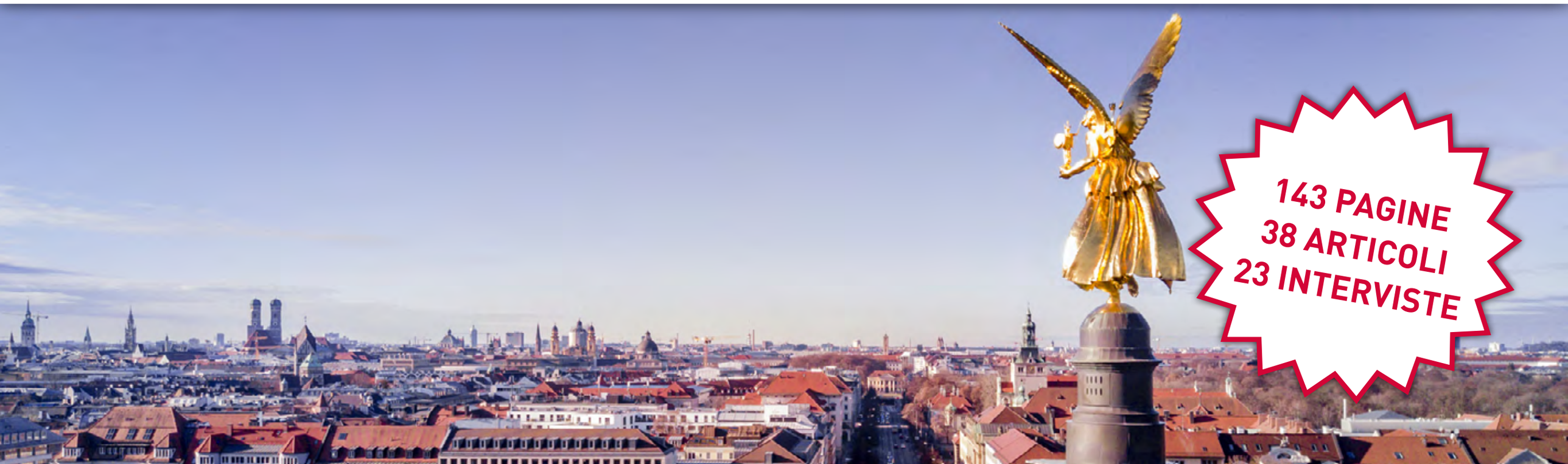
PHARMASTAR
il Giornale on-line sui Farmaci
WWW.PHARMASTAR.IT

ESC CONGRESS

Monaco, 25-29 agosto 2018

PDF INTERATTIVO



© ESC Congress 2018

Introduzione

Il congresso annuale dell'ESC, la Società Europea di cardiologia è il più importante al mondo di questo settore della medicina e uno dei più frequentati in assoluto. L'edizione 2018, che si è svolta a Monaco di Baviera non ha deluso le attese. I numeri parlano chiaro: 31mila medici partecipanti provenienti da 150 Paesi, 4.500 abstract presentati, 500 sessioni, 5 giorni di lavori.

Dare conto di questa enorme massa di informazioni sarebbe un'opera sovraumana e forse anche inutile. Con il nostro Quaderno ci siamo concentrati sugli studi più importanti, sui trial che potranno cambiare la pratica clinica quotidiana o che perlomeno saranno oggetto di dibattito e di riflessione. Anche gli studi che hanno dato risultati negativi o neutri, che quest'anno sono stati numerosi, avranno, o dovrebbero avere, importanti implicazioni per la pratica clinica.

Nell'edizione 2018 "la maggior parte degli studi sono stati negativi", ha dichiarato il presidente dell'ESC **Jeroen J. Bax** (Leiden University Medical Center, Paesi Bassi). "Quando uno studio è negativo, molte persone dicono che non è stato un grande successo, ma io non sono d'accordo. Penso che sia un grande successo anche avere uno studio negativo, perché questo ci mostra cosa dovremo fare dopo. Oppure, è uguale a un'altra terapia e poi si ha la scelta di fare l'una o l'altra, il che può fare molta differenza nella pratica clinica". Inoltre, ha continuato, "dalle prove negative impariamo come adattare il prossimo studio e in quale direzione andare".

I trial più importanti nella categoria degli studi non positivi sono stati ARRIVE e ASCEND, due grandi studi che hanno valutato l'aspirina nell'ambito della prevenzione primaria.

© ESC Congress 2018

ARRIVE ha valutato 12mila pazienti trattati in prevenzione primaria con aspirina o placebo. Non ci sono state differenze significative nella prima occorrenza di morte cardiovascolare, IM, angina instabile, ictus e TIA, né differenze negli end point secondari.

ASCEND era un trial più complesso. Tra oltre 15mila pazienti con diabete ma senza malattie cardiovascolari, l'aspirina ha ridotto in misura modesta i gravi eventi vascolari rispetto al placebo, ma ha anche aumentato il rischio di emorragie importanti. "La semplice presenza di diabete non sembra sufficiente perché l'aspirina comporti un beneficio chiaramente superiore al rischio di sanguinamento", ha osservato il discussant Sigrun Halvorsen, (Oslo University Hospital, Norvegia), dopo la presentazione di ASCEND.

L'aspirina ha fatto la sua comparsa anche nello studio **GLOBAL LEADERS**. Condotto in 130 siti in 18 Paesi, lo studio sperava di dimostrare che il ticagrelor era sufficientemente potente per essere utilizzato come terapia singola in pazienti sottoposti a PCI per SCA o malattia coronarica stabile. In questo gruppo di pazienti, la strategia di cessare l'assunzione di aspirina dopo un mese e di continuare la monoterapia con il ticagrelor non è risultata migliore della doppia terapia antiaggregante standard

© ESC Congress 2018

(DAPT). Insomma, è stato un pareggio tra la strategia convenzionale e quella nuova.

Di dimensioni molto più ridotte era il trial **MITRA-FR**, uno studio che indagava il MitraClip per pazienti con grave insufficienza cardiaca e rigurgito mitrale funzionale (MR). A 12 mesi, i 152 pazienti randomizzati al clip hanno registrato miglioramenti nel grado di RM e nella classe NYHA, ma questi guadagni non sono stati diversi da quelli osservati tra i 137 pazienti trattati con una terapia medica ottimale, cosicché l'endpoint composito primario della morte per cause totali e della riabilitazione non pianificata per insufficienza cardiaca non è stato diverso tra i gruppi.

Lo studio **MARINER** di 12.000 pazienti, in cui il rivaroxaban non è stato in grado di prevenire il tromboembolismo venoso o i decessi correlati in persone ricoverate in ospedale per malattie mediche acute e poi successivamente dimessi con la terapia anticoagulante, mostrava però alcuni "segnali positivi", come ha confermato Alex Spyropoulos, presentatore del trial da noi intervistato.

Forse il più grande flop dell'incontro è stato **High-STEACS**, un mega trial che ha arruolato 48.000 pazienti con dolore toracico che non è riuscito a dimostrare come l'utilizzo di troponina cardiaca ad alta sensibilità per stratificare i pazienti possa ridurre la morte successiva o IM.

Ci sono stati anche alcuni importanti studi positivi. Il primo è **ATTR-ACT**, un trial internaziopnale al quale ha partecipato il prof. Rapezzi che ha dimostrato come tafamidis, un farmaco che stabilizza la transtiretina, ha ridotto significativamente il rischio di mortalità per tutte le cause rispetto al placebo in pazienti con cardiomiopatia amiloide, una malattia altamente letale.

Un altro trial interessante è stato **TIM-HF2**, uno studio pubblicato su Lancet che ha dimostrato che la telemedicina può aiutare la gestione a distanza dei pazienti con insufficienza cardiaca, riducendo i giorni persi per ricoveri non programmati e anche riducendo i decessi.

A questo punto, se ci avete seguito sin qui, non ci resta che auguravi buona lettura del Quaderno dove troverete la sintesi di molti altri studi e anche tante video interviste ai migliori specialisti.

Al prof. Alfieri la gold medal dalla Società europea di cardiologia

Il professor **Ottavio Alfieri** ha ricevuto dalla Società europea di cardiologia (ESC) la prestigiosa *gold medal* per il 2018, riconoscimento assegnato alle personalità che si sono distinte in modo particolare per i loro contributi nel campo della cardiologia e che costituiscono un modello per le generazioni future.

Alfieri è stato professore ordinario di Cardiochirurgia all'Università Vita-Salute San Raffaele, dove ha diretto anche la scuola di specializzazione, e direttore dell'Unità di Cardiochirurgia dell'IRCCS Ospedale San Raffaele. Ha eseguito oltre 15mila interventi al cuore ed è autore e co-autore di oltre 600 pubblicazioni scientifiche.

Il premio gli è stato conferito perchè all'inizio degli anni '90 ha sviluppato la tecnica Edge-to-Edge, un metodo di riparazione della valvola mitrale che è alla base del tipo di correzione percutanea del rigurgito mitrale attualmente più utilizzato.

"*È per me un grande onore ricevere questo importante riconoscimento dalla comunità cardiologica europea e sono contento. Ma soprattutto sono molto orgoglioso di aver contribuito ad alleviare le sofferenze di tanti malati*" ha dichiarato Alfieri subito dopo la consegna del premio.

Nella prima parte della sua carriera Alfieri si è dedicato alla cura delle cardiopatie congenite, prima a Bergamo, in Italia e poi negli Stati Uniti, come Clinical Fellow presso il Children's Hospital di Buffalo, NY e come Research Fellow presso l'Università dell'Alabama di Birmingham.

La sua esperienza di cardiochirurgia in età adulta è iniziata nel 1980 in Olanda presso l'ospedale St. Antonius di Neuwegein, dove ha trascorso sei anni come membro dello staff.

Torna in Italia nel 1986 per diventare primario chirurgo presso gli Ospedali Civili di Brescia. Dieci anni dopo si trasferisce a Milano come Professore e Presidente di Cardiochirurgia presso l'Ospedale Universitario San Raffaele.

È membro del comitato editoriale di diverse riviste scientifiche. Il suo principale interesse è la chirurgia per la cardiopatia valvolare (in particolare la riparazione della valvola mitrale).

Negli ultimi 15 anni è stato molto attivo nel favorire nel suo reparto l'approccio multidisciplinare nel trattamento delle malattie cardiache. In particolare è stato in grado di introdurre le tecnologie transcatetere nella pratica quotidiana di cardiochirurgia.

Nel 2011 è stato Presidente dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardio-Toracica (EACTS).

Attualmente è membro dell'ESC, EACTS, AATS, STS ed è Presidente della "Alfieri Heart Foundation" creata per sostenere la ricerca e l'innovazione presso l'Ospedale Universitario San Raffaele.

© ESC Congress 2018

LINEE GUIDA

Ipertensione arteriosa, adesso si punta a 130/80. Nuove Linee guida ESH-ESC

Rivascolarizzazione del miocardio, cosa cambia nelle nuove Linee Guida congiunte ESC/EACTS

Nuove linee guida ESC per le donne gravide: mai superare le 40 settimane se il cuore è malato

Alt alla confusione su come diagnosticare l'infarto. Nuove definizioni

Al congresso ESC 2018 nuove linee guida sulla sincope

Ipertensione arteriosa, adesso si punta a 130/80. Nuove Linee guida ESH-ESC

Stando alle nuove **linee guida** congiunte ESC-ESH (European Society of Cardiology/European Society of Hypertension), pubblicate sullo European Heart Journal e sul sito ESC, in concomitanza con l'apertura dei lavori del congresso annuale ESC, il ricorso ad una **polipillola** a base di **due farmaci** potrebbe rivoluzionare il trattamento della pressione arteriosa.

Le nuove Linee Guida raccomandano di iniziare il trattamento dell'ipertensione con **due farmaci anzichè uno**, distinguendosi dalle precedenti raccomandazioni che sostenevano un approccio al trattamento dell'ipertensione per gradi (inizio della terapia con un farmaco seguito dall'aggiunta a questo di un secondo o di un terzo all'occorrenza).

Tale approccio è stato sconfessato perchè viziato da "inerzia dei medici" a cambiare la strategia iniziale di trattamento, nonostante il riscontro di un insuccesso palese. Almeno l'80% dei pazienti dovrebbe passare, invece, al trattamento con due farmaci anti-ipertensivi, mentre la maggior parte di essi rimane soggetta a trattamento con un solo farmaco.

Il problema della compliance al trattamento

È ormai acclarato che una delle ragioni principali alla base del cattivo controllo della pressione arteriosa deriva dalla mancata assunzione dei farmaci prescritti da parte dei pazienti. La mancata aderenza al trattamento aumenta con il numero di farmaci prescritti, per cui la somministrazione di due farmaci (o tre se necessario) in una singola polipillola potrebbe migliorare "i tassi di controllo della pressione arteriosa", ribadiscono le linee guida.

Prof. Giuseppe Mancia

Quando si è ipertesi? A che valori pressori bisogna puntare? Ce lo dicono le linee guida europee

GUARDA IL VIDEO

A questo riguardo, il prof. Bryan Williams, portavoce ESC della Task Force impegnata nell'implementazione delle nuove linee guida, ha così dichiarato:"Un'ampia maggioranza di soggetti ipertesi dovrebbe iniziare il trattamento dell'ipertensione con una polipillola a base di due farmaci. Queste sono già disponibili e dovrebbero aumentare in modo determinante il successo del trattamento, con conseguente riduzione degli episodi di ictus, di malattia cardiaca e di morte precoce".

Le dimensioni del problema ipertensione

Più di un miliardo di persone nel mondo è affetto da ipertensione. Una percentuale di adulti compresa tra il 30 e il 45% risulta affetta da ipertensione, per salire fino a più del 60% negli

ultra60enni. L'ipertensione rappresenta, nel mondo, la causa principale di morte prematura, rendendo conto di quasi 10 milioni di decessi nel 2015, 4,5 dei quali dovuti a malattia cardiaca ischemica e 3,5 ad ictus. L'ipertensione arteriosa rappresenta anche un fattore di rischio principale di insufficienza cardiaca, fibrillazione atriale, nefropatia cronica, arteriopatia periferica e declino cognitivo.

L'ipertensione arteriosa è di solito asintomatica. Tuttavia, le persone con ipertensione elevata potrebbero andare incontro a cefalea, vista doppia o offuscata, epistassi frequente, difficoltà della respirazione, dolore toracico, anomalie del battito cardiaco, sangue nelle urine, stato confusionale, dolore battente a livello del torace, del collo o delle orecchie.

Le novità delle nuove Linee Guida

Si allarga la platea di soggetti da destinare a trattamento farmacologico dell'ipertensione

Le nuove Linee Guida per il trattamento dell'ipertensione sono meno conservative: rispetto alle precedenti raccomandano, ad esempio, il ricorso alla terapia farmacologica nei pazienti che, nelle Linee Guida precedenti, erano oggetto solo di interventi correttivi sullo stile di vita. Parliamo qui dei pazienti con ipertensione lieve-moderata di grado I (140–159/90–99 mmHg), comprendente individui di età compresa tra i 65 e gli 80 anni, e di quelli con pressione normale elevata (130–139/85–89 mmHg).

A questo riguardo, il prof. Williams ha affermato: "Un numero maggiore di milioni di persone dovrebbe essere destinato a terapia farmacologica per l'ipertensione, con particolare riferimento ai soggetti in età più avanzata. È dunque auspicabile che ci si rivolga al proprio medico se in età compresa tra i 65 e gli 80 anni e se la pressione arteriosa è al di superiore a 140/90 mm Hg. Le evidenze attualmente disponibili, infatti, suggeriscono che il ricorso alla terapia sia in grado di ridurre il rischio di ictus e di cardiopatia".

Conta più l'età biologica che quella cronologica nel determinare l'eventuale sospensione del trattamento

Le Linee Guida ribadiscono che "il trattamento non dovrebbe essere mai negato o sospeso in base all'età". In letteratura si stanno accumulando evidenze in base alle quali è la condizione di fragilità, quella di indipendenza nello svolgimento delle normali attività quotidiane e l'età biologica, anzichè quella cronologica, a determinare la tollerabilità e il possibile beneficio dei farmaci anti-ipertensivi.

ESC/ESH GUIDELINES

ESC European Society of Cardiology

European Heart Journal (2018) **00**, 1–98
doi:10.1093/eurheartj/ehy339

2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension

The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH)

Authors/Task Force Members: Bryan Williams* (ESC Chairperson) (UK), Giuseppe Mancia* (ESH Chairperson) (Italy), Wilko Spiering (The Netherlands), Enrico Agabiti Rosei (Italy), Michel Azizi (France), Michel Burnier (Switzerland), Denis L. Clement (Belgium), Antonio Coca (Spain), Giovanni de Simone (Italy), Anna Dominiczak (UK), Thomas Kahan (Sweden), Felix Mahfoud (Germany), Josep Redon (Spain), Luis Ruilope (Spain), Alberto Zanchetti† (Italy), Mary Kerins (Ireland), Sverre E. Kjeldsen (Norway), Reinhold Kreutz (Germany), Stephane Laurent (France), Gregory Y. H. Lip (UK), Richard McManus (UK), Krzysztof Narkiewicz (Poland), Frank Ruschitzka (Switzerland), Roland E. Schmieder (Germany), Evgeny Shlyakhto (Russia), Costas Tsioufis (Greece), Victor Aboyans (France), Ileana Desormais (France)

Prof. Giuseppe Mancia

Qual è la giusta terapia per l'ipertensione arteriosa? Ce lo dicono le nuove linee guida europee

GUARDA IL VIDEO

Nei soggetti ultra80enni che non sono stati ancora sottoposti a trattamento farmacologico, dovrebbe essere iniziata la terapia farmacologica in presenza di valori di pressione sistolica uguali o superiori a 160 mmHg. Gli individui già in trattamento, invece, non dovrebbero sospendere la terapia ad 80 anni, se ben tollerata.

I target pressori sono più ridotti rispetto al passato

Rispetto alle linee guida precedenti, i target pressori da raggiungere nei pazienti ipertesi sono più bassi. Nello specifico, i target di pressione sistolica da raggiungere sono pari, ora, a 120-129 mmHg nei pazienti al di sotto dei 65 anni di età, tenendo presenti alcuni fattori quali la tollerabilità del trattamento, la fragilità, l'indipendenza nello svolgimento delle normali attività quotidiane e la presenza di comorbilità.

Valori pressori al di sotto di 120 mmHg non dovrebbero rappresentare più un target da raggiungere per qualsiasi paziente iperteso in quanto i rischi superano i potenziali benefici.

Trattamento dell'ipertensione refrattaria

Quando la pressione arteriosa non è controllata nemmeno da una polipillola a base di tre farmaci (ipertensione resistente), sarebbe da aggiungere una seconda pillola contenente un diuretico (es. Spironolattone). È sconsigliata la terapia con device come trattamento di routine di questi pazienti, da riservare solo all'interno dello svolgimento di trial clinici.

L'importanza dello stile di vita

Si raccomanda a tutti i pazienti di condurre uno stile di vita sano, indipendentemente dai livelli pressori, dal momento che tale misura è in grado di rallentare la necessità di ricorrere alla terapia farmacologica o di complementarne gli effetti. Tra le misure raccomandate vi sono la restrizione al consumo di alcol, la moderazione all'assunzione di alcol, l'adozione di un regime dietetico salutare, lo svolgimento di attività fisica, il controllo del peso, la cessazione del fumo, e la nuova raccomandazione contro le "sbronze".

Ipertensione e terapie contro il cancro

Questa nuova sezione delle Linee Guida ribadisce la possibilità di considerare una possibile interruzione temporanea dei farmaci oncologici quando i valori presso sono eccezionalmente elevati nonostante la politerapia.

Ipertensione e attività fisica

È stata anche aggiunta una sezione sulla pressione arteriosa durante l'attività fisica e il ruolo dell'altitudine. A quest'ultimo riguardo, le Linee Guida sconsigliano l'esposizione di pazienti con ipertensione severa e non controllata ad altitudini superiori ai 4.000 metri.

Il Prof. Giuseppe Mancia, portavoce ESH Chairperson della Task Force impegnata nell'implementazione delle nuove linee guida, Università Milano-Bicocca, Italia, ha affermato: "Abbiamo trattamenti efficaci e teoricamente, in grado di permettere alla quasi

totalità dei pazienti – 90–95% - di tenere la pressione sotto controllo. Nella realtà, invece, solo il 15-20% dei pazienti è in grado di raggiungere i livelli target. La speranza di queste nuove Linee Guida è quella di migliorare questi tassi di controllo della pressione arteriosa, attualmente deludenti, introducendo una strategia di trattamento semplice e, al contempo, più facile da seguire."

Nicola Casella

Bibliografia

12018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018. doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2ESC Guidelines on the ESC website: www.escardio.org/guidelines

Rivascolarizzazione del miocardio, cosa cambia nelle nuove Linee Guida congiunte ESC/EACTS

In concomitanza con la loro presentazione a Monaco di Baviera durante l'edizione 2018 del Congresso dell'European Society of Cardiology (ESC), sono state pubblicate online sull'European Heart Journal (1) e sul sito web dell'ESC le linee guida aggiornate sulla rivascolarizzazione del miocardio, redatte congiuntamente con l'EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery).

Rivalutazione del trattamento dell'infarto NSTEMI instabile e dello shock cardiogeno, utilizzo di stent a rilascio di farmaco nell'angioplastica coronarica (PCI), approccio radiale (anziché femorale) alla chirurgia (pur con alcuni doverosi distinguo): questo il tema di alcune delle raccomandazioni implementate in questo corposo aggiornamento delle linee guida.

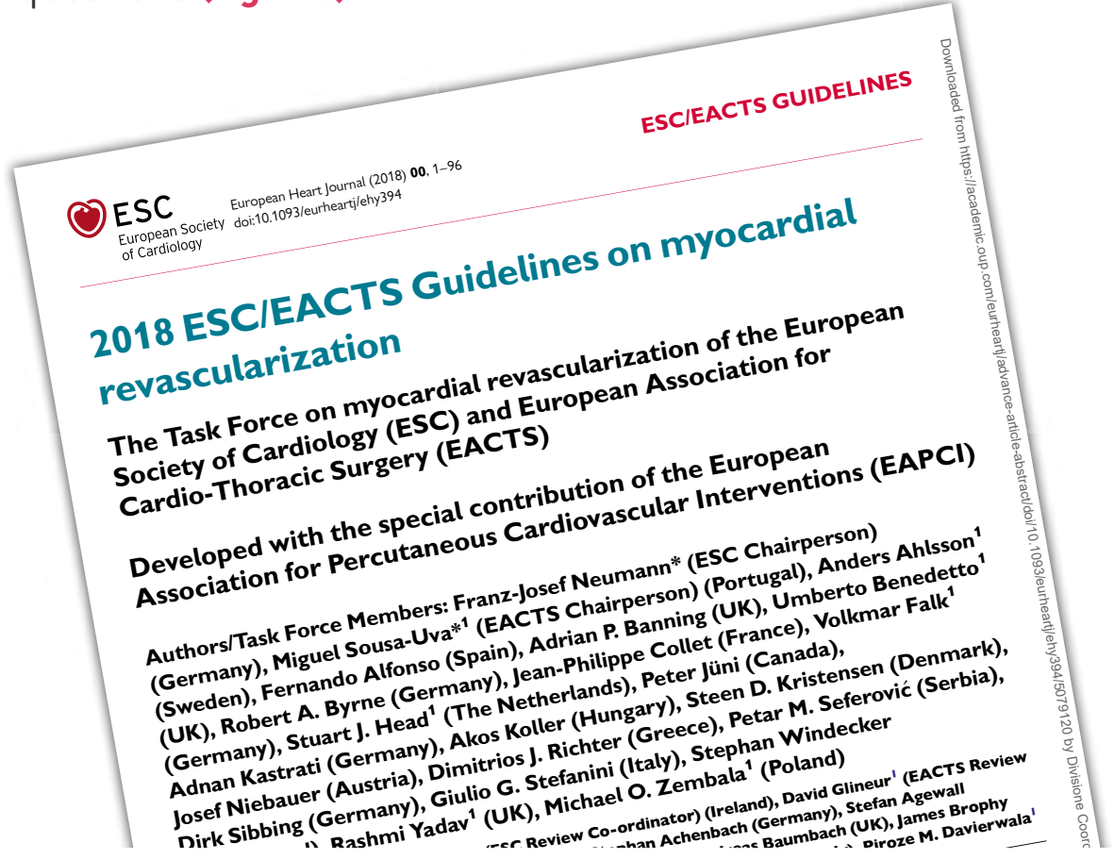
Update necessario rispetto alle versioni precedenti delle Linee Guida

Come ha ricordato ai nostri microfoni il prof. **Francesco Romeo** (Direttore Cattedra Cardiologia - Roma Tor Vergata) "...l'aggiornamento si è reso necessario per l'accumulo di nuovi dati che hanno reso necessaria la rivalutazione dello stato dell'arte sull'angina cronica stabile, le sindromi coronariche acute e alcuni particolari subset di sindromi coronariche acute quali lo shock cardiogeno" (per la videointervista completa al prof. Romeo sulle novità principali delle Linee Guida, clicca qui).

Il prof. Wijns (National University of Ireland, Galway), coordinatore del lavoro di aggiornamento di queste linee guida, ha aggiunto:"Queste non sono linee guide fatte da cardiologi interventisti per cardiologi interventisti, nè da cardiologi per i cardiologi. Queste linee guida coinvolgono davvero, invece, l'intero team deputato alla cura dei pazienti con sindrome coronarica acuta (ACS)".

Approfondimento di alcune novità introdotte dalle nuove Linee Guida

La Task Force responsabile dell'implementazione del documento ha effettuato numerose variazioni alle raccomandazioni vigenti nella versione precedente delle linee guida, pubblicata nel 2014, introducendo numerose aggiunte e, in alcuni casi, provvedendo ad abbassare o ad alzare la forza delle raccomandazioni in questione **(fig.1-2)**.


ESC/EACTS GUIDELINES

European Heart Journal (2018) 00, 1–96
doi:10.1093/eurheartj/ehy394

ESC European Society of Cardiology

2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization

The Task Force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI)

Authors/Task Force Members: Franz-Josef Neumann* (ESC Chairperson) (Germany), Miguel Sousa-Uva*[1] (EACTS Chairperson) (Portugal), Anders Ahlsson[1] (Sweden), Fernando Alfonso (Spain), Adrian P. Banning (UK), Umberto Benedetto[1] (UK), Robert A. Byrne (Germany), Jean-Philippe Collet (France), Volkmar Falk[1] (Germany), Stuart J. Head[1] (The Netherlands), Peter Jüni (Canada), Adnan Kastrati (Germany), Akos Koller (Hungary), Steen D. Kristensen (Denmark), Josef Niebauer (Austria), Dimitrios J. Richter (Greece), Petar M. Seferović (Serbia), Dirk Sibbing (Germany), Giulio G. Stefanini (Italy), Stephan Windecker Rashmi Yadav[1] (UK), Michael O. Zembala[1] (Poland)

(ESC Review Co-ordinator) (Ireland), David Glineur[1] (EACTS Review Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall Baumbach (UK), James Brophy Piroze M. Davierwala[1]

Downloaded from https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article-abstract/doi/10.1093/eurheartj/ehy394/5079120 by Divisione Coor

Lasciando al lettore la fruizione del documento originale per i dovuti aggiornamenti e, in ragione della sua compendiosità, focalizzeremo la nostra attenzione su alcuni aspetti e alcune novità introdotte dalle nuove Linee Guida.

Come scegliere tra chirurgia cardiaca a cuore aperto e stent?

L'intervento di rivascolarizzazione del miocardio può essere effettuato nei pazienti con coronaropatia ischemica stabilizzata (cronica) o con evento acuto (attacco cardiaco), allo scopo di migliorare la circolazione del sangue a livello cardiaco, ridurre il dolore toracico (angina) e migliorare la sopravvivenza.

Esistono due tipologie di intervento di rivascolarizzazione del miocardio: la chirurgia cardiaca a cuore aperto per bypassare le arterie ostruite (bypass aorto-coronarico:CABG) e l'intervento di angioplastica coronarica (PCI) per disostruire le arterie con uno stent.

Calculation of the Syntax Score, if left main or multivessel revascularization is considered	Completeness of revascularization prioritized, when considering CABG vs PCI	Routine non-invasive imaging surveillance in high-risk patients 6 months after revascularization
Radial access as standard approach for coronary angiography and PCI	NOAC preferred over VKA in patients with non-valvular AF requiring anticoagulation and antiplatelet treatment	Double-kissing crush technique preferred over provisional T-stenting in true left main bifurcations.
DES for any PCI	No-touch vein technique, if open vein harvesting for CABG	Cangrelor in $P2Y_{12}$-inhibitor naïve patients undergoing PCI
Systematic re-evaluation of patients after myocardial revascularization	Annual operator volume for left main PCI of at least 25 cases per year	GP IIb/IIIa inhibitors for PCI in $P2Y_{12}$-inhibitor naïve patients with ACS undergoing PCI
Stabilised NSTE-ACS patients: revascularization strategy according to principles for SCAD	Pre- and post-hydration with isotonic saline in patients with moderate or severe CKD if the expected contrast volume is >100 mL	Dabigatran 150-mg dose preferred over 110-mg dose when combined with single antiplatelet therapy after PCI
Use of the radial artery grafts over saphenous vein grafts in patients with high-degree stenosis		De-escalation of $P2Y_{12}$ inhibitor guided by platelet function testing in ACS patients
Myocardial revascularization in patients with CAD, heart failure, and LVEF ≤35% CABG preferred		Routine revascularization of non-IRA lesions in myocardial infarction with cardiogenic shock
PCI as alternative to CABG		Current generation BRS for clinical use outside clinical studies

	Class I		Class IIa
	Class IIb		Class III

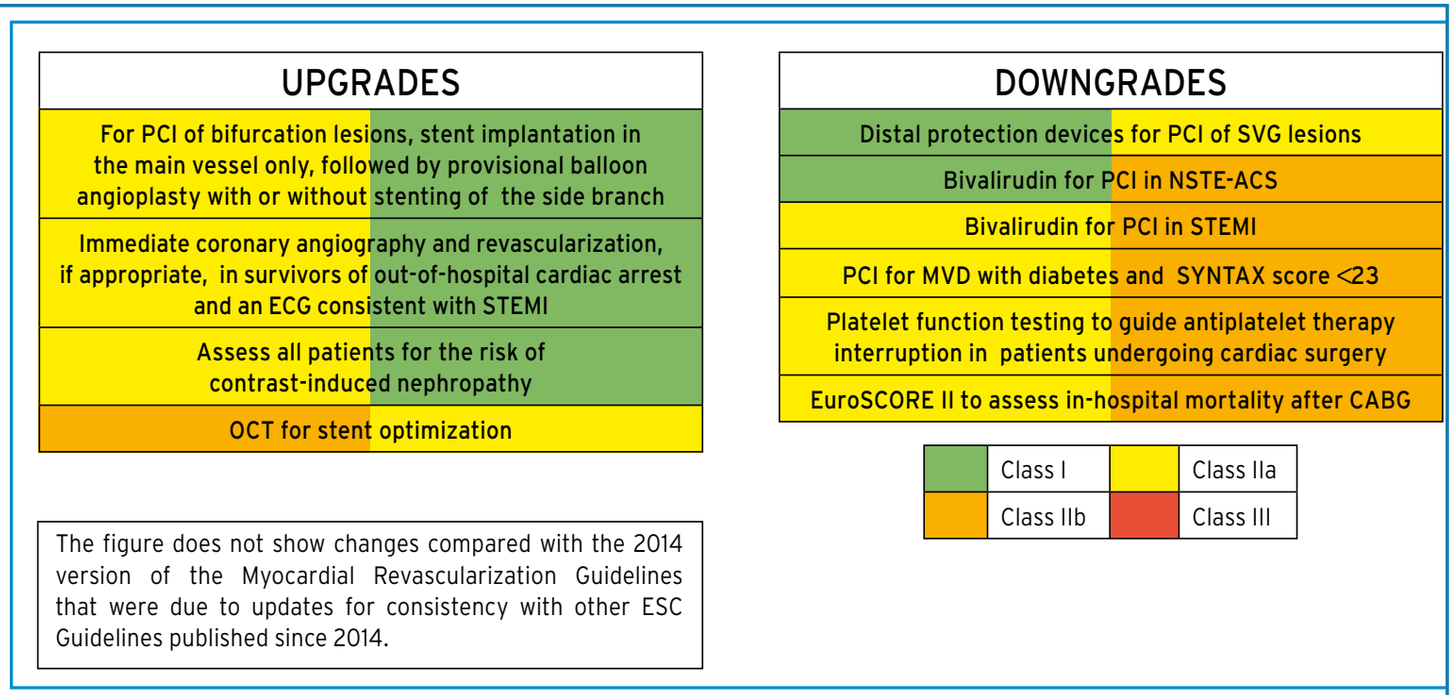
The figure does not show changes compared with the 2014 version of the Myocardial Revascularization Guidelines that were due to updates for consistency with other ESC Guidelines published since 2014.

ACS = acute coronary syndromes; AF = atrial fibrillation; BRS = bioresorbable scaffolds; CABG = coronary artery bypass grafting; CAD = coronary artery disease; CKD = chronic kidney disease; DES = drug-eluting stents; FFR = fractional flow reserve; GP = glycoprotein; IRA = infarct-related artery; LVEF = left ventricular ejection fraction; NOAC = non-vitamin K oral anticoagulants; NSTEMI = non-ST-elevation; PCI = percutaneous coronary intervention; SCAD = stable coronary artery disease; VKA = vitamin K antagonists.

Figure 1 New recommendations.

Coinvolgimento attivo dei pazienti nella scelta medica da attuare

I pazienti dovrebbero essere coinvolti nella scelta della procedura chirurgica da utilizzare, ribadiscono le nuove Linee Guida. È necessario, secondo gli estensori del documento, che i pazienti ricevano informazioni evidence-based chiare, con una terminologia a loro accessibile, che sia in grado di spiegare i rischi e i benefici delle due procedure nel breve e nel lungo termine in termini di sopravvivenza, sollievo dal dolore toracico, qualità della vita, e possibilità di andare incontro a nuovo intervento. In assenza di situazioni di emergenza, i pazienti dovrebbero avere il tempo per riflettere sulla scelta e cercare un secondo parere medico. I pazienti hanno il diritto di ottenere informazioni sul livello di esperienza del medico e della struttura ospedaliera nello svolgimento di tali procedure di intervento.



CABG = coronary artery bypass grafting; MVD = multivessel coronary artery disease; NSTE-ACS = non-ST-elevation acute coronary syndromes; OCT = optical coherence tomography; PCI = percutaneous coronary interventions; STEMI = ST-elevation myocardial infarction, SVG = saphenous vein grafts;

Figure 2 Changes in class of recommendation.

Orientamento della scelta chirurgica in base al punteggio SYNTAX (nuova raccomandazione classe I)

Gli esiti delle due procedure chirurgiche sopra descritte variano a seconda della complessità anatomica della malattia coronarica. Questa è classificata in base al punteggio SYNTAX, che predice se l'intervento di PCI è in grado di assicurare una sopravvivenza paragonabile a quella fornita dall'intervento di bypass. Nei pazienti con malattia meno complicata, entrambe le tecniche chirurgiche danno luogo ad esiti a lungo termine paragonabile. Nei pazienti con malattia più complessa, invece, la sopravvivenza a lungo termine è migliore con il ricorso al bypass. Inoltre, i pazienti con comorbilità diabetica presentano esiti a lungo termine migliori grazie all'intervento di bypass anche in presenza di malattia meno complessa.

Importanza della multidisciplinarietà nell'orientare la scelta di intervento

Sarebbe opportuno un consulto tra cardiologi, chirurghi cardiaci e anestesisti, in seno al team di cardiologia coinvolto in queste procedure, in presenza di pazienti con coronaropatia cronica e anatomia coronarica complessa, sempre nel rispetto delle preferenze del paziente da operare.

Accorgimenti da considerare nella scelta di intervento nei pazienti con malattia stabilizzata

Nei pazienti con malattia stabilizzata, un altro aspetto da considerare, quando si deve scegliere la procedura chirurgica, è se è possibile bypassare o inserire uno stent all'interno di tutte le arterie ostruite, un quanto ciò migliora sia la sintomatologia che la sopravvivenza. Dovrebbe essere accordata la preferenza, in primis, alla procedura che abbia le maggiori probabilità di successo nel raggiungere la cosiddetta rivascolarizzazione completa.

Accorgimenti da considerare nella scelta dell'intervento di angioplastica coronarica mediante stent

In questo caso, dovrebbero essere utilizzati in tutte le procedure chirurgiche effettuate stent che rilascino un farmaco in grado di prevenire la formazione di coaguli, gli attacchi cardiaci e il ricorso a nuova chirurgia. Gli stent bioriassorbibili dovrebbero essere utilizzati solo nei trial clinici.

Prof. Francesco Romeo

Cosa fare dopo un infarto per rivascolarizzare il paziente? Ce lo dicono le linee guida europee

GUARDA IL VIDEO

Trattamento infarto del miocardio NSTEMI stabilizzato (nuova raccomandazione classe I)

Va considerato alla stregua dell'infarto STEMI per cui la strategia di rivascolarizzazione deve basarsi sugli stessi principi dell'infarto STEMI

Trattamento pazienti con shock cardiogeno (nuova raccomandazione classe III)

Lo shock cardiogeno è una condizione medica molto grave, che insorge molto spesso a seguito di un infarto del miocardio e si caratterizza per una ridotta capacità ventricolare, per cui Il paziente viene arriva in ospedale con forme di ipotensione molto gravi. È causa di mortalità molto elevata, superiore al 50%.

Le nuove linee guida sconsigliano il ricorso alla rivascolarizzazione di routine delle lesioni nonculprit (ovvero quelle che non si manifestano sulla sola arteria "colpevole" dell'infarto in atto).

Questo nuovo orientamento si fonda sui risultati del trial CULPRIT-SHOCK, pubblicato lo scorso anno, che ha dimostrato, in pazienti con coronaropatia multivasale e shock cardiogeno, un rischio composito di morte o insufficienza renale grave inferiore nei pazienti inizialmente sottoposti ad intervento di PCI della sola lesione culprit rispetto a quelli sottoposti a PCI multivasale (2).

Approccio radiale da preferire a quello femorale come standard nella PCI (nuova raccomandazione di classe I)...con alcuni distinguo

Le nuove linee guida raccomandano l'accesso radiale come lo standard procedurale da utilizzare negli interventi di PCI, in luogo dell'approccio femorale.

A tal riguardo, però, il prof. Romeo ha tenuto a sottolineare come tale decisione sia stata presa tenendo in considerazione il fatto che la generazione di giovani cardiologi non ha grande dimestichezza con l'approccio femorale e che le complicanze locali derivanti da un approccio femorale non ben eseguito possono essere superiori a quanto osservabile con l'approccio radiale.

Ciò detto, il prof. Romeo ha però ricordato come non sempre sia possibile ricorrere all'approccio radiale:"in pazienti con shock

Prof. Giulio Pompilio

Dopo l'infarto del miocardio, preferire bypass o angioplastica?

GUARDA IL VIDEO

cardiogeno, ad esempio, affetti da patologia complessa e necessitanti di sistemi di assistenza ventricolare, non si può prescindere dall'adozione ad un approccio di intervento femorale, anziché radiale, perchè per quest'ultima via i sistemi di assistenza non possono essere applicati".

Pertanto, l'approccio femorale rimane quello elettivo di scelta da riservare alle situazioni più gravi e complesse.

Terapia farmacologica antitrombotica: le novità contenute in queste linee guida

Per quanto ESC avesse già provveduto lo scorso anno ad effettuare un update complessivo delle linee guida sull'impiego dei farmaci antipiastrinici e antitrombotici (3), segnaliamo, per dovere di cronaca in questa rassegna le novità sulla terapia farmacologica di quest'ultimo aggiornamento delle linee guida sulla rivascolarizzazione miocardica.

In primis, le linee guida consigliano il ricorso ai nuovi anticoagulanti orali (NOAC), da preferire a quelli vecchi nei pazienti con fibrillazione atriale (AF) non valvolare, necessitanti di trattamento anticoagulante e antipiastrinico **(raccomandazione di classe IIA)**.

In caso di utilizzo di dabigatran, sarebbe da preferire il dosaggio di 150 mg, quando in combinazione con singolo agente antipiastrinico **(raccomandazione di classe IIA)**.

È data facoltà ai medici di ridurre la posologia con farmaci inibitori di P2Y12 dopo ACS, previo test della funzione piastrinica **(raccomandazione di classe IIB)**.

Da ultimo, le linee guida raccomandano il ricorso a cangrelor in pazienti naive agli inibiotori di P2Y12 sottoposti a PCI e all'impiego di inibitori della glicoproteina Iib/IIIA in pazienti naive agli inibitori di P2Y12 con ACS, sottoposti a PCI **(raccomandazioni di classe IIB)**.

Nicola Casella

Bibliografia

1) 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal. 2018. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.

2) Thiele H et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock N Engl J Med 2017; 377:2419-2432

3) Valgimigli M et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2017;Epub ahead of print.

Nuove linee guida ESC per le donne gravide: mai superare le 40 settimane se il cuore è malato

Le donne gravide e cardiopatiche dovrebbero partorire non oltre la quarantesima settimana di gestazione. È questa una delle raccomandazioni rilevanti contenute nelle nuove linee guida ESC sulla gestione delle malattie cardiovascolari in gravidanza, pubblicate sullo European Heart Journal e contestualmente sul sito della società scientifica, in concomitanza con l'inizio dei lavori del congresso annuale, tenutosi a Monaco di Baviera.

"Oltre le 40 settimane di gestazione non vi sarebbero benefici aggiuntivi per la salute del bambino ma, al contrario, potrebbero esserci effetti negativi" ha affermato Jolien Roos-Hesselink, dell'Erasmus Medical Centre Rotterdam, co-portavoce della task force che ha redatto il documento aggiornato. "La gravidanza è un periodo a rischio per le donne cardiopatiche in quanto aggiunge stress ulteriori al cuore. Di qui l'invito degli estensori delle linee guida a indurre il parto o a ricorrere al cesareo una volta raggiunte le 40 settimane".

Presentando il documento al meeting, Vera Regitz-Zagrosek, portavoce della task force che ha lo ha stilato e direttrice dell'Institute for Gender Medicine, del Charité University Medical Centre di Berlino, ha spiegato che il nuovo testo - un aggiornamento delle linee guida pubblicate per la prima volta nel 2011 - è essenziale perché "la conoscenza dei rischi associati alle malattie

cardiovascolari durante la gravidanza e la loro gestione sono di importanza fondamentale per la consulenza alle pazienti prima e durante la gravidanza".

Malattie cardiovascolari principale causa di morte nelle gestanti

Le malattie cardiovascolari rappresentano la ragione principale di decesso per le donne in gravidanza nei Paesi occidentali e rispetto alle gestanti in buona salute, quelle cardiopatiche presentano un rischio 100 volte più elevato di morire per insufficienza cardiaca.

La maggior parte delle donne con problemi cardiovascolari porta a termine la gravidanza senza problemi. Tuttavia, queste donne dovrebbero essere consce del fatto che, a differenza delle gestanti non cardiopatiche, hanno un rischio maggiore di andare incontro a complicanze ostetriche quali il parto prematuro, la pre-eclampsia e le emorragie post-parto. Inoltre, si stima che una percentuale di neonati di queste mamme pari al 18-30% vada incontro a complicanze (morte neonatale nel 4% dei casi).

Le cardiopatie in gravidanza sono date in crescita in quanto un maggior numero di donne affette da cardiopatie congenite raggiunge l'età adulta, grazie ai progressi delle terapie. A ciò si aggiunge un innalzamento dell'età della prima gravidanza, accompagnato da tassi più elevati di coronaropatia ischemica nelle donne più attempate rispetto a quelle più giovani. Tra i fattori di rischio cardiovascolari riconosciuti abbiamo, anche in questi casi, l'ipertensione, il diabete e la condizione di sovrappeso.

Prese in esame otto condizioni cliniche specifiche

Il documento copre la gestione di otto condizioni cliniche specifiche: cardiopatia congenita e ipertensione polmonare; cardiopatia valvolare; malattie aortiche; coronaropatia; cardiomiopatie e insufficienza cardiaca; aritmie; disturbi ipertensivi; tromboembolismo venoso.

Inoltre, sono state introdotte flow charts che dovrebbero aiutare i clinici a orientarsi nel processo decisionale sull'uso della terapia con antagonisti della vitamina K a basso o alto dosaggio in pazienti con valvole cardiache meccaniche e il trattamento dell'insufficienza cardiaca acuta durante o dopo la gravidanza.

Le principali raccomandazioni delle nuove linee guida ESC

- **Metodi di fertilizzazione e contraccezione**

Le nuove linee guida forniscono raccomandazioni aggiornate sulla fertilizzazione in vitro (IVF), la contraccezione e il termine della gravidanza nelle donne cardiopatiche. L'IVF spesso richiede la somministrazione di dosi elevate di ormoni, che aumentano il rischio di trombosi e di insufficienza cardiaca; per questa ragione, le donne affette da malattie cardiovascolari che vogliano ricorrervi necessitano anche di un consulto cardiologico che confermi la sicurezza del metodo. Dal momento che la gestazione gemellare arreca maggior stress al cuore, si raccomanda alle donne cardiopatiche sottoposte a procedure di IVF di far trasferire un singolo embrione.

Quanto alla contraccezione, le donne affette da una cardiopatia congenita devono richiedere un consulto medico sui metodi anticoncezionali disponibili per evitare gravidanze indesiderate, perché alcuni di essi sono controindicati in presenza di alcuni tipi di cardiopatie.

- **Farmaci cardiologici utilizzabili in gravidanza**

Inoltre, le linee guida chiariscono quali farmaci possono essere utilizzati durante la gravidanza e l'allattamento al seno e quali no, includendo una tabella completa che copre l'uso di oltre

150 farmaci. Sono state incluse informazioni su un precedente sistema di classificazione stabilito dalla Food and drug administration ma Regitz-Zagrosek ha osservato che "l'agenzia stessa ha abolito questa classificazione, la quale ora come ora non dovrebbe più costituire la base delle decisioni terapeutiche, pur conservando una sua utilità".

Le linee guida contengono anche una tabella sui dati di sicurezza sui farmaci cardiologici utilizzati in gravidanza, realizzata sulla base di informazioni provenienti da studi condotti nell'animale e sulla donna.

A questo proposito, Regitz-Zagrosek ha affermato in una nota che: "quando le aziende farmaceutiche non hanno dati sulla sicurezza di un farmaco in gravidanza o durante l'allattamento, tendono a dire che il farmaco non è raccomandato in quelle condizioni. Potrebbe essere invece appropriato somministrare un farmaco a una donna affetta da una cardiopatia grave se non ci sono effetti collaterali critici riportati nei database elencati nelle linee guida".

La linea guida aggiornata è "ora la fonte più affidabile e completa su ciò che è noto riguardo al potenziale dei diversi farmaci di provocare danni alla madre o al feto" ha detto la professoressa,

© ESC Congress 2018

aggiungendo che prima di prendere decisioni in merito alla terapia farmacologica per le donne in gravidanza i medici dovrebbero consultare la tabella e i dati clinici e preclinici in essa contenuti.

"Alcuni farmaci dovrebbero essere interrotti prima della gravidanza; altri possono essere sostituiti con un'alternativa più sicura; in altri casi ancora è necessario utilizzare comunque determinati farmaci durante la gravidanza per ottenere i migliori risultati sia per la madre sia per il bambino " ha aggiunto Roos-Hesselink.

Per la gestione dell'insufficienza cardiaca, per esempio, gli ACE-inibitori, i bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB), gli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina e gli antagonisti dei recettori dei mineralcorticoidi vanno evitati perché possono danneggiare il feto. Per quanto riguarda il trattamento delle donne ipertese durante la gravidanza,, quindi, gli autori raccomandano l'uso di labetalolo, metildopa o calcio antagonisti, evitando gli ACE-inibitori, gli ARB e gli inibitori diretti della renina.

- **Controindicazioni alla gravidanza**

La gravidanza è controindicata nelle pazienti affette da alcune cardiopatie, tra cui l'ipertensione arteriosa polmonare e la dilatazione severa dell'aorta, o in presenza di ridotta capacità del cuore di pompare sangue.

- **Counselling e valutazione del rischio pre-gravidanza**

Le nuove linee guida sottolineano anche l'importanza di un counselling e della valutazione del rischio pre-gravidanza nelle donne con malattie cardiovascolari che vogliono avere un bambino.

Durante il counselling la donna dovrebbe essere informata del rischio di complicanze per la donna durante la gravidanza, dei possibili effetti irreversibili della gravidanza sulla condizione cardiaca materna, dei rischi per il feto, sugli aspetti genetici e

© ESC Congress 2018

sulla prognosi a lungo termine della madre, nonché ricevere indicazioni sull'uso dei farmaci cardiologici in questa fase delicata.

La raccomandazione di utilizzare la classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità modificata del rischio materno rispetto ad altri strumenti per la valutazione e la stratificazione del rischio di pre-gravidanza è stata rafforzata. Tale scala classifica le donne in cinque categorie di rischio, e in quelle a rischio più elevato si consiglia di evitare la gravidanza.

- **Team multidisciplinare ad hoc per la donna cardiopatica gravida**

Le donne a rischio da moderato a elevato di complicanze dovrebbero essere visitate da un team ad hoc comprendente come minimo un cardiologo, un ostetrico, un ginecologo e un anestesista, che a 20-30 settimane di gestazione dovrebbe preparare un piano nel quale si specifichi la modalità del parto (vaginale o cesareo), le necessità di ricorrere eventualmente all'anestesia epidurale e la durata del ricovero ospedaliero post-parto.

"Il piano dettagliato da attuare al momento del parto dovrebbe essere disponibile 24 ore su 24 di modo che, quando la gestante cardiopatica arriva in ospedale per portare a termine la gravidanza, lo staff ospedaliero sappia esattamente cosa fare" ha sottolineato Roos-Hesselink.

Il concetto del team multidisciplinare ad hoc per le donne cardiopatiche in gravidanza rappresenta una delle novità della versione aggiornata delle linee guida e la professoressa ha aggiunto che non tutti i centri devono necessariamente dotarsi di questo team, ma quelli più piccoli potranno semplicemente rivolgersi ai team dei centri più grossi e più specializzati.

- **Parto cesareo o vaginale?**

Il nuovo documento ESC contiene anche raccomandazioni sull'assistenza a queste donne durante la gravidanza, proponendo una schedula definita sulla frequenza con cui va eseguita l'ecocardiografia, la frequenza delle visite e la migliore modalità di parto. Riguardo a quest'ultimo punto, le linee guida contengono una raccomandazione rafforzata in cui si afferma che il parto vaginale è preferibile per la maggior parte delle donne con malattia cardiovascolare.

Secondo gli autori, si dovrebbe ricorrere al cesareo raramente e riservarlo ai casi di parto pretermine in pazienti in terapia anticoagulante orale e pazienti con patologia aortica aggressiva, insufficienza cardiaca acuta intrattabile e forme gravi di ipertensione polmonare, tra cui la sindrome di Eisenmenger.

Nicola Casella e Alessandra Terzaghi

Bibliografia

V. Regitz-Zagrosek, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal, ehy340
Leggi

Alt alla confusione su come diagnosticare l'infarto. Nuove definizioni

Stop alla confusione che fino ad oggi ancora regnava sul come diagnosticare un attacco cardiaco. In occasione del congresso annuale della European Society of Cardiology (ESC), a Monaco, è stato infatti presentato e pubblicato contestualmente sullo European Heart Journal un documento di consenso internazionale intitolato '2018 Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction', quarta definizione universale di infarto miocardico.

Il documento è stato prodotto congiuntamente dall'ESC, assieme all'American College of Cardiology (ACC), l'American Heart Association (AHA) e la World Heart Federation (WHF).

"Se tra i medici del pronto soccorso non c'è chiarezza su ciò che definisce un infarto, i pazienti che si presentano lamentando dolore toracico potrebbero essere etichettati erroneamente come infartuati e, di conseguenza, non ricevere un trattamento corretto" ha sottolineato il primo firmatario del testo, Kristian Thygesen, dell'Ospedale universitario di Aarhus, in Danimarca.

"Il fatto che si sia arrivati oggi alla quarta definizione di infarto miocardico è di per sé interessante" ha commentato ai nostri microfoni **Filippo Crea**, Ordinario di Cardiologia presso l'Università Cattolica - Policlinico "Agostino Gemelli" di Roma. "Con l'arrivo delle troponine ad alta sensibilità si è capito che il quadro è complesso" ha aggiunto il professore.

Prof. Filippo Crea

Cosa è esattamente un infarto cardiaco?

GUARDA IL VIDEO

Livelli alti di troponina insufficienti per diagnosticare un infarto

Tuttavia, "molti medici non hanno capito che livelli elevati di troponina nel sangue non sono sufficienti per diagnosticare un attacco cardiaco e questo ha creato problemi reali" ha spiegato Thygesen.

Il documento spiega che l'infarto del miocardio si verifica quando il muscolo cardiaco (miocardio) è danneggiato e non viene sufficientemente ossigenato; in questa situazione viene rilasciata nel sangue troponina, una proteina normalmente utilizzata dal muscolo cardiaco per la contrazione. La carenza di ossigeno (ischemia) viene rilevata dall'elettrocardiogramma (ECG) e indicata dalla presenza di sintomi come dolore al petto, al braccio o alla mascella, fiato corto e stanchezza.

GUARDA IL VIDEO

Il danno miocardico in sé è ora considerato una condizione separata. Ci sono numerose situazioni che possono causare lesioni del miocardio e, di conseguenza, un aumento della troponina. Tra queste vi sono le infezioni, la sepsi, la nefropatia, la chirurgia cardiaca e un esercizio fisico intenso. Il primo passo del trattamento, sottolineano gli esperti, è affrontare il disturbo di base.

L'infarto di tipo 1

Per quanto riguarda l'infarto del miocardio, ne esistono tipi diversi, ognuno dei quali richiede un trattamento specifico. "L'elemento essenziale del nuovo documento di consenso è proprio la distinzione fra infarto miocardico di tipo 1, il 'classico' infarto legato all'aterotrombosi, e infarto miocardico di tipo 2, molto più complicato perché può avere molte cause, alcune coronariche e altre no" ha spiegato Crea.

Il tipo 1 corrisponde alla situazione che la maggior parte delle persone associa a un infarto. In questo caso una placca aterosclerotica adesa alle pareti di un'arteria si rompe ostruendo il lume

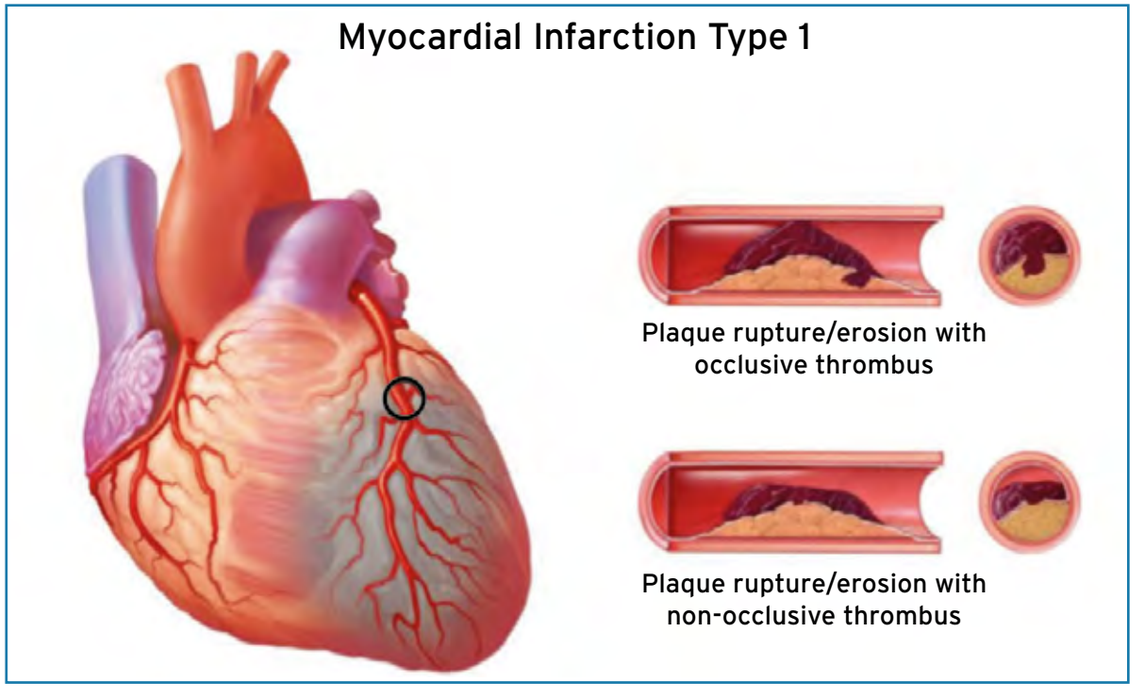


Figura 3 - Infarto myocardiaco tipo 1

con un trombo e bloccando l'afflusso di sangue al cuore, che di conseguenza è privato del necessario rifornimento di ossigeno.

Il peso relativo dell'aterosclerosi e della trombosi nella lesione 'culprit' varia notevolmente da paziente a paziente e la componente trombotica dinamica può portare a embolizzazione coronarica distale con conseguente necrosi dei miociti. La rottura della placca può non solo essere complicata dalla trombosi intraluminale, ma anche da un'emorragia nella placca attraverso la rottura della superficie.

Per diagnosticare un infarto di tipo 1, oltre al rilevamento di un aumento e/o una caduta dei valori di troponina con almeno un valore superiore al 99° percentile del limite superiore di riferimento (URL), deve essere soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri:

- sintomi di ischemia miocardica acuta;
- nuovi cambiamenti dell'ECG ischemico;
- sviluppo di onde Q patologiche nell'ECG;
- segni all'imaging di nuova perdita di vitalità del miocardio o

nuova anomalia del movimento della parete regionale in un pattern coerente con un'eziologia ischemica;
- identificazione di un trombo coronarico mediante angiografia comprendente l'imaging intracoronarico o mediante autopsia.

Il trattamento può includere la somministrazione di farmaci antipiastrinici, che impediscono alle piastrine di aggregarsi e formare un trombo, l'inserimento di uno stent tramite un catetere per aprire l'arteria o un intervento di bypass.

Nel documento si sottolinea anche che è essenziale integrare i risultati dell'ECG con l'obiettivo di classificare l'infarto miocardico di tipo 1 in STEMI (con sopraslivellamento del tratto ST) o NSTEMI (senza ST sopraslivellato), al fine di stabilire quale sia il trattamento più appropriato in base alle linee guida attuali.

GUARDA IL VIDEO

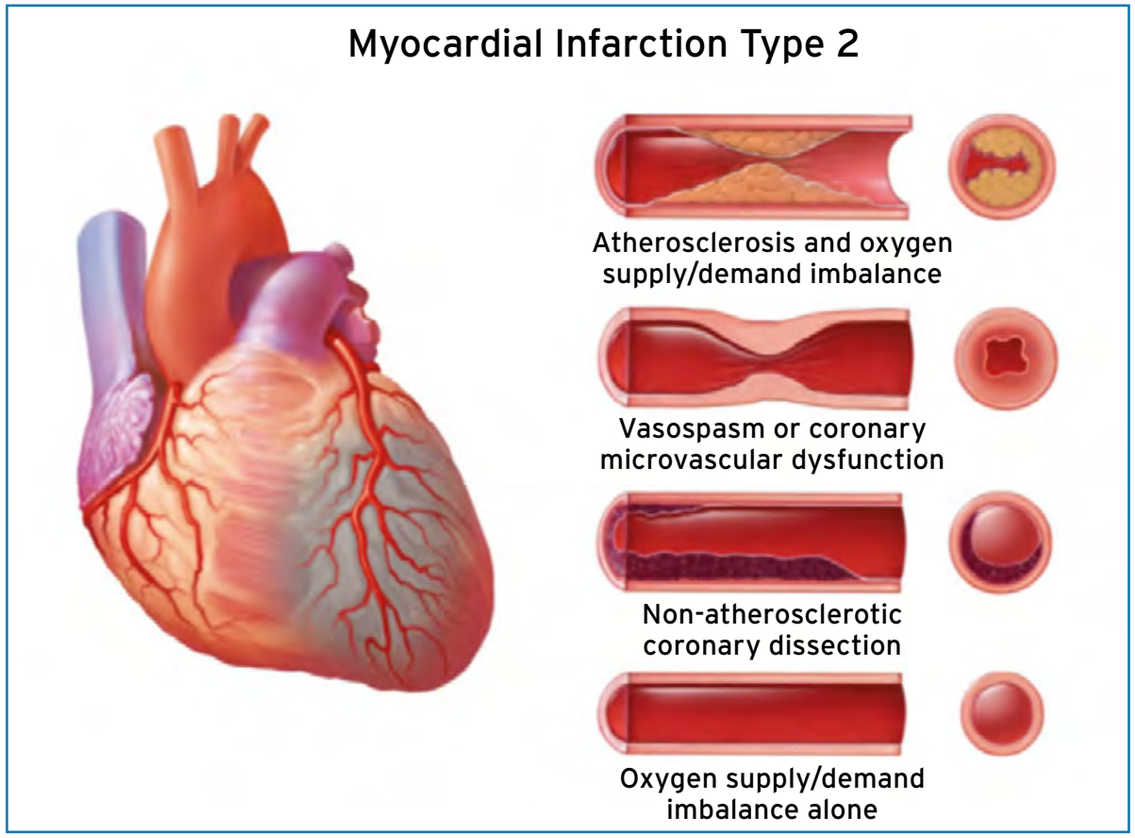


Figura 4 - Infarto myocardiaco tipo 2

L'infarto di tipo 2

Nell'infarto di tipo 2, la deprivazione di ossigeno non è causata dalla rottura della placca in un'arteria ma è dovuta ad altri motivi. "Tra le cause coronariche vi sono, per esempio, uno spasmo coronarico o una disfunzione del microcircolo, la dissezione coronarica e, probabilmente, la sindrome di Takotsubo, mentre fra le cause non coronariche possono esserci malattie cardiovascolari non coronariche, come una poussée ipertensiva, e anche malattie non cardiovascolari, come una grave sepsi, una grave insufficienza respiratoria o una grave anemia. Uno scenario, dunque, decisamente complesso" ha spiegato Crea.

Per definizione, la rottura acuta della placca aterosclerotica non è una caratteristica dell'infarto miocardico di tipo 2. Nei pazienti con coronaropatia stabile nota o presunta, un fattore di stress acuto, come un sanguinamento gastrointestinale acuto con una diminuzione precipitosa dell'emoglobina o una tachiaritmia prolungata con manifestazioni cliniche di ischemia miocardica, può causare danno miocardico e un infarto miocardico di tipo 2.

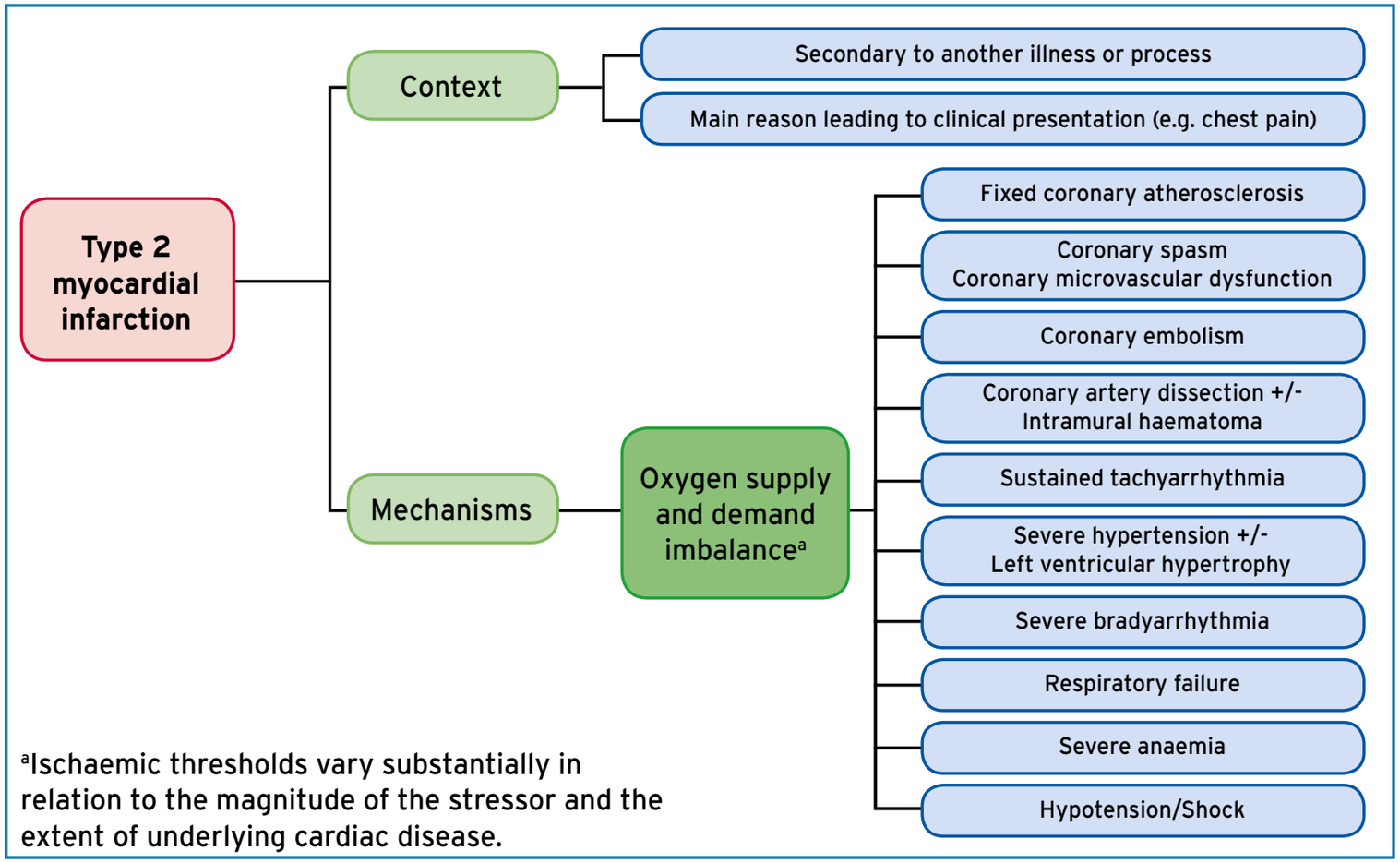


Figura 5

Questi effetti sono dovuti al fatto che l'afflusso di sangue al miocardio ischemico non è sufficiente a far fronte all'aumento della richiesta di ossigeno del miocardico legata al fattore di stress.

Le soglie ischemiche possono variare in modo sostanziale da paziente a paziente a seconda dell'entità del fattore di stress, della presenza di comorbidità non cardiache e dell'entità delle anomalie cardiache strutturali e della coronaropatia sottostanti.

Anche se la prevalenza di questo tipo di infarto riportata nei vari studi dipende dai criteri utilizzati per la diagnosi, la maggior parte di essi ha evidenziato una frequenza più alta nelle donne e tassi di mortalità a breve e lungo termine più alti rispetto all'infarto di tipo 1, a causa di una prevalenza maggiore di comorbidità.

Nei pazienti che vengono sottoposti a un'angiografia coronarica tempestiva, la descrizione di una placca rotta con trombi nell'arteria correlata all'infarto può essere utile per fare la distinzione tra infarto miocardico di tipo 2 e di tipo 1, ma l'angiografia non è sempre definitiva, indicata clinicamente o richiesta stabilire la diagnosi di infarto di tipo 2.

Per la diagnosi di infarto miocardico di tipo 2 sono necessari il rilevamento di un aumento e/o una caduta dei valori di troponina con almeno un valore superiore al 99° percentile dell'URL e l'evidenza di uno squilibrio tra la domanda e la fornitura di ossigeno al miocardio non correlato alla trombosi coronarica, più almeno uno dei seguenti criteri:

- sintomi di ischemia miocardica acuta;
- nuovi cambiamenti dell'ECG ischemico;
- sviluppo di onde Q patologiche;
- segni all'imaging di nuova perdita di vitalità del miocardio o nuova anomalia del movimento della parete regionale in uno pattern coerente con un'eziologia ischemica.

Una diagnosi scorretta può avere come conseguenza un trattamento non appropriato. "Alcuni medici hanno erroneamente classificato l'infarto di tipo 2 come di tipo 1 e somministrato un trattamento sbagliato, che può essere dannoso. Il trattamento deve essere diretto alla condizione di base, ad esempio farmaci antipertensivi per i pazienti ipertesi" ha commentato il secondo autore del documento, Joseph S. Alpert, della University of Arizona di Tucson.

L'infarto di tipo 3

Nel nuovo documento congiunto ESC/ACC/AHA/WHF si definisce anche la categoria dell'infarto miocardico di tipo 3, specificando anche i criteri diagnostici per questa terzo tipo di attacco cardiaco.

La rilevazione di biomarker cardiaci nel sangue è fondamentale per stabilire la diagnosi di infarto miocardico. Tuttavia, i pazienti possono manifestare una tipica presentazione di ischemia/infarto miocardico, tra cui presunte nuove variazioni dell'ECG ischemico o fibrillazione ventricolare, e morire prima che sia possibile prelevare sangue per la determinazione del biomarker oppure possono morire subito dopo l'esordio dei sintomi, prima che si abbia un aumento dei valori del biomarker. Tali pazienti sono classificati come affetti da infarto miocardico di tipo 3, quando il sospetto di un evento ischemico acuto miocardico è elevato, anche in assenza di dati sui biomarker cardiaci.

Questa categoria consente la separazione degli episodi fatali di infarto miocardico dal gruppo, molto più ampio, di episodi di morte improvvisa, che possono essere di origine cardiaca (non ischemica) o non cardiaca.

Quando si diagnostica un infarto miocardico di tipo 3 e una successiva autopsia rivela una recente evidenza di un infarto miocardico, con un trombo fresco o recente nell'arteria correlata all'infarto, l'infarto miocardico di tipo 3 deve essere riclassificato come infarto miocardico di tipo 1.

Altri tipi di danno miocardico o infarto

Il nuovo documento di consenso prende poi in esame anche altri tipi di danno miocardico o infarto miocardico, specificando i relativi criteri diagnostici, per esempio il danno miocardico correlato a una procedura coronarica, l'infarto miocardico associato all'angioplastica (infarto miocardico di tipo 4), l'infarto miocardico associato alla procedura di bypass (infarto miocardico di tipo 5) e altri.

Sottotipi di infarto incorporati nell'ICD solo da poco

Fino a poco tempo fa, nei loro sforzi per diagnosticare correttamente l'infarto del miocardio e i suoi sottotipi i medici non sono stati aiutati, per via dell'assenza di codici diagnostici nella Classificazione Internazionale delle Malattie (ICD). I sottotipi di infarto miocardico sono stati introdotti per la prima volta da una Task Force congiunta ESC/ACC/AHA/WHF nel 2007, ma non sono stati incorporati nell'ICD fino all'ottobre 2017.

"Nel nuovo documento di consenso abbiamo ampliato la sezione sull'infarto miocardico di tipo 2 e incluso tre figure che dovrebbero aiutare i medici a fare la diagnosi corretta. L'incorporazione del tipo 2 nei codici ICD rappresenta un altro passo avanti verso un riconoscimento accurato, seguito da un trattamento appropriato. Un codice per il danno miocardico verrà aggiunto all'ICD il prossimo anno" ha spiegato il terzo autore principale del testo, Harvey D. White, dell'Auckland City Hospital, in Nuova Zelanda.

"Le ricadute di queste nuove definizioni per il clinico sono importanti, perché dagli studi epidemiologici di questi ultimi anni, si è visto che la prognosi dell'infarto miocardico di tipo 2 è peggiore di quella del tipo 1 e del danno miocardico, il che significa che in presenza di un infarto di tipo 2 occorre fare un'accurata valutazione diagnostica, un'accurata stratificazione prognostica, ed è questo il modo per dare poi un'adeguata terapia" ha concluso, infine, Crea.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

K. Thygesen, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J; ehy462, Leggi

Al congresso ESC 2018 nuove linee guida sulla sincope

Presentate in sessione plenaria al congresso annuale della European Society of Cardiology (ESC), a Monaco, le nuove linee guida sulla diagnosi e la gestione della sincope prodotte da una task force coordinata dall'italiano **Michele Brignole**, del Dipartimento di Cardiologia e Centro Aritmologico degli Ospedali del Tigullio di Lavagna.

Il documento, che rappresenta il primo aggiornamento alle linee guida precedenti, risalenti al 2009, era stato pubblicato in anteprima online sullo European Heart Journal nel marzo scorso; ora al meeting ESC sono state presentate anche la versione tascabile e la app per smartphone.

Si stima che circa il 50% delle persone vada incontro a un evento sincopale nel corso della vita, il più comune dei quali è la sincope vasovagale benigna. La sfida per i medici è individuare i pazienti con sincope di origine cardiaca che necessitano di cure mediche, evitando però, quando possibile, costosi ricoveri ospedalieri. Da qui la necessità di raccomandazioni che possano servire da guida in questo senso.

Raccomandazioni nuove, rafforzate, declassate o eliminate

"Le nuove linee guida contengono molte novità. Alcune raccomandazioni sono del tutto nuove, altre sono state eliminate, altre ancora modificate: rafforzate o ridimensionate come classe" ha spiegato Brignole in un'intervista.

Dott. Michele Brignole

Come si tratta la sincope. Novità dal congresso europeo di cardiologia

GUARDA IL VIDEO

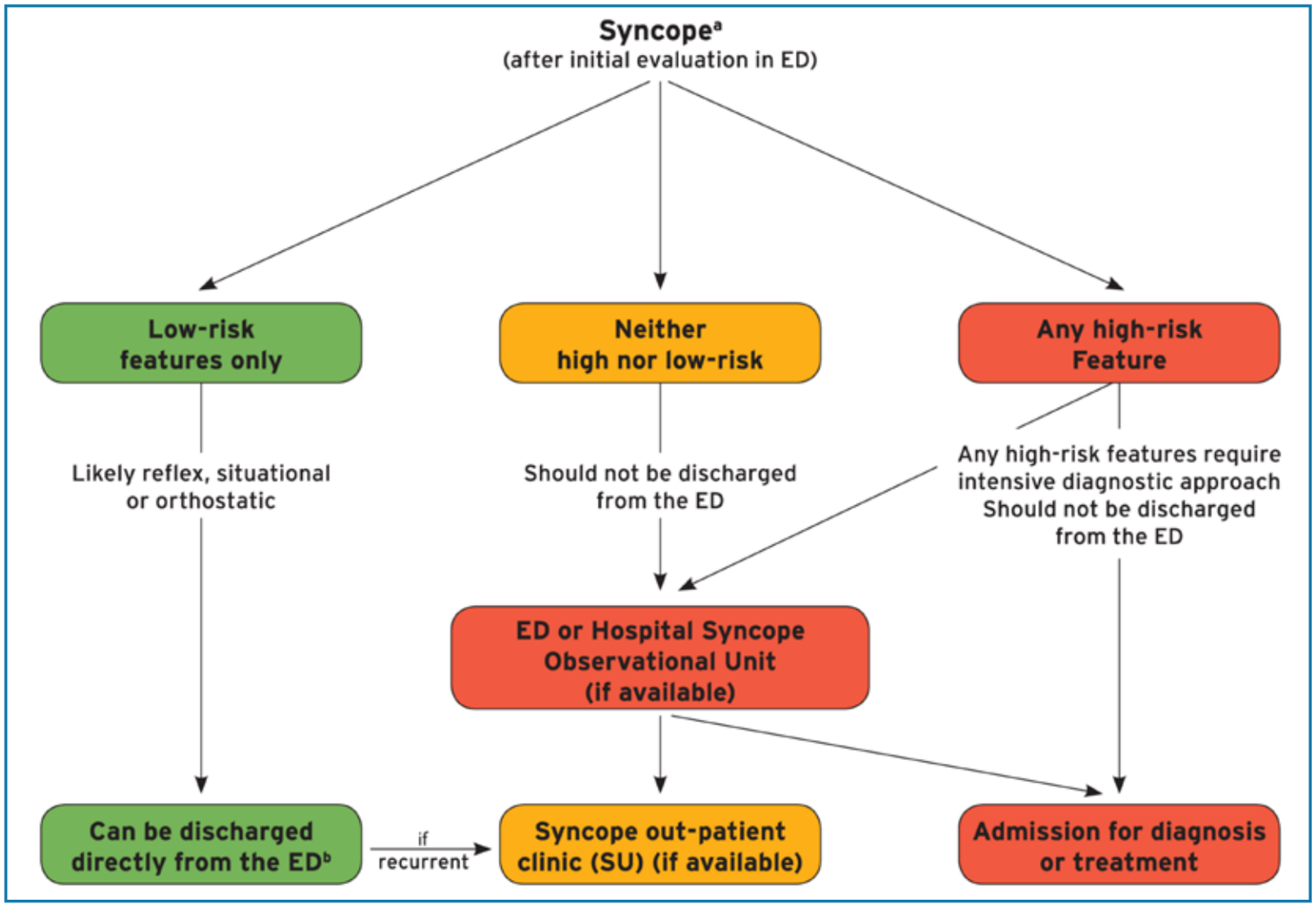
Tra le raccomandazioni declassate vi sono quelle relative all'uso del test di stimolazione ortostatica passiva ('tilt test o 'tilting test') per scopi educazionali e come criterio diagnostico (in entrambi raccomandazioni di classe I nelle linee guida precedenti, ora retrocesse in classe IIb o IIa), così come quelle sull'uso dell'Holter per la sincope inspiegabile e sulle manovre di contropressione per la terapia della sincope riflessa (entrambe declassate dalla classe I alla classe IIa).

Altre raccomandazioni delle precedenti linee guida, tra cui quella riguardante l'uso del monitoraggio ECG per la presincope e le aritmie asintomatiche e quella relativa all'uso routinario dei test dell'ATP sono state completamente eliminate nella nuova versione del documento.

Altre raccomandazioni ancora sono state aggiornate "sulla base delle nuove prove che si sono ottenute in questo settore" ha detto Brignole.

Novità sulla gestione della sincope in PS

Le aggiunte più importanti riguardano come gestire la sincope nel pronto soccorso (PS), al fine di evitare o ridurre al minimo i ricoveri ospedalieri. Le nuove linee guida danno ora istruzioni specifiche su come distinguere i pazienti a basso rischio, che possono essere tranquillamente dimessi, dai pazienti ad alto rischio, "per i quali, tuttavia, è stato identificato un nuovo percorso che prevede inizialmente il loro monitoraggio nelle stanze di osservazione breve intensiva del PS e poi, se necessario, il loro riferimento via fast track alla syncope unit dell'ospedale" ha spiegato il cardiologo.



Enfatizzata l'importanza del videorecording

"La seconda novità più significativa riguarda la videoregistrazione degli episodi sincopali che può e deve essere fatta dai parenti, dagli amici, da chiunque si trovi vicino al paziente durante tali episodi, utilizzando semplicemente uno smartphone" ha aggiunto l'esperto. Le nuove linee guida, infatti, sottolineano l'importanza dell'uso della videoregistrazione, incluse le registrazioni di laboratorio, come strumento per la diagnosi.

"Questa pratica si è rivelata utilissima per giungere a una diagnosi e per distinguere una sincope dall'epilessia e dalle pseudosincopi. La videoregistrazione può ovviamente può essere inviata agli specialisti della materia in ogni parte del mondo per un consulto o una conferma e i risultati ottenuti finora con l'utilizzo di questo strumento sono stati davvero impressionanti" ha rimarcato Brignole.

Maggiore accento sul monitoraggio cardiaco prolungato con loop recorder

"Un terzo elemento di novità riguarda l'enfatizzazione dell'importanza del ricorso al monitoraggio cardiaco prolungato mediante loop recorder - sia esso esterno o impiantabile (ILR) - in molti casi di sincope, non solo di sospetta natura cardiogena, ma anche nelle sincopi riflesse, nelle quali si sospetta una si-

stolia riflessa, e anche in pazienti in cui la diagnosi di epilessia, di pseudosincope o di caduta inspiegabile è dubbia e resta il sospetto che invece si tratti realmente di una sincope" ha proseguito lo specialista.

In particolare, l'indicazione dell'ILR è stata estesa ai pazienti con sospetta epilessia non dimostrata, pazienti con cadute inspiegabili e pazienti con cardiomiopatia primaria o disordini aritmogenici ereditari a basso rischio di morte cardiaca improvvisa (come alternativa ai defibrillatori cardioverter impiantabili).

Istruzioni pratiche per l'uso

"Inoltre, le linee guida vogliono colmare il gap esistente fra la conoscenza e il modo in cui le raccomandazioni vengono applicate nella pratica clinica" ha detto Brignole. "Infatti, ci si è resi conto che non sempre vengono applicate in maniera corretta. Per colmare questa lacuna, il nuovo documento contiene un supplemento, disponibile solo online, ma scaricabile liberamente da chiunque, che contiene una serie di istruzioni pratiche per l'uso": per esempio, quali sono gli algoritmi per applicare la terapia".

Dunque, oltre a un nuovo "algoritmo terapeutico" e un "percorso assistenziale", stati pubblicati online, come corredo alle linee guida altri materiali per fornire ai pazienti e ai medici informazioni pratiche e suggerimenti su come eseguire l'anamnesi, quali sono le metodiche più corrette e standardizzate per l'esecuzione dei test, per esempio il tilt testing, come interpretare test, video e tracciati ECG, quali consigli dare ai pazienti che hanno dubbi per esempio sulla possibilità di guida o sul lavoro.

Gruppo di scrittura multidisciplinare

Durante la sua panoramica sulle nuove linee guida, Brignole ha anche sottolineato come le nuove linee guida, sebbene presentate a un congresso di cardiologia, siano state stilate da un gruppo multidisciplinare di specialisti. Infatti, i cardiologi erano solo sette su 16 membri del gruppo, gli altri autori erano esperti di medicina d'urgenza, neurologia, geriatria, medicina interna/fisiologia e infermieristica. Tanto che il documento ha ricevuto l'endorsement di altre società scientifiche europee, quali la European Academy of Neurology, la European Federation of Autonomic Societies, la European Federation of Internal Medicine, la European Union Geriatric Medicine Society e la European Society for Emergency Medicine.

Area ancora sotto-studiata

Nelle sue osservazioni conclusive, Brignole ha comunque ricordato alla platea che, nonostante i progressi nella comprensione della sincope, quest'area della cardiologia rimane sotto-studiata e ci sono pochi studi randomizzati a supporto dei diversi test e delle diverse terapie.

"Nonostante ciò che sappiamo, alla fine non abbiamo le conoscenze e non possiamo sapere esattamente quale sia il trattamento migliore" ha detto il secondo firmatario del documento, Angel Moya, dell'Ospedale Universitario Vall d'Hebron di Barcellona.

"In alcuni pazienti, bisogna rivalutare il processo diagnostico e prendere in considerazione terapie alternative se tutte le regole falliscono o non sono applicabili. Occorre sempre tener presente che le linee guida sono solo consultive e presentano alcune lacune. Anche se le nuove linee guida sulla sincope si basano sulle migliori evidenze scientifiche disponibili, il trattamento deve essere adattato alle esigenze di ogni singolo paziente" ha concluso il professore.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Brignole, et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. European Heart Journal, Volume 39, Issue 21, 1 June 2018, Pages 1883–1948, Leggi
M. Brignole, et al. Practical Instructions for the 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. European Heart Journal, Volume 39, Issue 21, 1 June 2018, Pages e43–e80, Leggi

FIBRILLAZIONE ATRIALE

Nella terapia anticoagulante orale l'aderenza è tutto. Anche il packaging conta

Fibrillazione atriale, è l'ora della real life.
Presentati all'ESC i primi dati di ETNA-AF, registro globale su edoxaban

Hai la fibrillazione atriale? Te lo dice la app

Fibrillazione atriale, GARFIELD-AF: NOAC battono VKA in termini riduzione mortalità

Sanguinamenti maggiori da anticoagulanti, utili fattori predittivi di rischio oncologico

Fibrillazione atriale, in 4 casi su 10 danno cerebrale non diagnosticato

Nella terapia anticoagulante orale l'aderenza è tutto. Anche il packaging conta

In Italia la fibrillazione atriale colpisce circa 1.100.000 di ultrasessantacinquenni, 1 anziano su 12. Esistono forti evidenze scientifiche sul ruolo degli anticoagulanti orali nel ridurre di oltre il 70% il rischio di ictus nei soggetti portatori di questa aritmia cardiaca di rilevanza clinica.

Eppure, secondo i più recenti studi del Centro Controllo Malattie del Ministero della Salute, più di 157.000 pazienti non aderiscono alla terapia in modo ottimale, con conseguenze gravi e invalidanti per la loro vita, nonché un onere di oltre 1 miliardo di euro l'anno per il SSN, considerando solo i costi diretti determinati dal verificarsi di un ictus cerebrale a seguito di FA. Inoltre gli ictus che si verificano dopo un'interruzione della terapia antitrombotica sono associati a maggiori mortalità e morbilità rispetto agli ictus che si verificano mentre un paziente è in trattamento antitrombotico.

Le cose sono migliorate con l'ingresso dei nuovi farmaci anticoagulanti orali. «Il livello della coagulazione che viene assicurato con questi farmaci è stabile - ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar il dottor **Giuseppe Di Pasquale**, Direttore Dipartimento Medico ASL Bologna, Direttore U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna – Molto più stabile di quello che noi otteniamo con il warfarin, dove anche in corso di una terapia molto ben controllata il 'time in therapeutic range' cioè il tempo del paziente trascorso in terapia difficilmente supera i 60-70%; questo significa che, per un 30 - 40% del tempo in cui il paziente riceve il trattamento, o è eccessivamente anticoagulato o è sotto-coagulato, e quindi esposto al rischio di emorragie o di sviluppare

Dottor Giuseppe Di Pasquale

Come si fa a migliorare l'aderenza alla terapia anticoagulante? Anche il packaging conta

GUARDA IL VIDEO

embolie. I nuovi anticoagulanti orali, invece, danno un livello di scoagulazione costante e non espongono il paziente al rischio delle fluttuazioni in eccesso o in difetto del regime anticoagulante.»

Nuovi packaging di farmaci anticoagulanti presentati per la prima volta al congresso dell'ESC possono aiutare il paziente ad assumere con regolarità i propri farmaci. Ma andiamo con calma e vediamo come si presenta la situazione complessiva.

L'aderenza alla terapia anticoagulante orale è ridotta: lo dice la real life

Dati real world hanno infatti rivelato che più di 1 paziente su 4 affetto da Fibrillazione Atriale (FA) ha un'aderenza non ottimale

L'ADERENZA AL TRATTAMENTO NELL'ANTICOAGULAZIONE

IMPATTO DELLA NON-ADERENZA NELL'ANTICOAGULAZIONE

PER I PAZIENTI

Nelle patologie croniche la scarsa aderenza alle terapie orali compromette il decorso e aumenta la probabilità di ospedalizzazione*[1,2]

EVENTI CARDIACI

I pazienti con fibrillazione atriale (FA) che interrompono la terapia anticoagulante orale con non antagonisti della vitamina K (DOAC) mostrano un rischio significativamente più elevato di eventi cerebrovascolari e cardiaci maggiori†[3]

RISCHIO DI EVENTI

Il rischio di eventi cerebrovascolari e cardiaci maggiori è particolarmente elevato nei pazienti con FA che interrompono il trattamento a seguito di un evento avverso[3]

RISCHIO DI ICTUS E MORTE

Dati Real World dimostrano che più del 25% dei pazienti con FA hanno un'aderenza non ottimale ai DOAC, aumentando il loro rischio di ictus e morte*[4]

ADERENZA AL TRATTAMENTO

Rispetto ai pazienti con FA, i pazienti con tromboembolismo venoso (TEV), hanno più probabilità di aderire alla terapia anticoagulante, a causa della precedente esperienza di eventi trombotici[5]

Gli ostacoli all'aderenza al trattamento sono molteplici e complessi

GLI OSTACOLI DEL PAZIENTE INCLUDONO: [3,6-8]

- Malattia asintomatica,in cui i benefici percepiti della terapia possono essere non visibili
- Menomazioni fisiche, psicologiche, e cognitive
- Caratteristiche come età, sesso, istruzione e status socio-economico

GLI OSTACOLI AL TRATTAMENTO INCLUDONO: [3,6- 8]

- Effetti collaterali
- Regimi di trattamento complessi o multipli

STRUMENTI PER MIGLIORARE L'ADERENZA

Gli studi hanno dimostrato che l'uso di accorgimenti nella confezione possono efficacemente aumentare l'aderenza al farmaco[9]

Un farmaco facile da usare e maneggevole aiuta l'aderenza nei pazienti che iniziano il trattamento anticoagulante [7,11]

Il momento del giorno in cui un paziente assume il farmaco può influenzare la sua aderenza, e le indicazioni dei sanitari possono migliorarla[10]

Un messaggio di reminder aiuta i pazienti a ricordare meglio e aderire alla loro terapia [8,10]

1. [illegible]
2. [illegible]
3. [illegible]
4. [illegible]
5. [illegible]
6. [illegible]
7. [illegible]
8. [illegible]
9. [illegible]
10. [illegible]
11. [illegible]

*Compared to those with critical adherence.
†Compared with patients who adhere to treatment

© ESC Congress 2018

Dott. Andrea Rubboli

Anticoagulanti orali: le 3 cose che il paziente deve sapere

ai DOAC, e ciò aumenta il rischio di ictus e morte. Ed è ormai ampiamente dimostrato che una scarsa aderenza ai trattamenti orali dei pazienti in condizioni croniche porta a *outcome* peggiori e più ospedalizzazioni rispetto a coloro che assumono i farmaci seguendo diligentemente le prescrizioni. L'aderenza al farmaco è quindi di vitale importanza per l'efficacia del trattamento e la ricerca ha dimostrato che specifiche strategie di packaging possono contribuire ad aumentarla.

L'aderenza del paziente ai farmaci è un problema complesso e le caratteristiche personali possono diventare ostacoli al trattamento. Può essere difficile per i pazienti prendere con regolarità i farmaci che non trattano sintomi attivi e visibili o che possono causare effetti indesiderati, senza contare che spesso ad ostacolare la *compliance* è anche la difficoltà di seguire regimi di trattamento complessi o multipli, a causa di deficit cognitivi o fisici dovuti anche all'età avanzata dei pazienti. Per i soggetti naïve che iniziano il trattamento con anticoagulanti, la facilità d'uso e la maneggevolezza del farmaco favoriscono l'aderenza e stabiliscono una salda routine per l'assunzione del trattamento così come prescritto.

GUARDA IL VIDEO

I fattori che migliorano l'aderenza alla terapia anticoagulante

«Da una recente metaanalisi – ha dichiarato Di Pasquale – con i nuovi farmaci anticoagulanti orali si è visto che l'aderenza alla terapia è del 75%, superiore a quella che si osserva con il warfarin. I fattori che condizionano una ridotta aderenza sono costituiti fondamentalmente dall'età avanzata e dalla polifarmaco terapia. Un altro fattore molto importante è quella del rapporto medico-paziente cioè l'importanza di spiegare bene al paziente il significato della terapia. Uno dei fattori che sicuramente condiziona una migliore aderenza e persistenza in terapia è la disponibilità di anticoagulanti orali diretti che possono essere somministrati una sola volta al giorno rispetto a una somministrazione bis in die.»

«Nel nostro centro di cardiologia al Maggiore di Bologna – prosegue Di Pasquale- seguiamo oltre 1000 pazienti in terapia con anticoagulanti orali diretti affetti da fibrillazione atriale. Con tutti i pazienti, prima dell'inizio della terapia, noi facciamo un collo-

quio. Spesso sono colloqui collettivi di una ventina di minuti in cui spieghiamo l'importanza della terapia, forniamo degli opuscoli informativi e motiviamo il paziente. Questo modo di agire sicuramente migliora l'aderenza e la persistenza al trattamento. Poi, ovviamente, la mono somministrazione quotidiana del farmaco rispetto a 2 volte al giorno migliora aderenza e persistenza. Anche la confezione, il packaging del medicinale, ha il suo ruolo. Ad esempio mettendo i giorni della settimana vicino a ogni compressa, un po' come avviene per la pillola anticoncezionale, il paziente può verificare in modo molto semplice, senza il conteggio delle pillole, se ha assunto correttamente il farmaco.»

I pazienti affetti da fibrillazione atriale hanno identificato i fattori che possono migliorare la convenienza del farmaco, e tra di essi hanno indicato confezioni facili da aprire che includano promemoria di dosaggio, come ad esempio etichette per giorno e ora. Questi stessi pazienti preferiscono anche terapie con regimi terapeutici più semplici, e in particolare la somministrazione una volta al giorno è preferita alla somministrazione due volte al giorno.

Un nuovo packaging progettato su misura per il paziente che assume anticoagulanti

Per dare una risposta concreta all'esigenza di migliorare l'assunzione dei farmaci anticoagulanti orali, in occasione del congresso ESC di Monaco, Daiichi Sankyo ha presentato il nuovo packaging di edoxaban, progettato proprio per contribuire a migliorare le routine e l'aderenza all'assunzione del farmaco.

La confezione del farmaco include un messaggio di promemoria e un timer di assunzione, posti nella parte interna dell'apertura dall'alto, che ricordano ai pazienti l'ora del giorno in cui prendere la pillola. È stato infatti dimostrato che queste caratteristiche possono rivelarsi particolarmente utili per i pazienti neo-diagnosticati o distratti che statisticamente mostrano un'aderenza più bassa. Ma il nuovo packaging aiuta anche i pazienti che sono passati ai DOAC da un antagonista della vitamina K (VKA); esso, infatti, rafforza il messaggio dell'importanza della *compliance* e contrasta un possibile abbassamento della guardia dovuto ad un regime che potrebbe essere considerato meno impegnativo del precedente.

Dott. Stefano Savonitto

Terapia anticoagulante orale nelle persone più anziane: le cose da tenere a mente

GUARDA IL VIDEO

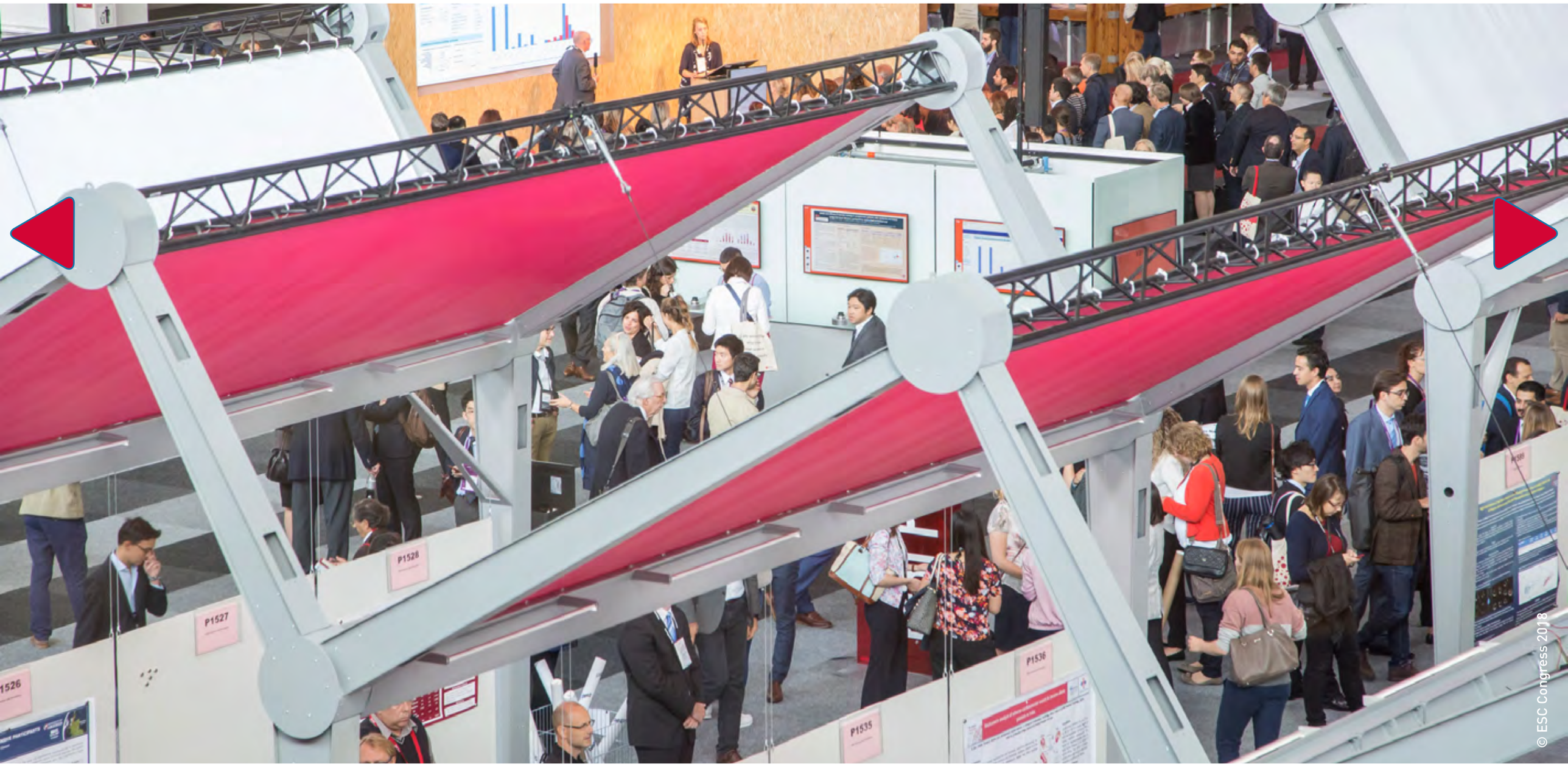
© ESC Congress 2018

Un messaggio di "ultimo blister" sul fondo della confezione ricorda ai pazienti che è ora di rinnovare la prescrizione; incoraggiando il contatto regolare con il proprio medico con conseguente incremento dell'aderenza a lungo termine, "pack-to-pack" ovvero di scatola in scatola.

Inoltre, un codice QR stampato sulla copertina interna della confezione consente ai pazienti di accedere facilmente al foglio illustrativo in formato digitale e la confezione di facile apertura è stata progettata per aiutare i pazienti con mobilità ridotta delle dita.

Edoxaban è l'unico anticoagulante diretto in monosomministrazione giornaliera che presenti anche una riduzione dei sanguinamenti maggiori superiore rispetto al warfarin ben gestito nella fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Il profilo di sicurezza di edoxaban è stato stabilito nel trial ENGAGE AF-TIMI 48, che lo ha testato su un ampio range di pazienti per una media di 2,8 anni.

Danilo Magliano



© ESC Congress 2018

Fibrillazione atriale, è l'ora della real life. Presentati all'ESC i primi dati di ETNA-AF, registro globale su edoxaban

28mila pazienti, di cui 24 mila trattati con edoxaban, 1800 centri provenienti da 13 Paesi. Sono questi alcuni dei numeri che definiscono ETNA-AF, un registro globale disegnato per descrivere l'uso dell'anticoagulante orale edoxaban nella pratica clinica quotidiana in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare (FANV). Il registro è supportato da Daiichi Sankyo.

In realtà i registri sono tre, uno per Continente: Europa, Asia orientale e Giappone Questi registri sono stati disegnati per osservare la pratica clinica locale, e i dati sono stati in seguito integrati in un unico database.

Al congresso annuale dell'ESC è stata presentata la prima analisi, che riporta i dati demografici e le caratteristiche dei pazienti del programma globale ETNA-AF, che ha mostrato che i pazienti arruolati sono più anziani di quelli dello studio clinico registrativo ENGAGE AF-TIMI 48, ma presentano un rischio di ictus inferiore e più spesso sono affetti da FANV parossistica.

In Europa, la percentuale di pazienti trattati con edoxaban 60 mg OD e 30 mg OD era, rispettivamente, 76,7% e 23,3% (N = 13.474). La distribuzione dei dosaggi edoxaban 60 mg e 30 mg OD era molto simile a quella osservata nelle corrispondenti regioni durante l'ENGAGE AF-TIMI 48, così come erano simili le caratteristiche demografiche dei pazienti.

Prof. Raffaele De Caterina

Fibrillazione atriale, presentati all'ESC i primi dati di ETNA-AF, registro globale su edoxaban

GUARDA IL VIDEO

La seconda analisi, che riporta i dati basali relativi a ictus e rischio di sanguinamenti, ha mostrato che, in tutte e tre le Regioni, la popolazione presentava un rischio complessivo di ictus inferiore rispetto a quello osservato nei pazienti dell'ENGAGE AF-TIMI 48.

Nel corso degli studi non-interventistici gli specialisti prendono decisioni cliniche per trattare i pazienti nel modo più appropriato. Mentre nell' ENGAGE AF-TIMI 48 i pazienti per essere arruolati dovevano presentare almeno due fattori di rischio, per EMA ne è sufficiente uno perché il paziente possa essere trattato.

ETNA –AF Global ha arruolato un ampio numeri di pazienti ad alto rischio, inclusi quelli con precedente ictus, sanguinamento maggiore, emorragia intracranica, o punteggio CHA2DS2-VA-Sc ≥4; questi soggetti ad alto rischio comprendono il 38,2% dei pazienti arruolati in Europa. Inoltre, nel programma globale, la media ricalcolata del punteggio totale HAS-BLED era di 2,5 ± 1,13 (Europa: 2,6 ± 1,13). Nell' ENGAGE AF-TIMI 48, la media del punteggio HAS-BLED dei Paesi corrispondenti era di 1,8 ± 1,0.

La terza analisi, che riporta l'uso della terapia antitrombotica prima dell'inizio del trattamento con edoxaban, ha mostrato che più dei 2/3 dei pazienti trattati con edoxaban erano naïve all'uso dell'anticoagulante (17.740; 72,6%). In Europa, il 17,5% (2.364/13.474) dei pazienti anticoagulati erano stati precedentemente trattati con un antagonista della vitamina K (AVK) e l'8,4% (1.138/13.474) assumevano un altro DOAC prima di iniziare la terapia con edoxaban.

Allo stato attuale, il programma globale ETNA sarà il più grande e completo archivio di dati sull'uso real-world, sull'efficacia e la sicurezza di un singolo anticoagulante orale diretto (DOAC) in pazienti con FANV o tromboembolia venosa (TEV).

ETNA-AF fa parte di EDOSURE, il programma di ricerca clinica messo a punto da Daiichi Sankyo per questo farmaco, che è composto da oltre 10 studi in più di 100.000 pazienti in tutto il mondo.

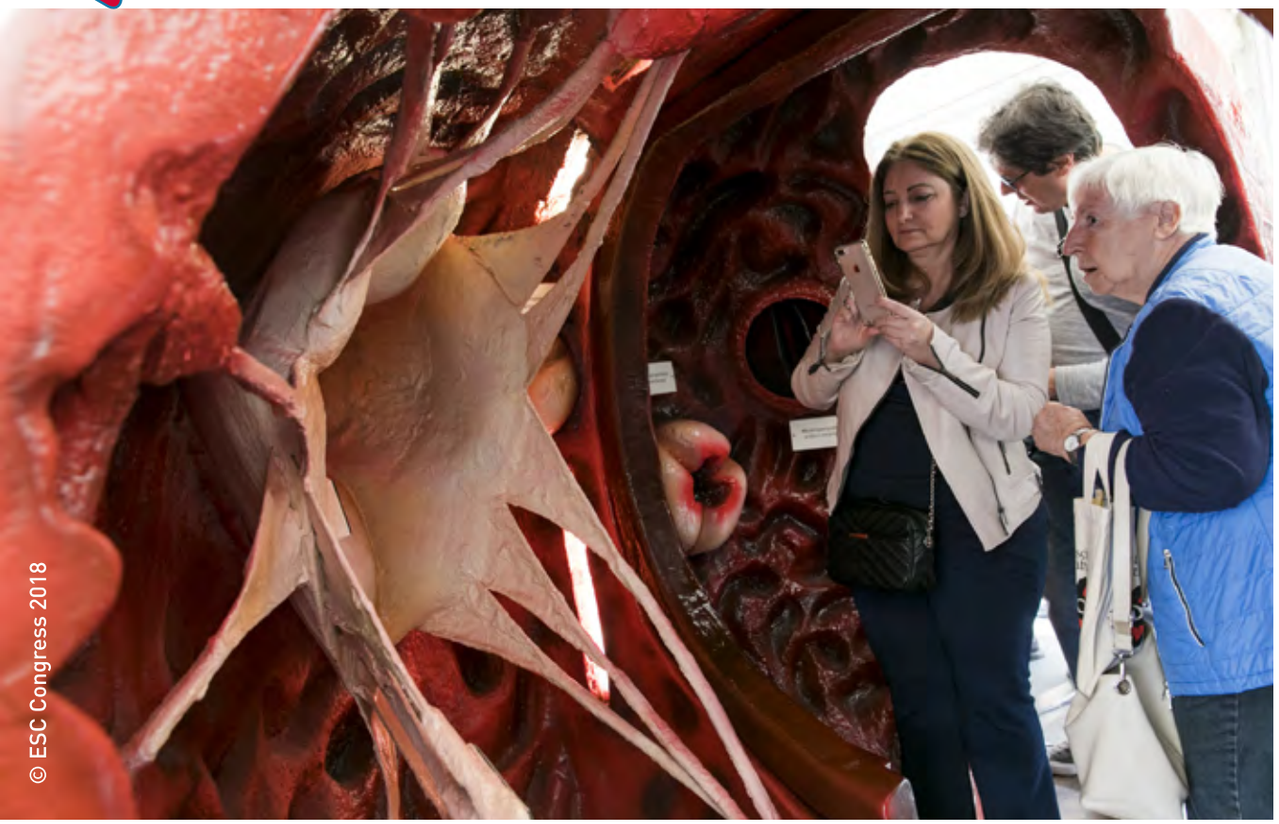
ETNA-AF è un registro prospettico, non di intervento che recluta sostanzialmente pazienti trattati con edoxaban.

Edoxaban è il quarto dei nuovi anticoagulanti approvato per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale.

Il concetto alla base di tutti questi registri è che dopo il completamento degli studi di fase 3 che hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza dei NAO c'è bisogno di studi nel cosiddetto mondo reale che sono studi complementari fondamentalmente agli studi di fase 3.

Gli studi di fase 3 sono il riferimento massimo per quanto riguarda la validazione del farmaco per l'efficacia e la sicurezza, ma non coprono tutte le situazioni in cui i farmaci vengono prescritti, come alcuni estremi di età, di peso corporeo, di situazioni cliniche che sono frequentemente escluse dai registri di fase 3 e che invece vengono reclutati nel cosiddetto mondo reale.

Quindi il concetto è che questi studi non consentono una valutazione della efficacia ma consentono una validazione della efficienza del farmaco nella vita reale che fondamentalmente può essere diversa da quella della situazione rarefatta degli studi di fase 3 in cui c'è un controllo accurato sia da parte dei medici che da parte delle organizzazioni che sorvegliano la performance dello studio e che quindi sono situazioni diverse dalla cosiddetta vita reale.


© ESC Congress 2018

Al congresso dell'ESC abbiamo intervistato il professor **Raffaele De Caterina**, Direttore dell'Istituto di cardiologia dell'Università G. D'Annunzio di Chieti, che ha svolto un ruolo importante per la messa a punto del registro. Sentiamo cosa ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar

Perchè è stato pianificato questo studio?

Questo è uno studio che come per tutti gli altri farmaci anticoagulanti nella fibrillazione atriale è stato richiesto formalmente dall'Agenzia per i farmaci europea per valutare alcune situazioni che non sono perfettamente chiare dagli studi di fase 3, per esempio i pazienti con insufficienza renale, i pazienti con peso corporeo ridotto, i pazienti con bassi livelli di clearance alla creatinina e di funzione renale, pazienti con disfunzione epatica che non sono coperti dagli studi di fase 3, in particolare dall'ENGAGE-AF che ricordo è lo studio che ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza di edoxaban in un confronto testa a testa con il warfarin.

La coorte europea che ha fatto parte dello studio ENGAGE-AF verrà utilizzata per confrontare con i pazienti del registro AETNA-AF. Rispetto ai Paesi corrispondenti di ENGAGE AF-TIMI 48, i pazienti arruolati nell'ETNA-AF globale avevano punteggi di rischio di ictus più bassi e punteggi HAS-BLED più alti. Ciò potrebbe indicare un cambiamento nella volontà dei medici di trattare i pazienti con rischio di sanguinamento più elevato, che riflette un'evoluzione nell'uso degli anticoagulanti orali diretti. Basandosi sui risultati dell'ENGAGE AF-TIMI 48, che comprendeva pazienti con rischio di ictus da moderato ad alto, questi dati forniscono prove dal mondo reale sull'uso di edoxaban nei pazienti a basso rischio di ictus.

Ci dà qualche numero sul registro e può specificare il ruolo dell'Italia?

ETNA AF è un registro a livello mondiale che complessivamente recluterà oltre 20mila soggetti di cui oltre 13mila pazienti saranno arruolati in Europa. L'Italia coprirà un ruolo importante perché è il secondo paese europeo dopo la Germania a reclutare un numero consistente di pazienti. Si tratta di pazienti con fibrillazione atriale cosiddetta non valvolare cioè gli stessi per cui c'è l'approvazione all'uso del farmaco che vengono reclutati consecutivamente in maniera non competitiva dai vari centri e sono seguiti poi per alcuni anni.

Quali sono le specificità del registro AETNA-AF?

I registri si distinguono in 2 grosse categorie, quelli retrospettivi e quelli prospettici. Quelli prospettici sono particolarmente importanti quando hanno un'aggiudicazione centrale degli eventi e questo è il caso dell'AETNA-AF, simile a pochi altri studi, in particolare allo studio XANTUS fatto con il rivaroxaban, in cui esiste un simile disegno di studio in cui gli eventi vengono aggiudicati centralmente, il che significa una garanzia di qualità nella valutazione prospettica di questi pazienti.

Lo studio è partito da circa un anno, quando saranno disponibili i primi dati e cosa ci può dire su quello che succederà dopo?

La strategia è di pubblicare adesso il disegno dello studio. E successivamente anche i risultati. Fra poco saranno disponibili i dati a 1 anno e poi si immagina che lo studio proseguirà per almeno altri 3 anni per poter fornire i dati di follow up che sono necessari.

© ESC Congress 2018

Hai la fibrillazione atriale? Te lo dice la app

Appoggiare il dito indice davanti alla telecamera del proprio **smart phone** per rilevare in maniera veloce, precisa ed economica la presenza di una eventuale **fibrillazione atriale**. L'informazione raccolta con la fotografia viene poi rielaborata da una **app** ancora sperimentale che prende il nome di **DIGITAL-AF** che è stata oggetto di un rigoroso studio scientifico condotto presso l'Università di Hasselt in Belgio dal prof. Pieter Vandervoort.

È questa un delle novità più interessanti presentate oggi al congresso europeo di cardiologia, l'ESC, in corso a Monaco di Baviera.

Vandervoort ha dichiarato: "La maggior parte delle persone possiede uno smartphone con fotocamera che è tutto ciò che serve per rilevare la fibrillazione atriale. Questo è un modo a basso costo per controllare migliaia di persone per una condizione che sta diventando sempre più diffusa e che può avere gravi conseguenze se non viene curata".

Lo studio DIGITAL-AF ha esaminato la fattibilità e l'efficacia dello screening per la fibrillazione atriale con un'applicazione per smartphone certificata dal punto di vista medico nell'UE per rilevare la condizione. L'applicazione è stata resa disponibile gratuitamente tramite la pubblicazione di un codice di accesso (in pratica un **QR code**) su un giornale locale della zona dell'Università. Entro 48 ore, 12.328 adulti hanno scansionato il gettone e si sono iscritti allo studio.

I partecipanti sono stati istruiti a usare il proprio smartphone per misurare il ritmo cardiaco due volte al giorno per una settimana. Se avevano sintomi come palpitazioni cardiache, respiro corto o stanchezza, era consigliabile inserirli nell'app.

L'applicazione viene utilizzata tenendo premuto l'indice sinistro davanti alla fotocamera dello smartphone per un minuto, durante il quale la **fotopletismografia** misura il ritmo cardiaco. Si tratta di un esame semplice non invasivo che si basa sullo studio del microcircolo mediante una valutazione qualitativa e in parte quantitativa del flusso distrettuale che permette anche informazioni indirette sul territorio a monte.

Le misurazioni del ritmo cardiaco sono state automaticamente classificate come ritmo regolare, possibile fibrillazione atriale, altri ritmi irregolari, o di qualità insufficiente. Le misure che indicano fibrillazione atriale o altri ritmi irregolari sono state esaminate da tecnici medici esperti nell'analisi dei segnali fotopletismografici, sotto la supervisione di cardiologi.

Tutti i partecipanti hanno ricevuto sul proprio smartphone un report generato automaticamente con una copia delle tracce ritmiche e un'interpretazione. Quelli con fibrillazione atriale o altre irregolarità del ritmo cardiaco sono stati consigliati di vedere il loro medico. Quattro mesi dopo, tutti i partecipanti che avevano almeno una misurazione della fibrillazione atriale hanno ricevuto un questionario di follow-up via e-mail sulle azioni intraprese a seguito del programma di screening.

L'età media della popolazione sottoposta a screening era di 50 anni e il 58% erano maschi. Un totale di 9.889 (80%) partecipanti presentava un ritmo regolare (sinusale), 136 (1,1%) avevano fibrillazione atriale, 2.111 (17%) presentavano qualche irregolarità del ritmo cardiaco, e 191 (2%) hanno avuto misurazioni di qualità insufficiente per l'analisi.

L'età media del gruppo con segni di fibrillazione atriale era di 63 anni, e sette su dieci erano uomini. Tre quarti di essi non presentavano sintomi. Per quanto riguarda il tipo di fibrillazione atriale, in 38 pazienti (28%) era "persistente o permanente" e rilevata alla prima misurazione, e nel 98 (72%) era "parossistica", di cui 13 casi rilevati alla prima misurazione.

Il questionario è stato completato da 100 su 136 pazienti affetti da fibrillazione atriale. Ha mostrato che 40 pazienti hanno avuto una nuova diagnosi, di cui 21 (53%) hanno consultato un medico per la conferma. Sessanta pazienti erano stati precedentemente diagnosticati, di cui 17 (28%) avevano subito un aggiustamento del trattamento dopo aver visitato un medico.

Vandervoort ha dichiarato: "La verifica delle diagnosi da parte dei tecnici medici ha mostrato che le interpretazioni da parte dell'applicazione erano molto accurate, suggerendo che questo passo potrebbe essere significativamente ridimensionato e possibilmente omesso da un programma di screening. Secondo il nostro studio, circa 225 persone dovrebbero essere sottoposte a screening per individuare una nuova diagnosi di fibrillazione atriale. Questo è un ritorno accettabile, dato il basso costo".

Vandervoort ha osservato che gli smartphone stanno diventando popolari anche nei gruppi di età più avanzata, che sono più soggetti ad andare incontro a fibrillazione atriale. Ha poi aggiunto: "Questa tecnologia ha un reale potenziale per trovare persone con fibrillazione atriale sconosciuta in precedenza in modo che possano essere trattate".

La fibrillazione atriale è il disturbo più comune del ritmo cardiaco. Un adulto di mezza età su quattro in Europa e negli Stati Uniti svilupperà la fibrillazione atriale. Essa causa il 20-30% di tutti gli ictus e aumenta il rischio di morte prematura, ma le prospettive migliorano drasticamente con la terapia anticoagulante orale. La fibrillazione atriale non diagnosticata è comune e molti pazienti rimangono non trattati. Lo screening opportunistico è raccomandato per gli ultrasessantacinquenni, ma richiede tempo, logistica e risorse.

Fibrillazione atriale, GARFIELD-AF: NOAC battono VKA in termini riduzione mortalità

Una nuova analisi dei dati provenienti dal registro GARFIELD-AF (the Global Anticoagulant Registry in the FIELD-Atrial Fibrillation) (box 1), il più grande registro prospettico internazionale di pazienti con fibrillazione atriale (AF), presentata in occasione del congresso annuale ESC a Monaco di Baviera, ha confermato la superiorità dei NOAC (nuovi anticoagulanti orali) rispetto agli anticoagulanti orali antagonisti della vitamina K (VKA) nel ridurre la mortalitù a 2 anni in pazienti a rischio più elevato (CHA2DS2-VASc ↗2) (1).

Sintesi dei risultati

Nello specifico, in questo studio condotto su 19.134 pazienti, il numero di decessi osservato nei pazienti che hanno iniziato il trattamento con NOAC è stato inferiore del 19% a quello osservato nei pazienti trattati con VKA al tempo della diagnosi di AF (aHR= 0,81; IC95%=0,71-0,92]; p←0,001).

Non sono state evidenziate differenze statisticamente significative tra I due gruppi di trattamento, invece, per quanto riguarda il numero di eventi di ictus ed embolia sistemica e quello degli eventi di emorragia maggiore (tab.1) (fig.1).

OAC (compared to no anticoagulant) was associated with decreased risks of all-cause mortality and stroke/SE but a higher risk of major bleeding

Events over 2-year follow-up of patients with a CHA_2DS_2-VASc score ≥2 (including gender)

	OAC (N = 19,134)		No Anticoagulant (N= 7608)		HR (95% CI) ref. No OAC	P-value
	Events	Rate (per 100 person years)	Events	Rate (per 100 person years)		
All-cause mortality	1297	4.1	676	5.5	0.83 (0.75, 0.93)	<0.001
Stroke/SE	313	1.0	173	1.4	0.73 (0.59, 0.90)	0.003
Major bleeding	247	0.8	63	0.5	1.36 (1.00, 1.85)	0.053

OAC: Oral anticoagulants; SE: Systemic embolism; HR: Hazard ratio; CI: Confidence intervals

ESC Congress Munich 2018

Tabella 1

BOX 1 - Informazioni sul registro GARFIELD-AF

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

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

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

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

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

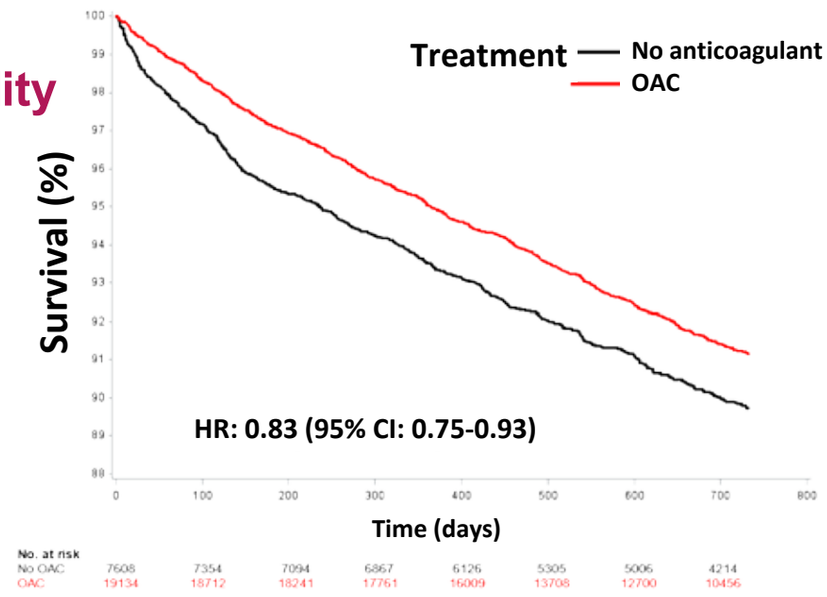
- cinque coorti sequenziali di pazienti prospettici di nuova diagnosi, per facilitare il confronto fra periodi di tempo discreti e descrivere l'evoluzione delle terapie e degli esiti;
- sedi di ricerca selezionate casualmente all'interno di distribuzioni di istituti di cura della FA nazionali, assegnati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

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

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

OAC vs no anticoagulant Adjusted survival and HR for all-cause mortality over 2 year follow-up

Patients with a CHA_2DS_2-VASc score ≥2 (including gender)



OAC: Oral anticoagulants; HR: Hazard ratio; CI: Confidence intervals

ESC Congress Munich 2018

Figura 1

NOAC (compared to VKA) was associated with a decreased risk of all-cause mortality with no significant differences in stroke/SE or major bleeding

Events over 2-year follow-up of patients with a CHA_2DS_2-VASc score ≥2 (including gender)

	NOAC (N = 10,234)		VKA (N = 8900)		HR (95% CI) ref. VKA	P-value
	Events	Rate (per 100 person years)	Events	Rate (per 100 person years)		
All-cause mortality	585	3.5	712	4.8	0.81 (0.71, 0.92)	0.001
Stroke/SE	142	0.9	171	1.2	0.85 (0.65, 1.11)	0.237
Major bleeding	102	0.6	145	1.0	0.81 (0.59, 1.11)	0.192

OAC: Oral anticoagulants; NOACs: Non-vitamin K antagonist OAC VKAs: Vitamin K antagonists; SE: Systemic embolism; HR: Hazard ration; CI: Confidence intervals

ESC Congress Munich 2018

Tabella 2

L'analisi in questione, oltre ad avere dimostrato la superiorità dei NOAC vs VKA nel ridurre la mortalità, ha documentato la capacità degli anticoagulanti in toto di ridurre, in pazienti con rischio più elevato (CHA2DS2-VASc ↗2), di ridurre la mortalità del 17% rispetto ai pazienti non sottoposti a terapia anticoagulante (aHR=0,83; IC95%=0,75-0,93; p←0.001) e del 27% gli eventi di stroke/emboli sistemici (aHR=0,73; IC95%= 0,59-0,90]; p=0,003) (tab.2) (fig.2).

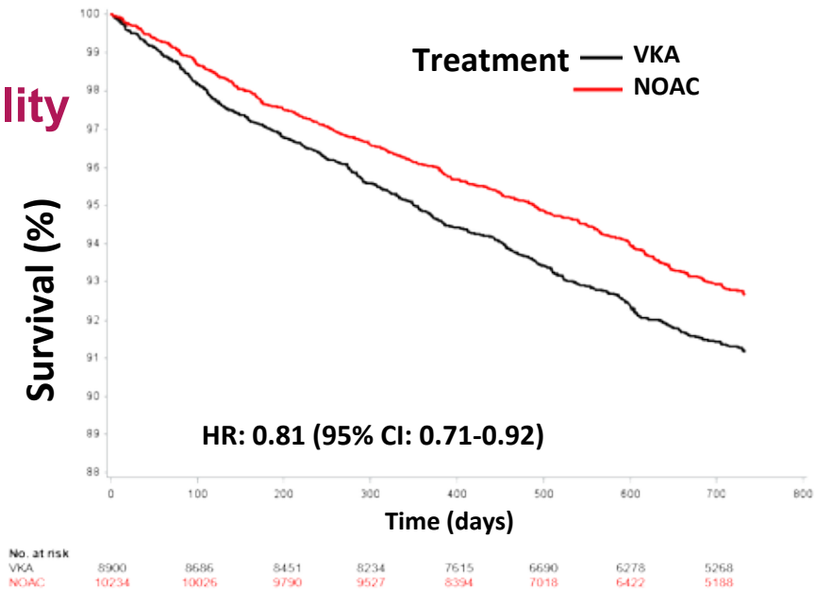
"Questi dati, ottenuti nella pratica clinica reale quotidiana (real world) potrebbero riflettere l'impatto di un cattivo controllo con I VKA che, stando ad alcuni studi precedenti (2), è risultato essere associato ad un rischio elevato di eventi – ha affermato il prof. Camm (St George's, University of London)"

Non solo: "Lo studio – aggiunge il prof. Camm - suggerisce che la terapia anticoagulante presenta un effetto benefico che va oltre la prevenzione dell'ictus".

In pratica, questo studio ci dice che i risultati positivi ottenuti nei trial clinici condotti con NOAC possono essere riproducibili anche in un setting real world.

NOAC vs VKA: Adjusted survival and HR for all-cause mortality over 2 years follow-up

Patients with a CHA_2DS_2-VASc score ≥2 (including gender)



OAC: Oral anticoagulants; NOACs: Non-vitamin K antagonist OAC VKAs: Vitamin K antagonists; HR: Hazard ratio; CI: Confidence interval

ESC Congress
Munich 2018

Bibliografia

1) Camm AJ, et al. Comparative effectiveness of oral anticoagulants in everyday practice. Late Breaking Registry Results 2 ESC Congress 2018. Nr 5876

2) Fox KAA, et al. Adverse one-year outcome for patients newly treated with oral anticoagulants plus antiplatelet therapy after a diagnosis of atrial fibrillation. Results from the GARFIELD-AF prospective registry. Late Breaking Registry Results 2 ESC Congress 2018. Nr 5878.

Figura 2

© ESC Congress 2018

BOX 2 - Anticoagulanti: meglio da soli che associati ad antiaggreganti

Una seconda analisi dei dati provenienti dal registro GARFIELD-AF presentata al Congresso ha dimostrato che il trattamento combinato con anticoagulanti orali e farmaci antiaggreganti si associa ad un peggioramento della prognosi rispetto all'anticoagulazione da sola in pazienti con AF di nuova diagnosi senza un'indicazione chiara al trattamento con antiaggreganti (1).

Razionale e disegno dello studio
Sia gli anticoagulanti che gli antiaggreganti sono farmaci antitrombotici: ciò vuol dire che entrambe le classi di farmaci prevengono la formazione di coaguli sanguigni.

I meccanismi alla base dell'azione antitrombotica, però, sono diversi; gli anticoagulanti prevengono la formazione di trombi fermano la circolazione di proteine che sono necessarie perché i processi di coagulazione avvengano; l'azione antitrombotica degli antiaggreganti, invece, si esplica con l'impedimento dell'aggregazione piastrinica.

Quasi tutti i pazienti con diagnosi di fibrillazione atriale (AF) dovrebbero essere assegnati a trattamento con anticoagulanti orali per prevenire l'insorgenza di ictus (2). L'aggiunta di un antiaggregante piastrinico aumenta il rischio emorragico e non è raccomandabile, a meno che non sia richiesta per prevenire la trombosi coronarica i delle arterie periferiche – per esempio nei pazienti che sono stati sottoposti a procedura di impianto di stent, sono stati colpiti da infarto del miocardio o sono affetti da arteriopatia periferica.

Questa analisi del registro GARFIELD-AF si è proposta di verificare se l'aggiunta di un farmaco antoggregante alla terapia anticoagulante orale (TAO), in pazienti senza indicazioni chiare alla terapia antiaggregante, fosse in grado di spostare il rapporto rischio-beneficio a favore di quest'ultimo.

Lo studio in questione prevedeva l'esclusione dei pazienti precedentemente trattati con agenti aggreganti piastrinici, come acido acetilsalicilico (ASA) e inibitori del recettore P2Y12.

Lo studio ha reclutato 25.815 pazienti con AF di nuova diagnosi, provenienti da 1.317 siti dislocati in 35 paesi. Di questi, 3.133 erano stati sottoposti a terapia antiaggregante e, contemporanemane, a TAO per la prima volta, mentre 22.682 erano stati sottoposti solo a terapia con TAO.

I pazienti sottoposti a trattamento con TAO e terapia antiaggregante mostravano una prevalenza più elevata di coronapatia, sindrome coronarica acuta (ACS) e ictus. Tuttavia, 1.746 pazienti (56%) sottoposti a terapia di combinazione non erano affetti da coronaropatia o arteriopatia periferica.

Risultati principali
I pazienti sono stati seguiti in un follow-up della durata minima di 12 mesi. Rispetto alla TAO da sola, il trattamento combinato TAO-terapia antiaggregante è risultato indipendentemente associato ad un incremento del rischio di emorragie maggiori (HR=1,45; IC95%= 0,94-2,23), di morte per tutte le cause (HR=1,31; IC95%=1,05–1,62), e di ictus (HR=1,60; IC95%=1,08–2,35).

Sono state valutate, inoltre, le associazioni esistenti tra il tipo di trattamenti e gli outcome in pazienti con una indicazione (o meno) al trattamento con antiaggreganti (coronaropatia o arteriopatia periferica): rispetto alla TAO da sola, la terapia di combinazione è risultata associata in modo indipendente con un incremento del rischio di morte per tutte le cause (HR=1,37; IC95% =1,02–1,85) e ictus (HR=1,65; IC95%=1.02–2.65) nei pazienti senza indicazione alla terapia antiaggregante.

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, il prof. Fox (University of Edinburgh, UK), autore principale dello studio, ha sottolineato come "...il lavoro presentato qui all'ESC metta in discussione l'utilità del trattamento combinato in tutti pazienti con AF, con particolare riferimento ai pazienti che non presentano un'indicazione alla terapia antiaggregante".

Ha poi aggiunto che tali risultati si applicano solo per l'anticoagulazione a dosi piene.

Bibliografia

1) Fox AAA et al. Adverse one-year outcomes for patients newly treated with oral anticoagulants plus antiplatelet therapy after a diagnosis of atrial fibrillation Results from the GARFIELD-AF prospective registry.. ESC 2018; Abstract n. 5878

2) Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J. 2016;37:2893–2962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.

© ESC Congress 2018

Sanguinamenti maggiori da anticoagulanti, utili fattori predittivi di rischio oncologico

Un sanguinamento maggiore, nei pazienti con malattia aterosclerotica trattati con anticoagulanti, dovrebbe indurre il clinico alla ricerca della potenziale presenza di un cancro. È questo il messaggio emerso da ulteriori analisi dello studio **COMPASS** - condotto con rivaroxaban con o senza acido acetilsalicilico (ASA) e pubblicato l'anno scorso sul "New England Journal of Medicine" - presentate a Monaco di Baviera in una sessione del recente Congresso dell'European Society of Cardiology (ESC 2018).

«Nei pazienti con malattia coronarica stabile o malattia delle arterie periferiche, l'insorgenza di sanguinamento gastrointestinale maggiore predice un aumento sostanziale di nuove diagnosi di tumore gastrointestinale, mentre un sanguinamento maggiore genito-urinario è predittivo di un sostanziale aumento di nuove diagnosi di cancro a livello del tratto uro-genitale».

Lo ha sostenuto (1) il ricercatore principale dello studio, John Eikelboom, del Population Health Research Institute della McMaster University di Hamilton (Canada), nel corso della sua relazione.

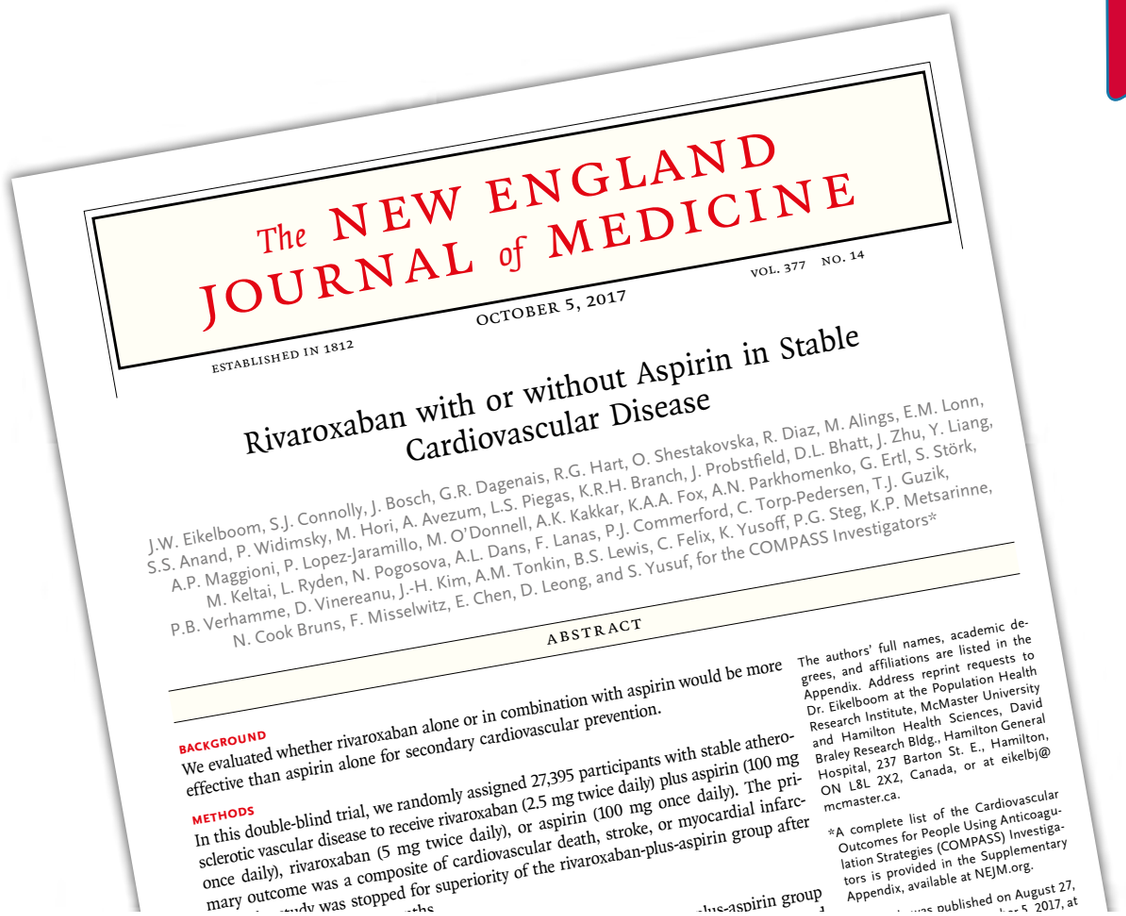
Dal trial COMPASS ricavati dettagli sulle successive diagnosi di cancro

Fino a un paziente su dieci con malattia cardiovascolare ha eventi ricorrenti ogni anno. Come riportato in precedenza, lo studio COMPASS ha rilevato che, nei pazienti con malattia coronarica o arteriosa periferica, la combinazione di rivaroxaban (2,5 mg due volte al giorno) e ASA riduceva gli eventi cardiovascolari rispetto all'ASA da solo, ma vi erano più eventi emorragici maggiori nel gruppo 'combinazione di farmaci'. (2)

La novità esposta a Monaco sta nel fatto che ora, per la prima volta, i ricercatori hanno riferito dettagli circa gli effetti del sanguinamento maggiore sulle successive diagnosi di cancro.

Il disegno dello studio originale

In breve, nello studio COMPASS erano stati arruolati 27.395 pazienti con malattia coronarica cronica stabile o arteriosa perife-


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812 OCTOBER 5, 2017 VOL. 377 NO. 14

Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease

J.W. Eikelboom, S.J. Connolly, J. Bosch, G.R. Dagenais, R.G. Hart, O. Shestakovska, R. Diaz, M. Alings, E.M. Lonn, S.S. Anand, P. Widimsky, M. Hori, A. Avezum, L.S. Piegas, K.R.H. Branch, J. Probstfield, D.L. Bhatt, J. Zhu, Y. Liang, A.P. Maggioni, P. Lopez-Jaramillo, M. O'Donnell, A.K. Kakkar, K.A.A. Fox, A.N. Parkhomenko, G. Ertl, S. Störk, M. Keltai, L. Ryden, N. Pogosova, A.L. Dans, F. Lanas, P.J. Commerford, C. Torp-Pedersen, T.J. Guzik, P.B. Verhamme, D. Vinereanu, J.-H. Kim, A.M. Tonkin, B.S. Lewis, C. Felix, K. Yusoff, P.G. Steg, K.P. Metsarinne, N. Cook Bruns, F. Misselwitz, E. Chen, D. Leong, and S. Yusuf, for the COMPASS Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND
We evaluated whether rivaroxaban alone or in combination with aspirin would be more effective than aspirin alone for secondary cardiovascular prevention.

METHODS
In this double-blind trial, we randomly assigned 27,395 participants with stable atherosclerotic vascular disease to receive rivaroxaban (2.5 mg twice daily) plus aspirin (100 mg once daily), rivaroxaban (5 mg twice daily), or aspirin (100 mg once daily). The primary outcome was a composite of cardiovascular death, stroke, or myocardial infarc-

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Eikelboom at the Population Health Research Institute, McMaster University and Hamilton Health Sciences, David Braley Research Bldg., Hamilton General Hospital, 237 Barton St. E., Hamilton, ON L8L 2X2, Canada, or at eikelbj@mcmaster.ca.

*A complete list of the Cardiovascular Outcomes for People Using Anticoagulation Strategies (COMPASS) Investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

rica in 602 centri di 33 Paesi. I pazienti hanno ricevuto aspirina 100 mg una volta/die per un periodo iniziale di 30 giorni e sono stati poi randomizzati, con rapporto di 1:1:1, per ricevere (con o senza pantoprazolo):

- rivaroxaban 2,5 mg due volte al giorno più ASA 100 mg una volta al giorno;
- rivaroxaban 5 mg due volte al giorno;
- ASA 100 mg una volta al giorno.

I pazienti che prima dell'arruolamento erano in terapia con un inibitore di pompa protonica hanno continuato con la terapia che assumevano. I pazienti che non hanno avuto necessità di una terapia continuata con inibitore di pompa protonica sono stati randomizzati per ricevere pantoprazolo o placebo.

I risultati in ciascuno dei gruppi rivaroxaban sono stati confrontati con il gruppo ASA da solo. La durata media del follow-up era di 23 mesi.

La combinazione ha aumentato il sanguinamento maggiore, secondo la definizione dell'International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), rispetto all'ASA (3,1% vs 1,9%; hazard ratio [HR]: 1,70; intervallo di confidenza al 95% [IC 95%]: 1,40-2,05; p < 0,0001), ma non ha aumentato in modo significativo il sanguinamento intracranico (0,3% vs 0,3%; HR: 1,16; IC 95%: 0,67-2,00; p = 0,60) o il sanguinamento fatale (0,2% vs 0,1%; HR: 1,49; IC 95%: 0,67-3,33; p = 0,32).

Le nuove evidenze cardio-oncologiche

Il sanguinamento gastrointestinale maggiore è risultato associato a un aumento di 20 volte di nuove diagnosi di cancro gastrointestinale (9,3% vs 0,7%; HR 22,6; IC 95%: 14,9-34,3; p <0,0001) e un aumento di due volte di nuove diagnosi di cancro non gastrointestinale (4,6% vs 3,1%; HR 2,55; IC 95%: 1,47-4,42; p <0,0001).

Il sanguinamento maggiore non gastrointestinale è stato associato a un aumento di cinque volte di nuovi tumori non gastrointestinali (9,4% vs 3,0%; HR: 5,49; IC 95% 3,95-7,62; p <0,0001), ma non con un nuovo tumore gastrointestinale (0,5% contro 0,8%; HR 0,85; IC 95%: 0,21-3,45; p = 0,82).

Beneficio clinico aggiuntivo da migliori esiti in caso di tumori 'smascherati'

«Più di un paziente su dieci con emorragie maggiori ha ricevuto successivamente diagnosi di cancro e più del 20% delle nuove diagnosi di cancro erano effettuate in pazienti con sanguinamento» ha sottolineato Eikelboom.

«Riducendo i principali eventi cardiovascolari e la mortalità, la combinazione di rivaroxaban e ASA produce già un chiaro beneficio netto e, se l'emorragia consente di smascherare un cancro, potrebbe inoltre portare a un beneficio clinico aggiuntivo rappresentato da migliori esiti del trattamento oncologico» ha concluso.

Giorgio Ottone

Bibliografia

1) Eikelboom JW. COMPASS Trial - Bleeding and cancer risk in patients with vascular disease treated with Rivaroxaban. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2018. Clinical Trial Updates. August 26, 2018. München (Germany).
2) Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. N Engl J Med, 2017;377:1319–1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118.
Leggi

Fibrillazione atriale, in 4 casi su 10 danno cerebrale non diagnosticato

Quattro pazienti su 10, affetti da fibrillazione atriale (AF) ma con anamnesi negativa di ictus o TIA mostrano segno pregressi di danno cerebrale non diagnosticato. Queste le conclusioni preliminari dello studio Swiss-AF (the Swiss Atrial Fibrillation Cohort Study), presentato nel corso dell'edizione 2018 del congresso ESC, che sta tenendo i suoi lavoro a Monaco di Baviera.

Alcuni highlights sulla fibrillazione atriale e obiettivi dello studio

I pazienti con AF si caratterizzano un incremento statisticamente significativo del rischio di ictus, ragion per cui la maggior parte di essi è in trattamento con farmaci anticoagulanti orali. Questo incremento del rischio di ictus rappresenta probabilmente la ragione principale del fatto che i pazienti con AF si caratterizzano anche per un innalzamento del rischio di disfunzioni cognitive e demenza. Tuttavia va anche ricordato che la relazione tra AF e demenza è stata documentata anche in pazienti con assenza di ictus pregressi, a suggerire il coinvolgimento di meccanismi fisiopatogenici ulteriori.

Da ciò consengue che l'approfondimento dei meccanismi attraverso i quali la AF aumenta il rischio di disfunzione cognitiva e demenza rappresenta il primo passo necessario allo sviluppo di misure preventive efficaci.

Lo studio Swiss-AF è uno studio prospettico, di disegno osservazionale, disegnato allo scopo di individuare i meccanismi di declino cognitivo presenti nei pazienti con AF (2). L'analisi presentata al congresso si è focalizzata sulla prevalenza di danno cerebrale silente (non diagnosticato clinicamente) in pazienti con AF.

A tal scopo, sono stati reclutati 2.415 pazienti ultra65enni con AF, provenienti da 14 centri clinici dislocati in Svizzera, inclusi nello studio tra il 2014 e il 2017. Tutti i pazienti senza controindicazioni sono stati sottoposti ad imaging a risonanza magnetica dell'area cerebrale e i referti sono stati analizzati in un laboratorio centralizzato. Alla fine, erano disponibile scansioni a risonanza magnetica per 1.736 pazienti (dei 2.415 inizialmente reclutati). Di questi, 347 (pari al 20%) avevano una storia di ictus e/o TIA e, per tale ragioni, questi ultimi sono stati esclusi dall'analisi.

Risultati principali

L'analisi dello studio ha incluso 1.389 pazienti con AF e anamnesi negativa di ictus o TIA. Questi avevano un'età media di 72 anni e il 26% era di sesso femminile. Le scansioni effettuate in risonanza magnetica hanno mostrato che 569 pazienti (41%) mostravano almeno un tipo di lesione cerebrale precedentemente non diagnosticata: 207 (15%) avevano un infarto cerebrale, 269 (19%) mostravano piccole emorragie cerebrali e 222 (16%) piccole lesioni cerebrali profonde, dette lacune.

La maggior parte dei partecipanti allo studio (n=1.234, 89%) era trattata con anticoagulanti orali. Uno dei due ricercatori principali dello studio (prof. Stefan Osswald, del Policlinico Universi-

tario di Basilea) ha sottolineato che l'analisi effettuata ha preso in considerazioni i dati riferiti ad un singolo punto temporale e non può rispondere alla domanda se gli infarti cerebrali e le altre lesioni cerebrali si sono manifestate prima o dopo l'inizio della terapia anticoagulante orale. Ciò detto, "...i risultati di questo studio – ha aggiunto – suffragano, in qualche modo, l'ipotesi che la terapia anticoagulante orale non sia in grado di prevenire tutti i danni cerebrali nei pazienti con AF".

Riassumendo

"I risultati dello studio suggeriscono che le lesioni cerebrali non clinicamente documentate potrebbero rendere conto dell'associazione esistente tra demenza e AF in pazienti senza stroke pregresso – ha affermato l'altro ricercatore principale dello studio (prof. Conen)".

"Tutti i partecipanti allo studio Swiss-AF – ha aggiunto – sono andati incontro a test cognitivi. Questi dati saranno analizzati per vedere se i pazienti con lesioni cerebrali silenti mostrano anche alterazioni della funzione cognitiva".

La messa a punto di future collaborazioni con altre equipe di ricercatori aiuterà a discernere se i risultati ottenuti in questi studi siano specifici per i pazienti con AF.

Nicola Casella

© ESC Congress 2018

Bibliografia

Blum S et al. Prevalence of silent vascular brain lesions among patients with atrial fibrillation and no known history of stroke. ESC 2018; Abs. n. 1358

Prevenzione del rischio CV

Aspirina in prevenzione primaria, pochi benefici ma ancora alcune domande

Molte rughe sulla fronte, campanello d’allarme di rischio cardiovascolare?

Congresso ESC: troppo colesterolo "buono" può anche nuocere

La dieta giusta per un cuore sano?

Tanta frutta e verdura, pochi carboidrati, riabilitati grassi e proteine

Aspirina in prevenzione primaria, pochi benefici ma ancora alcune domande

Due studi presentati a Monaco di Baviera, in occasione del congresso annuale ESC, hanno gettato acqua sul fuoco degli entusiasmi derivanti dal beneficio d'impiego di aspirina in prevenzione primaria, pur lasciando ancora alcuni dubbi che necessiterebbero di ulteriori conferme sperimentali.

Nello specifico, lo studio **ASCEND** (A Study of Cardiovascular Events iN Diabetes), pubblicato sulla rivista NEJM in concomitanza con la presentazione dei dati al congresso, ha dimostrato che un'aspirina al giorno riduce il rischio di primo evento CV in pazienti diabetici ad alto rischio ma anche che il vantaggio è controbilanciato dal rischio emorragico (1).

Lo studio **ARRIVE** (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), presentato anch'esso al congresso e pubblicato contemporaneamente su The Lancet, non è stato in grado di documentare un beneficio dell'assunzione in prevenzione primaria di un'aspirina al giorno in soggetti non diabetici e a basso rischio CV (2).

Razionale dell'impiego di aspirina in prevenzione primaria

Il ruolo di aspirina nel trattamento in acuto e nella prevenzione secondaria delle malattie cerebro- cardiovascolari è ormai acclarato da tempo. Infatti, più di 200 trial che hanno coinvolto un numero di pazienti superiore alle 200.000 unità suffragano il ricorso ad ASA a dosi ridotte in soggetti affetti da malattie cardiovascolari come infarto del miocardio, ictus ischemico, TIA, coronaropatia e malattia periferica vascolare – in ciò confortati

Dott. Aldo Pietro Maggioni

Aspirina e Omega-3 in prevenzione cardiovascolare primaria nei diabetici. Studio ASCEND

GUARDA IL VIDEO

dalle indicazioni delle Linee Guida relative alla gestione di questi pazienti.

Ciò premesso, ancora oggi l'impiego di ASA in prevenzione primaria (sia in soggetti diabetici che non diabetici) rimane oggetto di controversie e le principali linee guida non danno indicazioni precise in merito.A ciò si aggiunga la ridotta disponibilità di dati provenienti dagli sparuti trial di prevenzione primaria condotti, la maggior parte dei quali ha reclutato individui a basso rischio CV.

Su queste premesse, sono stati concepiti gli studio ASCEND e ARRIVE, che si sono proposti di valutare l'efficacia e la sicurezza dell'assunzione giornaliera di compresse di ASA 100 mg gastroprotette vs.placebo, rispettivamente, in individui diabetici (studio ASCEND) o con una stima di rischio moderato di primo

© ESC Congress 2018

evento CV acuto (20-30% rischio CV a 10 anni, 10-20% rischio di coronaropatia) (studio ARRIVE).

L'outcome primario di efficacia era rappresentato dalla manifestazione del primo evento vascolare grave (es:infarto del miocardio, ictus o TIA, morte per cause CV, eccezion fatta per eventi confermati di emorragia intracraniale).

L'outcome primario di safety era rappresentato dal primo evento di emorragia maggiore (es: emorragia intra-craniale, evento emorragico con rischio compromissione della vista, sanguinamento gastrointestinale, o altri eventi emorragici gravi). Tra gli outcome secondari dello studio, invece, vi era la manifestazione di eventi di carcinoma del tratto gastrointestinale.

Risultati principali

Dopo un follow-up medio di 7,4 anni, gli eventi vascolari seri si sono manifestati nell'8,5% dei pazienti trattati con aspirina e nel 9,6% di quelli trattati con placebo (RR=0,88; IC95%=0,79-0,97). In pratica, il trattamento giornaliero con aspirina ha ridot-

Studio ASCEND

Disegno dello studio

Lo studio ASCEND era un trial di disegno fattoriale 2x2 che aveva incluso pazienti di età uguale o superiore a 40 anni, con diabete e nessuna evidenza di malattia CV al reclutamento. I pazienti sono stati randomizzati a trattatmento con 100 mg/die di aspirina gastroprotetta o a placebo e a supplementazione con capsule di 1 grammo di acidi grassi omega-3 o placebo.

L'età media dei pazienti inclusi nello studio era di 63 anni, e la percentuale di individui di sesso maschile era pari al 63%. Il 94% dei pazienti dello studio era affetto da diabete tipo 2.

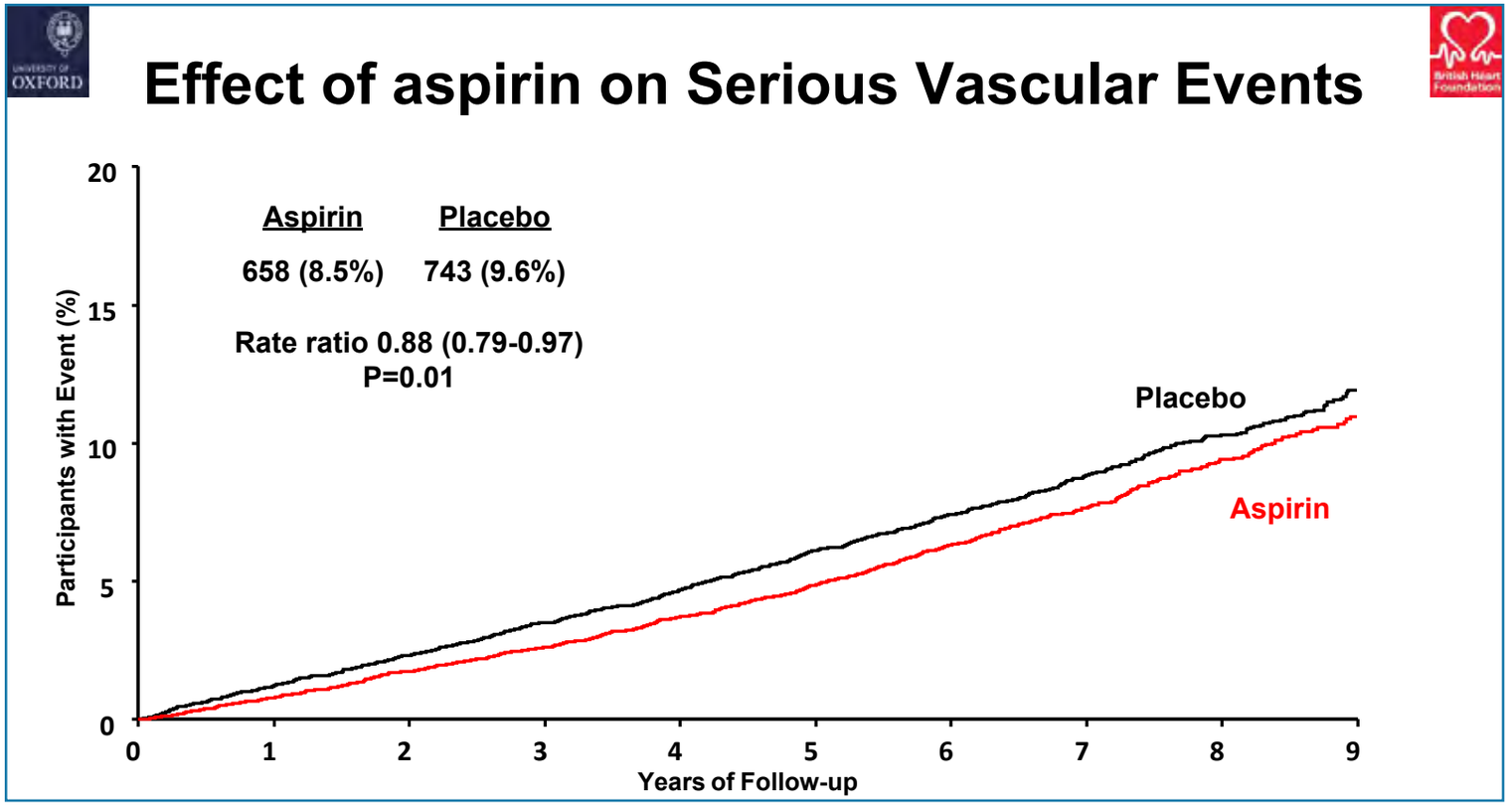


Figura 1

to il soddisfacimento dell'endpoint composito del 12% rispetto al gruppo placebo (p=0,01) (fig.1).

Al contempo, però, il trattamento con aspirina ha innalzato il rischio di emorragie maggiori (4,1% vs 3,2%; RR= 1,29; IC95%=1,09-1,52) (fig.2).

L'effetto netto del trattamento con aspirina, pertanto, si è quantificato nella prevenzione di sei eventi vascolari e nell'induzione di tre eventi emorragici maggiori per 5.000 persone-anno in pazienti con un rischio predetto a 5 anni inferiore al 5%, mentre in quelli con rischio predetto uguale o superiore al 10% sono stati prevenuti 11 eventi vascolari al costi di 10 eventi emorragici maggiori per 5.000 persone-anno.

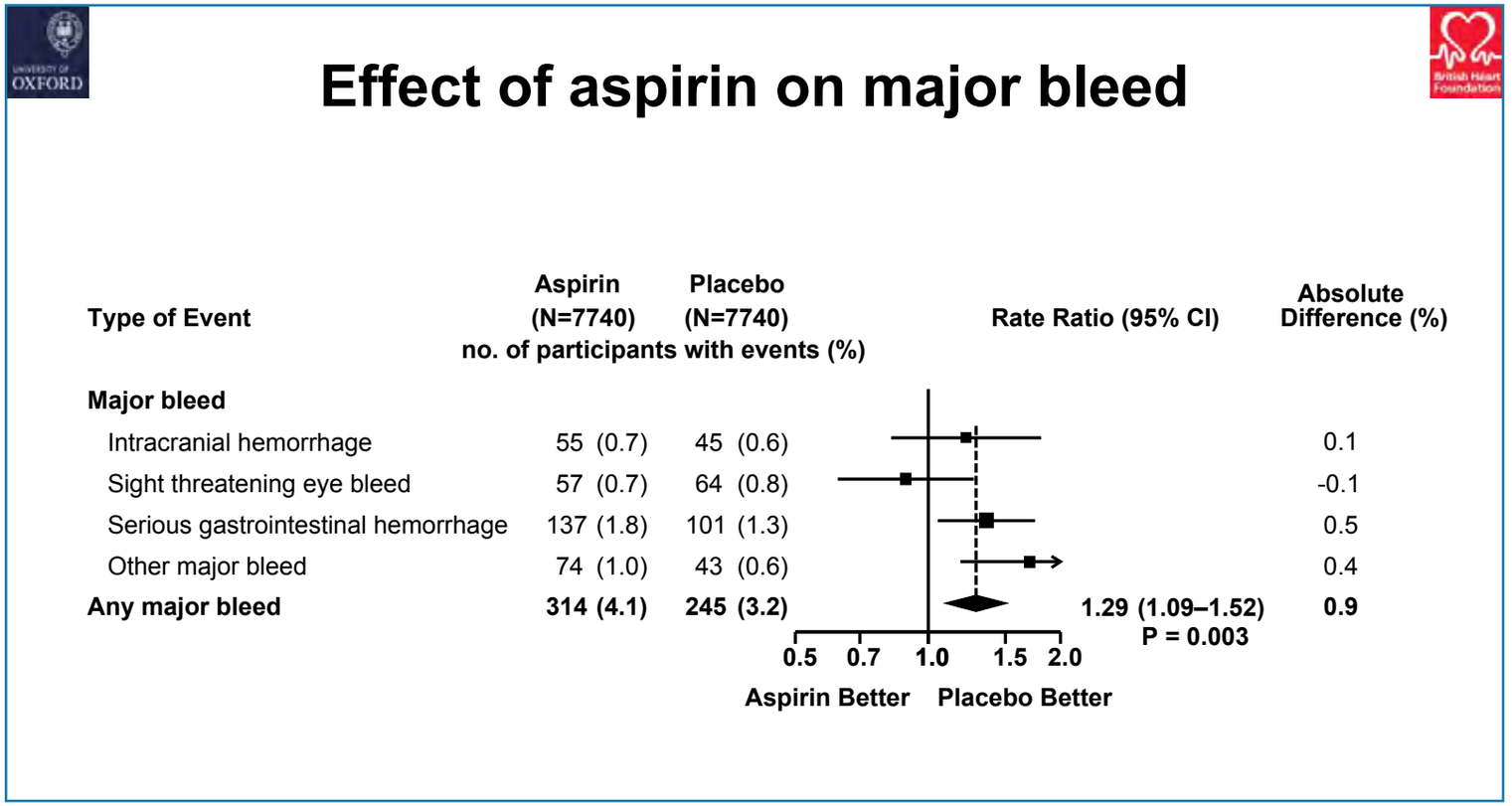
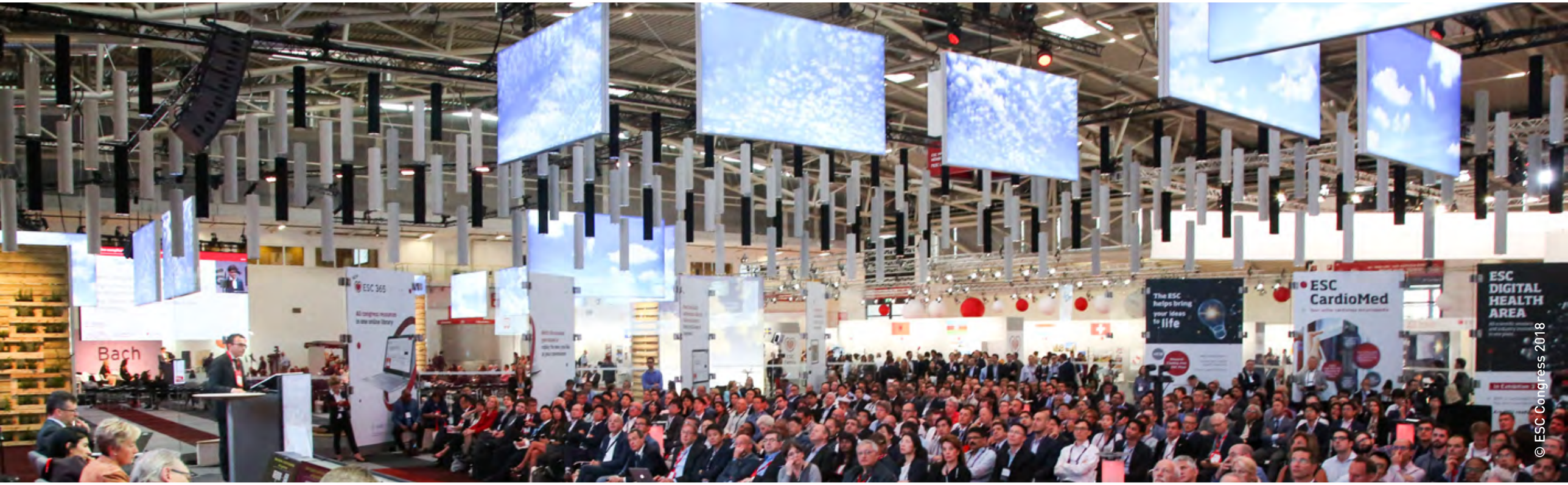


Figura 2



Da ultimo, per quanto riguarda la safety, non sono state documentate differenze significative tra il gruppo trattato con aspirina e quello placebo in termini di incidenza di carcinomi del tratto gastrointestinale (157 partecipanti [2.0%] e 158 [2.0%], rispettivamente) o di tutti gli eventi oncologici (897 [11,6%] e 887 [11,5%]).

Interpretazione dei risultati e le domande ancora aperte

Nel commentare i risultati, la portaovoce del gruppo di studio ASCEND (prof.ssa Armitage, University of Oxford, UK) ha sottolineato come "...i risultati dello studio abbiano dimostrato che, quando si guarda al bilancio rischi-benefici, il beneficio assoluto della riduzione di eventi vascolari gravi, ottenuto con aspirina, sia ampiamente controbilanciato dall'incremento del rischio emorragico".

Non solo: non è stato possibile identificare un gruppo di pazienti del trial nel quale fosse possibile osservare un rapporto rischio-beneficio a favore di quest'ultimo.

I ricercatori, peraltro, hanno tenuto anche a sottolinerare coma la gran parte dei 15.840 pazienti del trial fosse sottoposta ad un buon controllo degli altri fattori di rischio CV, con tassi elevati di trattamento con statine e farmaci anti-ipertensivi, un buon controllo glicemico e un tasso ridotto di fumatori.

"Sulla base dei risultati di questo studio sull'impiego di aspirina in prevenzione primaria delle malattie CV in soggetti diabetici, la sola presenza di diabete, pertanto, non sembra sufficiente per conferire ad aspirina un profilo rischio-beneficio favorevole – ha aggiunto la prof.ssa Armitage -. Tuttavia, bisogna anche tener presente che la maggior parte degli individui reclutati nello studio era a basso rischio, per cui sarebbe opportuno approfondire l'attenzione sugli individui a rischio più elevato, sia in questo che in altri trial prima di escludere definitivamente un ruolo dell'aspirina nella prevenzione primaria del diabete".

Ripercussioni dello studio nella pratica clinica

Alla luce dei risultati dello studio ASCEND, bisogna sospendere il trattamento di aspirina in prevenzione primaria nei pazienti diabetici?

E' indubbio che i risultati dello studio avranno ripercussioni sia negli USA che in Europa, dal momento che le linee guida americane sono state sempre più "aperte" all'opportunità d'impiego di aspirina per questi pazienti.

Un update del 2011 delle linee guida AHA (American Heart Association) per la prevenzione delle malattie CV nelle donne, per esempio, suggerisce il ricorso ad aspirina nelle donne diabetiche, a meno dell'esistenza di controindicazioni. Inoltre, un pronunciamento congiunto AHA-ADA del 2015 sulla prevenzione delle malattie CV negli adulti con diabete tipo 2 afferma la possibilità di ricorrere all'utilizzo di aspirina a dosi ridotte in alcuni pazienti, sulla base del loro rischio CV stimato a 10 anni e del rischio emorragico.

Per contro, invece, le linee guida europee del 2016 sulla prevenzione delle malattia CV contengono una raccomandazione di classe III contro l'impiego di farmaci antiaggreganti – compresa l'aspirina – in soggetti diabetici non affetti da malattie CV.

A questo riguardo, la prof.ssa Armitage ha così concluso: " se il paziente è ben gestito per la condizione diabetica, oltre che per altri fattori di rischio CV, penso sia utile valutare molto attentamente il profilo rischio-beneficio di aspirina, coinvolgendo nel processo decisionale successivo anche il paziente".

Studio ARRIVE

Disegno dello studio

Lo studio ARRIVE era uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo e multicentrico, condotto in 7 paesi tra I quali l'Italia.

La popolazione di pazienti era costituita da individui senza malattia CV o diabete noti, ma con un profilo di rischio cosiddetto "moderato" (sopra indicato), sulla base di algoritmi di calcolo del rischio europei e USA. In particolare, la popolazione reclutata era costituita, prevalentemente, da uomini ultra55enni con 2 o più fattori di rischio CV e da donne ultra60enni con 3 o più fattori di rischio.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dal tempo alla prima manifestazione di un numero composito di eventi di morte CV, infarto del miocardio, angina instabile, ictus e TIA, mentre quello secondario era dato da un numero composito di decessi per cause CV, infarti del miocardio o ictus, decessi per tutte le cause e dall'incidenza di alcune componenti dell'endpoint primario.

La valutazione degli endpoint di safety, invece era rappresentata dal numero di eventi emorragici e dall'incidenza di eventi avversi.

Lo studio ha reclutato 12.546 individui, aventi un'età media di 64 anni. Questi sono stati randomizzati a trattamento con ASA o placebo e soggetti ad un follow-up medio di circa 60 mesi.

Risultati dello studio
Mentre la stima del rischio CV atteso a 10 anni era superiore al 17%, quello osservato è stato molto più basso (←9%).

I risultati dell'analisi ITT (intention-to-treat) hanno documento il raggiungimento dell'endpoint primario in 269 soggetti appartenenti al gruppo ASA (4,29%) vs. 281 (4,48%) nel gruppo placebo. (HR=0,96; IC95%= 0,81-1,13; p=0,60), senza differenze sostanziali tra gruppi (fig.3).

Nell'analisi PP (per protocol), però le cose sono cambiate: ASA è stata in grado di ridurre il rischio di primo infarto del mio-

Dott. Claudio Cricelli

Aspirina in prevenzione primaria non riduce gli eventi cardiovascolari. Studio ARRIVE

GUARDA IL VIDEO

© ESC Congress 2018

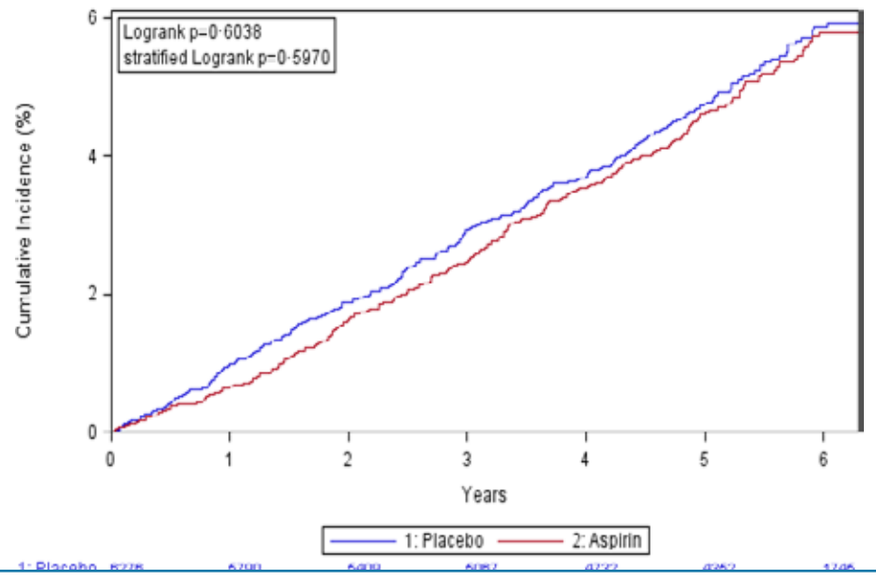
cardio del 47% rispetto al gruppo placebo (HR=0,53; IC95%=0,36-0,79; p=0,0014) e il rischio di primo infarto non fatale del miocardio del 45% (HR)0,55, IC95%=0,36-0,84; p=0,0056) (tab.1)

Quanto alla safety, l'evento avverso più temuto associato ad ASA, ovvero le emorragie gastrointestinali, è stato documentato in 61 soggetti del gruppo ASA (0,97%) e in 29 individui del gruppo placebo (0,46) (HR=2,11; IC95%=1,36-3,28; p=0,0007, ITT population).

Ad ogni modo, non sono state documentate differenze tra gruppi in merito al tasso di emorragie fatali.

Primary Efficacy Endpoint: CVD Death, MI, UA, Stroke or TIA

Time to First Occurrence of CV Death, MI, UA, Stroke or TIA (Intent-to-Treat population)



HR (95% CI)*
0.96 (0.81;1.13)

p-Value*
0.6038

*Comparison: Aspirin vs Placebo

Figura 3

	Number of events in the intention-to-treat population			Number of events in the per-protocol population		
	Aspirin (n=6270)	Placebo (n=6276)	Hazard ratio (95% CI); p value	Aspirin (n=3790)	Placebo (n=3912)	Hazard ratio (95% CI); p value
Myocardial infarction, stroke, cardiovascular death, unstable angina, or transient ischaemic attack	269 (4·29%)	281 (4·48%)	0·96 (0·81–1·13); p=0·6038	129 (3·40%)	164 (4·19%)	0·81 (0·64–1·02); p=0·0756
Myocardial infarction, stroke, or cardiovascular death	208 (3·32%)	218 (3·47%)	0·95 (0·79–1·15); p=0·6190	103 (2·72%)	135 (3·45%)	0·79 (0·61–1·02); p=0·0661
Myocardial infarction*	95 (1·52%)	112 (1·78%)	0·85 (0·64–1·11); p=0·2325	37 (0·98%)	72 (1·84%)	0·53 (0·36–0·79); p=0·0014
Non-fatal myocardial infarction	88 (1·40%)	98 (1·56%)	0·90 (0·67–1·20); p=0·4562	32 (0·84%)	60 (1·53%)	0·55 (0·36–0·84); p=0·0056
Stroke*	75 (1·20%)	67 (1·07%)	1·12 (0·80–1·55); p=0·5072	40 (1·06%)	37 (0·95%)	1·12 (0·71–1·75); p=0·6291
Cardiovascular death	38 (0·61%)	39 (0·62%)	0·97 (0·62–1·52); p=0·9010	26 (0·69%)	26 (0·66%)	1·03 (0·60–1·77); p=0·9161
Unstable angina	20 (0·32%)	20 (0·32%)	1·00 (0·54–1·86); p=0·9979	8 (0·21%)	11 (0·28%)	0·75 (0·30–1·87); p=0·5380
Transient ischaemic attack	42 (0·67%)	45 (0·72%)	0·93 (0·61–1·42); p=0·7455	19 (0·50%)	19 (0·49%)	1·03 (0·55–1·95); p=0·9181
Any death	160 (2·55%)	161 (2·57%)	0·99 (0·80–1·24); p=0·9459	108 (2·85%)	101 (2·58%)	1·10 (0·84–1·45); p=0·4796

*Fatal or non-fatal.

Efficacy endpoints in the intention-to-treat and per-protocol populations

Tabella 1

Interpretazione dei risultati e implicazioni per la pratica clinica
Come ha ricordato al congresso il prof. J. Michael Gaziano (Brigham and Women's Hospital, Boston, MA), ricercatore principale dello studio, "...mentre non è stata documentata una riduzione complessiva dell'endpoint primario composito del trial, rappresentato dagli eventi CV, I risultati dello studio ARRIVE sono in parte sovrapponibili con quelli provenienti da molti altri studi che hanno documentato la capacità dell'acido acetilsalicilico (ASA) di ridurre il rischio di primo infarto del miocardio non fatale, senza influenzare, invece, il rischio totale di ictus".

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno sottolineato come i risultati di ARRIVE suffraghino le difficoltà crescenti derivanti dalla conduzione di trial di prevenzione primaria a lungo termine al giorno d'oggi - dove è possibile, con le opzioni terapeutiche disponibili, effettuare una gestione aggressiva dei fattori di rischio CV.

Come ha ricordato il prof. Gaziano "dai risultati di ARRIVE non è emerso un vantaggio derivante dall'impiego di ASA nel ridurre gli eventi CV principali. Tuttavia va anche ricordato che gli eventi CV registrati sono stati ben inferiori alle attese, a sottolineare che si era in presenza di una popolazione a basso rischio".

"Tale evenienza – ha aggiunto Gaziano – sarebbe spiegabile con il fatto che alcuni partecipanti al trial stavano già assumendo farmaci antipertensivi e ipolipidemizzati, noti per il loro effetto cardioprotettivo".

Da ultimo, come suggerisce l'estensore di un editoriale di accompagnamento al lavoro pubblicato, "...non si può escludere che la dose di ASA utilizzata nel trial abbia condizionato i risultati. Infatti, da tempo in letteratura si discute sulla posologia ottimale di ASA e ciò potrebbe essere rilevante ai fini della comprensione dei risultati ottenuti nello studio ARRIVE, dove i soggetti reclutati avevano un peso corporeo oscilllante da 34 a 177 kg e un BMI medio pari a 28".

"Sarebbe pertanto interessante – conclude l'estensore dell'editoriale, verificare se gli stessi risultati neutri ottenuti per ASA sono replicati adattando la posologia di somministrazione del farmaco in base al peso corporeo".

In conclusione, alla luce delle conoscenze attuali, e in attesa di nuovi studi che tengano conto delle problematiche sopra discusse, "Il ricorso ad ASA resta una decisione che dovrebbe essere presa dopo una discussione ragionata tra medico e paziente, avendo come obiettivo quello di soppesare i benefici CV ed oncologici con il rischio emorragico, le preferenze del paziente, i costi ed altri fattori".

Nicola Casella

Bibliografia

1) ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. New Engl J Med. 2018;Epub ahead of print.
Leggi
2) Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2018;Epub ahead of print.
Leggi

Molte rughe sulla fronte, campanello d'allarme di rischio cardiovascolare?

Le rughe sono solo una conseguenza inevitabile dell'invecchiamento o, se profonde e sulla fronte possono segnalare un rischio più elevato di mortalità cardiovascolare?

Secondo una ricerca presentata a Monaco al Congresso ESC 2018, la conferenza annuale della Società europea di cardiologia, le persone che hanno molte rughe profonde sulla fronte, più di quanto è tipico per la loro età, possono avere un rischio più elevato di morire di malattia cardiovascolare (CVD).

Valutare le rughe delle sopracciglia potrebbe essere un modo facile ed economico per identificare le persone in una categoria ad alto rischio di CVD.

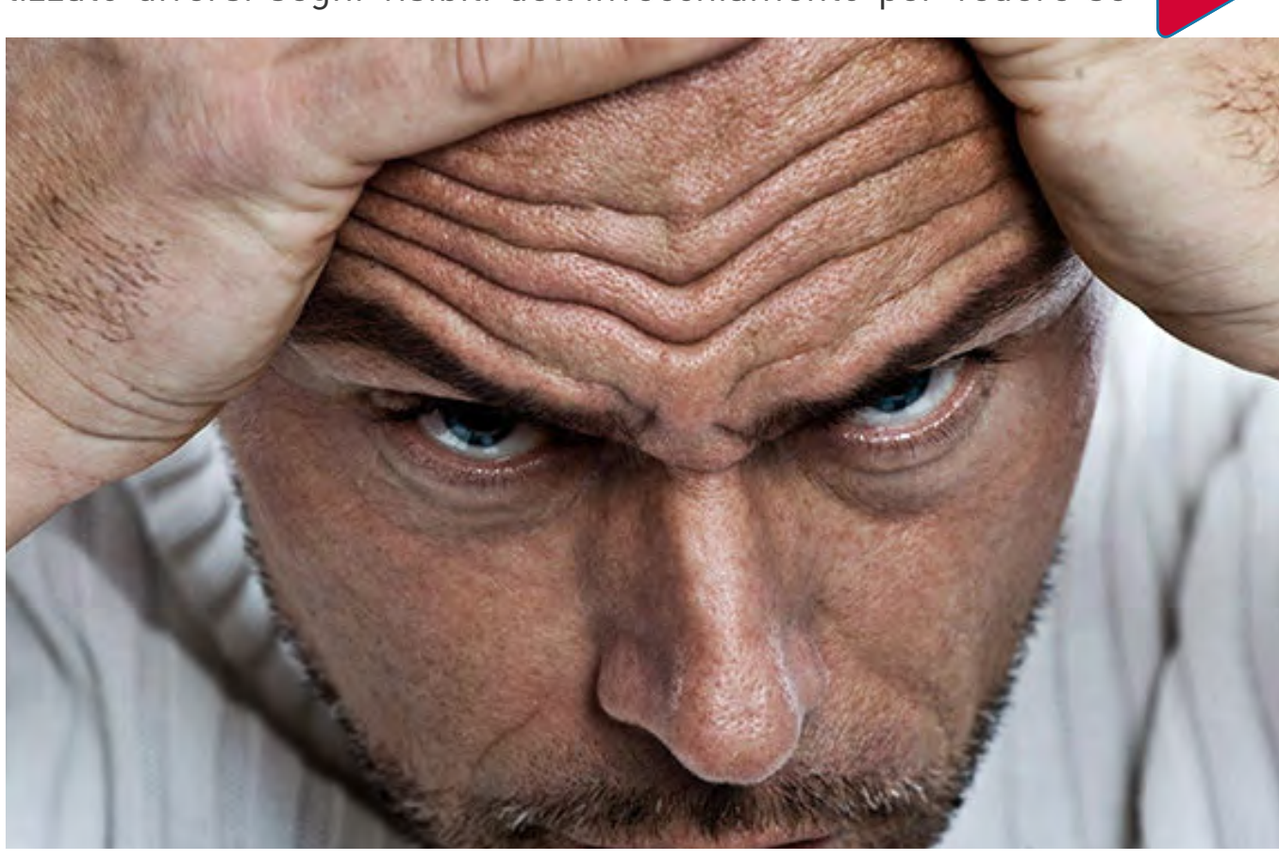
"Non è possibile vedere o sentire fattori di rischio come il colesterolo alto o l'ipertensione", spiega l'autrice dello studio Yolande Esquirol, professore associato di medicina del lavoro presso il Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse in Francia. "Abbiamo esplorato le rughe sulla fronte come un marker perché è così semplice e visivo. Solo guardando il viso di una persona potrebbe suonare un allarme, quindi potremmo dare consigli per ridurre il rischio. "

Questo consiglio potrebbe includere cambiamenti di stile di vita semplici come ottenere più esercizio fisico o mangiare cibi più sani. "Ovviamente, se ci si trova davanti una persona con un potenziale rischio cardiovascolare, è necessario controllare i classici fattori di rischio come la pressione sanguigna e i livelli di glucosio e glicemia, ma si potrebbero già offrire alcune raccomandazioni sui fattori dello stile di vita" sottolinea il dott. Esquirol.

Il rischio di malattie cardiache aumenta con l'età, ma lo stile di vita e gli interventi medici possono mitigare il pericolo. La sfida consiste nell'identificare i pazienti ad alto rischio abbastanza presto da fare la differenza.

La pelle "parla", ma non tutte le rughe sono ugualmente significative

Secondo gli autori dello studio, ricerche precedenti hanno analizzato diversi segni visibili dell'invecchiamento per vedere se



possono presagire malattie cardiovascolari. Negli studi precedenti, le zampe di gallina non mostravano alcuna relazione con il rischio cardiovascolare, ma queste minuscole rughe vicino agli occhi sono una conseguenza non solo dell'età, ma anche del movimento del viso. È stato rilevato un legame tra calvizie maschile, piega dell'orecchio, xantelasma (sacche di colesterolo sotto la pelle) e un rischio più elevato di malattie cardiache, ma non con un aumentato rischio di morire effettivamente.

Lo studio

Gli autori dell'attuale studio prospettico hanno studiato un diverso marker visibile dell'età - rughe orizzontali sulla fronte - per verificare se avessero un valore nella valutazione del rischio cardiovascolare in un gruppo di 3.200 adulti che lavorano. I partecipanti, che erano tutti sani e di 32, 42, 52 e 62 anni all'inizio dello studio, sono stati esaminati da medici che hanno assegnato loro punteggi in base al numero e alla profondità delle rughe sulla fronte. Un punteggio pari a zero significava assenza di rughe, mentre un punteggio di tre significava "numerose rughe profonde".

© ESC Congress 2018

I partecipanti allo studio sono stati seguiti per 20 anni, durante i quali 233 sono morti per varie cause. Di questi, il 15,2% ha ottenuto il punteggio di due e tre rughe. Il 6,6% ha avuto un segno di rughe e il 2,1% non ha rughe.

Gli autori hanno scoperto che le persone con un punteggio di rughe di uno avevano un rischio leggermente più alto di morire di malattie cardiovascolari rispetto alle persone senza rughe. Coloro che avevano punteggi di rughe di due e tre avevano un rischio di morire quasi 10 volte rispetto a quelli che avevano punteggi di rughe pari a zero, dopo aggiustamenti per età, sesso, istruzione, stato di fumatore, pressione sanguigna, frequenza cardiaca, diabete e livelli di lipidi,

"Più alto è il punteggio delle rughe, più aumenta il rischio di mortalità cardiovascolare", commenta il dott. Esquirol.

Solchi nella fronte non sono un metodo migliore per valutare il rischio cardiovascolare rispetto ai metodi esistenti, come la pressione sanguigna e i profili lipidici, ma potrebbero sollevare una bandiera rossa in precedenza, a una semplice occhiata.

L'aterosclerosi, una possibile causa

I ricercatori non conoscono ancora la ragione della relazione, che persisteva anche quando venivano presi in considerazione fattori come la tensione del lavoro, ma teorizzano che avrebbe potuto avere a che fare con l'aterosclerosi o l'indurimento delle arterie a causa dell'accumulo di placca. L'aterosclerosi è un importante contributo per attacchi di cuore e altri eventi cardiovascolari. Nell'aterosclerosi, la placca si accumula all'interno delle arterie, rendendole meno elastiche e restringendole nel tempo. Ciò limita la fornitura di sangue ricco di ossigeno agli organi principali del corpo, che a loro volta possono portare a una serie di malattie, a seconda dell'organo interessato.

Quando la placca si accumula all'interno delle arterie coronarie, possono verificarsi malattie coronariche e persino infarti.

Alcuni dei principali fattori di rischio per l'aterosclerosi comprendono il fumo, i livelli di colesterolo alto, l'insulino-resistenza, l'ipertensione, l'inattività fisica, l'età e una storia familiare di malattie cardiache

I cambiamenti nelle proteine del collagene e lo stress ossidativo sembrano avere un ruolo sia nell'aterosclerosi che nelle rughe. Inoltre, i vasi sanguigni nella fronte sono così piccoli che possono essere più sensibili all'accumulo di placca, il che significa che le rughe potrebbero essere uno dei primi segni di invecchiamento.

"Le rughe sulla fronte possono essere un marker di aterosclerosi", afferma il dott. Esquirol.

"Questa è la prima volta che viene stabilito un collegamento tra il rischio cardiovascolare e le rughe sulla fronte, quindi i risultati devono essere confermati in studi futuri", avverte il dott. Esquirol, "ma la pratica potrebbe essere utilizzata ora negli uffici e nelle cliniche dei medici".

"Non costa nulla e non c'è alcun rischio", ha concluso il dott. Esquirol.

© ESC Congress 2018

Congresso ESC: troppo colesterolo "buono" può anche nuocere

Livelli molto alti di colesterolo ad alta densità (HDL o "buono"), così come quelli troppo bassi, possono essere associati a un maggiore rischio di infarto e morte, secondo una ricerca recentemente presentata al Congresso ESC 2018 a Monaco.

"Potrebbe essere il momento di cambiare il modo in cui vediamo il colesterolo HDL" ha spiegato Marc Allard-Ratick, Emory University School of Medicine di Atlanta, Stati Uniti, autore dello studio. "Tradizionalmente, i medici dicono ai loro pazienti che più alto è il colesterolo "buono", meglio è. Tuttavia, i risultati di questa ricerca, come altri, suggeriscono che questo potrebbe non essere vero".

Il colesterolo HDL è da sempre considerato "buono" perché questa molecola è coinvolta nel trasporto di colesterolo dalle pareti del sangue e dei vasi sanguigni al fegato e, infine, al di fuori dal corpo, riducendo così il rischio di arterie ostruite e aterosclerosi. Le persone con colesterolo HDL basso hanno un rischio maggiore di aterosclerosi e malattie cardiovascolari. Tuttavia in letteratura l'effetto protettivo del colesterolo HDL molto alto non appare chiaro. Da qui la scelta di approfondire.

Lo studio

Questo studio, condotto nell'ambito dell'Emory Cardiovascular Biobank, ha indagato sulla relazione tra i livelli di colesterolo HDL e il rischio di infarto e morte in 5.965 individui, la maggior parte dei quali aveva una malattia cardiaca. L'età media dei partecipanti era di 63 anni e il 35% era di sesso femminile.

Dott. Marino Scherillo

Troppo colesterolo buono (HDL) fa male al cuore. Studio americano

GUARDA IL VIDEO

I partecipanti sono stati divisi in cinque gruppi in base al loro livello di colesterolo HDL:

- meno di 30 mg / dl (0,78 mmol / L),
- 31-40 mg / dl (0,8-1 mmol / L);
- 41-50 mg / dl (1,1-1,3 mmol / L);
- 51-60 mg / dl (1,3-1,5 mmol / L);
- superiore a 60 mg / dl (1,5 mmol / L).

Durante un follow-up mediano di quattro anni, 769 (13%) partecipanti hanno avuto un infarto o sono morti per cause cardiovascolari.

I livelli di sicurezza

Il più basso rischio di infarto o morte cardiovascolare è stato osservato nei partecipanti con colesterolo HDL tra 41 e 60 mg / dl (1,1-1,5 mmol /l).

Sorprendentemente in tutti gli altri il rischio è aumentato, sia se con livelli inferiori a 41 mg / dl, sia con quelli superiori a 60 mg / dl. Se rischio e livelli vengono tracciati graficamente, formano una curva a U.

In particolare, i partecipanti con livelli di colesterolo HDL superiori a 60 mg / dl (1,5 mmol / L) hanno aumentato del 50% circa il rischio di morire per cause cardiovascolari o avere un attacco cardiaco rispetto a quelli con livelli di colesterolo HDL 41-60 mg / dl (1.1 -1,5 mmol / L).

Tali associazioni sono risultate coerenti anche dopo il controllo di altri fattori di rischio per malattie cardiache quali diabete, fumo e colesterolo a bassa densità di lipoproteine (LDL o "cattivo"), nonché altri fattori legati ad alto colesterolo HDL come assunzione di alcool, razza e sesso.

“Si tratta di uno studio che ha dimostrato in maniera ineccepibile che il colesterolo HDL oltre ai 60mg diventa un fattore di rischio per futuri eventi cardiovascolari” commenta Marino Scherillo, Direttore del Centro di Emergenza Cardiologica, Azienda Ospedaliera “Rummo”, Benevento. Un concetto che va controcorrente rispetto a quanto si pensava finora, cioè che maggiore era la concentrazione di questa sostanza meglio era, tanto da ipotizzare anche l’uso di farmaci per innalzarne il valore. “Questo studio segna il definitivo abbandono dei farmaci che servono a incrementare l’HDL”continua Scherillo, “in quanto non serve tanto la quantità ma la qualità di questo tipo di colesterolo e i principi attivi sperimentati finora sono stati in grado di implementare solo la prima e non la seconda. Finalmente i nostri pazienti poi potranno essere rassicurati rispetto all’ansia di rincorrere una concentrazione di HDL sempre maggiore: i livelli tra 40 e 60 mg offrono elementi protettivi nel lungo periodo soprattutto dopo un evento cardiovascolare”.

HDL, un target in movimento

Il sospetto già emergeva in letteratura. I dati emersi da questa ricerca supportano risultati di numerosi studi di ampia popolazione, tra cui una recente pubblicazione che ha rilevato un au-

© ESC Congress 2018

mento della mortalità cardiovascolare e di tutte le cause quando il colesterolo HDL raggiunge livelli estremamente elevati.

"I nostri risultati sono importanti perché contribuiscono a un corpo sempre crescente di prove del fatto che livelli di colesterolo HDL molto elevati potrebbero non essere protettivi e, a differenza di molti altri dati disponibili in questo momento, questo studio è stato condotto principalmente in pazienti con malattia cardiaca accertata" continua Allard-Ratick.

Ovviamente saranno necessarie ulteriori ricerche per chiarire i meccanismi di questa associazione paradossale. "Mentre la risposta rimane sconosciuta, una possibile spiegazione è che il colesterolo HDL estremamente elevato possa rappresentare" HDL disfunzionale "che può favorire piuttosto che proteggere dalle malattie cardiovascolari" ha concluso l'autore.

Paola Gregori

Bibliografia

1) "Elevated HDL-C is associated with adverse cardiovascular outcomes" abstract presented during ESC 2018.
2) Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard BG. Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. Eur Heart J. 2017;38:2478–2486

La dieta giusta per un cuore sano? Tanta frutta e verdura, pochi carboidrati, riabilitati grassi e proteine

Meno carboidrati, più grassi e proteine: si ridefiniscono i concetti di dieta equilibrata, e le nuove indicazioni sono associate a una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause, nonché a una riduzione dell'infarto miocardico.

Una sana alimentazione protegge la salute cardiovascolare, ma le raccomandazioni a questo proposito si basano in gran parte su studi condotti decenni fa nei paesi ad alto reddito. Ci sono invece poche informazioni su ciò che le persone mangiano oggi in tutto il mondo.

A dimostrare come le attuali convinzioni non sempre siano corrette, i risultati dello studio prospettico Prospective Urban Rural Epidemiological (PURE), presentato al Congresso ESC 2018 e contemporaneamente pubblicato su Lancet. Questo raccoglie i dati emersi da 4 ricerche internazionali, coinvolgendo complessivamente 218.000 persone provenienti da 50 Paesi.

Le nuove evidenze

"La novità maggiore" spiega Salim Yusuf, autore senior e direttore del Population Health Research Institute (PHRI) presso la McMaster University di Hamilton, in Canada "è che i latticini e la carne sono utili per la salute e la longevità del cuore. Questo differisce dagli attuali consigli dietetici". Certo, a patto che la carne non sia lavorata. Promossi come ci si attendeva anche

frutta, verdura, noci, legumi e pesce. Tutti alimenti associati a più basso rischio di malattie cardiovascolari e morte prematura.

Un maggiore consumo di frutta, verdura e legumi è correlato nel complesso a un minor rischio di mortalità non cardiovascolare e totale. Le prestazioni sembrano essere massime sia per la mortalità non cardiovascolare che per la mortalità totale con tre o quattro dosi al giorno (equivalenti a 375-500 g / die).

I risultati suggeriscono che vada limitata invece la quantità di carboidrati raffinati. Un elevato apporto di carboidrati è risultato infatti associato a un più alto rischio di mortalità totale, mentre il grasso totale è correlato a una mortalità totale inferiore e non risulta associato a malattie cardiovascolari, infarto del miocardio o mortalità per malattie cardiovascolari, mentre i grassi saturi hanno presentato un'associazione inversa con l'ictus.

Nel complesso, la mortalità per tutte le cause diminuisce del 25% se la dieta ha una composizione così distinta: circa il 54% di energia da carboidrati, il 28% da grassi e il 18% da proteine. Si è visto inoltre che diete che prevedono una media di circa il 77% di calorie provenienti dai carboidrati sono associate a un rischio di morte del 28% più elevato rispetto agli stili alimentari in cui questa categoria di nutrienti costituivano solo il 46% dell'apporto calorico. Al contrario, le diete con il più alto consumo di grassi erano associate a un rischio di morte del 23% inferiore.

I risultati dello studio PURE, secondo i ricercatori, sembrano essere applicabili a persone provenienti da diverse parti del mondo, sia da quelle più ricche sia da quelle meno sviluppate, e quindi i risultati sono validi a livello globale. Per avere informazioni che correlino lo stile alimentare al rischio oncologico saranno invece necessari follow-up più lunghi.

Lo studio PURE

Nello studio PURE è stata esaminata per la prima volta l'associazione tra qualità della dieta, malattie cardiovascolari e morte in 138.527 persone di età compresa tra 35 e 70 anni senza malattia cardiovascolare. Tali associazioni sono state quindi validate osservando 31.546 persone con patologia vascolare degli studi ONTARGET e TRANSCEND, 27.098 pazienti con un primo attacco cardiaco dello studio INTERHEART e 20.834 pazienti con un primo ictus dello studio INTERSTROKE.

Durante un follow-up mediano di 9,1 anni in PURE, ci sono stati 6.821 decessi e 5.466 eventi cardiovascolari maggiori (morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus, insufficienza cardiaca). Dopo aggiustamento per fattori che avrebbero potuto influenzare la relazione, rispetto alla dieta di qualità più scadente, la dieta di alta qualità è stata associata a rischi significativamente più bassi di eventi cardiovascolari maggiori (hazard ratio [HR] 0,89, intervallo di confidenza al 95% [CI] 0,80-1,00, p = 0,0193), ictus (HR 0,83, IC 95% 0,71-0,97, p = 0,0402), morte cardiovascolare (HR 0,71, IC 95% 0,59-0,85, p <0,0001), morte non cardiovascolare (HR 0,74, 95% CI 0,66-0,84; p <0,0001) e decessi totali (HR 0,75, IC 95% 0,68-0,83, p <0,0001).

Risultati simili sono stati trovati in pazienti con malattie vascolari in ONTARGET e TRANSCEND. La dieta di alta qualità è stata associata a rischi significativamente più bassi di eventi cardiovascolari maggiori (HR 0,86, IC 95% 0,78-0,94), morte cardiovascolare (HR 0,79, IC 95% 0,69-0,91), morte non cardiovascolare (HR 0,89, 95% CI 0,75-1,05) e decessi totali (HR 0,75, IC 95% 0,67-0,83).

Negli studi INTERHEART e INTERSTROKE, la dieta di alta qualità è stata associata a un minor rischio di infarto miocardico (odds ratio [OR] 0,77, IC 95% 0,70-0,84) e ictus (OR 0,78, IC 95% 0,70-0,86), rispettivamente.

"È necessario" conclude Yusuf "riconsiderare il pensiero su ciò che costituisce una dieta di alta qualità per la popolazione globale".

Bibliografia

Mente A, et al. Association of dietary quality and risk of cardiovascular disease and mortality in 218,000 people from over 50 countries. Presented at: ESC Congress 2018. August 29, 2018. Munich Germany.

Mazidi M, Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality. Presented at: ESC Congress 2018. August 28, 2018. Munich Germany.

SINDROME CORONARICA ACUTA

Ticagrelor sicuro in monoterapia post-stent ma outcome non migliore della doppia terapia antiaggregante. Studio GLOBAL LEADERS

La valutazione della troponina cardiaca ad alta sensibilità migliora i risultati in pazienti con sospette sindromi coronariche acute?

Beta-bloccanti post infarto in CAD stabile: nessun vantaggio sulla sopravvivenza

Studio BASKET-SMALL 2, testa a testa tra angioplastica palloncino medicato e stent a rilascio farmaco per piccole lesioni coronariche

Infarto NSTEMI, inutile angiografia molto precoce: studio VERDICT

Studio CULPRIT-SHOCK, confermati vantaggi ad un anno intervento coronarico percutaneo limitato a sola lesione "colpevole"

PCI per NSTEMI, uso preospedaliero di antagonisti P2Y12: evidenze non sufficienti

Registro SWEDEHART, i tassi di mortalità post-IMA dal 2010 non si riducono. La sfida dell'innovazione

Ticagrelor sicuro in monoterapia post-stent ma outcome non migliore della doppia terapia antiaggregante. Studio GLOBAL LEADERS

Sospendere il trattamento con acido acetilsalicilico (ASA) dopo un mese e continuare il trattamento con ticagrelor in monoterapia non dà problemi di safety ma non migliora l'outcome rispetto a quanto osservato con la doppia terapia antiaggregante standard (ASA+ ticagrelor o clopidogrel) in pazienti sottoposti a intervento di angioplastica coronarica (PCI) per la presenza di sindrome coronarica acuta (ACS) o malattia coronarica stabilizzata.

Questo il responso dello studio **GLOBAL LEADERS**, presentato in occasione del congresso annuale ESC a Monaco di Baviera e contemporaneamente pubblicato sulla rivista the Lancet (1).

Il quesito dello studio: come migliorare l'outcome della terapia antipastrinica in pazienti con ACS o coronaropatia stabilizzata dopo intervento di PCI?

La cardiopatia ischemica rappresenta ancora oggi la prima causa di morte a livello globale (2). In questa condizione, le arterie che veicolano il sangue ricco di ossigeno al cuore vanno incontro ad ostruzione per il depositarsi di materiale lipidico.

Tra i trattamenti previsti per questa condizione vi sono, oltre ai farmaci, la chirurgia cardiaca a cuore aperto per bypassare le arterie ostruite (bypass aorto-coronarico: CABG) e l'intervento di angioplastica coronarica (PCI) per disostruire le arterie con uno stent.

Nei pazienti sottoposti a PCI si ricorre alla doppia terapia antiaggregante (DAPT), ovvero una combinazione di ASA (che blocca la ciclo-ossigenasi) e di tienopiridine (ticlopidina o clopidogrel, che bloccano il recettore P2y12 dell'ADP), al fine di prevenire gli eventi cardiaci avversi dopo il posizionamento di stent (3-7). L'efficacia di questo intervento, tuttavia, non è esente da problemi, in quanto è nota la sua associazione con un incremento del rischio emorragico (8).

La presenza di osservazioni in letteratura secondo le quali il ricorso alla DAPT per un tempo più breve, seguito da un trattamento monoterapico antipiastrinico con un inibitore di P2Y12 sarebbe in grado di

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation

J.-F. Obadia, D. Messika-Zeitoun, G. Leurent, B. Iung, G. Bonnet, N. Piriou, T. Lefèvre, C. Piot, F. Rouleau, D. Carrié, M. Nejjari, P. Ohlmann, F. Leclercq, C. Saint Etienne, E. Teiger, L. Leroux, N. Karam, N. Michel, M. Gilard, E. Donal, J.-N. Trochu, B. Cormier, X. Armoiry, F. Boutitie, D. Maucort-Boulch, C. Barnel, G. Samson, P. Guerin, A. Vahanian, and N. Mewton, for the MITRA-FR Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND
In patients who have chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, severe secondary mitral-valve regurgitation is associated with a poor prognosis. Whether percutaneous mitral-valve repair improves clinical outcomes in this patient population is unknown.

METHODS
We randomly assigned patients who had severe secondary mitral regurgitation (defined as an effective regurgitant orifice area of >20 mm² or a regurgitant volume of >30 ml per beat), a left ventricular ejection fraction between 15 and 40%, and symptomatic heart failure, in a 1:1 ratio, to undergo percutaneous mitral-valve repair in addition to receiving medical therapy (intervention group; 152 patients) or to receive medical therapy alone (control group; 152 patients). The primary efficacy outcome was a composite of death from any cause or unplanned hospitalization for heart failure at 12 months.

RESULTS
months, the rate of the primary outcome was 54.6% (83 of 152 patients) in and 51.3% (78 of 152 patients) in the control group (odds [CI], 0.73 to 1.84; P=0.53). The rate of death ervention group and 22.4% to 1.77).

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Obadia at Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, Chirurgie Cardio-Vasculaire et Transplantation Cardiaque, 28, Ave. Doyen Lépine, 69677 Bron CEDEX, France, or at jean-francois.obadia@chu-lyon.fr.

*A list of investigators in the MITRA-FR trial is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on August 27, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1805374
Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

ridurre gli eventi avversi (AE) senza aumentare il rischio emorragico ha sollecitato l'implementazione del nuovo studio, GLOBAL-LEADERS, ad oggi il trial più ampio ad aver messo a confronto gli effetti di un mese di DAPT vs. lo standard di un DAPT di maggiore durata dopo impianto di stent a rilascio di farmaco.

Disegno dello studio

Il trial ha reclutato 15.991 pazienti sottoposti a PCI per coronaropatia stabilizzata o ACS, reclutati in 130 centri dislocati in 18 paesi europei, dell'America del Nord e del Sud e dell'Asia.

Questi pazienti, sottoposti a PCI con uno stent a rilascio di farmaco, sono stati inizialmente trattati con bivalirudina, un inibitore diretto della trombina, e successivamente randomizzati, secondo uno schea 1:1, al trattamento con ticagreolor o con DAPT (trattamento standard).

Più in dettaglio, i pazienti del braccio sperimentale sono stati sottoposti per un mese a DAPT con ASA (75-100 mg/die) e ticagrelor (90 mg bis die) e, successivamente, per 23 mesi, a monoterapia con ticagrelor.

I pazienti del braccio di trattamento standard, invece, sono stati trattati per 12 mesi con DAPT a base di ASA e un inibitore di P2Y12 (clopidogrel 75 mg nei pazienti con coronaropatia stabilizzata, ticagrelor 90 mg bis die nei pazienti con ACS) e successivamente, per 12 mesi, con ASA in monoterapia.

L'endpoint primario considerato è stato quello della mortalità per tutte le cause o dell'incidenza di eventi di infarto del miocardio non fatale e 2 anni.

Le diagnosi di infarto del miocardio erano confermate da gruppo centralizzato che ha esaminato i tracciati ECG alla dimissione ospedaliera e dopo 3 e 24 mesi.

Dott. Aldo Pietro Maggioni

Terapia antiaggregante dopo l'infarto: finisce pari il confronto fra ticagrelor e DAPT

GUARDA IL VIDEO

L'endpoint secondario, invece, era dato dal tasso di eventi emorragici moderati o severi (rispettivamente di grado 3 e 5 in base alla scala validata BARC – the Bleeding Academic Research Consortium) nel corso di 2 anni di osservazione.

Risultati principali

A due anni dall'inizio dello studio, i ricercatori hanno documentato il raggiungimento dell'endpoint primario in 304 pazienti (3,8%) del gruppo sottoposto a monoterapia con ticagrelor e in 349 pazienti (4,4%) del gruppo sottoposto a trattamento standard (RR= 0,87; IC95%=0,75–1,01, p=0,073)

La mortalità per tutte le cause si è palesata in 224 pazienti (2,8%) del gruppo sottoposto a monoterapia con ticagrelor e in 253 pazienti (3,2%) del gruppo sottoposto a trattamento standard (RR=0,88, IC95%=0,74–1,06, p=0,186), mentre l'incidenza di infarto del miocardio non fatale è stata verificata, rispettivamente, nell'1% e nell'1,3% dei pazienti dei due gruppi (RR=0,80, IC95%=0,60–1,07, p=0.142)

© ESC Congress 2018

Infine, per quanto riguarda la safety, il tasso di emorragie moderate o severe è stato pari, rispettivamente, al 2% vs. 2.1% (RR=0,97; IC95%=0,78–1,20, p=0,766).

Il ruolo della compliance al trattamento sui risultati

Il trial GLOBAL-LEADERS ha dimostrato, in pazienti con ACS e angina stabile, dopo sospensione di un mese di ASA nel post-intervento con stent, la sicurezza e la potenziale efficacia di ticagrelor in monoterapia rispetto alla DAPT standard, pur non essendo stato dimostrata la superiorità del trattamento.

A tal proposito, però, i ricercatori, nel commentare i risultati, hanno sottolineato come l'aderenza alla strategia di trattamento con ticagrelor sia drammaticamente diminuita nel secondo anno di follow-up. Non si può escludere, pertanto, che tale trend abbia compromesso negativamente la valutazione di superiorità del trattamento sperimentale verso quello di riferimento.

Tale osservazione incoraggia l'implementazione di nuovi studi che valutino l'interruzione di ASA a un mese dopo impianto di stent, e la continuazione di una terapia antipiastrinica specifica, in ciò confortati anche da un rischio emorragico simile a quello osservato con la DAPT standard.

Nicola Casella

Bibliografia

1) The Lancet: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31858-0
2) World Health Organization. The top 10 causes of death 2016: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
3) Bonaca MP et al. NEJM. 2015;372:1791–1800.
4) Mauri L et al. NEJM. 2014;371:2155–2166.
5) Valgimigli M et al. Eur Heart J. 2018;39:213–260.
6) Miyazaki Y et al. Nat Rev Cardiol. 2017;14:294–303.
7) Capodanno D et al. Nat Rev Cardiol. 2018:15:480–496.
8) Gargiulo G et al. Circulation. 2016;134:1881–190

La valutazione della troponina cardiaca ad alta sensibilità migliora i risultati in pazienti con sospette sindromi coronariche acute?

Risultati contraddittori e inaspettati per il primo studio randomizzato che ha testato i criteri utilizzati per diagnosticare un attacco cardiaco: per un anno è stata studiata la troponina ad alta sensibilità nella valutazione dei pazienti con sindrome coronarica acuta (High-STEACS). Le evidenze emerse sono state presentate nel corso del Congresso ESC e pubblicate su Lancet.

L'infarto miocardico è una delle principali cause di morte in tutto il mondo. Viene diagnosticato grazie alla combinazione di storia clinica, elettrocardiogramma e aumento o diminuzione della concentrazione di troponina cardiaca, una proteina rilasciata nel sangue quando il muscolo cardiaco viene danneggiato. La definizione universale di infarto miocardico raccomanda che qualsiasi aumento della troponina al di sopra del 99° percentile di una popolazione di riferimento sana debba essere utilizzato come uno dei criteri diagnostici.

Lo studio High-STEACS

Lo studio clinico High-STEACS5 è il primo studio randomizzato per valutare se l'introduzione di un test con troponina cardiaca I ad alta sensibilità con una soglia diagnostica del 99° percentile riduca il rischio di successivo infarto miocardico o morte cardiovascolare a un anno, in pazienti con sospetta sindrome coronarica acuta.

In particolare, ha valutato l'implementazione del test ad alta sensibilità per la troponina cardiaca I (hs-cTnI) utilizzando il 99° percentile specifico del sesso (34 ng / L per gli uomini, 16 ng / mL per le donne) come soglia diagnostica in 48.282 pazienti che presentavano una sospetta sindrome coronarica acuta al pronto soccorso di dieci ospedali in Scozia, Regno Unito. L'età media degli arruolati era di 61 anni e il 47% erano donne.

A tutti i pazienti è stata misurata la troponina I cardiaca utilizzando un test contemporaneo come standard di cura e un test ad alta sensibilità: quando si sono presentati in PS, a sei o 12 ore dopo. Durante una fase di validazione di sei mesi, le decisioni cliniche sono state guidate dal dosaggio contemporaneo della troponina cardiaca I utilizzando la soglia diagnostica esistente. Gli ospedali sono stati quindi assegnati in modo casuale all'implementazione precoce o tardiva del test ad alta sensibilità per guidare le decisioni cliniche utilizzando il 99° percentile.

L'endpoint primario di infarto miocardico (MI) o morte cardiovascolare a un anno è stato confrontato in pazienti riclassificati come aventi lesioni miocardiche con il test hs-cTnI prima e dopo l'implementazione.

Il tasso dell'outcome primario è stato confrontato in pazienti riclassificati utilizzando il saggio ad alta sensibilità (sopra il 99° percentile ma al di sotto della soglia del saggio contemporaneo) prima e dopo l'implementazione del test ad alta sensibilità per il processo decisionale clinico.

Poco più di un quinto dei pazienti arruolati (10.360; 22%) ha presentato concentrazioni di troponina I cardiaca ad alta sensibilità sopra il 99° percentile. Il saggio ad alta sensibilità ha riclassificato 1.771 (17%) pazienti con danno miocardico o infarto non identificati con il dosaggio standard. Di quelli, meno di un terzo ha avuto una diagnosi finale di infarto del miocardio.

In quelli riclassificati, l'esito primario si è verificato in 105 su 720 (14,6%) pazienti nella fase di convalida e in 131 su 1.051 (12,5%) pazienti nella fase di implementazione. L'odds ratio aggiustato per l'implementazione rispetto alla fase di validazione è stato di 1,10 (intervallo di confidenza al 95% 0,75-1,61, p = 0,620).

© ESC Congress 2018

"Lo studio ha rilevato che l'implementazione di un test per la troponina cardiaca I ad alta sensibilità utilizzando il 99° percentile come soglia diagnostica ha aumentato la frequenza dei pazienti con danno miocardico o infarto" spiega Nicholas Mills, ricercatore principale dell'Università di Edimburgo, nel Regno Unito. "Tuttavia, solo un terzo ha avuto una diagnosi di infarto miocardico e l'implementazione non si è dimostrata essere associata a tassi più bassi di successivi infarto miocardico o morte cardiovascolare ad un anno. I risultati sono stati sorprendenti. Ma è stato incoraggiante che non ci fossero prove di diagnosi errate, trattamento inappropriato, eccesso di sangunamento o danno. In effetti, la durata della permanenza nella popolazione di prova è stata ridotta di quasi un terzo, suggerendo che l'uso del test ad alta sensibilità ha aumentato la fiducia dei medici nell'escludere le patologie cardiache, con benefici per i fornitori di servizi sanitari.

Questi risultati sono controversi perché suggeriscono che la definizione universale dell'infarto miocardico debba allontanarsi da una soglia binaria per diagnosticare e guidare il trattamento. Spetta ora alla comunità di ricerca trovare un approccio superiore".

Paola Gregori

Bibliografia

Does high-sensitivity cardiac troponin I evaluation improve outcomes in patients with suspected acute coronary syndromes? ESC Congress News 2018 - Munich, Germany *Https://www.escardio.org/Congresses-&-Events/ESC-Congress/Congress-resources/Congress-news/does-high-sensitivity-cardiac-troponin-i-evaluation-improve-outcomes-in-patients-with-suspected-acute-coronary-syndromes*

First randomised trial tests criteria used to diagnose heart attack. ESC 2018 press release *https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/first-randomised-trial-tests-criteria-used-to-diagnose-heart-attack*

Shah ASV, Anand A, Strachan FE, et al. High-sensitivity troponin in the evaluation of patients with suspected acute coronary syndrome: a stepped-wedge, cluster-randomised controlled trial. Lancet. 2018;Epub ahead of print. doi:10.1016/s0140-6736(18)31923-8

Beta-bloccanti post infarto in CAD stabile: nessun vantaggio sulla sopravvivenza

I beta-bloccanti non hanno alcun impatto sulla mortalità a oltre un anno in pazienti CAD stabili post-IM e non offrono alcun beneficio di sopravvivenza in pazienti stabili che non hanno avuto un infarto del miocardio. L'analisi, che rappresenta 5 anni di follow-up del grande registro multinazionale **CLARIFY**, ha dimostrato che anche i bloccanti dei canali del calcio (CCB) non hanno offerto alcuna protezione contro la mortalità in nessun momento.

"A un anno da un infarto miocardico, o in pazienti senza infarto miocardico precedente, sia i beta-bloccanti che gli antagonisti del calcio possono essere utilizzati per il sollievo dai sintomi, ma non si deve sperare in un beneficio in termini di mortalità ", ha detto Emmanuel Sorbets, MD (Imperial College Londra), in una sessione scientifica al Congresso della Società Europea di Cardiologia 2018.

Le attuali linee guida di pratica clinica in Europa raccomandano sia beta-bloccanti e / o CCB come terapia di prima linea per la riduzione dei sintomi in pazienti con CAD stabile (indicazione di classe IA). Le linee guida statunitensi, al contrario, raccomandano preferenzialmente i beta-bloccanti, con i CCB utilizzati per la riduzione dei sintomi quando i beta-bloccanti sono controindicati o provocano effetti collaterali inaccettabili.

“Il problema”, continua Sorbets, “è che non ci sono mai stati grandi studi randomizzati per testare gli effetti prognostici dei beta-bloccanti in questo gruppo di pazienti mentre invece le raccomandazioni sono state tratte da meta-analisi usando dati ricavati dal setting di IM acuto o da studi osservazionali. Per i CCB, gli unici trial randomizzati in CAD stabile sono obsoleti e non ci sono grosse analisi osservazionali”.

Per chiarire... lo studio CLARIFY

CLARIFY è un registro prospettico longitudinale che tiene traccia dei pazienti CAD stabili in 45 paesi. L'attuale analisi ha arruolato tra 10 e 15 pazienti consecutivi trattati da quasi 3.000 medici tra novembre 2009 e giugno 2010, seguendoli poi per 5 anni. In tutto, 22.006 pazienti sono stati avviati al trattamento con beta-bloccanti e 22.004 a quello con CCB.

Per essere inclusi, i pazienti dovevano aver avuto almeno uno dei seguenti:

- IM precedente (> 3 mesi),
- rivascolarizzazione precedente (> 3 mesi),
- ischemia miocardica sintomatica provata
- stenosi coronarica angiografica> 50%.

I ricercatori hanno escluso i pazienti con grave insufficienza cardiaca e altre condizioni "che interferiscono con l'aspettativa di vita".

In oltre 5 anni di follow-up, non ci sono state differenze nei tassi di morte per tutte le cause (l'endpoint primario) o di morte CV / IM non fatale in base al fatto che ai pazienti siano stati somministrati beta-bloccanti basali o meno o che abbiano iniziato il trattamento con CCB oppure no.

Tuttavia, in ulteriori analisi che hanno esaminato il tempo trascorso dall'infarto miocardico, Sorbets e colleghi hanno riscontrato una significativa riduzione della morte per tutte le cause, morte CV e morte CV / IM non fatale, tra i pazienti con IM nell'anno precedente (7% contro 10,3% ; IC 95% 0,50-0,91). Per i pazienti con IM che si sono verificati da oltre l'anno, non sono stati osservati benefici per i beta-bloccanti.

Al contrario, quando è stato utilizzato lo stesso modello "tempo-da-IM" per confrontare l'uso o meno di CCB, non sono state osservate differenze per nessuno degli endpoint, indipendentemente dal numero di mesi o anni trascorsi dall'infarto miocardico. In ulteriori analisi che hanno considerato l'uso di farmaci nel tempo e regolati in base a ulteriori fattori di rischio, non sono stati osservati benefici per l'uso di beta-bloccanti o CCB rispetto al non utilizzo.

I dubbi

Commentando lo studio, Kim Williams Sr, MD (Rush University Medical Center, Chicago, Illinois), ha osservato: "Abbiamo usato beta-bloccanti per decenni, sulla base di piccole quantità di dati che erano buoni per un anno dopo un IM, ma li abbiamo usati sempre dopo un evento come se ci fossero dati per supportarlo. Ora, si sta sfidando tutto questo, in particolare nell'era delle statine. E questi dati, anche se osservativi, sembrano supportare l'uso di beta-bloccanti per 1 anno, ma al di là di questo, non possiamo dire di sapere".

Come commentato dai presenti alla relazione, il problema con gli studi osservazionali, è che non è possibile adattarsi completamente alle ragioni per le quali ai pazienti veniva o meno prescritto un beta-bloccante come prima terapia. La domanda è se sia possibile concludere, sulla base di dati osservazionali, che bisognerebbe dare un beta-bloccante, almeno per il primo anno dopo un infarto miocardico. Si è sicuri che se si inizia il trattamento con una un beta-bloccante precocemente dopo l'infarto del miocardio bisognerebbe continuare ad avere un beneficio.

In risposta, Sorbets ha ammesso che solo uno studio controllato randomizzato potrebbe risolvere in modo decisivo questa domanda, ma ha aggiunto che non ci sono tali prove e poche probabilità che si possa mai fare. "Posso anche chiedere, perché continuare i beta-bloccanti nel tempo?" commenta. "Non ci sono dati per farlo, eppure lo facciamo ancora. Per ora ci sono diversi buoni registri che valutano l'uso di beta-bloccanti e tutti dicono la stessa cosa: dopo 1 anno, il beneficio sembra non essere così grande".

Altro tema discusso nel corso della presentazione è la difficoltà di distinguere i pazienti CAD sabili post-IM "puri" da quelli che avrebbero potuto assumere beta-bloccanti per una ragione di-

versa, vale a dire l'insufficienza cardiaca. “Mentre i ricercatori hanno escluso l'insufficienza cardiaca grave dall'analisi e hanno tentato di aggiustare i dati per la funzione ventricolare sinistra” spiega Sorbets “il set di dati non ha consentito un'analisi limitata ai pazienti con frazione di eiezione normale di LV”.

Paola Gregori

Bibliografia

Sorbets E. CLARIFY: first-line anti-ischemic agents use and long-term clinical outcomes in stable coronary artery disease. Presented at: ESC Congress 2018. August 24, 2018. Munich, Germany.

CLARIFY: No Survival Benefit With Beta-Blockers Beyond 1 Year Post-MI in Stable CAD. Tctmd. August 25, 2018 https://www.tctmd.com/news/clarify-no-survival-benefit-beta-blockers-beyond-1-year-post-mi-stable-cad

Studio BASKET-SMALL 2, testa a testa tra angioplastica palloncino medicato e stent a rilascio farmaco per piccole lesioni coronariche

In pazienti con piccole lesioni coronariche ex novo, il ricorso all'angioplastica con palloncino medicato (DCB) è paragonabile alla strategia di trattamento di elezione, basata sull'impiego di stent medicati di seconda generazione (DES).

Sono queste le conclusioni dello studio di non-inferiorità BASKET-SMALL2, presentate a Monaco di Baviera in occasione dell'edizione 2018 del congresso ESC e contemporaneamente pubblicate sulla rivista **Lancet** che, al di là della documentazione di non-inferiorità, sembrano suggerire per l'angioplastica con palloncino la possibilità di divenire presto il trattamento standard per le piccole arterie ostruite.

Razionale e disegno dello studio

Uno dei trattamenti standard per aprire le arterie ostruite consiste nell'inserire un tubo mettallico espandibile (stend), rivestito con farmaci, per il tramite di un catetere. In questo modo lo stent, con questa operazione, rimane nell'organismo in modo permanente.

I DES (stent di seconda generazione a rilascio di farmaco) rappresentano la strategia di trattamento preferita per le lesioni coronariche de novo.

La sua efficacia, però, è limitata nei piccoli vasi in ragione del rischio che del tessuto cresca all'interno dello stent, causando ancora una volta una stenosi dell'arteria in questione (restenosi in-stent) oppure lo sviluppo di un coagulo sanguigno (trombosi da stent), causa di attacco cardiaco o ictus.

Articles

Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial

Raban V Jeger, Ahmed Farah, Marc-Alexander Ohlow, Norman Mangner, Sven Möbius-Winkler, Gregor Leibundgut, Daniel Weilenmann, Jochen Wöhrle, Stefan Richter, Matthias Schreiber, Felix Mahfoud, Axel Linke, Frank-Peter Stephan, Christian Mueller, Peter Rickenbacher, Michael Coslovsky, Nicole Gilgen, Stefan Osswald, Christoph Kaiser, Bruno Scheller, for the BASKET-SMALL 2 Investigators

Lancet 2018; 392: 849-56
Published Online August 28, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31719-7
See Comment page 802

University Hospital Basel, University of Basel, Basel, Switzerland (Prof R V Jeger MD, F-P Stephan MD, Prof C Mueller MD, Prof P Rickenbacher MD, M Coslovsky PhD, N Gilgen MD, Prof S Osswald MD, Prof C Kaiser MD); Knappschaftskrankenhaus, Klinikum Westfalen, Dortmund, Germany (A Farah MD); Central Clinic, Bad Berka, Germany (Prof M-A Ohlow MD, S Richter MD, M Schreiber MD); Herzzentrum Dresden, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany (N Mangner MD, Prof A Linke MD); Heart Center Leipzig, University Hospital, Leipzig, Germany (N Mangner, Prof A Linke); University Hospital Jena, Jena, Germany (S Möbius-Winkler MD); Cantonal Hospital Baselland, Liestal, Switzerland (G Leibundgut MD); Cantonal Hospital St Gallen, St Gallen, Switzerland (D Weilenmann MD); University Hospital Ulm, Ulm, Germany

Summary

Background Drug-coated balloons (DCB) are a novel therapeutic strategy for small native coronary artery disease. However, their safety and efficacy is poorly defined in comparison with drug-eluting stents (DES).

Methods BASKET-SMALL 2 was a multicentre, open-label, randomised non-inferiority trial. 758 patients with de-novo lesions (<3 mm in diameter) in coronary vessels and an indication for percutaneous coronary intervention were randomly allocated (1:1) to receive angioplasty with DCB versus implantation of a second-generation DES after successful predilatation via an interactive internet-based response system. Dual antiplatelet therapy was given according to current guidelines. The primary objective was to show non-inferiority of DCB versus DES regarding major adverse cardiac events (MACE; ie, cardiac death, non-fatal myocardial infarction, and target-vessel revascularisation) after 12 months. The non-inferiority margin was an absolute difference of 4% in MACE. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT01574534.

Findings Between April 10, 2012, and February 1, 2017, 382 patients were randomly assigned to the DCB group and 376 to DES group. Non-inferiority of DCB versus DES was shown because the 95% CI of the absolute difference in MACE in the per-protocol population was below the predefined margin (–3·83 to 3·93%, p=0·0217). After 12 months, the proportions of MACE were similar in both groups of the full-analysis population (MACE was 7·5% for the DCB group *vs* 7·3% for the DES group; hazard ratio [HR] 0·97 [95% CI 0·58–1·64], p=0·9180). There were five (1·3%) cardiac-related deaths in the DES group and 12 (3·1%) in the DCB group (full analysis population). Probable or definite stent thrombosis (three [0·8%] in the DCB group *vs* four [1·1%] in the DES group; HR 0·73 [0·16–3·26]) and major bleeding (four [1·1%] in the DCB group *vs* nine [2·4%] in the DES group; HR 0·45 [0·14–1·46]) were the most common adverse events.

Interpretation In small native coronary artery disease, DCB was non-inferior to DES regarding MACE up to 12 months, with similar event rates for both treatment groups.

…izerischer Nationalfonds zur Förderung der Wissenschaftlichen Forschung, Basel Cardiovascular … Braun Medical AG.

…mendations.[10] The …

I palloncini medicati (DCB), anch'essi inseriti nelle arterie ostruite mediante catetere, sono approvati in Europa per disostruire le arterie sottoposte a procedura di stent e divenute nuovamente ostruite. La procedura prevede la rimozione del palloncino dopo inserzione nell'arteria ostruita.

L'assenza di dati comparativi di efficacia e di sicurezza di DCB vs. DES ha sollecitato la messa a punto del nuovo studio, il più grande trial randomizzato ad oggi disponibile, che ha esaminato la non inferiorità di DCB vs- DES nel disostruire le piccole arterie che si erano ostruite per la prima volta.

Nello specifico, in questo studio multicentrico, condotto in Germania, Austria e Svizzera, i ricercatori hanno incluso 883 pazienti con lesioni coronariche de novo ed una indicazione ad intervento di PCI.

Tra il 2012 e il 2017, il trial ha arruolato 758 pazienti con lesione de novo in un'arteria di calibro <3mm di diametro. I pazienti avevano un'età media di 68 anni, il 72% di questi aveva coronaropatia stabilizzata e il 28% sindrome coronarica acuta (attacco cardiaco o angina instabile).

I due gruppi erano ben bilanciati, con l'eccezione di una preponderanza di pazienti di sesso maschile nel gruppo DCB.

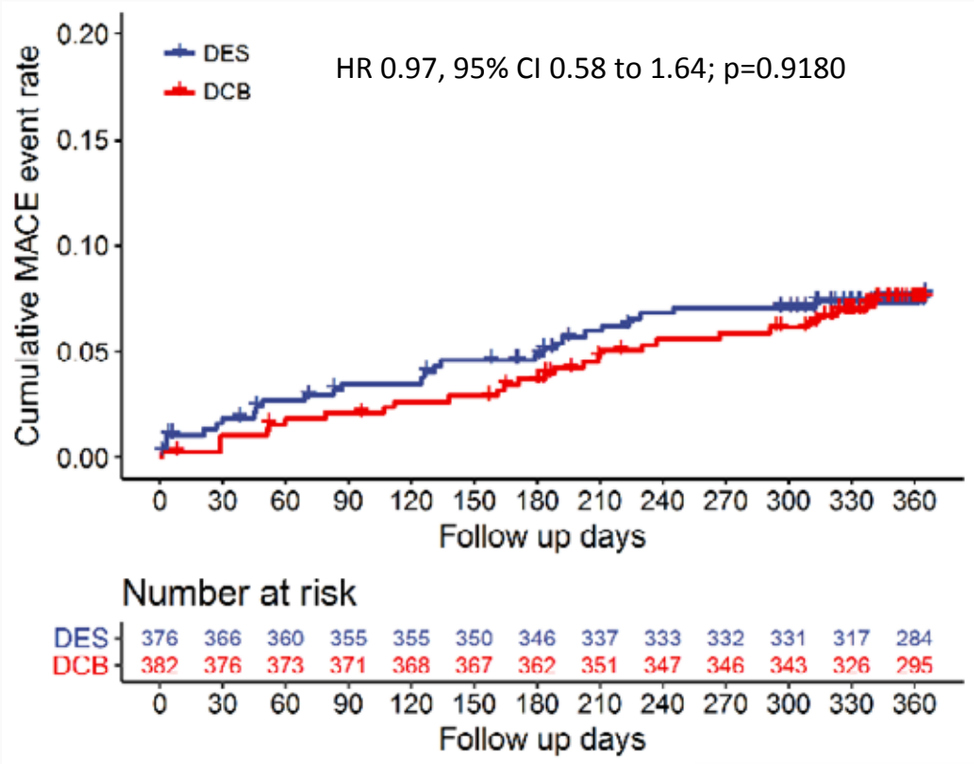
I pazienti sono stati randomizzati a trattamento con angioplastica mediante palloncino medicato (n=382) o a impianto di stent medicato di seconda generazione (n=376).

Il palloncino era rivestito con ioprimode e paclitaxel, mente gli stent erano rivestiti con everolimus o paclitaxel.

Dopo la procedura chirurgica assegnata dalla randomizzazione, i pazienti sono stati seguiti per 12 mesi per lo sviluppo di MACE (eventi CV avversi principali) – mortalità per cause CV, attacco cardiaco non fatale, e necessità di disostruire l'arteria bloccata per la seconda volta (rivascolarizzazione del vaso target). Tra gli endpoint secondari previsti dallo studio vi erano le singole componenti dell'endpoint composito MACE a 12 mesi, e il numero di eventi emorragici maggiori ad un anno.

BASKET-SMALL 2

MACE (12 Months)



ESC Congress
Munich 2018

Risultati principali

Lo studio ha confermato l'ipotesi di non-inferiorità relativa alla percentuale di MACE osservati nei due gruppi in studio.

Ciò detto, non sono state documentate differenze relative ai tassi di MACE tra i pazienti del gruppo DES (7.5%) e quelli del gruppo DCB (7,6%) (p=0,918) (fig.1).

Delle tre componenti dell'endpoint primario, inoltre, è emerso che il ricorso a DCB era associato, numericamente, a più eventi di mortalità cardiaca rispetto al ricorso a DES (3,1% vs. 1,3%), ma anche a meno eventi di infarti del miocardio non fatale (1,6% vs. 3,5%) e di rivascolarizzazione del vaso target (3,4% vs. 4,5%) (fig.2).

Da ultimo, i gruppi DCB e DES hanno mostrato tassi di emorragie maggiori e di trombosi da stent sovrapponibili (rispettivamente 1,1% vs. 2,4% e 0,8% vs. 1,1%).

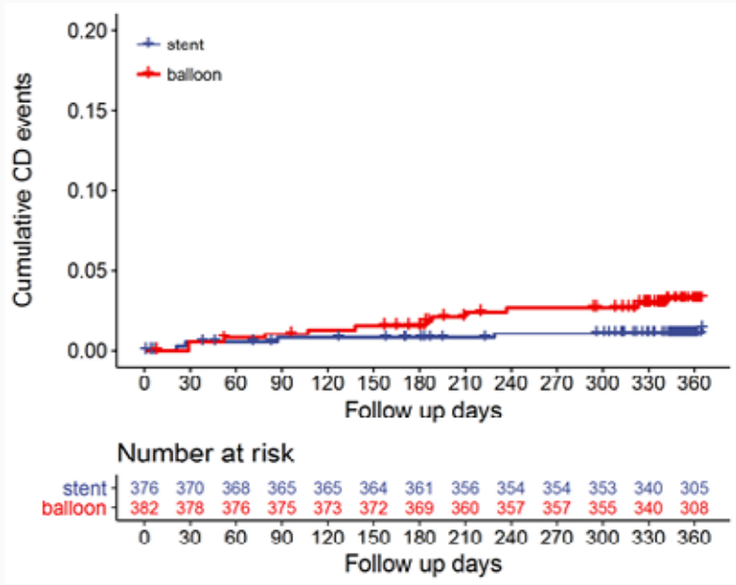
Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, il prof. Jeger,..., autore principale dello studio, ha affermato che "i benefici potenziali derivanti

BASKET-SMALL 2

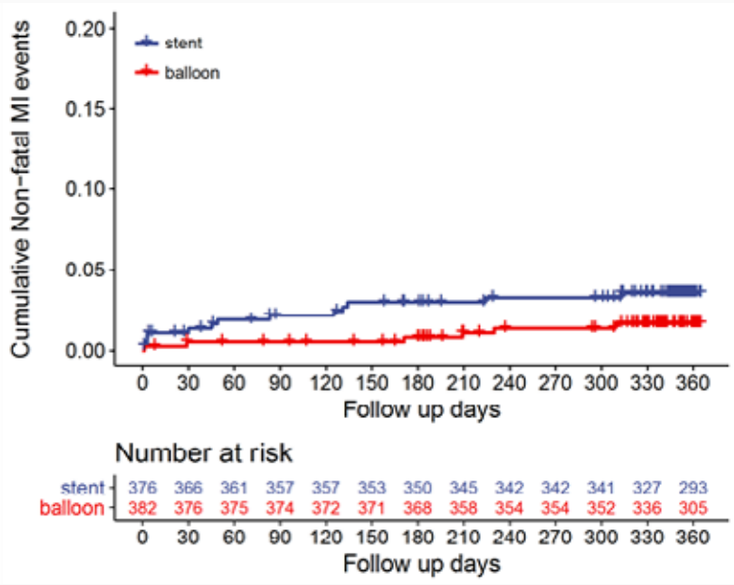
Single Components of MACE (12 Months)

Cardiac Death



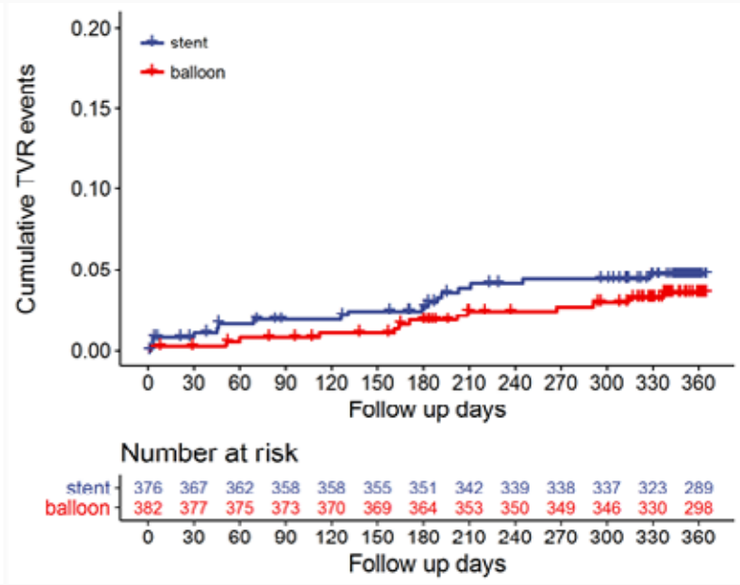
3.1 vs. 1.3%; HR 2.33, 95% CI 0.82 to 6.61; p=0.1131

Non-fatal Myocardial Infarction



1.6 vs. 3.5%; HR 0.46, 95% CI 0.17 to 1.20; p=0.1123

Target-vessel Revascularization



3.4 vs. 4.5%; HR 0.75, 95% CI 0.36 to 1.55; p=0.4375

dall'adozione di DCB in luogo di DES per disostruire le piccole arterie sono numerosi. Con la mancata permanenza dell'impianto dopo la procedura resa possibile dalla DCB, il problema della crescita tissutale e della formazione di coaguli all'interno dello stent è praticamente eliminato. Inoltre, potrebbe non essere più necessario il ricorso a trattamento prolungato con anticoagulanti, che è stato oggetto di controversie perchè associato ad un innalzamento del rischio emorragico".

"L'angioplastica con palloncino medicato – ha aggiunto il prof. Jeger – sembra avere tutte le caratteristiche per diventare il trattamento standard per le piccole arterie ostruite. Intanto, continueremo a monitorare i pazienti dello studio per altri due anni in termini di incidenza di MACE, di trombosi da stent, e di eventi emorragici".

Nicola Casella

Bibliografia

Jeger RV et al. Drug-coated balloons for small coronary artery disease (BASKET-SMALL 2): an open-label randomised non-inferiority trial. Lancet 2018; e-pub ahead-of-print
Leggi

© ESC Congress 2018

Infarto NSTEMI, inutile angiografia molto precoce: studio VERDICT

I pazienti con infarto del miocardio NSTEMI non vanno incontro ad esiti clinici migliori quando sono sottoposti ad angiografia coronarica invasiva come intervento di routine entro le prime 12 ore dalla diagnosi di infarto anziché 2-3 giorni dopo (intervento differito). Il profilo di rischio, tuttavia, potrebbe giocare un ruolo nella gestione di questi pazienti.

Sono queste le conclusioni di VERDICT (Very EaRly vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography), un trial clinico randomizzato presentato a Monaco di Baviera in occasione del congresso annuale ESC e contemporaneamente pubblicato su **Circulation**.

Nello specifico, l'approccio invasivo precoce, infatti, non è risultato associato ad un miglioramento degli esiti clinici a lungo termine, un outcome composito rappresentato dalla valutazione della mortalità per tutte le cause, degli eventi di infarto del miocardio ricorrente non fatale, di ospedalizzazione per ischemia del miocardio refrattaria o di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Inoltre, in un'analisi secondaria, un beneficio significativo della strategia invasiva precoce nei pazienti con il rischio più elevato in assoluto, ovvero quelli con un punteggio di rischio GRACE a Global Registry of Acute Coronary Events) superiore a 140.

Quando ricorrere all'angiografia? Una questione di timing

Tanto le linee guida europee quanto quelle USA raccomandano il ricorso precoce ad angiografia invasiva – entro le 24 ore – in pazienti a rischio elevato con infarto NSTEMI.

In particolare, le linee guida ESC definiscono la condizione di rischio elevato con il raggiungimento di un punteggio GRACE superiore a 140, la presenza di variazioni della troponina o di variazioni elettrocardiografiche indicative di ischemia.

Tali raccomandazioni, si basano, però, prevalentemente sui risultati di un singolo trial (studio TIMACS), che non ha dato risposte chiare sul timing ideale di ricorso all'angiografia invasi-

Circulation

10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037152

Early Versus Standard Care Invasive Examination and Treatment of Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome: The VERDICT (Very EaRly vs Deferred Invasive evaluation using Computerized Tomography) – Randomized Controlled Trial

Running Title: *Kofoed et al.; Early Invasive Strategy in Acute Coronary Syndrome*

Klaus F. Kofoed, et al.

The full author list is available on page 17.

Address for Correspondence:
Klaus F. Kofoed, MD, PhD, DmSc
Department of Cardiology, Section 2014
The Heart Centre, Rigshospitalet
University of Copenhagen
Blegdamsvej 9, 2100-CPH, Denmark
Tel: +45 26807439
Email: kkofoed@dadlnet.dk
or Klaus.kofoed@regionh.dk

Downloaded from http://ahajo

va e alla procedura di rivascolarizzazione in pazienti con infarto NSTEMI.

"Il ricorso ad una strategia di intervento invasivo precoce, effettuata a 12 ore dalla diagnosi, potrebbe rivelarsi utile per identificare i pazienti con ostruzione vasale imminente o conclamata, per i quali il ricorso ad un intervento tempestivo di rivascolarizzazione potrebbe essere risolutivo della condizione di ischemia del miocardio – scrivono i ricercatori nell'introduzione al lavoro".

"D'altro canto – continuano i ricercatori - un pretrattamento antitrombotico e ipolipidemizzante potrebbe stabilizzare le placche coronariche e, in questo modo, ottimizzare le condizioni per una rivascolarizzazione successiva".

Su questi presupposti è stato concepito lo studio VERDICT, che si è proposto di mettere a confronto l'efficacia su alcuni outcome clinici di una strategia basata sul ricorso molto precoce ad intervento di angiografia coronarica invasiva (ICA) e ad un'eventuale procedura di rivascolarizzazione non oltre le 12 ore dalla diagnosi di infarto NSTEMI, rispetto ad una strategia invasiva "differita", effettuata da 48 a 72 ore dalla diagnosi di infarto, e/o la presenza di livelli elevati di troponina, ad intervento di angiografia coronarica entro le prime 12 ore dalla diagnosi oppore dopo un tempo compreso da 2-3 giorni (48-72 ore).

Tutti i pazienti erano trattati con aspirina, un inibitore di P2Y12, fondaparinux e un beta-bloccante prima della randomizzazione.

L'angiografia è stata condotta a 4,7 ore (valore mediano) dalla randomizzazione nel gruppo sottoposto ad intervento invasivo precoce e dopo 61,6 ore (valore mediano) nel gruppo sottoposto ad intervento "differito".

Quasi il 30% dei pazienti non aveva avuto stenosi coronarica. Considerando quelli con coronaropatia significativa, sono andati incontro più spesso a procedura di rivascolarizzazione i pazienti sottoposti molto precocemente ad angiografia invasiva (88,4% vs 83,1%).

L'endpoint primario dello studio era rappresentato da un combinato di eventi di decesso per tutte le cause, di infarto del miocardio non fatale ricorrente e da eventi di ospedalizzazione per ischemia refrattaria del miocardio o per insufficienza cardiaca.

Disegno dello studio

I ricercatori hanno randomizzato, secondo uno schema 1:1, 2.147 pazienti con sospetto clinico di infarto del miocardio NSTEMI, insieme con il riscontro di tracciato ECG suggestivo di ischemia

Risultati principali

L'endpoint primario si è manifestato nel 27,5% dei pazienti sottoposti ad intervento invasivo precoce rispetto al 29,5% dei pazienti sottoposti ad intervento differito (HR=0,92; IC95%=0.78-1,08).

Table. VERDICT: Outcome in NSTE-ACS With Early Invasive vs Standard Strategy

Endpoint	Hazard Ratio (95% Confidence Interval)	P Value
Primary endpoint	0,92 (0,78 - 1,08)	0,29
Nonfatal MI	0,73 (0,56 - 0,96)	0,025
Heart Failure	0,78 (0,60 - 1,01)	0,06

Tuttavia, considerando i pazienti con punteggio GRACE>14o, quasi la metà della coorte in studio, i risultati hanno evidenziato esiti clinici migliori nel gruppo sottoposto ad intervento invasivo precoce (HR= 0,81; IC95%=0,67-1,00).

Inoltre, per quanto non siano state documentate differenze tra gruppi in relazione all'endpoint primario, dopo un follow-up mediano di 4,3 anni, il rischio di infarto del miocardio non fatale è risultato significativamente più basso nel gruppo sottoposto a trattamento invasivo precoce (8,4% vs 11,2%; HR=0,73; IC95%=0,56-0,96), con un trend non significativo verso un minor numero di ospedalizzazioni per scompenso (9,2% vs 11,8%; HR=0,78; IC95%=0,60-1,01) (tab.1).

Implicazioni dello studio

Nel commentare in sede congressuale i risultati dopo la loro presentazione al congresso, il prof. Engstrom (Copenhagen University Hospital, Danimarca), ha dichiarato: "Lo studio ha dimostrato che diagnosi e trattamento precoce di infarto NSTEMI mediante angiografia invasiva non sono superiori ad una strategia di "differimento" dell'intervento. I risultati suggeriscono che posporre l'esame e il trattamento invasivo fino a 3 giorni è un'opzione efficace quanto il ricorso ad una strategia di trattamento più precoce. In linea con le linee guida ESC, invece, nel sottogruppo di pazienti con infarto NSTEMI e punteggio GRACE>40, potrebbe essere utile ricorrere alla strategia di intervento invasivo più precoce".

Nicola Casella

Bibliografia

Kofoed KF et al. Early versus standard care invasive examination and treatment of patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: the VERDICT (Very Early vs Deferred Invasive Evaluation Using Computerized Tomography) randomized controlled trial. Circulation. 2018;Epub ahead of print.
Leggi

© ESC Congress 2018

Studio CULPRIT-SHOCK, confermati vantaggi ad un anno intervento coronarico percutaneo limitato a sola lesione "colpevole"

Il beneficio derivante dal trattamento della sola lesione culprit ("colpevole") in pazienti con infarto miocardico acuto, complicato da shock cardiogeno, si mantiene fino ad un anno dall'intervento di angioplastica coronarica (PCI), pur risultando inaspettatamente associato ad un incremento delle ri-ospedalizzazioni da scompenso cardiaco.

Queste le conclusioni del follow-up dello studio **CULPRIT-SHOCK**, presentato nel corso dell'edizione annuale 2018 del Congresso ESC e pubblicato, contemporaneamente, sulla rivista **NEJM** (1), che suffragano le recenti raccomandazioni delle linee guida ESC 2018 sulla rivascolarizzazione miocardica che sconsigliano il ricorso alla rivascolarizzazione di routine delle lesioni nonculprit (ovvero quelle che non si manifestano sulla sola arteria "colpevole" dell'infarto in atto) (2).

I risultati di CULPRIT-SHOCK resi noti lo scorso anno al congresso ESC (e pubblicati, anche in quell'occasione, contemporaneamente su NEJM) avevano dimostrato, in pazienti con coronaropatia multivasale e shock cardiogeno, un rischio composito di morte o insufficienza renale grave inferiore nei pazienti inizialmente sottoposti ad intervento di PCI della sola lesione culprit rispetto a quelli sottoposti a PCI multivasale (3).

Razionale e disegno dello studio

In letteratura è ben documentato che una rivascolarizzazione precoce dell'arteria "colpevole" riduca la mortalità in pazienti con infarto del miocardio acuto complicato da shock cardiogeno. Era, tuttavia, ancora oggetto di controversie l'utilità di una rivascolarizzazione immediata e più completa nei pazienti con malattia multivasale.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

One-Year Outcomes after PCI Strategies in Cardiogenic Shock

H. Thiele, I. Akin, M. Sandri, S. de Waha-Thiele, R. Meyer-Saraei, G. Fuernau, I. Eitel, P. Nordbeck, T. Geisler, U. Landmesser, C. Skurk, A. Fach, A. Jobs, H. Lapp, J.J. Piek, M. Noc, T. Goslar, S.B. Felix, L.S. Maier, J. Stepinska, K. Oldroyd, P. Serpytis, G. Montalescot, O. Barthelemy, K. Huber, S. Windecker, L. Hunziker, S. Savonitto, P. Torremante, C. Vrints, S. Schneider, U. Zeymer, and S. Desch, for the CULPRIT-SHOCK Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Among patients with acute myocardial infarction, cardiogenic shock, and multivessel coronary artery disease, the risk of a composite of death from any cause or severe renal failure leading to renal-replacement therapy at 30 days was found to be lower with percutaneous coronary intervention (PCI) of the culprit lesion only than with immediate multivessel PCI. We evaluated clinical outcomes at 1 year.

METHODS

We randomly assigned 706 patients to either culprit-lesion-only PCI or immediate multivessel PCI. The results for the primary end point of death or renal-replacement therapy at 30 days have been reported previously. Prespecified secondary end points at 1 year included death from any cause, recurrent myocardial infarction, repeat revascularization, rehospitalization for congestive heart failure, the composite of death or recurrent infarction, and the composite of death, recurrent infarction, or rehospi-

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Thiele at Heart Center Leipzig at University of Leipzig, Department of Internal Medicine–Cardiology, Strümpellstr. 39, 04289 Leipzig, Germany, or at holger.thiele@medizin.uni-leipzig.de.

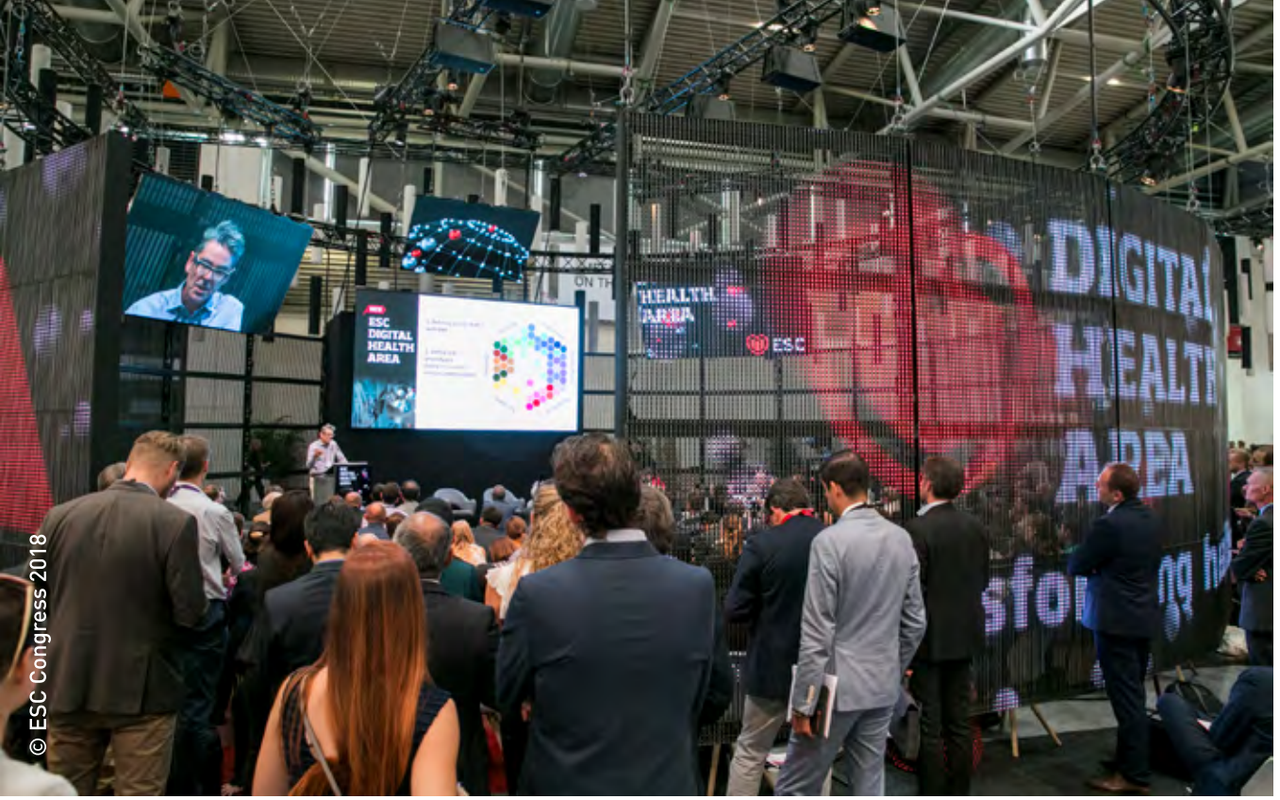
*A complete list of the investigators in the CULPRIT-SHOCK trial is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Drs. Zeymer and Desch contributed equally to this article.

This article was published on August 25, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1808788

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.



© ESC Congress 2018

In teoria, infatti, l'apertura di lesioni rilevanti nonculprit potrebbe migliorare la perfusione e la funzionalità del miocardio, ma è anche vero che il ricorso ad una procedura chirurgica più estesa porta su di sé anche rischi di induzione di ulteriori ischemie e di alterazione della funzione renale, in ragione delle dosi più elevate di materiale di contrasto necessarie.

Su questi presupposti è stato implementato il nuovo trial multicentrico, condotto in 83 centri europei, che ha randomizzato 706 pazienti con malattia multivasale, STEMI o NSTEMI acuto e shock cardiogeno ad intervento di angioplastica coronarica (PCI) della sole lesione culprit, con l'opzione di procedere a rivascolarizzazione delle lesioni nonculprit per stadi o ad intervento immediato di PCI multivasale.

Risultati principali

Risultati a 30 giorni dalla randomizzazione

I risultati dello scorso anno di CULPRIT-SHOCK avevano sostanzialmente dimostrato che il ricorso ad intervento di PCI sulla sola lesione culprit, con l'opzione di effettuare la rivascolarizzazione successiva delle lesioni nonculprit per stadi, aveva ridotto il rischio di incidenza di un endpout composito (morte o insufficienza renale severa, causa di trapianto renale) a 30 giorni dalla randomizzazione (45,9% vs 55,4%; RR=0,83; IC95%=0,71-0,96).

Tale risultato era guidato, prevalentemente, da una riduzione della mortalità per tutte le cause (43,3% vs 51,6%; RR=0,84; IC95%=0,72-0,98).

Lo studio pubblicato lo scorso anno, inoltre, non aveva documentato l'esistenza di differenze signifivative nel numero di casi di insufficienza renale severa causa di trapianto (11,6% vs 16,4%; RR=0,71; IC95%=0,49-1,03).

Risultati ad un anno

Passando ai risultati resi noti recentemente a Monaco di Baviera, in occasione dell'edizione 2018 del congresso ESC, si è osservato, a fronte della progressiva perdita di differenza statisticamente significativa dell'outcome "mortalità per tutte le cause" tra i 2 gruppi, il mantenimento di un forte trend a favore dell'approccio mirato alla sola lesione culprit (50,0% vs 56,9%; RR=0,88; IC95% =0,76-1,01).

Non solo: è stato documentato anche un rischio significativamente più basso dell'endpoint composito "morte o infarti ricorrenti" dopo PCI effettuata sulla sola lesione culprit (50,9% vs 58,4%; RR 0,87; iC95%=0,76-1,00).

Il ricorso a PCI effettuata sulla sola lesione culprit è risultato, però, anche associato a ripetizione della procedura di rivascolarizzazione (32,3% vs 9,4%; RR=3,44; IC95% =2,39-4,95) e a ri-ospedalizzazione per scompenso (5,2% vs 1,2%; RR=4,46; IC95%=1,53-13,04).

Il dato ottenuto per la ri-ospedalizzazione per scompenso è risultato in parte inatteso, ma l'autore principale del trial, il prof.

Thiele (Heart Center Leipzig, Germania) ha cercato di fornire alcune possibili spiegazioni di quanto osservato. È possibile, ha dichiarato, che ciò abbia a che fare con il tasso più elevato di rivascolarizzazione completa nel gruppo sottoposto a PCI immediata multivasale, con conseguente miglioramento della funzione ventricolare sinistra e un tasso ridotto di insufficienza cardiaca: "Forse, pertanto, dovremmo essere ancora più aggressivi nell'effettuare interventi di rivascolarizzazione piena come procedura "per stadi" da riservare a questi pazienti".

Oppure, una spiegazione alternativa di questa osservazione potrebbe risiedere in una situazione di competizione tra rischi diversi, per cui l'intervento di PCI riservato alle sole lesioni culprit, se da un alto amplia la platea di pazienti che sopravvivono, forse, amplia quella di pazienti con alterazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF), prodromica allo scompenso.

Ad ogni modo, il vantaggio del ricorso all'intervento di PCI riservato alle soli lesioni culprit è stato confermato da un'analisi cumulativa dei dati a 30 giorni e ad un anno, dalla quale è emerso che la maggior parte dei decessi registrati nel trial nel corso del primo anno si sono verificati nel primo mese dall'intervento. L'intervento di PCI delle sole lesioni culprit ha ridotto la mortalità per tutte le cause nei primi 30 giorni, senza differenze significative dopo questo tempo (6,7% vs 5,3%; RR =1,08; IC95%=0,60-1,3).

Implicazioni dello studio

I nuovi risultati ad un anno dello studio CULPRIT-SHOCK suffragano le variazioni apportate alle linee guida congiunte ESC/EACTS sulla rivascolarizzazione del miocardio, rese note in occasione del recente congresso ESC, le quali prevedono, adesso, una raccomandazione di classe III a sfavore del ricorso all'intervento di PCI multivasale in pazienti con shock cardiogeno sulla base dei risultati a 30 giorni del trial.

"Il cardiologo interventista che tratta un paziente con shock cardiogeno dopo un infarto acuto del miocardio dovrebbe intervenire solo sulla lesione culprit e, successivamente, prendere in considerazione una rivascolarizzazione per stadi – ha concluso il prof. Thiele".

Nicola Casella

Bibliografia

1) Thiele H, Akin I, Sandri M, et al. One-year outcomes after PCI strategies in cardiogenic shock. N Engl J Med. 2018;Epub ahead of print.
2) Leggi.
3) Thiele H et al. PCI Strategies in Patients with Acute Myocardial Infarction and Cardiogenic Shock N Engl J Med 2017; 377:2419-2432

PCI per NSTEMI, uso preospedaliero di antagonisti P2Y12: evidenze non sufficienti

Una nuova analisi dei dati provenienti dal registro svedese SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) – database online nazionale che coinvolge 31 ospedali – ha ancora una volta sollevato dubbi sull'efficacia della terapia antipiastrinica pre-ospedaliera con antagonisti orali del recettore P2Y12 in pazienti destinati ad intervento di PCI per angina instabile o NSTEMI.

L'analisi, condotta su 65.000 pazienti e presentata a Monaco di Baviera in occasione del congresso annuale ESC dal prof. Elmir Omerovic, MD, PhD (Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Svezia), ha dimostrato l'assenza di differenze di mortalità tra pazienti sottoposti o meno a pretrattamento con clopidogrel orale o ticagrelor.

Lo studio, peraltro, non ha documentato l'esistenza di differenze in termini di evidenze di trombosi da stent, mentre le complicanze intra-ospedaliere sono risultate maggiormente frequenti nei pazienti pretrattati.

Disegno e risultati principali

Per il loro studio, I ricercatori hanno scandagliato il registro SCAAR alla ricerca dei dati relativi a tutti I pazienti che erano andati incontro ad intervento di PCI tra il 2010 e il primo trimestre dell'anno in corso. Dopo avere eliminato dall'analisi I dati relativi ai casi di infarto STEMI, è emerso che 69,211 pazienti erano andati incontro, nel periodo temporale sopra indicato, a PCI. Di questi, 14.093 aveva angina instabile, mentre 49.759 avevano infarto NSTEMI. Dopo aver escluso I pazienti che non erano stati trattati con acido acetilsalicilico (ASA) o per I quali mancavano I dati sulla troponina, I ricercatori hanno focalizzato l'attenzione su 65.000 pazienti, verificando quanti fossero stati sottoposti o meno a trattamento con inibitori P2Y12 (rispettivamente 59.894 e 4.963 pazienti).

Dai risultati non è emersa una differenza tra I due gruppi in termini di mortalità a 30 giorni e ad un anno, come pure del numero di eventi di trombosi da stent (pretrattamento SI/NO).

Passando alle complicanze, però (emorragie maggiori o minori, complicanze neurologiche), è emerso che queste si sono manifestare, rispettivamente, nel 6,1% dei pazienti non pretrattati e nel 7,7% di quelli pretrattati con un inibitore di P2Y12 (aOR=1,41; IC95%=1-2).

Tali risultati sono stati confermati in un'analisi che ha valutato gli stessi endpoint nel Västra Götaland County of Sweden (popolazione 1,7 milioni) sua prima che dopo switch a nessun pretrattamento di routine con inibitore di P2Y12 nel corso del 2016.

Rispetto agli anni nei quali il pretrattamento era prassi comune, il periodo dopo lo switch a pretrattamento molto più selettivo è risultato contrassegnato da un numero significativamente inferiore di complicanze intra-ospedaliere: 8,5% vs. 8,1% (aOR=0,78; IC95%=0,67-0,91).

Implicazioni dello studio

Nel commentare i risultati, i ricercatori hanno sottolineato come “non esistano allo stato attuale evidenze sufficienti per racco-

mandare il ricorso al pretrattamento obbligatori con antagonisti di P2Y12.

Questa è la seconda volta che un'analisi del registro svedese SCAAR si è focalizzata sul tema dell'impiego degli antagonisti di P2Y12 in un setting pre-PCI.

Lo scorso anno, infatti, l'equipe diretta dal prof. Omerovic aveva dimostrato, in modo analogo, come il ricorso alla terapia antipiastrinica preospedaliera per i pazienti con attacco cardiaco colpiti da infarto STEMI non recasse vantaggi rispetto all'attesa per il trattamento intraospedaliero.

Questa volta, invece, i ricercatori hanno analizzato il ricorso alla terapia piastrinica intraospedaliera in pazienti con angina instabile e NSTEMI, un gruppo per il quale i dati attualmente disponibili sono "indiretti e forza di evidenza debile".

Infatti, le LG USA ed europee al riguardo sono ancora reticenti, insieme alle più recenti LG ESC, rese note al congresso, che raccomandano il ricorso a pretrattamento con l' inibitore di P2Y12 ticgrelor o clopidogrel in classe IIA, ma con un livello di evidenza C, quando cangrelor non è disponibile. Quanto a prasugrel, inoltre, il suo impiego non è raccomandato per il pretrattamento.

In conclusione, "gli studi di pretrattamento in pazienti con coronaropatia stabilizzata e angina instabile/NSTEMI concordano nel non dare evidenze inequivocabili di un beneficio di questo intervento e, al contrario, qualche evidenza di danno – ha concluso Omarovic nella sua presentazione dei dati".

Nicola Casella

Bibliografia

Omerovic E. Report from SCAAR: Pretreatment with P2Y12 receptor antagonists is not associated with improved clinical outcomes in UA/NSTEMI. Presented at: ESC 2018. August 28, 2018. Munich, Germany.

Registro SWEDEHART, i tassi di mortalità post-IMA dal 2010 non si riducono. La sfida dell'innovazione

Sono finiti i tempi delle grandi riduzioni di mortalità in seguito a infarto acuto del miocardio (IMA). Lo si evince dai nuovi dati del registro nazionale SWEDEHEART, presentati di recente a Monaco di Baviera, in occasione del Congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC 2018).

Dal 1995 al 2010, la mortalità intraospedaliera e a 1 anno era diminuita di pari passo con l'aumento di terapie basate sulle prove di efficacia, quali l'intervento coronarico percutaneo (PCI) primario, la doppia terapia antipiastrinica (DAPT), le statine e gli inibitori del sistema renina-angiotensina (RAAS), ovvero ACE inibitori e bloccanti dei recettori dell'angiotensina (ARB). Da allora, però, il progresso è giunto virtualmente a un punto morto, ha sottolineato Tomas Jernberg, del Karolinska Institutet di Stoccolma, nella sua presentazione all'ESC.

«I concetti consolidati di trattamento sono stati ulteriormente perfezionati e migliorati, ma sono state introdotte poche strategie terapeutiche innovative» ha proseguito. «Questi dati indicano l'urgente necessità sia di una migliore personalizzazione per il singolo individuo dei trattamenti più costosi al fine di mantenere favorevole il rapporto costo/efficienza, sia dell'identificazione di nuovi trattamenti per migliorare ulteriormente gli esiti dell'IMA» ha aggiunto.

I principali dati epidemiologici rilevati dal 1995 al 2018

I risultati provengono dal più recente rilevamento dal registro SWEDEHEART. Per l'attuale analisi, Jernberg e colleghi hanno esaminato i dati relativi a 371.431 casi di IMA registrati tra il 1995 e il maggio del 2018. Le caratteristiche dei pazienti colpiti da IMA sono cambiate durante l'intervallo di tempo considerato. L'età media dei pazienti è rimasta relativamente costante (circa 72 anni), con gli uomini che rappresentano circa i due terzi dei pazienti.

Si sono avuti però aumenti nelle quote dei pazienti con diabete (dal 22% al 27%), ipertensione (dal 35% al 67%) e storia di PCI pregresso (dal 3% al 21%). L'uso di statine al momento del ricovero è aumentato dal 5% al 33%, mentre la proporzione di pazienti con rantoli al momento del ricovero (un indicatore di gravità) è diminuita dal 37% al 9%.

Considerando la mortalità cruda, ci sono stati cali dal 1995 al 2010 sia nei tassi ospedalieri (da circa il 13% al 5%) sia nei tassi a 1 anno (da circa il 25% al 15%). Negli ultimi 8 anni dello studio, tuttavia, il rischio di mortalità non è cambiato molto. Il livellamento dei guadagni di sopravvivenza è stato accompagnato da un analogo plateau nell'uso di terapie che hanno dimostrato di migliorare gli esiti nei pazienti con IMA.

Per i pazienti con infarto con sovraslivellamento del tratto ST (STEMI), l'uso della terapia di riperfusione è costantemente aumentato, da circa il 65% nel 1995 all'85% alla fine del periodo di studio. Soffermandosi specificamente sul PCI primario, invece, c'è pure stato un marcato aumento dell'uso, da circa il 5% nel 1995 al 75% nel 2009-2010, seguito però da un aumento più graduale nel 2018.

Nel sottogruppo dei soggetti con infarto non-STEMI (NSTEMI), ci sono stati grandi aumenti nell'uso dell'angiografia intraospedaliera ed entro 3 giorni, così come della PCI in ospedale, nella prima metà del periodo di studio, seguiti da aumenti minori fino alla fine del periodo considerato. Una relazione simile tra i guadagni decrescenti di mortalità e il livellamento dell'uso di terapie basate sule prove di efficacia è stata osservata per il trattamento medico alla dimissione, con particolare riferimento a DAPT, ACE inibitori/ARB e statine.

Un trend rilevato anche negli USA

Le tendenze osservate nei dati svedesi non sono molto diverse da quelle osservate negli Stati Uniti, il che potrebbe essere un riflesso del cambiamento demografico e dell'ottimizzazione della terapia medica, ha osservato Martha Gulati, del Banner – University Medicine Heart Institute di Phoenix, non coinvolta nello studio.

«Cercare di capire come possiamo ottenere ulteriori riduzioni diventa la domanda per il nostro futuro» ha aggiunto. Concentrarsi sulla prevenzione primaria - trattando in modo più aggressivo il diabete e le dislipidemie, migliorando la qualità della dieta e gestendo precocemente l'ipertensione, per esempio - potrebbero essere modi per ridurre l'incidenza di IMA.

Focalizzandosi sulle persone che hanno già avuto un IMA, un modo per spingere potenzialmente i tassi di mortalità ancora più in basso potrebbe essere quello di assicurarsi che le terapie mediche orientate alle linee guida siano offerte a tutti in modo equo, ha proseguito.

Secondo Gulati, infine, i medici potrebbero anche essere in grado di ottenere ulteriori benefici raddoppiando i loro sforzi nel far sì che i pazienti seguano programmi di riabilitazione cardiaca, specie rendendoli più accessibili dal domicilio degli assistiti per favorire la partecipazione e l'aderenza.

Giorgio Ottone

Riferimento:

Jernberg T. No changes in survival after acute myocardial infarction in the last decade: new data from SWEDEHEART. Presented at: ESC 2018. August 27, 2018. Munich, Germany.

SCOMPENSO CARDIACO

Ha senso l'anticoagulazione cronica in pazienti con peggioramento scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta? Studio COMMANDER-HF

Dopo lo scompenso cardiaco acuto, la combinazione sacubitril/valsartan prima si usa meglio è

Insufficienza cardiaca gestita a distanza con la telemedicina, meno giorni in ospedale e mortalità ridotta

Ha senso l'anticoagulazione cronica in pazienti con peggioramento scompenso cardiaco e frazione di eiezione ridotta? Studio COMMANDER-HF

I risultati dello studio COMMANDER-HF, presentati nel corso dell'ultimo congresso ESC e pubblicati contemporaneamente su NEJM (1), hanno raffreddato gli entusiasmi su un possibile beneficio dell'anticoagulazione cronica in pazienti con peggioramento dello scompenso cardiaco e riduzione della frazione di eiezione (HFrEF), in concomitanza con malattia coronarica sottostante ma senza fibrillazione atriale (AF).

Stando ai risultati di questo studio, infatti, l'impiego di un NOAC (nuovo anticoagulante orale non antagonista della vitamina K), rivaroxaban, a dosi ridotte (in aggiunta alla terapia raccomandata dalle linee guida), non risulta essere associato ad un miglioramento degli outcome in questa sottopopolazione di pazienti: dopo un episodio di peggioramento dello scompenso, infatti, I pazienti sperimentano tassi elevati di ri-ospedalizzazione e una mortalità elevata, soprattutto nei primi mesi dall'inizio del trattamento.

I risultati di COMMANDER-HF, pertanto, confermano I risultati già deludenti ottenuti con I vecchi anticoagulanti (warfarina).

In assenza, pertanto, di un'indicazione chiara d'impiego degli anticoagulanti (AF o evento tromboembolico pregresso), e alla luce dei dati provenienti da quest'ultimo studio, non esisterebbero, allo stato attuale, evidenze sufficienti per raccomandare il ricorso all'anticoagulazione cronica – tanto con warfarina quanto con NOAC/DOAC – in pazienti con HFrEF.

L'ipotesi fisiopatogenetica dello studio

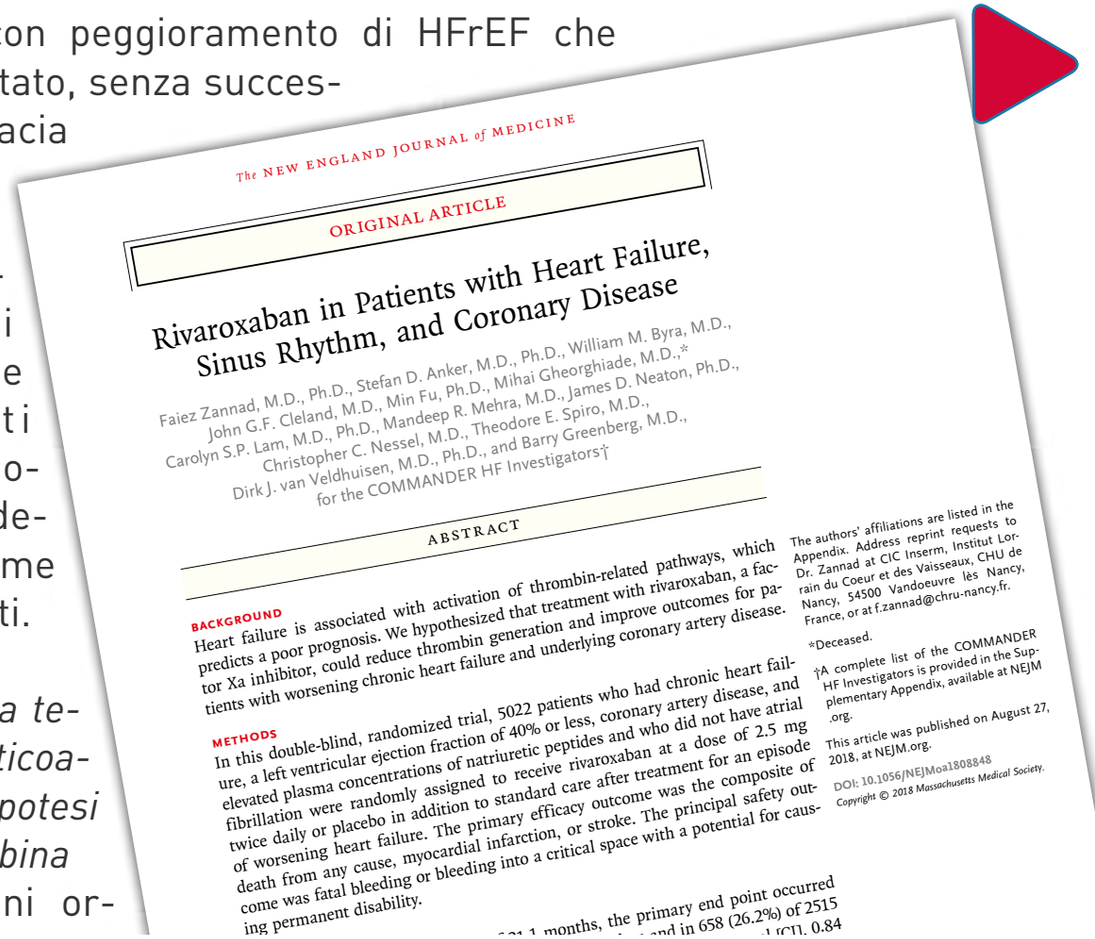
Gli unmet needs del trattamento dei pazienti con HFrEF

A fronte dei notevoli progressi nel trattamento dello scompenso cardiaco cronico con frazione di eiezione ridotta (HFrEF), ancora oggi I tassi di ri-ospedalizzazione e la mortalità, a seguito di peggioramento dell'insufficienza cardiaca, rimangono elevati (2-4).

In letteratura si trovano documentazioni di trial condotti in pazienti con peggioramento di HFrEF che hanno testato, senza successo, l'efficacia di diverse terapie con meccanismi d'azione differenti nel miglioramento degli outcome sopra citati.

Ruolo della terapia anticoagulante e ipotesi della trombina

Alcuni anni or-



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease

Faiez Zannad, M.D., Ph.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., William M. Byra, M.D., John G.F. Cleland, M.D., Min Fu, Ph.D., Mihai Gheorghiade, M.D.,* Carolyn S.P. Lam, M.D., Ph.D., Mandeep R. Mehra, M.D., James D. Neaton, Ph.D., Christopher C. Nessel, M.D., Theodore E. Spiro, M.D., Dirk J. van Veldhuisen, M.D., Ph.D., and Barry Greenberg, M.D., for the COMMANDER HF Investigators†

ABSTRACT

BACKGROUND

Heart failure is associated with activation of thrombin-related pathways, which predicts a poor prognosis. We hypothesized that treatment with rivaroxaban, a factor Xa inhibitor, could reduce thrombin generation and improve outcomes for patients with worsening chronic heart failure and underlying coronary artery disease.

METHODS

In this double-blind, randomized trial, 5022 patients who had chronic heart failure, a left ventricular ejection fraction of 40% or less, coronary artery disease, and elevated plasma concentrations of natriuretic peptides and who did not have atrial fibrillation were randomly assigned to receive rivaroxaban at a dose of 2.5 mg twice daily or placebo in addition to standard care after treatment for an episode of worsening heart failure. The primary efficacy outcome was the composite of death from any cause, myocardial infarction, or stroke. The principal safety outcome was fatal bleeding or bleeding into a critical space with a potential for causing permanent disability.

...21.1 months, the primary end point occurred ...and in 658 (26.2%) of 2515 ...CI], 0.84

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Zannad at CIC Inserm, Institut Lorrain du Coeur et des Vaisseaux, CHU de Nancy, 54500 Vandoeuvre lès Nancy, France, or at f.zannad@chru-nancy.fr.

*Deceased.

†A complete list of the COMMANDER HF Investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on August 27, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1808848

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

© ESC Congress 2018

sono, era prassi comune ricorrere all'impiego di warfarina a dosi ridotte in pazienti con dilatazione ventricolare sinistra e frazione di eiezione ridotta, ma I trial successivamente condotti non sono stati in grado di documentare un beneficio dell'anticoagulazione nei pazienti non contemporaneamente affetti da AF o flutter o altra indicazione d'impiego degli anticoagulanti (5-8).

I ricercatori hanno voluto ri-esaminare la questione, in ragione del fatto che I NOAC, tra I quali rivaroxaban presentano meccanismi d'azione e profili di safety differenti da quelli osservati per la warfarina.

Più in dettaglio, si è voluta saggiare la correttezza dell'ipotesi trombina, secondo la quale l'enzima potrebbe contribuire al mancato miglioramento degli outcome sopra citati inducendo infiammazione, disfuzione endoteliale e formazione di coaguli (trombosi) nei vasi sanguigni.

I risultati degli studi ATLAS ACS2-TIMI51 e COMPASS hanno, in effetti, suffragato tale ipotesi, evidenziando la capacità di rivaroxaban di ridurre la morbi-mortalità in pazienti con storia di scompenso cardiaco e, rispettivamente, sindrome coronarica acuta (ACS) o cardiopatia cronica (in questo caso in aggiunta ad acido acetilsalicilico).

Obiettivo e disegno dello studio

Lo studio COMMANDER-HF ha voluto verificare se, rispetto, al placebo, l'aggiunta di rivaroxaban (2,5 mg bis die) allo stesso dosaggio utilizzato con successo nei pazienti degli studi ATLAS e COMPASS fosse in grado di ridurre la generazione di trombina, riducendo, stando all'ipotesi sopra enunciata, la mortalità e il tasso di eventi CV in pazienti con recente peggioramento di HFrEF (frazione di eiezione uguale o inferiore al 40%), coronaropatia concomitante ma assenza di AF.

Il trial ha reclutato 5.022 pazienti provenienti da 628 siti dislocati in 28 paesi. Questi sono stati assegnati, mediante randomizzazione, al trattamento giornaliero con rivaroxaban (2,5 mg bis die) o a placebo. Il ricorso alle terapia raccomandate dalle linee guida per il trattamento dello scompenso e della malattia coronarica era ben bilanciato tra gruppi e prevedeva il ricorso all'impiego di diuretici, ACE-inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina, beta-bloccanti e antagonisti del recettore mineralcorticoide. La terapia di background prevedeva il ricorso ad ASA, virtualmente, in tutti I pazienti, mentre un altro numero cospicuo di pazienti era anche sottoposto terapia antipiastrinica doppia al tempo dell'inizio del trial.

L'età mediana dei partecipanti al reclutamento nello studio era pari a 66 anni; il 23% del campione era costituito da donne e la frazione mediana di eiezione pari al 34%.

L'outcome primario di efficacia valutato era composito, essendo costituito dal numero di decessi per tutte le cause, di eventi di infarto del miocardio e di ictus. Anche l'outcome primario di safety era composito, essendo dato dal numero di eventi emorragici letali o da eventi emorragici in un'area critica, potenzialmente foriera di disabilità permanente.

Risultati principali

Nel corso di un follow-up mediano della durata di 21,1 mesi, è stato soddisfatto l'outcome primario di efficacia in 626 pazienti su 2.597 (25%) assegnati a trattamento con rivaroxaban rispetto a 658 su 2.515 (26,2%) del gruppo placebo (HR=0,94; IC95%=0,84-1,05; p=0,27). Non sono state documentate differenze tra gruppi relativamente alla mortalità per tutte le cause (HR=0,98; IC95%=0,87-1,1; p=0,74) o ai tassi di incidenza di infarto del miocardio non fatale (HR=0,83; IC95%= 0,63-1,08; p=0,17). Invece, I tassi di incidenza di ictus non fatale sono risultati significativamente più bassi nel gruppo di trattamento con rivaroxaban rispetto al gruppo placebo (HR=0,66; IC95%=0,47–0,95, p=0,023) (tab.1).

Quanto all'outcome primario di safety, invece, questo è risultato soddisfatto in 18 pazienti randomizzati a trattamento con rivaroxaban (0,7%) e in 23 pazienti assegnati a placebo (0,9%) (HR= 0,80; IC95%= 0,43–1,49, p=0,48).

Primary Efficacy Outcome & Components (ITT)

	Rivaroxaban (N=2507)		Placebo (N=2515)		Rivaroxaban vs. Placebo	
Outcomes	n (%)	Event Rate/ (100 pt-yr)	n (%)	Event Rate/ (100 pt-yr)	HR (95% CI)	Log-rank P value
Primary efficacy (all-cause mortality, MI, or stroke)	626 (25.0)	13.44	658 (26.2)	14.27	0.94 (0.84, 1.05)	0.27
All-cause mortality	546 (21.8)	11.41	556 (22.1)	11.63	0.98 (0.87, 1.10)	-
MI	98 (3.9)	2.08	118 (4.7)	2.52	0.83 (0.63, 1.08)	-
Stroke	51 (2.0)	1.08	76 (3.0)	1.62	0.66 (0.47, 0.95)	-

Safety Outcome

Outcomes	Rivaroxaban (N=2499) n (%)	Rivaroxaban (N=2499) Event Rate/ (100 pt-yr)	Placebo (N=2509) n (%)	Placebo (N=2509) Event Rate/ (100 pt-yr)	Rivaroxaban vs. Placebo HR (95% CI)	P value Log-rank P value
Principal safety (composite)	18 (0.7)	0.44	23 (0.9)	0.55	0.80 (0.43, 1.49)	0.484
Fatal bleeding	9 (0.4)	0.22	9 (0.4)	0.22	1.03 (0.41, 2.59)	0.951
Bleeding in critical space with potential for permanent disability	13 (0.5)	0.32	20 (0.8)	0.48	0.67 (0.33, 1.34)	0.253
ISTH major bleeding	82 (3.3)	2.04	50 (2.0)	1.21	1.68 (1.18, 2.39)	0.003
ISTH: HGB decreases ≥2g/dL	55 (2.2)	1.37	30 (1.2)	0.73	1.87 (1.20, 2.91)	0.005
ISTH: transfusions ≥2 Units	31 (1.2)	0.77	18 (0.7)	0.43	1.74 (0.98, 3.12)	0.058
ISTH: critical bleeding sites	25 (1.0)	0.62	23 (0.9)	0.56	1.12 (0.63, 1.97)	0.699
ISTH: fatal outcome	3 (0.1)	0.07	7 (0.3)	0.17	0.45 (0.12, 1.72)	0.228
Bleeding requiring hospitalization	61 (2.4)	1.52	48 (1.9)	1.16	1.30 (0.89, 1.90)	0.170

I pazienti in terapia con rivaroxaban mostravano un rischio significativamente più elevato di emorragie maggiori, in base alla definizione ISTH (the International Society on Thrombosis and Haemostasis), rispetto a quelli del gruppo placebo (HR=1,68; IC95%=1,18–2,39, p=0,003) (tab.2).

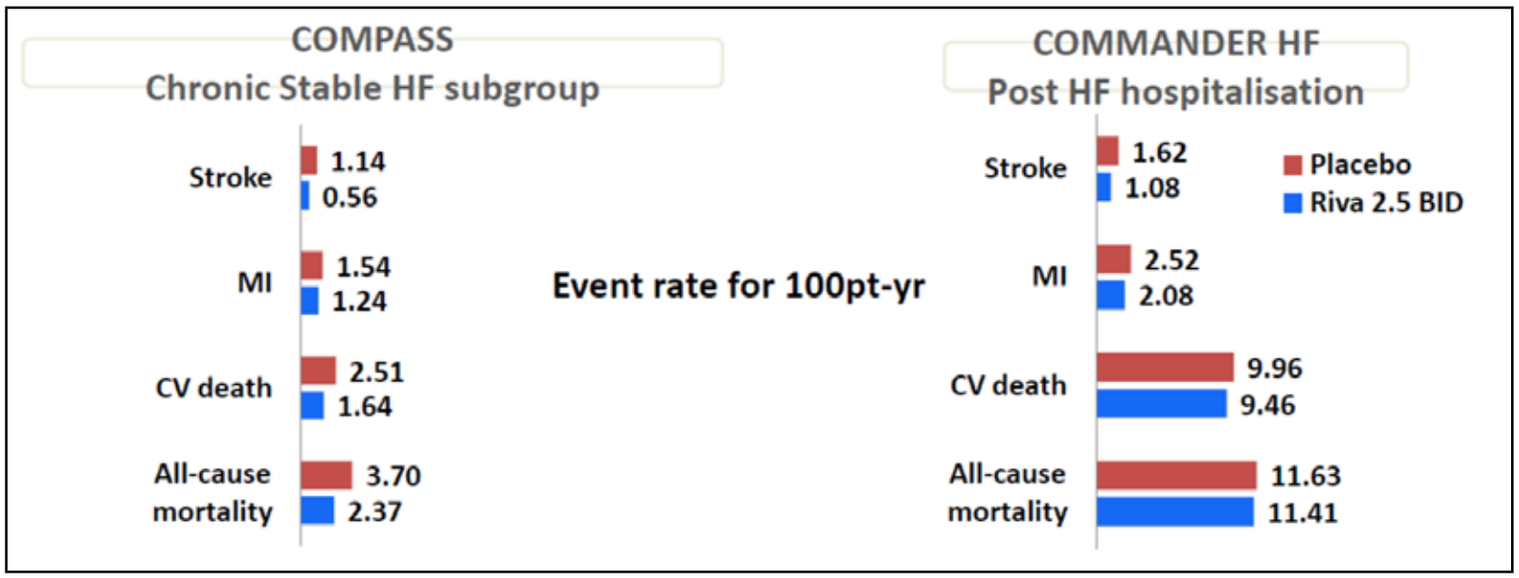
Tale risultato era prevalentemente guidato dal criterio ISTH che individuava l'emorragia maggiore con un evento emorragico causa di una caduta dei livelli di emoglobina pari o superiore a 2 g/dL (1,24 mmol/L) (tab.2).

Eventi avversi (AE) sono stati documentati in 479 pazienti in trattamento con rivaroxaban (19,2%) e in 451 pazienti afferenti al gruppo placebo (18%). Invece, la percentuale di pazienti che ha interrotto il trattaento assegnato dalla randomizzazione in ragione di un AE è stata pari al 7,2% nel gruppo rivaroxaban e 5,8% nel gruppo placebo.

Le domande ancora senza risposta dello studio

Nel commentare I risultati, gli autori dello studio hanno affermato che "la ragione più probabile del mancato miglioramento dell'outcome differenziato di efficacia con rivaroxaban consiste nel fatto che gli eventi mediati dalla trombina non rappresentano il driver principale di insorgenza di eventi CV nei pazienti con ospedalizzazione da insufficienza cardiaca recente".

Tali risultati contrastano con quelli ottenuti dall'aggiunta di rivaroxaban ad ASA dello studio COMPASS, che aveva reclutato individui con malattia vascolare aterosclerotica cronica, il 21% dei quali con storia di insufficienza cardiaca (per quanto il riscontro di scompenso cardiaco avanzato rappresentasse un criterio di esclusione).



A tal riguardo, I ricercatori ipotizzano che la mancata conferma del successo di trattamento con rivaroxaban ottenuta nello studio COMPASS derivi dal fatto che lo studio COMMANDER-HF ha reclutato pazienti con scompenso cardiaco a rischio elevato, dopo ospedalizzazione recente per insufficienza cardiaca e che quindi, in questa specifica popolazione di pazienti, siano state le morti da scompenso, piuttosto che quelle mediate da eventi aterotrombotici, a contribuire ad una proporzione importante dei decessi registrati in toto (fig.1).

Da ultimo, la dose di rivaroxaban utilizzata nello studio COMMANDER-HF è stata simile a quella utilizzata nello studio COMPASS: non si può pertanto escludere che dosaggi più elevati di quelli effettivamente utilizzati potrebbero aver dato risultati diversi a quelli ottenuti.

Nicola Casella

Bibliografia

1) *Zannad F et al. NEJM 2018*
2) *Maggioni AP, et al. Eur J Heart Fail. 2013*
3) *Solomon SD, et al. Circulation. 2007*
4) *Borissoff JI, et al. Cardiovas Res. 2009*
5) *Cleland JGF, et al. Am Heart J. 2004.*
6) *Massie BM, et al. Circulation. 2009*
7) *Homma S et al, N Engl J Med. 2012.*
8) *Zannad F, et al. Eur J Heart Fail. 2015;17:735–742.*

Dopo lo scompenso cardiaco acuto, la combinazione sacubitril/valsartan prima si usa meglio è

La combinazione sacubitril/valsartan può essere impiegata precocemente e in sicurezza in un'ampia gamma di pazienti con insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta (HFrEF) che sono stati stabilizzati dopo l'ospedalizzazione dovuta a un episodio acuto di insufficienza cardiaca, sia subito dopo le dimissioni sia ancora ospedalizzati.

I pazienti coinvolti nello studio includevano sia coloro che non avevano precedenti esperienze con questa combinazione o con i trattamenti convenzionali per lo scompenso, così come quelli con precedenti esperienze di terapie convenzionali per tale patologia.

È quanto emerge dai dati dello **studio TRANSITION**, recentemente presentati al Congresso della European Society of Cardiology (ESC) a Monaco di Baviera, Germania.

Si tratta di un risultato importante, se si pensa che l'83% dei pazienti con insufficienza cardiaca cronica è ricoverato in ospedale almeno una volta a causa di un episodio di insufficienza cardiaca acuta. A questo si aggiunge il fatto che le prospettive per i pazienti nei primi 30 giorni successivi all'ospedalizzazione sono scarse, con una persona su 4 nuovamente ricoverata durante questo periodo vulnerabile e fino al 10% di probabilità di morire.

Circa la metà di tutti i pazienti con insufficienza cardiaca ha una ridotta frazione di eiezione e l'ottimizzazione del trattamento per questi pazienti secondo le linee guida è fondamentale per ridurre la probabilità di un altro episodio acuto o di morte. Tuttavia, c'è spesso esitazione a iniziare un nuovo trattamento dopo un ricovero in ospedale poiché questi pazienti sono considerati "vulnerabili" e incapaci di tollerare cambiamenti di terapia.

"Nelle settimane successive a un episodio di insufficienza cardiaca acuta, i pazienti sono molto vulnerabili e rischiano un elevato rischio di re-ospedalizzazione e morte" ha affermato il Professor **Rolf Wachter**, dell'Ospedale universitario di Lipsia, in Germania, e ricercatore dello studio. "Lo studio PARADIGM-HF ha dimostrato che la combinazione sacubitril / valsartan riduce le ospedalizzazioni, il ricovero e la morte correlati allo scompenso cardiaco. TRANSITION mostra che sacubitril / valsartan può essere avviato precocemente e in sicurezza nei pazienti poco dopo un episodio di insufficienza cardiaca acuta, dando ai medici maggiore fiducia nell'ottimizzare la loro cura con farmaci innovativi nel trattamento dell'insufficienza cardiaca".

L'ospedalizzazione può dunque offrire ai medici l'opportunità di ottimizzare il trattamento secondo le linee guida per diminuire la probabilità di nuovo ricovero ospedaliero e morte, ridurre il carico dei ricoveri e migliorare i risultati dei pazienti.

Lo studio TRANSITION

TRANSITION è uno studio randomizzato, di fase IV, multicentrico, in aperto, a gruppi paralleli, che ha valutato la sicurezza e la tollerabilità della nuova combinazione in 1.002 pazienti con HFrEF, da 156 ospedali di tutto il mondo, dopo che sono stati stabilizzati a seguito di un episodio di insufficienza cardiaca acuta. I pazienti sono stati randomizzati ad iniziare la terapia in ospedale (pre-dimissione) o poco dopo aver lasciato l'ospedale (post-dimissione).

Sono stati raggruppati in base al loro status di trattamento pre-ammissione: quelli che stavano ricevendo un inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI) o un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB), o quelli senza esperienza precedente con un ACEI / ARB. Dopo lo screening e la randomizzazione alla combinazione, lo studio comprendeva un periodo di trattamento di 10 settimane seguito da una fase di follow-up di 16 settimane.

Gli endpoint primario e secondario sono stati:

- il numero di pazienti che raggiungevano la dose target di 200 mg due volte al giorno alla settimana 10 (indipendentemente dalla precedente interruzione o riduzione della dose)

- il numero di pazienti che mantengono 100 mg o 200 mg per almeno due settimane dopo la randomizzazione.

Il protocollo dello studio ha tenuto conto delle esigenze della pratica clinica e ha consentito ai ricercatori di selezionare la dose iniziale appropriata e gli aggiustamenti necessari in base alle circostanze.

© ESC Congress 2018

A 10 settimane, oltre l'86% dei pazienti ha ricevuto la combinazione per 2 settimane o più senza interruzione e circa la metà dei pazienti nello studio ha raggiunto l'endpoint primario. Il numero di soggetti che hanno raggiunto l'endpoint primario e secondario era simile in entrambi i bracci di trattamento. Anche l'incidenza di eventi avversi e le interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi è stata simile sia nel contesto ospedaliero che in quello ambulatorio.

Le caratteristiche della combinazione

Questa combinazione, rimborsabile in Italia dal 2017 (https://www.pharmastar.it/news/italia/arriva-anche-in-italia-sacubitril-valsartan-nuovo-farmaco-per-la-terapia-dello-scompenso-cardiaco-23920), va somministrata due volte al giorno ed è risultata in grado di ridurre lo sforzo sul cuore scompensato. Lo fa migliorando i sistemi neuro-ormonali protettivi (sistema peptidico natriuretico) mentre simultaneamente inibisce gli effetti dannosi del sistema iperattivo renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).

Altri farmaci comuni per lo scompenso cardiaco, gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) e i bloccanti del recettore dell'angiotensina II (ARB), bloccano solo gli effetti dannosi del RAAS iperattivo. Questo farmaco è il primo di una nuova classe terapeutica, gli ARNI, e contiene sacubitril, inibitore della neprilisina e valsartan, bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB). In Europa, è indicato nei pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca cronica sintomatica con ridotta frazione di eiezione. Viene generalmente somministrato in combinazione con altre terapie per insufficienza cardiaca, al posto di un ACE-inibitore o di un altro bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB).

I numeri dello scompenso in Italia

Lo scompenso cardiaco cronico rappresenta una patologia ad elevata incidenza e prevalenza, con una significativa mortalità, morbilità e riduzione della qualità di vita. La prevalenza della patologia si attesta a 1-2%, con circa 80 000 nuovi casi incidenti per anno. I dati disponibili su pazienti del mondo reale evidenziano come l'età mediana dei soggetti ricoverati per scompenso sia di circa 80 anni e oltre la metà dei casi appartiene al genere femminile. L'età media al ricovero è di 81,5 (77,5-84,6) anni per le donne e 76,9 (73,1-79,0) per gli uomini e la degenza media, pari a 9.3 giornate è allineata con le principali evidenze internazionali, ma presenta una marcata variabilità fra le Regioni: da 13.1 a 7.4 giornate.

Paola Gregori

© ESC Congress 2018

Insufficienza cardiaca gestita a distanza con la telemedicina, meno giorni in ospedale e mortalità ridotta

Pazienti con insufficienza cardiaca cronica (HF) gestiti a distanza con sistemi di telemedicina hanno perso meno giorni a causa di ricoveri ospedalieri cardiovascolari imprevisti e hanno avuto una inferiore mortalità per tutte le cause rispetto a quanti hanno ricevuto solo le cure abituali. Sono i risultati di uno studio tedesco presentati al congresso della European Society of Cardiology (ESC) che si è tenuto a Monaco, e pubblicati simultaneamente sulla rivista The Lancet.

Questo studio mostra che «la gestione a distanza del paziente, quindi non solo un semplice monitoraggio, in futuro farà parte del lavoro dei medici, che presto cureranno pazienti ricoverati, pazienti ambulatoriali e pazienti da remoto», ha detto l'autore dello studio Friedrich Köhler, della Charité-Universitätsmedizin di Berlino, in Germania, che ha presentato la relazione.

Per sottolineare la semplicità di gestione del sistema da parte dei pazienti, ha fatto presente che anche il partecipante più anziano dello studio, all'età di 92 anni, ha scoperto che raccogliere e inviare dati giornalieri, comprese le letture dell'elettrocardiogramma, non era per niente difficile.

«Oltre a un'attenta selezione dei pazienti», ha precisato Köhler «un centro telematico ben strutturato e in grado di fornire un servizio 24 ore su 24 è un elemento chiave per poter gestire a distanza un paziente. Le infermiere e i medici del call center hanno lavorato a stretto contatto con i medici di famiglia dei pazienti e i cardiologi locali».

Gestione a distanza, non telemonitoraggio

La mancanza di monitoraggio della malattia può comportare un aumento della mortalità e una più frequente riammissione ospedaliera per HF scompensata, scrivono Köhler e colleghi.

Le recenti linee guida ESC sulla gestione dalla HF forniscono solo scarse raccomandazioni sul telemonitoraggio di questi pazienti, ma la gestione a distanza va oltre la sola diagnosi precoce del deterioramento clinico. Può aiutare a rilevare i primi segni di insufficienza cardiaca, e consentire così una pronta attivazione del trattamento più appropriati prima di un piena manifestazione dello scompenso, sottolineano gli autori.

Lo studio TIM-HF2

Lo studio prospettico Telemedical Interventional Management in Heart Failure II (TIM-HF2), randomizzato, controllato, a gruppi paralleli, ha arruolato tra il 2013 e il 2017 oltre 1500 pazienti da 16 centri in Germania, dei quali 796 hanno ricevuto la gestione remota del paziente e 775 solo le cure abituali.

L'outcome primario era la percentuale di giorni persi a causa di ospedalizzazioni cardiovascolari non pianificate o morte per tutte le cause, e i principali outcome secondari erano la mortalità cardiovascolare e per tutte le cause.

I pazienti dovevano essere stati ospedalizzati per insufficienza cardiaca negli ultimi 12 mesi, avere una HF di classe II o III della New York Heart Association (NYHA) e non soffrire di depressione maggiore (punteggio del Patient Health Questionnaire ←10).

Erano esclusi dal trial pazienti depressi. A una domanda sul motivo dell'esclusione dallo studio dei pazienti con un alto punteggio relativo alla depressione, Köhler ha risposto che «abbiamo bisogno di un paziente attivo in grado di effettuare misurazioni giornaliere e di comunicare con il centro di telemonitoraggio e gli assistenti locali, ma un paziente molto depresso potrebbe preferire restare a letto».

Il gruppo di gestione remota ha ricevuto dispositivi per misurare la pressione sanguigna, l'elettrocardiografia, il peso e la saturazione di ossigeno, un telefono cellulare per poter contattare il centro di telemonitoraggio in caso di emergenza, oltre a una formazione iniziale di mezz'ora da parte di un infermiere, seguita da telefonate mensili. Tutti i pazienti sono stati visitati dal cardiologo o dal medico di base al basale e a 3, 6 e 9 mesi.

Meno giorni persi e riduzione della mortalità per tutte le cause

Al termine del follow-up della durata di un anno, la percentuale di giorni persi a causa di ricoveri ospedalieri cardiovascolari imprevisti o mortalità per tutte le cause era inferiore nel gruppo con gestione a distanza, 4,88% vs 6,64% (HR 0,80, p=0,0460), pari a un numero medio di giorni persi di 17,8 rispetto a 24,2.

La mortalità è risultata di 7,9 per i pazienti con monitoraggio remoto rispetto a 11,3 per quelli con sola terapia abituale per 100 anni di follow-up (HR 0,70, p=0,028), mentre il dato di morte cardiovascolare non era significativo tra i gruppi (HR, 0,671, p=0,0560).

Davide Cavaleri

Bibliografia

Koehler F et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. The Lancet. Published:August 25, 2018

https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(18)31880-4/abstract

VARIE

Oncologia e TEV, una relazione pericolosa. Possibili nuove modalità per la prevenzione

Amiloidosi da transtiretina, tafamidis riduce mortalità cardiovascolare e ricoveri ospedalieri

L'antigottoso febuxostat riduce, con l'iperuricemia, gli eventi avversi cardio-cerebrovascolari. Studio FREED

Rigurgito mitralico funzionale, nessun beneficio da MitraClip. Ma è davvero così?

Studio ASCOT Legacy, benefici da coppia "farmaci antipertensivi-statine" su sopravvivenza nel lungo termine

Ancora troppo elevato il consumo di sale negli ipertesi

Profilassi estesa del tromboembolismo venoso, risultati contrastanti per l'anticoagulazione. Studio MARINER

Sindrome di Marfan, irbesartan rallenta la progressione della dilatazione aortica

Ipertensione polmonare, diagnosi differenziale e partire subito con due farmaci

La Rete GUCH: accompagnare il cardiopatico nelle fasi della vita

Oncologia e TEV, una relazione pericolosa. Possibili nuove modalità per la prevenzione

«Il primo a riconoscere l'associazione tra cancro e trombosi è stato Armand Trousseau già nel 1865». Così **Eleine Hylek**, professoressa di medicina all'Università di Boston, ha iniziato la sua relazione all'ESC di Monaco interamente incentrata sul rapporto tra cancro e tromboembolismo venoso (TEV).

Nella sua lettura Hylek ha sottolineato come, di tutti i casi di TEV, il 20% si manifesta in pazienti affetti da tumore. Si stima che il TEV colpisca tra il 4-20% di tutti i pazienti con tumore, una cifra che però sale al 50% se si considerano i casi esaminati post mortem.

Sappiamo che il TEV è la seconda causa di morte tra i malati di cancro. Sappiamo inoltre che l'attivazione della coagulazione è importante per la progressione del tumore e delle metastasi.

«I meccanismi principali che aumentano il rischio trombotico sono tre. Ha dichiarato ai microfoni di PharmaStar **Daniele Nassiacos**, Direttore SC di cardiologia, Ospedale di Saronno. «Il primo è la presenza di un tumore. Il cancro ha un'attività antinfiammatoria intrinseca e facilita l'innesco di meccanismo pro trombotici. Il secondo problema è legato all'utilizzo dei farmaci chemioterapici e di farmaci anti angiogenici che vengono utilizzati per questi tumori. Anche l'intervento chirurgico per rimuovere il tumore potrebbe favorire gli eventi trombotici».

Come ha sottolineato Hylek, l'insorgenza di questa complicanza ha una patogenesi complessa. Nella condizione pretrombotica, c'è l'espressione o il rilascio una sostanza procoagulante

Dott. Daniele Nassiacos

Come ridurre gli eventi trombotici nei pazienti oncologici? Le novità dal congresso europeo ESC

GUARDA IL VIDEO

da parte delle cellule tumorali (microparticelle tumorali, TF, fattori proangiogenici: VEGF). Questo a sua volta stimola l'attività procoagulante da parte delle cellule dell'ospite, in risposta al tumore, con citochine, attivazione piastrinica, leucociti, TNF. Quest'ultimo a sua volte attiva le piastrine, neutrofili, che portano la formazione a delle maglie che sono l'aspetto chiave di queste trombosi e che richiama ancor più tissue factor (TF).

L'altro aspetto da considerare è poi la stasi, la componente umida portata dalla compressione del tumore, o dall'immobilizzazione dell'ospite dovuto alla chemioterapia o alla fatica, e la successiva infiltrazione del tumore nei vasi sanguini e il danno endoteliale che incrementa l'attività della TF, che è quella di fermare il sanguinamento, e di formare un trombo.

Il lavoro di Khorana et al descrive i fattori clinici associati al rischio di TEV associato a tumore. Dobbiamo ricordare che non tutti i tumori presentano le stesse caratteristiche. Generalmente il rischio è più elevato nel caso di un tumore primario, principalmente pancreatico, cerebrale, renale, gastrico, del polmone, linfoma, ossia nelle condizioni che favoriscono l'instaurarsi di un ambiente ipercoagulante.

Altri fattori di rischio per il TEV sono l'età avanzata, sesso femminile, infezione, obesità, la presenza di metastasi, trombofilia ereditaria, e l'aver avuto un pregresso TEV.

L'altro aspetto da considerare è quello dei fattori correlati alla terapia: i fattori di rischio sono interventi chirurgici, ospedalizzazione, terapia ormonale, trasfusioni, installazione di catetere venoso. Gli agenti chemioterapici correlati a maggior rischio trombotico sono le terapie a base di platino, agenti angiogenici (bevacizumab, thalidoide, lenalidomide), tamoxifene e inibitori dell'aromatasi in associazione a chemioterapia e alcune dei fattori eritropoietina-stimolanti.

L'ESC ha pubblicato un position paper sulle terapie oncologiche e il rischio di tossicità cardiovascolare; un documento che contribuisce non tanto nel riconoscere il rischio trombotico quanto piuttosto evidenziare il ruolo deli trattamenti stessi verso la tossicità cardiovascolare.

Il Dott. Nassiacos ha spiegato che quello di cui va tenuto conto nella valutazione del paziente è il rischio intrinseco e il rischio indotto dal trattamento chirurgico e chemioterapico del paziente. Il rischio trombotico in questi pazienti non è facile da trattare. È stato dimostrato tempo fa che la classica terapia con warfarin è meno efficace rispetto alle eparine a basso peso molecolare, e questo è legato alle specificità del tipo di condizione trombotica.

Le caratteristiche del paziente oncologico con patologia oncologica attiva sono generalmente diverse da quelle del paziente generale. Questo vuol dire che bisogna stare molto più attenti in questi soggetti. Ci sono fattori di rischio emorragico quali la presenza del tumore, la chirurgia e a volte anche la terapia che vanno tenuti in considerazione.

© ESC Congress 2018

Quindi noi abbiamo due livelli: un aumentato rischio trombotico e un intrinseco aumento del rischio emorragico. Questo richiede un'attenzione particolare nel monitoraggio del paziente anche a lungo termine, perché non parliamo solo del trattamento nella fase attiva del tumore ma si parla di un trattamento di profilassi a lunga distanza, per almeno un paio di anni, dal riscontro della problematica.

Per ridurre il rischio trombotico inizialmente sono stati utilizzati gli anticoagulanti orali, ma è stata poi dimostrata la maggior efficacia delle eparine a basso peso molecolare risultavano, a fronte di un rischio di sanguinamento sovrapponibile. Teniamo presente, inoltre, che nel paziente oncologico è molto più difficile tenere il warfarin nel range terapeutico. La terapia antitrombotica con eparina a basso peso molecolare comporta però un disagio evidente per il paziente che deve sottoporsi a una o due somministrazioni giornaliere sottocutanee con problematiche non indifferenti di aderenza alla terapia.

«Sette mesi fa ci sono state novità importanti spiega Nassiacos. «Sul NEJM è stato pubblicato lo studio Hokusai-VTE Cancer condotto in pazienti con patologia oncologica in fase attiva, che ha monitorato i pazienti per un lungo periodo e che ha messo a confronto l'eparina a basso peso molecolare con un nuovo anticoagulante orale, edoxaban, utilizzato a dosaggi appropriati in funzione del tipo di chemioterapico che assumeva il paziente. Edoxaban ha dimostrato una non inferiorità, statisticamente significativa, rispetto all'eparina nell'end point primario composito rappresentato da recidive di TEV o sanguinamenti maggiori, con una migliore aderenza. Questo è un dato importante che può cambiare il percorso di trattamento dei pazienti migliorando l'aderenza e la compliance.»

Per quanto concerne i nuovi anticoagulanti orali, oltre allo studio Hokusai-VTE Cancer sono disponibili anche i dati del trial **Select-d** condotto con **rivaroxaban**. Nello studio, presentato lo scorso anno al congresso dell'ASH, i pazienti trattati con rivaroxaban hanno mostrato un'incidenza di TEV a 6 mesi più bassa rispetto a quelli trattati con l'eparina a basso peso molecolare con un aumento dei sanguinamenti non maggiori clinicamente rilevanti.

Per quanto concerne apixaban, nel 2019 si attendono i risultati dello studio CARAVAGGIO (NCT03045406) condotto per la prevenzione del TEV nei tumori solidi. Insomma, una nuova strada sembra tracciata per cercare di affrontare e minimizzare il rischio di questa temibile evenienza.

Proprio per affrontare questo ed altri problemi cardiovascolari legati al cancro, da alcuni anni Nassiacos ha avviato a Saronno un ambulatorio dedicato alla cardio oncologia. «Esistono molti centri che si occupano di cardio-oncologia. Ho iniziato ad occuparmene avendo dovuto gestire pazienti con problematiche conseguenti alla chemioterapia con sviluppo di insufficienza cardiaca molto difficile da trattare. Ho cominciato ad accorgermi che il problema era veramente importante e molto diffuso e quindi quello che consiglio è di guardarsi bene intorno, guardare bene i pazienti perché molti di questi richiedono un percorso dedicato. Sviluppare un ambulatorio di cardio-oncologia sarà per noi cardiologi un punto di qualità importante per le nostre unità operative.»

Bibliografia

G.E. Raskob, et al. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. N Engl J Med. 2017; doi: 10.1056/NEJMoa1711948

Young A, et al. Abstract 625. Presented at: ASH Annual Meeting and Exposition; Dec. 9-12, 2017; Atlanta.

Lo studio Hokusai-VTE CANCER

Hokusai-VTE CANCER è uno studio internazionale di fase 3b, prospettico, randomizzato in aperto con endpoint cieco (PROBE), che valuta l'efficacia e la sicurezza di edoxaban rispetto alla dalteparina, per il trattamento della TEV nei pazienti oncologici. Lo studio è stato pubblicato sul New England Journal of Medicine (NEJM).

L'obiettivo principale dello studio era quello di valutare edoxaban rispetto allo standard di cura a base di eparina a basso peso molecolare, per la prevenzione dell'esito combinato di recidive di TEV o sanguinamenti maggiori così come definiti dalla Società Internazionale di Trombosi ed Emostasi (ISTH), in pazienti con TEV associata a cancro.

Nei pazienti con cancro e tromboembolia venosa (TEV), la terapia con anticoagulante orale edoxaban, risulta non inferiore allo standard di cura a base di dalteparina iniettabile per via sottocutanea, nella prevenzione delle recidive di TEV o dei sanguinamenti maggiori. A dimostrarlo sono i risultati del trial Hokusai- VTE Cancer

Hokusai-VTE CANCER è il primo trial clinico controllato randomizzato ad aver studiato il rapporto rischio-beneficio di un anticoagulante (DOAC) rispetto allo standard di cura attuale delle iniezioni a base di dalteparina (eparina a basso peso molecolare) nei pazienti affetti da cancro, e i primi risultati dimostrano che edoxaban soddisfa i criteri pre-specificati di non inferiorità.

Lo studio ha arruolato 1.050 pazienti con cancro attivo, il 53% di essi presentava cancro metastatico e il 72% era sottoposto a chemioterapia al momento della randomizzazione.

Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario di non inferiorità di edoxaban per l'outcome composito della prima recidiva di TEV o sanguinamento maggiore, in un periodo di 12 mesi. Nell'anno in esame, questi eventi hanno colpito 67 dei 522 pazienti (12,8%) nel gruppo edoxaban rispetto ai 71 dei 524 pazienti (13,5%) del gruppo dalteparina (hazard ratio con edoxaban, 0,97; 95% CI, 0,70 a 1,36; P = 0,0056 per non inferiorità).

La differenza del rischio di recidiva di TEV è stata di -3,4% (95% CI, -7,0 a 0,2), mentre la corrispondente differenza di rischio per i sanguinamenti maggiori è stata del 2,9% (95% CI, 0,1 a 5,6). Nel braccio edoxaban, inoltre, non si sono registrati sanguinamenti fatali, mentre nel braccio dalteparina se ne sono registrati due.

Lo studio ha anche soddisfatto l'outcome secondario di sopravvivenza libera da eventi (la proporzione di soggetti che nel tempo non presentano recidive di TEV, sanguinamenti maggiori e morte) a 12 mesi, e le frequenze sono risultate simili tra edoxaban e dalteparina (55% e 56,5% rispettivamente).

Inoltre, non sono stati osservati sanguinamenti fatali e la gravità clinica dei sanguinamenti maggiori era simile a quanto osservato con la dalteparina. Inoltre, per i pazienti con cancro il rischio di TEV persiste oltre i sei mesi, ma la durata di 12 mesi di questo studio, consente la valutazione di edoxaban per un periodo più lungo.

L'impatto della Tromboembolia Venosa (TEV) nel Cancro

Con il termine Tromboembolia Venosa (TEV) si indicano due patologie correlate:[1]

- **La Trombosi venosa profonda (TVP)** – La formazione di un coagulo all'interno di una vena profonda, di solito negli arti inferiori, nelle pelvi o nelle cosce[2]
- L' **Embolia polmonare (EP)** - una parte di coagulo si distacca dall'interno di una vena profonda e viaggia fino ai polmoni, dove ostruisce le arterie polmonari, determinando una condizione potenzialmente fatale. [1,3]

Circa il **20%** di tutti gli eventi di TEV si riscontra nei pazienti oncologici[4]

Il rischio di TEV è maggiore nel **primo anno successivo alla** diagnosi di cancro[5]

La TEV nei pazienti con cancro aumenta da **2 a 6 volte** il rischio di morte.[6]

La prevalenza di TEV nei pazienti oncologici ospedalizzati sta aumentando [7]

I pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia corrono un rischio di essere colpiti da TEV di **4-7 volte** più alto rispetto alla popolazione generale.[8]

La TEV è la **seconda maggiore causa di morte** nei pazienti con cancro sottoposti a chemioterapia[6]

Cancro al cervello e cancro al pancreas sono associati ad un rischio più alto di TEV[8]

Gli interventi nei pazienti affetti da cancro comportano un **rischio doppio di TEV** rispetto ai pazienti non oncologici[9]

La TEV può **interrompere** i trattamenti per il cancro[6]

1. NHS Choices (2014) Deep vein thrombosis. Available at: http://www.nhs.uk/conditions/Deep-vein-thrombosis/Pages/Introduction.aspx. Last accessed October 2017.
2. Cleveland Clinic (2016) Deep Vein Thrombosis (DVT). Available at: http://my.clevelandclinic.org/services/heart/disorders/blood-clotting/deep-vein-thrombosis-dvt. Last accessed October 2017.
3. Ozaki, A. Cleveland Clinic (2014). Venous thromboembolism. Available at: http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/cardiology/venous-thromboembolism/. Last accessed October 2017.
4. Lyman GH. Venous Thromboembolism in the Patient with Cancer: Focus on Burden of Disease and Benefits of Thromboprophylaxis. *Cancer*. 2011;117(7):1334-1349.
5. Chew HK, et al. Incidence of Venous Thromboembolism and Its Effect on Survival Among Patients With Common Cancers. *JAMA Internal Medicine*. 2006;166(4):458-464.
6. Khalil J, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: an underestimated major health problem. *World Journal of Surgical Oncology*. 2015;13:204.
7. Khorana AA, et al. Frequency, risk factors, and trends for venous thromboembolism among hospitalized cancer patients. *Cancer*. 2007;110(10):2339-2346.
8. Hisada Y, et al. Venous Thrombosis and Cancer: from Mouse Models to Clinical Trials. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015;13(8):1372-1382.
9. Rao BB, et al. Venous Thromboembolism in Cancer Patients Undergoing Major Abdominal Surgery: Prevention and Management. *ISRN Vascular Medicine*. *2012* (2012).

Amiloidosi da transtiretina, tafamidis riduce mortalità cardiovascolare e ricoveri ospedalieri

Tafamidis è il primo trattamento che migliora la sopravvivenza e riduce le degenze ospedaliere dei pazienti affetti da una condizione cardiaca molto grave chiamata cardiomiopatia amiloide da transtiretina.

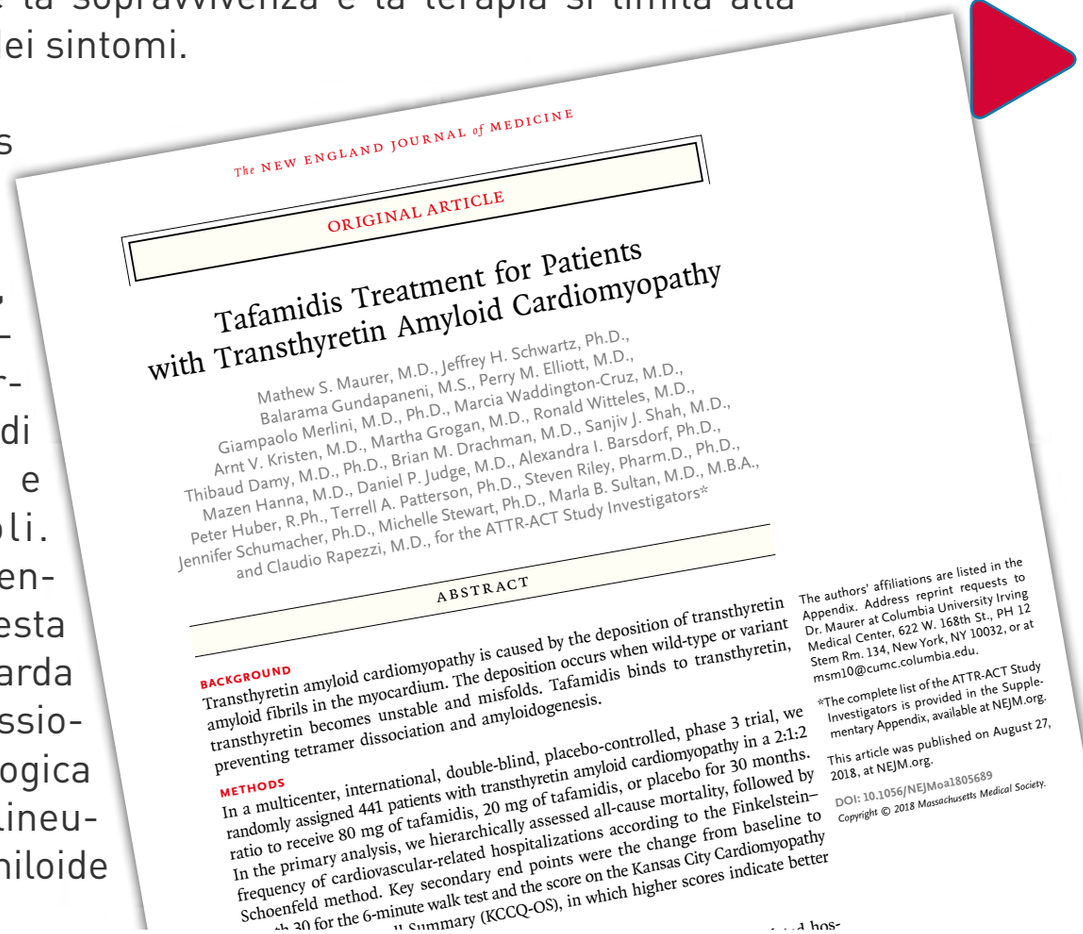
È quanto emerge dallo studio **ATTR-ACT** presentato oggi a Monaco di Baviera in occasione del congresso **ESC 2018**. Lo studio è stato pubblicato in contemporanea sul **New England Journal of Medicine**.

Il professor **Claudio Rapezzi**, ricercatore principale del trial, Università di Bologna, Italia, ha dichiarato: "È il primo studio di fase III che offre una chance ai pazienti affetti da una terribile malattia. Il econdo punto è che nella realizzazione dello studio ci siamo resi conto che la malattia sia ampiamente sottodiagnosticata e quibdi non così rara come si pensava. Non ci sono farmaci specificamente approvati per il trattamento della cardiomiopatia amiloide transtiretinica. Tafamidis ha migliorato la sopravvivenza e la qualità della vita, e ha ridotto i ricoveri ospedalieri, indicando che potrebbe essere una terapia efficace per questi pazienti. A seguito di questo studio è in corso una presentazione alle autorità di regolamentazione per l'approvazione della commercializzazione".

La **cardiomiopatia amiloide transtiretinica** è una malattia rara, progressiva e mortale. La forma ereditaria è causata da mutazioni nel gene TTR e si presenta tipicamente nella fascia di età 50-70 anni, mentre la forma acquisita (wild-type) si presenta nella fascia di età 60-80 anni. La malattia è causata quando la proteina di trasporto, transthyretin, diventa instabile e mal si adatta, portando alla formazione di amiloide, che si deposita nel cuore. Questo fa sì che il muscolo cardiaco diventi rigido e ciò in ultima analisi si traduce in insufficienza cardiaca.

I pazienti hanno sintomi debilitanti comuni allo scompenso cardiaco, come mancanza di respiro, astenia, ipotensione ortostatica e sincope, che portano a fragilità e peggioramento della qualità della vita. I pazienti sopravvivono in media da tre a cinque anni dopo la diagnosi. Non esistono farmaci approvati per migliorare la sopravvivenza e la terapia si limita alla gestione dei sintomi.

Tafamidis stabilizza la transtiretina, prevenendo la formazione di amiloidi e pieghevoli. Il trattamento con questa terapia ritarda la progressione neurologica nella polineuropatia amiloide



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy

Mathew S. Maurer, M.D., Jeffrey H. Schwartz, Ph.D., Balarama Gundapaneni, M.S., Perry M. Elliott, M.D., Giampaolo Merlini, M.D., Ph.D., Marcia Waddington-Cruz, M.D., Arnt V. Kristen, M.D., Martha Grogan, M.D., Ronald Witteles, M.D., Thibaud Damy, M.D., Ph.D., Brian M. Drachman, M.D., Sanjiv J. Shah, M.D., Mazen Hanna, M.D., Daniel P. Judge, M.D., Alexandra I. Barsdorf, Ph.D., Peter Huber, R.Ph., Terrell A. Patterson, Ph.D., Steven Riley, Pharm.D., Ph.D., Jennifer Schumacher, Ph.D., Michelle Stewart, Ph.D., Marla B. Sultan, M.D., M.B.A., and Claudio Rapezzi, M.D., for the ATTR-ACT Study Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND
Transthyretin amyloid cardiomyopathy is caused by the deposition of transthyretin amyloid fibrils in the myocardium. The deposition occurs when wild-type or variant transthyretin becomes unstable and misfolds. Tafamidis binds to transthyretin, preventing tetramer dissociation and amyloidogenesis.

METHODS
In a multicenter, international, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, we randomly assigned 441 patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy in a 2:1:2 ratio to receive 80 mg of tafamidis, 20 mg of tafamidis, or placebo for 30 months. In the primary analysis, we hierarchically assessed all-cause mortality, followed by frequency of cardiovascular-related hospitalizations according to the Finkelstein–Schoenfeld method. Key secondary end points were the change from baseline to th 30 for the 6-minute walk test and the score on the Kansas City Cardiomyopathy ll Summary (KCCQ-OS), in which higher scores indicate better

The authors' affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Maurer at Columbia University Irving Medical Center, 622 W. 168th St., PH 12 Stem Rm. 134, New York, NY 10032, or at msm10@cumc.columbia.edu.

*The complete list of the ATTR-ACT Study Investigators is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on August 27, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1805689

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

© ESC Congress 2018

Prof. Claudio Rapezzi

Amiloidosi da transtiretina, tafamidis riduce mortalità cardiovascolare e ospedalizzazioni

GUARDA IL VIDEO

familiare della tratiretina, una condizione simile in cui l'amiloide si deposita nei nervi dopo l'errato riempimento della tratiretina. Il farmaco è approvato per questa condizione nell'UE.

Il farmaco non è approvato per il trattamento della cardiomiopatia amiloide transtiretinica, ma ha la designazione di farmaco orfano da parte dell'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e la designazione Fast Track dalla Food and Drug Administration degli Stati Uniti (FDA). È però già approvato in Europa per il trattamento delle complicanze neurologiche della malattia.

Lo studio ATTR-ACT ha valutato l'efficacia e la sicurezza del tafamidis in pazienti con cardiomiopatia amiloide transtiretinica ereditaria (un terzo dei pazienti) e acquisita o forma wild type (due terzi dei pazienti).

Lo studio ha arruolato 441 pazienti di età compresa tra i 18 e i 90 anni provenienti da 48 centri in 13 paesi. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto di 2:1:2 per tafamidis 80 mg, tafamidis 20 mg, o placebo - tutti presi per via orale, una volta al giorno, per 30 mesi.

L'endpoint primario è stato la combinazione gerarchica di decessi per tutte le cause e ricoveri cardiovascolari, dal basale a 30 mesi. I due gruppi tafamidis sono stati combinati e confrontati con il gruppo placebo. I risultati secondari hanno incluso il passaggio dal basale a 30 mesi di capacità di esercizio fisico (valutata con il test a piedi di sei minuti) e di qualità della vita correlata alla salute (valutata utilizzando il questionario sulla cardiomiopatia di Kansas City).

Un totale di 264 pazienti ha ricevuto il farmaco e 177 hanno ricevuto placebo. Tafamidis ha ridotto del 30% la mortalità e il ricovero cardiovascolare rispetto al placebo (p=0.0006). Durante i 30 mesi di follow-up, 78 (29,5%) pazienti che hanno ricevuto il farmaco sono morti rispetto ai 76 (42,9%) che hanno ricevuto il placebo - questo includeva pazienti che sono stati sottoposti a trapianto di cuore o hanno ricevuto un dispositivo di assistenza cardiaca mec-

canica in quanto questi sono stati classificati come morte nell'analisi. I tassi di ospedalizzazione cardiovascolare sono stati 52,3% e 60,5% nei gruppi tafamidis e placebo, rispettivamente.

La terapia ha anche ridotto il declino della distanza percorsa a piedi nel test del cammino di 6 minuti distanza e la qualità della vita rispetto al placebo. L'incidenza degli eventi avversi individuali è stata simile o inferiore con il trattamento farmacologico. Le interruzioni dello studio farmacologico a causa di eventi avversi correlati al trattamento erano meno comuni con il tafamidis rispetto al placebo.

© ESC Congress 2018

Il professor Rapezzi ha dichiarato: "ATTR-ACT è il più grande studio clinico randomizzato condotto in pazienti con cardiomiopatia amiloide transtiretinica finora condotto. Lo studio ha dimostrato che il tafamidis è superiore al placebo nel ridurre il rischio di morte e di ospedalizzazioni cardiovascolari. Tafamidis ha anche ridotto il declino della capacità funzionale e della qualità della vita e ha avuto un profilo di sicurezza favorevole in questi pazienti".

Ha concluso: "Questi risultati forniscono una forte evidenza che il tafamidis è una terapia efficace per i pazienti con cardiomiopatia amiloide transtiretinica e può modificare la storia naturale di questa malattia".

In conferenza stapa il professore ha sottolineato come la malattia più che rara sia sottodiagnosticata e che quindi va ricercata attivamente dal medico. I sintomi che la devono far sospettare sono le manifestazioni extracardiache secondarie, come ad esempio la sindrome carpale, in questi casi spesso bilaterale. Un successivo ecocardiogramma potrà indirizzare la diagnosi che dovrà poi essere confermata dalla scintigrafia. Il punto importante è che la malattia sia sospettata.

Il farmaco è risultato efficace e sicuto. Una diagnosi precoce e una terapia precoze sono la migliore opzione per questi pazienti. In questa patologia **"the earlier the better"** ha sottolineato Rapezzi. I milgliori risutati con il farmaco si sono ottenuti all'inizio della storia naturale della malattia.

Bibliografia

Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med 2018

L'antigottoso febuxostat riduce, con l'iperuricemia, gli eventi avversi cardio-cerebrovascolari. Studio FREED

La riduzione dell'acido urico nel sangue con febuxostat, farmaco per il trattamento della gotta, riduce gli eventi avversi cerebrali, cardiovascolari e renali nei pazienti anziani con iperuricemia, secondo una ricerca presentata al Congresso ESC 2018, a Monaco di Baviera.

Come è noto, l'iperuricemia - definita come livello sierico di acido urico anormalmente alto - determina lo sviluppo di gotta ed è associata a malattia coronarica, ipertensione, ictus, insufficienza renale e morte. Di qui il razionale della ricerca esposta nella capitale della Baviera.

Prof. Claudio Borghi

Acido urico elevato aumenta il rischio cardiovascolare. Le nuove armi terapeutiche per ridurlo

GUARDA IL VIDEO

Il disegno dello studio FREED

- **Scopo.** Con lo studio FREED (Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy) si è inteso esaminare se l'abbassamento dell'acido urico con febuxostat fosse in grado di prevenire eventi cerebrali, cardiovascolari e renali e la morte nei pazienti anziani con questa condizione.

- **Popolazione esaminata.** Nello studio sono stati arruolati 1.070 pazienti di età pari o superiore a 65 anni con iperuricemia (acido urico sierico: 7-9 mg/dL) e a rischio di eventi cerebrali, cardiovascolari o renali, definito dalla presenza di ipertensione, diabete di tipo 2, disturbo renale o storia di malattia cerebrale o cardiovascolare.

- **Intervento.** I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato in rapporto 1:1 al trattamento con febuxostat orale per 36 mesi o all'assenza di tale trattamento.

- **Dosaggi.** Nel gruppo febuxostat la dose è stata aumentata gradualmente da 10 a 40 mg al giorno se tollerata. Nel gruppo non-febuxostat, se l'acido urico sierico era elevato, è stato considerato l'impiego di allopurinolo alla dose di 100 mg. In entrambi i gruppi, la dose di febuxostat o allopurinolo è stata aggiustata per evitare un livello di acido urico sierico inferiore a 2 mg/dL. Tutti i pazienti sono stati invitati a consumare una

© ESC Congress 2018

dieta sana, a smettere di fumare e a fare esercizio fisico per aiutare a gestire la loro iperuricemia.

- **Follow-up.** I pazienti sono stati seguiti per 36 mesi per l'endpoint primario che era un composito di eventi cerebrali, cardiovascolari e renali e morte per qualsiasi causa.

Gli elementi dell'endpoint primario composito

- malattia vascolare cerebrale o cardiorenale;
- malattia cerebrovascolare nuova o ricorrente compreso qualsiasi ictus ischemico o emorragico o attacco ischemico transitorio;
- infarto miocardico non fatale nuovo o ricorrente o angina instabile;
- ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca;
- ricovero per malattia arteriosclerotica, inclusi aneurisma o dissezione aortica o arteriosclerosi obliterante;
- insufficienza renale, definita come: **1)** microalbuminuria incidente o lieve proteinuria; **2)** progressione verso albuminuria conclamata o peggioramento di proteinuria conclamata =/> 300 mg/g di albumina/creatinina; **3)** raddoppio dei livelli sierici di creatinina o progressione verso la malattia renale allo stadio terminale, definita come velocità di filtrazione glomerulare stimata
- fibrillazione atriale di nuova insorgenza;
- morte per qualsiasi altra causa.

I risultati

1) Le variazioni sieriche di acido urico nel corso e al termine della ricerca

Un totale di 537 pazienti ha ricevuto febuxostat e la dose media alla fine dello studio è stata di 29 mg. Dei 533 pazienti nel gruppo non-febuxostat, il 27% ha ricevuto 100 mg di allopurinolo. I livelli medi di acido urico sierico hanno raggiunto 4,4 mg/dL nel gruppo febuxostat e 6,7 mg/dL nel gruppo non trattato con febuxostat.

Il livello medio di acido urico sierico all'ingresso era 7,54 mg/dL nel gruppo febuxostat e 7,50 mg/dL tra i controlli. I livelli sono calati nel gruppo febuxostat rispetto ai controlli entro le prime 12 settimane dello studio e la separazione è rimasta costante per tutti i 36 mesi dello studio, con livelli medi finali – rispettivamente - di 4,50 mg/dL e 6,76 mg/dL, rispettivamente (P <0,001).

2) L'analisi degli esiti clinici

L'endpoint primario si è verificato in 125 (23%) pazienti nel gruppo febuxostat e in 153 (29%) pazienti nel gruppo non-febuxostat. Febuxostat ha quindi ridotto significativamente la frequenza dell'endpoint primario, con un hazard ratio di 0,75 (intervallo di confidenza al 95%: 0,59-0,95, p = 0,017).

Quando i singoli componenti dell'endpoint primario sono stati analizzati separatamente, l'evento più frequente è stato l'insufficienza renale, che è occorsa nel 16,2% del gruppo febuxostat e nel 20,5% del gruppo non-febuxostat. Tra quelli con compromissione renale, lo sviluppo di microalbuminuria o lieve proteinuria era comune in entrambi i gruppi di trattamento.

Eventi avversi sono stati osservati in 132 (24,6%) pazienti nel gruppo febuxostat e in 135 (25,3%) pazienti nel gruppo non-febuxostat, senza differenze significative tra i due gruppi (p = 0,83). Due pazienti nel gruppo febuxostat sono deceduti. Nel gruppo febuxostat, in due pazienti si sono verificati anche disturbi mentali, cefalea, ipertensione, dolore addominale, diarrea, rash maculopapulare, danno renale acuto ed edema alle estremità.

3) Il commento dell'autore principale della sperimentazione

«Abbiamo scoperto che i pazienti trattati con febuxostat avevano il 25% di probabilità in meno di morire o di incorrere in ictus, malattie cardiache o renali per tre anni rispetto ai pazienti che non hanno ricevuto febuxostat. Questi risultati suggeriscono che la riduzione dei livelli sierici dell'acido urico con febuxostat fornisce benefici clinici» ha dichiarato il ricercatore principale dello studio, **Sunao Kojima**, della Kawasaki Medical School di Okayama (Giappone).

Si sono rilevati segni di una cosiddetta curva a J per il rischio di eventi clinici dal raggiungimento del livello di acido urico sierico. Il rischio più basso è stato osservato a concentrazioni intermedie rispetto ai livelli più bassi e più alti raggiunti, ha aggiunto Kojima.

Febuxostat «potrebbe prevenire lo sviluppo e la progressione della malattia renale cronica» ha infine sottolineato Kojima, precisando che le riduzioni 'eccessive' dei livelli sierici di acido urico quando si utilizza il farmaco in questa popolazione di pazienti con fattori di rischio cardiovascolare dovrebbero essere evitate.

Giorgio Ottone

Bibliografia

Kojima S. FREED - Febuxostat for Cerebral and CaRdiorenovascular Events PrEvEntion StuDy. European Society of Cardiology (ESC) Congress 2018. Hot Line Session 4. August 28, 2018. München (Germany).

© ESC Congress 2018

Rigurgito mitralico funzionale, nessun beneficio da MitraClip. Ma è davvero così?

Nel corso dei lavori dell'ESC 2018 a Monaco di Baviera si è registrata una battuta d'arresto nel campo degli interventi transcatetere per la malattia della valvola mitralica (MV). Infatti, in uno degli studi più attesi, **MITRA-FR**, non si è riuscito a trovare un beneficio dall'uso della MitraClip, considerato tra i migliori approcci al rigurgito mitralico (MR) funzionale. Ma gli autori e molti esperti ritengono i risultati non conclusivi.

«Nonostante la sua apparente sicurezza ed efficacia, la MitraClip non porta alcun beneficio in termini di esito clinico, morte o riospedalizzazione» ha detto **Jean-François Obadia**, dell'Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel di Bron (Francia) durante la sua presentazione. «Sono necessari ulteriori studi randomizzati per definire un possibile sottogruppo di pazienti che potrebbero beneficiare della riparazione MV».

Se questi risultati sono apparsi "deludenti", si è sottolineato il fatto che altri due trial sono ancora in corso: COAPT, che sarà presentato alla riunione TCT il prossimo mese, e RESHAPE-HF, un altro studio europeo che si dice essere in via di completamento.

La MitraClip è approvata per il trattamento del rigurgito mitralico primario in Europa e Nord America sulla base principalmente di studi focalizzati su pazienti con MR degenerativa. Linee guida europee offrono una raccomandazione di classe IIb, livello di evidenza C, per pazienti MR secondari che rimangono sintomatici nonostante una gestione medica ottimale.

© ESC Congress 2018

Nuovi dati di prova sono stati attesi con impazienza nella speranza di informare le decisioni di trattamento nei pazienti con MR funzionale, che già costituisce una parte considerevole dell'uso di MitraClip nei paesi in cui il dispositivo è rimborsato.

I risultati-chiave dello studio MITRA-FR

Più di 450 pazienti sono stati sottoposti a screening per MITRA-FR, ma 304 alla fine sono stati accettati e randomizzati: 152 alla MitraClip e 152 alla migliore assistenza medica. Dopo esclusioni in entrambi i bracci, 109 pazienti sono infine stati trattati con la clip e 137 con terapia medica.

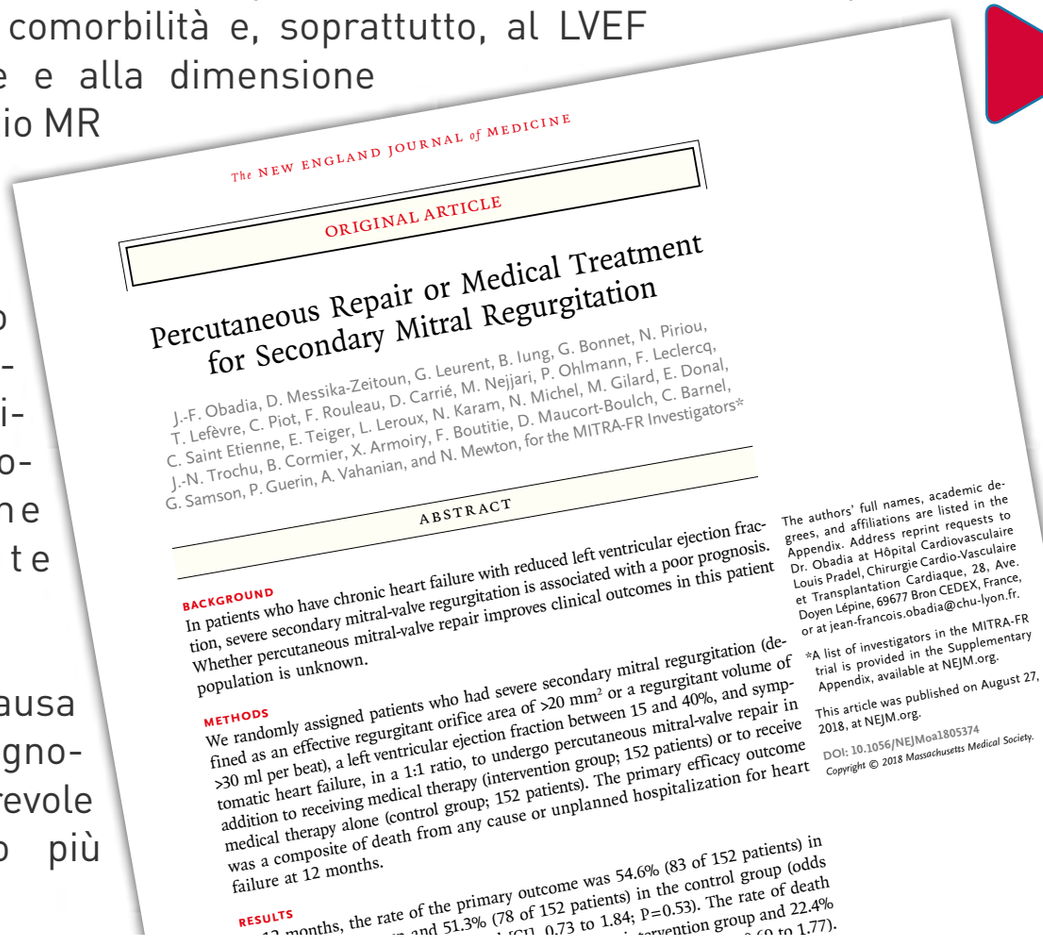
Durante la procedura, cinque pazienti hanno avuto complicazioni vascolari che hanno richiesto interventi chirurgici o trasfusioni di sangue, due pazienti hanno sviluppato emboli cardiaci e due hanno avuto un tamponamento cardiaco. Nessun paziente è morto e nessun paziente ha richiesto una conversione urgente all'intervento.

Poco meno della metà dei pazienti è stata trattata con una clip, il 45% dei pazienti ha ricevuto due clip e il 9% dei pazienti ha richiesto tre o più clip. A 12 mesi, non vi era alcuna differenza nell'endpoint primario composito di morte per tutte le cause e riospedalizzazione non programmata per insufficienza cardiaca: 54,6% nel gruppo intervento e 51,3% nel gruppo controllo (OR 1,16; 95% 0,73-1,84).

Trentasette pazienti (24,3%) nel gruppo MitraClip e 34 (22,4%) nel gruppo terapia medica sono morti nel follow-up (OR 1,11, IC 95%: 0,69-1,77). Allo stesso modo, il 48,7% e il 47,4% dei pazienti nel gruppo MitraClip e nel gruppo terapia medica, rispettivamente, hanno avuto un ricovero non programmato (OR 1,13, IC 95% 0,81-1,56).

Una serie di analisi prespecificate che hanno esaminato i risultati in base all'età del paziente, alla classe NYHA, alla presenza di comorbilità e, soprattutto, al LVEF al basale e alla dimensione dell'orifizio MR al basale non hanno riscontrato significativi benefici dalla coaptazione mediante clip.

«La causa della prognosi sfavorevole è dovuto più


The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation

J.-F. Obadia, D. Messika-Zeitoun, G. Leurent, B. Iung, G. Bonnet, N. Piriou, T. Lefèvre, C. Piot, F. Rouleau, D. Carrié, M. Nejjari, P. Ohlmann, F. Leclercq, C. Saint Etienne, E. Teiger, L. Leroux, N. Karam, N. Michel, M. Gilard, E. Donal, J.-N. Trochu, B. Cormier, X. Armoiry, F. Boutitie, D. Maucort-Boulch, C. Barnel, G. Samson, P. Guerin, A. Vahanian, and N. Mewton, for the MITRA-FR Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

In patients who have chronic heart failure with reduced left ventricular ejection fraction, severe secondary mitral-valve regurgitation is associated with a poor prognosis. Whether percutaneous mitral-valve repair improves clinical outcomes in this patient population is unknown.

METHODS

We randomly assigned patients who had severe secondary mitral regurgitation (defined as an effective regurgitant orifice area of >20 mm² or a regurgitant volume of >30 ml per beat), a left ventricular ejection fraction between 15 and 40%, and symptomatic heart failure, in a 1:1 ratio, to undergo percutaneous mitral-valve repair in addition to receiving medical therapy (intervention group; 152 patients) or to receive medical therapy alone (control group; 152 patients). The primary efficacy outcome was a composite of death from any cause or unplanned hospitalization for heart failure at 12 months.

RESULTS

At 12 months, the rate of the primary outcome was 54.6% (83 of 152 patients) in the intervention group and 51.3% (78 of 152 patients) in the control group (odds [CI], 0.73 to 1.84; P=0.53). The rate of death [illegible] intervention group and 22.4% [illegible] to 1.77).

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Address reprint requests to Dr. Obadia at Hôpital Cardiovasculaire Louis Pradel, Chirurgie Cardio-Vasculaire et Transplantation Cardiaque, 28, Ave. Doyen Lépine, 69677 Bron CEDEX, France, or at jean-francois.obadia@chu-lyon.fr.

*A list of investigators in the MITRA-FR trial is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

This article was published on August 27, 2018, at NEJM.org.

DOI: 10.1056/NEJMoa1805374

Copyright © 2018 Massachusetts Medical Society.

alla cardiomiopatia sottostante alla MR, che è principalmente un indicatore di gravità dei nostri pazienti con insufficienza cardiaca» ha concluso Obadia. «Nonostante il fatto che siamo stati efficaci nel ridurre il rigurgito, questo non ha avuto assolutamente alcuna conseguenza nel ridurre l'endpoint composito primario».

«La tecnica è sicura, riduciamo il rigurgito e miglioriamo i sintomi del paziente dopo 1 anno» ha aggiunto. «Esattamente la stessa cosa che si riscontra nei registri. Il problema nei registri è che non hanno alcun gruppo di controllo».

«E se si guarda al gruppo di controllo nello studio MITRA-FR, a causa dell'alta qualità del trattamento medico, i pazienti sono anche migliorati. Questo è il motivo per cui richiediamo dati randomizzati; non possiamo fare affidamento sui registri» ha detto Obadia. Una spiegazione per i risultati neutri conseguiti potrebbe essere l'alta qualità delle cure mediche in MITRA-FR, ha osservato Obadia. «Questo studio è anche un incoraggiamento per trattare meglio i pazienti con le cure mediche».

Molti commenti a giustificazione dei risultati inattesi

Studi osservazionali precedenti hanno suggerito che la stragrande maggioranza delle procedure di clip attualmente in corso vengono eseguite per MR funzionale. I risultati di MITRA-FR dovrebbero frenare l'uso del dispositivo in pazienti con MR secondaria, allora?

«Prima di questo studio, non avevamo assolutamente nessuna risposta in tal senso e abbiamo usato la clip molto liberamente» ha riconosciuto Obadia. «Probabilmente con un solo studio prospettico, che è importante, non possiamo fermarci del tutto».

«Quello che suggerirei» ha continuato «è che dovremmo essere più restrittivi nell'indicazione, ma poiché non si può escludere che in alcuni sottogruppi di pazienti la clip potrebbe essere utile, penso che sia importante mantenere la porta aperta».

Va poi sottolineato che MITRA-FR ha arruolato alcuni dei pazienti più malati a oggi mai inclusi, con tassi di mortalità e riospedalizzazione a 1 anno nel trial più alti che in qualsiasi registro pubblicato fino ad oggi.

«Di solito» ha osservato **Stephan Windecker**, dell'Ospedale Universitario di Berna (Svizzera) «i pazienti che includiamo in studi randomizzati controllati hanno una morbilità inferiore e una mortalità più bassa, e non è il caso di questo studio controllato randomizzato. Quindi, credo che il tasso di eventi sia in gran parte determinato dalla cardiomiopatia sottostante. Significa che non dovremmo trattare nessun paziente? No, non penso che sia questa la conclusione».

«Penso» ha spiegato «che in quella popolazione di pazienti a rischio davvero estremo non abbiamo un'indicazione che influisce

© ESC Congress 2018

© ESC Congress 2018

sulla prognosi ma che resti ancora un ruolo per il team cardiologico nel decidere in quei pazienti molto malati che rimangono sintomatici, nonostante la terapia medica ottimale, verso quale direzione andare: cure mediche, MitraClip o potenzialmente un dispositivo LVAD o il trapianto».

Windecker ha anche sottolineato il fatto che «la valutazione dell'endpoint secondario è piuttosto incompleta. In altre parole, non abbiamo una buona conoscenza della mancanza di collegamento della MR e il suo impatto sulla sintomatologia: ci sono molti dati mancanti». Da notare, ancora, che i pazienti iscritti a MITRA-FR erano eleggibili per una terapia medica ottimale o MitraClip, mentre i medici che pesano l'uso di MitraClip lo considerano in genere per l'uso in pazienti che sono già al massimo della terapia medica e non idonei per la chirurgia.

«Abbiamo pazienti con funzione ventricolare sinistra grave e ridotta e MR secondaria che hanno molti sintomi e questi pazienti sono già in terapia medica ottimale massimamente tollerabile» ha aggiunto. «Penso che questi pazienti dovrebbero ancora ricevere il dispositivo».

Windecker ha infine sottolineato che la prognosi non è il problema più importante per molti dei pazienti sottoposti a valutazione per MitraClip, dato che molti hanno un'aspettativa di vita inferiore ai 3 anni. Per questi pazienti una migliore qualità della vita è più importante della prognosi.

Possibili problemi statistici

«Certo, è deludente vedere un trial randomizzato di una terapia così importante che risulta negativo. Detto questo, ritengo che questo sforzo probabilmente è sottodimensionato» ha commentato **Ted Feldman**, dell™Evanston Hospital di Chicago.

«Abbiamo visto un gran numero di pazienti nel gruppo randomizzato ITT (intention to treat) che non hanno partecipato al trattamento in entrambe i bracci, molti crossover in entrambe le direzioni e il trial era alimentato all'80% se tutti superavano il follow-up».

«Quindi penso che questo non implichi 'la fine della storia'. Si teme che vi sia stato un errore beta, che ci sia stato cioè un effetto di trattamento che potrebbe non essere stato visto» ha spiegato. «Avremo ora un 'second look' con COAPT e poi un terzo con RE-SHAPE HF, quasi in fase di completamento dell'arruolamento».

Giorgio Ottone

Bibliografia

Obadia J-F, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. Percutaneous repair or medical treatment for secondary mitral regurgitation. N Engl J Med 2018 Aug 27. [Epub ahead of print].
Leggi

Studio ASCOT Legacy, benefici da coppia "farmaci antipertensivi-statine" su sopravvivenza nel lungo termine

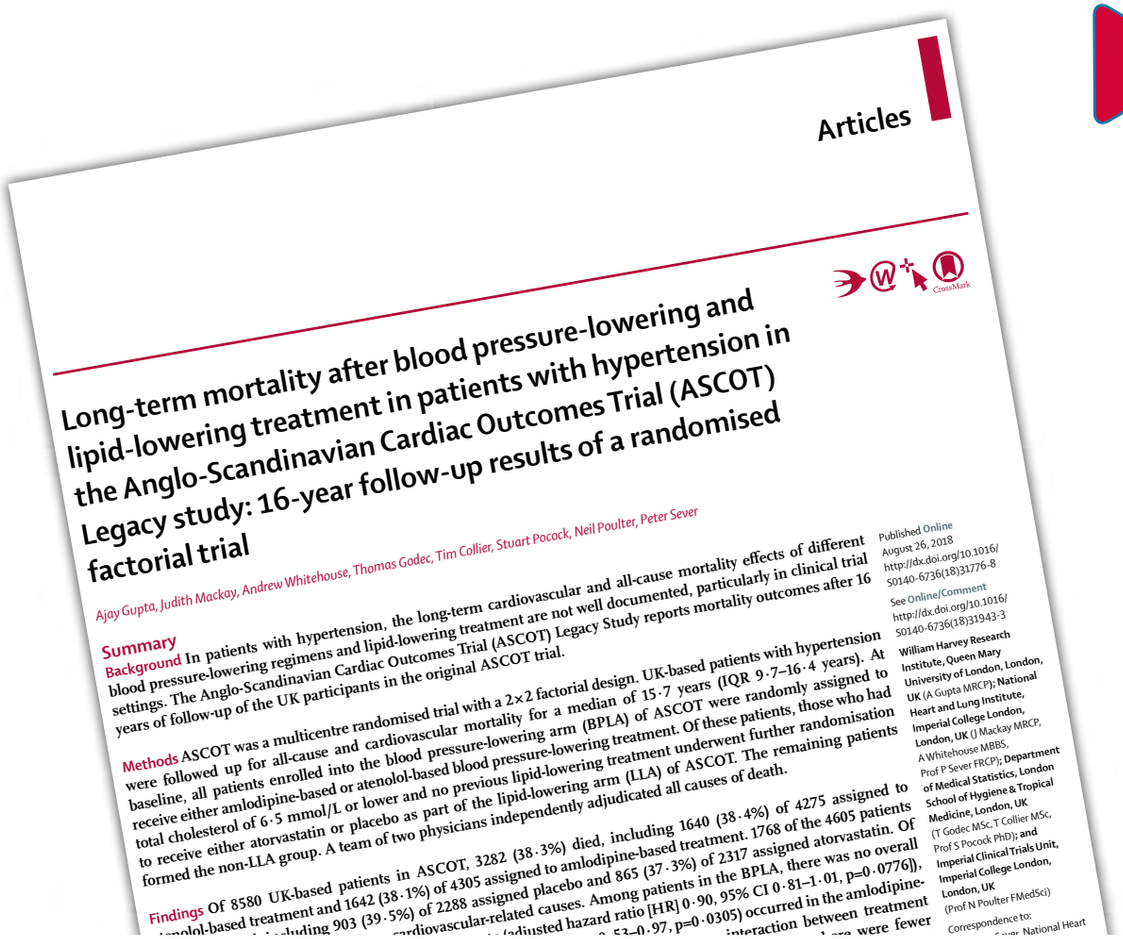
L'assunzione di farmaci antipertensivi e di statine è in grado di migliorare la sopravvivenza nei pazienti ipertesi per un numero di anni superiore a 10. Sono queste la conclusioni principali provenienti dallo studio **ASCOT Legacy**, presentato in occasione del congresso ESC 2018 a Monaco di Baviera, in concomitanza con la sua pubblicazione su the **Lancet** (1,2).

"I risultati dello studio sono molto rilevanti per la pratica clinica – ha sottolineato il prof. Peter Sever, National Heart and Lung Institute presso L'Imperial College di Londra, uno dei due ricercatori principali di questo trial - : Finora avevamo dimostrato la capacità delle statine di conferire dei benefici a lungo termine sulla sopravvivenza, dopo interruzione dei trial. ASCOT Legacy, invece, ha dimostrato per la prima volta il conseguimento di tale obiettivo con un trattamento antipertensivo".

"Lo studio – ha aggiunto l'altro ricercatore principale del trial, il dr. Ajay K. Gupta, afferente al the William Harvey Research Institute, Queen Mary University Londra – fornisce nuove evidenze a favore del ricorso ad un trattamento efficace antipertensivo, con l'aggiunta di una statina,, nella maggior parte dei pazienti ipertesi".

Qualche informazione sullo studio ASCOT

Lo studio ASCOT (The Anglo-Scandinavian Cardiovascular Outcomes Trial) era un trial prospettico, randomizzato, con disegno fattoriale 2X2 in doppio cieco, che si è proposto, in primis, di testare l'ipotesi di un maggior vantaggio derivante dall'adozione di una strategia di trattamento antipertensivo – basata su amlodipina (un bloccante dei canali del calcio) in aggiunta a perindopril (un ACE-inibitore), se necessario – nel prevenire la malattia cardiocoronarica rispetto ad una strategia di trattamento più datata della precedente, basata sull'impiego di atenololo (un



Articles

Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial

Ajay Gupta, Judith Mackay, Andrew Whitehouse, Thomas Godec, Tim Collier, Stuart Pocock, Neil Poulter, Peter Sever

Summary

Background In patients with hypertension, the long-term cardiovascular and all-cause mortality effects of different blood pressure-lowering regimens and lipid-lowering treatment are not well documented, particularly in clinical trial settings. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy Study reports mortality outcomes after 16 years of follow-up of the UK participants in the original ASCOT trial.

Methods ASCOT was a multicentre randomised trial with a 2×2 factorial design. UK-based patients with hypertension were followed up for all-cause and cardiovascular mortality for a median of 15·7 years (IQR 9·7–16·4 years). At baseline, all patients enrolled into the blood pressure-lowering arm (BPLA) of ASCOT were randomly assigned to receive either amlodipine-based or atenolol-based blood pressure-lowering treatment. Of these patients, those who had total cholesterol of 6·5 mmol/L or lower and no previous lipid-lowering treatment underwent further randomisation to receive either atorvastatin or placebo as part of the lipid-lowering arm (LLA) of ASCOT. The remaining patients formed the non-LLA group. A team of two physicians independently adjudicated all causes of death.

Findings Of 8580 UK-based patients in ASCOT, 3282 (38·3%) died, including 1640 (38·4%) of 4275 assigned to amlodipine-based treatment and 1642 (38·1%) of 4305 assigned to atenolol-based treatment. 1768 of the 4605 patients assigned placebo and 865 (37·3%) of 2317 assigned atorvastatin. Of the 2288 excluding 903 (39·5%) of 2288 assigned placebo and 865 (37·3%) of 2317 assigned atorvastatin. Of cardiovascular-related causes. Among patients in the BPLA, there was no overall (adjusted hazard ratio [HR] 0·90, 95% CI 0·81–1·01, p=0·0776), 0·53–0·97, p=0·0305) occurred in the amlodipine- interaction between treatment were fewer

Published Online August 26, 2018 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31776-8

See Online/Comment http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31943-3

William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, London, UK (A Gupta MRCP); National Heart and Lung Institute, Imperial College London, London, UK (J Mackay MRCP, A Whitehouse MBBS, Prof P Sever FRCP); Department of Medical Statistics, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK (T Godec MSc, T Collier MSc, Prof S Pocock PhD); and Imperial Clinical Trials Unit, Imperial College London, London, UK (Prof N Poulter FMedSci)

Correspondence to:

© ESC Congress 2018

beta-bloccante) con l' aggiunta (o meno) di bendroflumetazide (un diuretico) e potassio, se necessario.

Pazienti ipertesi del Regno Unito, dell'Irlanda e dei paesi dell'Europa del Nord (n=19.342) sono stati assegnati in modo randomizzato al braccio di trattamento antipertensivo (BPLA). Quelli iperlipidemici (n=10.305), invece, sono andati incontro a nuova randomizzazione al trattamento con atorvastatina o placebo, come parte del braccio di trattamento ipolipidemizzante (LLA), al fine di testare la seconda ipotesi primaria del trial di un vantaggio derivante dall'aggiunta di una statina al trattamento antipertensivo sugli outcome di malattia coronarica.

L'osservazione di riduzioni dell'endpoint primario composito del braccio di trattamento BPLA – eventi infarto del miocardio fatale e non fatale, ictus fatale e non fatale, eventi CV totali, mortalità totale e incidenza di diabete – nel gruppo trattato con amlodipina, come pure il riscontro di riduzioni signifiative del numero di ictus, di eventi CV totali e di malattia coronarica nei pazienti sottoposti a trattamento con statina nel braccio di trattamento LLA hanno comportato l'interruzione prematura del trial dopo 5,5 anni nel braccio di trattamento BPLA e di 3,3 anni in quello LLA.

Obiettivi e risultati principali dello studio ASCOT-Legacy

Lo studio ASCOT Legacy, presentato al Congresso, ha fatto un'analisi degli outcome di mortalità dopo un follow-up di 16 anni (mediana= 10,7 anno dalla chiusura del trial), limitato, però, agli 8.560 partecipanti allo studio residenti nel Regno Unito.

Di questi, 3.282 (pari al 38,3%) sono deceduti – nello specifico 1.640 (38,4%) su 4.275 assegnati a trattamento con atenololo e 1.642 (38,1%) su 4.305 trattati con amlodipina.

Quanto al braccio di trattamenti LLA, sono deceduti 1.768 pazienti su 4.605 – nello specifico 903 (39,5%) su 2.288 trattati con pla-

cebo e 805 (37,3%) su 2.317 trattati con atorvastatina. Sul totale dei decessi osservati, 1.201 (36,9%) erano attribuibili a cause CV.

Analizzando i risultati principali, è emerso, nel corso del follow-up, che il trattamento con amlodipina ha determinato una riduzione persistente della mortalità per stroke del 29% (tab.1) nel braccio di trattamento BPLA [HR=0,71, IC95%=0,53–0,97, p=0,0305) e del 21% della mortalità CV nel braccio non sottoposto a trattamento con statine (aHR=0,79, 0,67–0,93, p=0,0046).

Nella coorte LLA, invece, il trattamento con statine ha determinato, nel corso del follow-up, una riduzione più significativa della mortalità CV (-15%) (HR=0,85, 0,72–0,99, p=0,0395) (tab.2).

Ciò detto, a conclusione del trial, non è stata documentata la persistenza della riduzione della mortalità CV e coronarica nel gruppo trattato con amlodipina, né la persistenza della riduzione della mortalità per ictus nel gruppo trattato con statina.

Valore aggiunto dello studio

I risultati di ASCOT Legacy in pazienti ipertesi e anamnesi negativa di eventi coronarici documentano che gli effetti benefici del trattamento antiipertensivo con un calcio antagonista e una statina (insieme a perindopril se necessario) si associano ad una riduzione del numero di morti per ictus nel corso di 16 anni di follow-up.

Dallo studio sembra anche emergere che tale beneficio non sembra essere legato a differenze pressorie tra i regimi di trattamento adottati.

Lo studio, inoltre, suffraga ulteriormente la presenza di benefici a lungo termine derivanti dall'impiego di statine (riduzione morte per cause CV) ed è il primo, a conoscenza degli autori, a riferire dei vantaggi a lungo termine derivanti dall'adozione di un regime di combinazione a base di un farmaco anti-ipertensivo e di una statina.

Infine, i dati ottenuti nel braccio di pazienti non sottoposto a statina aggiuntiva a trattamento antipertensivo, un sottogruppo di pazienti a rischio CV iniziale più elevato, suggeriscono come anche questi pazienti traggano giovamento dal solo trattamento antipertensivo.

Implicazioni dello studio

I benefici a lungo termine o la memoria dei benefici derivanti dal trattamento con statine sono ormai acclarati, ed è stato dimostrato che questi possono persistere fino a 20 anni dall'inizio dei trial originali.

I meccanismi alla base di quanto osservato non sono stati ancora ben spiegati, ma è possibile che alla base vi sia una stabilizzazione di placca indotta da statine durante il trial iniziale, responsabile del conferimento successivo di benefici a lungo termine.

Il beneficio a lungo termine di amlodipina, che sembra essere indipendente dai livelli di pressione arteriosa registrati nel trial originale, suggerisce l'esistenza di meccanismi aggiuntivi in grado di spiegare la protezione a lungo termine.

Possiamo solo speculare sulla natura di questi meccanismi, tra i quali il più probabile è quello degli effetti negativi del regime di trattamento alternativo all'amlodipina (atenololo) sul profilo metabolico dei pazienti trattati.

Nicola Casella

Bibliografia

1) Gupta A et al. Long-term mortality after blood pressure-lowering and lipid-lowering treatment in patients with hypertension in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) Legacy study: 16-year follow-up results of a randomised factorial trial. Lancet 2018; e-pub ahead-of-print Leggi

2) Oparil S et al. Revisiting ASCOT 16 years later. Lancet 2018; e-pub ahead-of-print Leggi

Ancora troppo elevato il consumo di sale negli ipertesi

Il controllo pressorio, associato alla terapia dell'ipertensione, è migliore nei soggetti che aderiscono alle restrizioni di assunzione di sale, rispetto agli altri.

I pazienti ipertesi, tuttavia, tendono ad affidarsi quasi esclusivamente ai farmaci per ridurre il rischio cardiovascolare (infarto, ictus e insufficienza cardiaca) piuttosto che ad accompagnare la terapia farmacologica ad una riduzione del consumo di sale, come raccomandato dai propri medici curanti.

Ciò potrebbe ridurre l'efficacia dei farmaci per l'insorgere di fenomeni di resistenza. È l'allarme lanciato da uno studio giapponese, recentemente presentato a Monaco di Baviera, in occasione del congresso annuale dell'ESC (1).

Il problema della mancanza di aderenza a stili di vita salutari compromette i risultati delle terapie farmacologiche

L'eccesso di consumo di sale nell'alimentazione rappresenta una delle cause più importanti di ipertensione arteriosa. La restrizione all'impiego di sale, pertanto, costituisce la strategia chiave per arginare il problema, anche se finora erano stati condotti pochi studi sulla relazione esistente tra consumo di sale e pressione arteriosa in pazienti ipertesi sottoposti a terapia antipertensiva.

Disegno dello studio

Su queste premesse è stato disegnato il nuovo studio, che ha reclutato 12.422 pazienti, in terapia farmacologica per l'ipertensione, presentatisi per un checkup medico controllo ospedaliero tra il 2010 e il 2016.

I pazienti, in maggioranza di sesso maschile (n=8.814) ed avevano un'età media di 64,6±9,2 anni), sono stati divisi in 3 gruppi in base al numero di farmaci anti-ipertensivi prescritti (1,2 e ≥3 farmaci).

Sono state condotte analisi cross-sectional, utilizzando i dati relativi a ciascun dei 7 anni considerati nello studio e sono state studiate le variazioni che si sono manifestate nel corso di questo lasso di tempo.

La stima individuale del consumo di sale assunto con l'alimentazione è stata quantificata in grammi giornalieri e calcolata mediante apposita formula che ne consente il calcolo nelle urine, già rivelatasi efficace (e pertanto validata) in studi precedentemente condotti (2).

Risultati principali

Passando ai risultati, dallo studio è emerso che sia i livelli pressori che i pazienti che sono riusciti a mantenere i livelli pressori target (140/90 mmHg) sono andati incontro a miglioramento durante i 7 anni dello studio, in tutti i gruppi considerati, mentre è stato documentato, al contrario, un incremento del consumo individuale di sale in tutti i gruppi.

Nello specifico, i livelli pressori sono stati pari, rispettivamente, a 132,7±13.6, da 80,0±8,9 a 128.8±13.7e a 76,3±9,6 mmHg nei 3 gruppi in studio; il tasso di compliance ai livelli target di pressione (140/90 mmHg) è risultato compreso tra il 65,6% e il 76,4%, rispettivamente, nei 3 gruppi, senza differenze significative in relazione all'impiego di 1, 2, 3 o più farmaci per l'ipertensione.

Per contro, il consumo individuale di sale è gradualmente aumentato in tutti i gruppi (11,7±3,7 a 12,2±4,0, 11,9±3,7 a 12,7±3,9, e 12,2±3,9 a 12,9±4,1 g/die in pazienti trattati, rispettivamente, con 1, 2, and ≥3 farmaci).

Nel complesso, il tasso di compliance al valore target raccomandato di assunzione di sale (<6g/die) si è ridotto all'aumentare del numero di farmaci antipertensivi utilizzati (3,5, 2,8 e 2,3% nei gruppi di pazienti ipertesi trattati, rispettivamente, con 1, 2 e ≥3 farmaci, rispettivamente).

Non solo: il tasso di adesione ai valori pressori target è risultato significativamente più elevato nei pazienti che raggiungevano il target di assunzione giornaliera di sale rispetto a quelli che non

© ESC Congress 2018

conseguivano questo obiettivo, indipendentemente dai farmaci antipertensivi utilizzati e, quindi, dal gruppo di appartenenza (nel complesso: 80,2% vs. 73,3%).

Implicazioni dello studio

Il controllo della pressione arteriosa, sotto regime farmacologico, è migliorato nel corso degli ultimi 7 anni, come dimostrano anche i risultati di questo studio. Purtroppo, però, l'assunzione di sale con la dieta non si è ridotta in modo altrettanto efficace e l'adozione di misure restrittive alimentari non ha avuto successo, soprattutto nei pazienti ipertesi sottoposti a più trattamenti contro l'ipertensione.

L'eccesso di assunzione di sale con la dieta potrebbe indurre resistenza al trattamento con i farmaci utilizzati per l'ipertensione e, pertanto, richiedere il ricorso di più farmaci antipertensivi al fine di raggiungere il controllo pressorio.

L'obiettivo dei prossimi studi al riguardo sarà quello di considerare se le linee guida nutrizionali sono in grado di migliorare la compliance ai valori pressori target e ridurre il numero di farmaci antipertensivi prescritti.

"Noi riteniamo che la restrizione del consumo di sale rappresenti un fattore di rischio modificabile molto importante, relativo allo stile di vita, in grado di aiutare il trattamento e la prevenzione dell'ipertensione – hanno concluso i ricercatori".

Nicola Casella

Bibliografia

1) Ohno K et al. The relationship between dietary salt intake and blood pressure control in hypertensive individuals under antihypertensive treatment; 7 years observation. ESC 2018; European Heart Journal (2018) 39 (Supplement), 267
2) Kamata K, Tochikubo O. J Hypertens. 2002;20:2191–2197

Profilassi estesa del tromboembolismo venoso, risultati contrastanti per l'anticoagulazione. Studio MARINER

In pazienti ospedalizzati per una condizione medica acuta come l'insufficienza cardiaca, il ricorso a un anticoagulante orale ad azione diretta, rivaroxaban, nei 45 giorni successivi la loro dimissione ospedaliera, determina una riduzione del tasso di incidenza di tromboembolismo venoso (TEV) non fatale sintomatico. Al contrario, il trattamento con questo farmaco non riduce in modo significativo l'incidenza di TEV sintomatico o di mortalità associata a TEV.

Sono queste le conclusioni principali dello studio **MARINER** (The Medically Ill Patient Assessment of Rivaroxaban versus Placebo in Reducing Post-Discharge Venous Thrombo-Embolism Risk), presentato a Monaco di Baviera in occasione del congresso annuale ESC, e contemporaneamente pubblicato sul NEJM.

Pur non soddisfacendo l'outcome primario composito, lo studio dimostra come il ricorso all'anticoagulante in questione in post-dimissione ospedaliera sia in grado di offrire protezione ulteriore nei pazienti a rischio di coaguli sanguigni non fatali, senza aumentare la possibilità di andare incontro ad emorragie maggiori, riducendo il carico associato ai costi sanitari del TEV non fatale sintomatico in un'ampia proporzione di pazienti già ospedalizzati.

Prof. Alex Spyropoulos

Può servire una terapia anticoagulante orale dopo ospedalizzazione per un evento acuto? Studio MARINER

GUARDA IL VIDEO

Razionale e disegno dello studio

Ogni anni, quasi 20 milioni di pazienti sono ospedalizzati per una condizione medica acuta negli Usa e in Ue (attacco cardiaco, polmonite, influenza, bronchite, asma o fratture ossee). Una proporzione significativa di questi pazienti è a rischio di TEV, che comprende la TVP (trombosi venosa profonda) ed embolia polmonare, ad insorgenza intraospedaliera e fino a 6 settimane dalla dimissione. Quasi il 70% dei casi di embolia polmonare fatale acquisita in ambiente ospedaliero si manifesta nei pazienti sopra indicati.

Gli anticoagulanti veicolati endovena sono raccomandati per prevenire l'insorgenza di coaguli sanguigni (tromboprofilassi) in pazienti ospedalizzati per una condizione medica acuta, ma le linee guida attualmente disponibili non ne raccomandano l'impiego in post-dimissione ospedaliera.

Inoltre, dopo aver lasciato l'ospedale, in questi pazienti il tasso di TEV sintomatico risulta pressochè raddoppiato dutante le prime 3 settimane e si associa con un rischio pressochè quintuplicato di embolia polmonare fatale ad un mese dalla dimissione ospedaliera.

Lo studio MARINER si è proposto di verificare se la tromboprofilassi estesa con un anticoagulante orale, dopo dimissione ospedaliera. Fosse in grado di ridurre il rischio di TEV sintomatico e di morte associata a TEV in pazienti ospedalizzati per malattia acuta a rischio di TEV.

Più in dettaglio, il trial è stato disegnato allo scopo di ottimizzare il profilo rischio-beneficio della tromboprofilassi, arricchendo la popolazione dello studio con pazienti a rischio elevato di TEV, focalizzandosi solo sugli eventi sintomatici o fatali, utilizzando una dose ridotta di rivaroxaban per quelli con insufficienza renale moderata, ed escludendo alcuni gruppi di pazienti – come quelli con neoplasia attiva, una storia recente di emorragia o un rischio di sanguinamento elevato, per migliorare la safety.

Sono stati reclutati 12.024 pazienti, provenienti da 671 centri dislocati in 36 paesi. I pazienti aveveno un'età pari o superiore a 40 anni, erano stati ospedalizzati per una condizione clinica acuta e mostravano altri fattori di rischio di TEV – definiti sulla base di un apposito punteggio di rischio (IMPROVE score >4 o compreso tra 2 e 3 in aggiunta a livelli di D-dimero superiori di 2 volte il limite superiore di normalità) che comprende nella valutazione, tra gli altri, l'immobilizzazione per almeno un giorno, l'essere in terapia intensiva, un'età >60 anni e il riscontro di un episodio pregresso di TEVe la trombofilia.

Tra le condizioni cliniche acute causa di ospedalizzazione nei pazienti dello studio vi erano, in ordine decrescente, l'insufficienza cardica con una frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF) pari o inferiore al 45% in quasi il 40% dei pazienti, l'insufficienza respiratoria o l'esacerbazione di BPCO nel 26% dei casi, l'infarto ischemico acuto nel 14% dei casi, le infezioni e le malattie respiratorie, rispettivamente, nel 17% e nell'1% dei casi.

I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati ad un ciclo di trattamento della durata di 45 giorni con rivaroxaban per os

Components of the Primary Efficacy Outcome up to Day 45

	Rivaroxaban (N=6007)	Placebo (N=6012)	Rivaroxaban vs Placebo	
Outcomes	**n (%)**	**n (%)**	**Hazard Ratio (95% CI) [1]**	**p-value [2]**
Primary efficacy outcome (Sx VTE and VTE-related death)	**50 (0.83)**	**66 (1.10)**	**0.76 (0.52, 1.09)**	**0.136**
Symptomatic lower extremity DVT	4 (0.07)	13 (0.22)	0.31 (0.10, 0.94)	0.039
Symptomatic non-fatal PE	7 (0.12)	15 (0.25)	0.47 (0.19, 1.14)	0.096
VTE-related death	43 (0.72)	46 (0.77)	0.93 (0.62, 1.42)	0.751
Death (PE)	3 (0.05)	5 (0.08)	0.60 (0.14, 2.51)	0.485
Death (PE cannot be ruled out)	40 (0.67)	41 (0.68)	0.98 (0.63, 1.51)	0.912

[1] Hazard ratio (95% CI) and p-value are from the Cox proportional hazard model, stratified by baseline creatinine clearance (CrCl) (30-<50mL/min vs. >=50mL/min), with treatment as the only covariate.
[2] P-value (two-sided) for superiority of rivaroxaban versus placebo from the Cox proportional hazard model.

(10 mg/die; 7,5 mg/die in pazienti con funzione renale ridotta) o a placebo al tempo della dimissione ospedaliera.

L'outcome primario di efficacia era rappresentato dal numero di eventi di TEV sintomativo e dai decessi legati al TEV, mentre l'outcome principale di safety era rappresentato dalle emorragie maggiori.

Risultati principali

L'analisi finale ha incluso 12.019 pazienti, 11.962 dei quali (99,5%) avevano assunto almeno una dose del farmaco in studio. L'età media era di 69,7 anni e il 48% del campione era di sesso femminile.

Nel corso dei 45 giorni successivi alla dimissione ospedaliera, 50 pazienti (0,83%) trattati con rivaroxaban sono andati incontro a TEV sintomatico o sono deceduti a causa di TEV rispetto a 66 pazienti (1,1%) trattati con placebo (p=0,136) (tab. 1).

Considerando solo gli eventi di TEV sintomatico, che includevano la TVP alle estremità inferiori e l'embolia polmonare non fatale, sono stati documentati, invece, meno eventi nel gruppo trattato con rivaroxaban (0,18%) rispetto al gruppo placebo (0,42%) [HR=0,44: IC95%= 0,22-0,89; p=0,023) (tab.2).

Infine, per quanto riguarda la safety, sono stati registrati eventi di emorragia maggiore in 17 pazienti (0.28%) trattati con rivaroxaban rispetto a 9 (0,15%) trattati con placebo (p=0,124), con pochi episodi emorragici critici e fatali e nessuna differenza significativa tra gruppi.

Da ultimo, considerando l'outcome primario di efficacia previa stratificazione dei pazienti in base al dosaggio di rivaroxaban utilizzato e alla funzionalità renale, è stato evidenziato un lieve trend di beneficio con il trattamento con l'anticoagulante orale nei pazienti con dose piena e funzionalità renale nella norma) (fig.1), a suggerire che il dosaggio ridotto di rivaroxaban, utilizzato nei pazienti con alterazione moderata della funzione renale, potrebbe essere insufficiente ad assicurare protezione contro il TEV.

Secondary Efficacy Outcomes up to Day 45

	Rivaroxaban (N=6007)	Placebo (N=6012)	Rivaroxaban vs Placebo	
Secondary Efficacy Outcomes	**n (%)**	**n (%)**	**Hazard Ratio (95% CI) [1]**	**p-value [2]**
VTE-related death	43 (0.72)	46 (0.77)	0.93 (0.62, 1.42)	0.751
Symptomatic VTE (lower extremity DVT and non-fatal PE)	11 (0.18)	25 (0.42)	0.44 (0.22, 0.89)	0.023
Composite of symptomatic VTE and ACM	78 (1.30)	107 (1.78)	0.73 (0.54, 0.97)	0.033
Composite of symptomatic VTE, MI, Non-Hemorrhagic stroke and CV death [3]	94 (1.56)	120 (2.00)	0.78 (0.60, 1.02)	0.073
ACM	71 (1.18)	89 (1.48)	0.80 (0.58, 1.09)	0.156

[1] Hazard ratio (95% CI) and p-value are from the Cox proportional hazard model, stratified by baseline CrCl (30-<50 mL/min vs. >=50 mL/min), with treatment as the only covariate.
[2] P-value (two-sided) for superiority of rivaroxaban versus placebo from the Cox proportional hazard model.
[3] CV Death includes VTE-related death (PE and PE cannot be ruled out).

Le domande ancora senza risposta dello studio

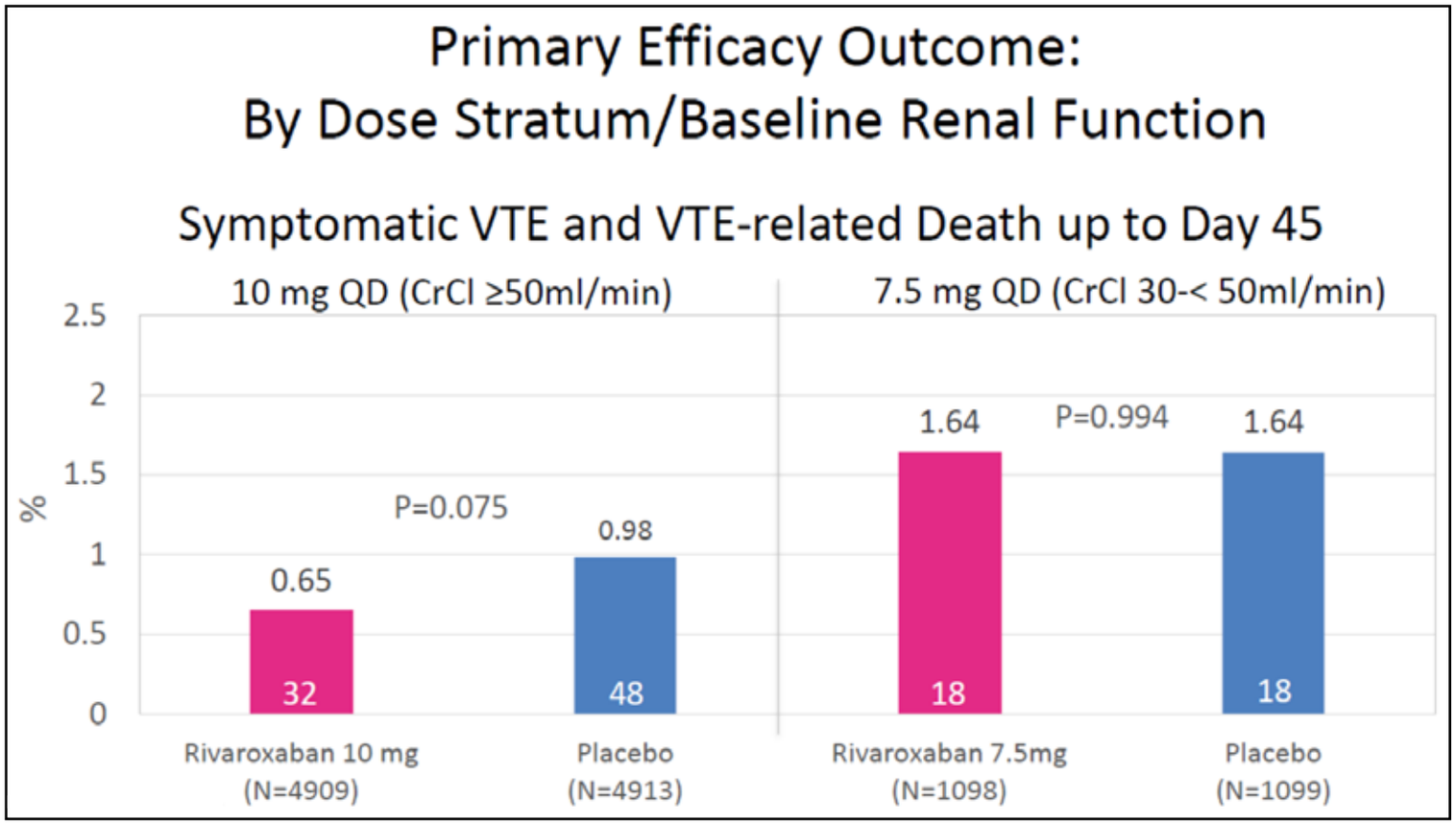
Nel commentare I risultati dello studio, I ricercatori, citando il tasso ridotto di eventi e la mancanza di differenze tra bracci di trattamento in termini di mortalità legata al TEV, hanno concluso che "...l'utilità della tromboprofilassi estesa resta ancora avvolta da incertezze. Pertanto, sono necessari nuovi studi che identifichino in modo più accurato I decessi causati da meccani-

smi trombotici, focalizzandosi sui pazienti a maggior rischio che potrebbero beneficiare della profilassi con anticoagulanti".

Ciò detto, però, I ricercatori hanno anche sottolineato come uno dei vantaggi dello studio consista nell'aver utilizzato un punteggio del rischio validato, che potrebbe essere utilizzato per aiutare ad identificare I pazienti a maggior rischio, personalizzando in tal modo il trattamento.

Come ha dichiarato l'autore principale dello studio nel corso della conferenza stampa seguita alla presentazione ufficiale dei risultati del trial MARINER al congresso "...stando ai risultati ottenuti in una popolazione di pazienti a rischio elevato, la domanda da farsi è questa: vale la pena prevenire l'insorgenza di eventi embolici polmonari non fatali al costo di un rischio minimo, se non nullo, di emorragia? La mia interpretazione dei risultati ottenuti è che se io ho un paziente con un rischio sufficientemente elevato, come indicato dal punteggio del rischio IMPROVE o da valori di D-dimero elevati, la risposta debba essere affermativa".

Nicola Casella



Bibliografia

Spyropoulos AC et al. NEJM 2018

Sindrome di Marfan, irbesartan rallenta la progressione della dilatazione aortica

Secondo i dati dello studio AIMS, presentato al recente Congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC 2018) a Monaco di Baviera, irbesartan a dosi standard è collegato a una significativa diminuzione del tasso di dilatazione aortica nei pazienti con sindrome di Marfan.

Le principali caratteristiche della patologia

La sindrome di Marfan – è stato ricordato - è una patologia autosomica dominante che colpisce il tessuto connettivo e si caratterizza per un'anomala produzione della proteina fibrillina1 causata da una mutazione del gene FBN1 situato nel cromosoma 15.

Le manifestazioni della sindrome di Marfan interessano gli organi che contengono tessuto connettivo come il sistema scheletrico, gli occhi, i polmoni, il cuore e i vasi sanguigni. L'interessamento dell'apparato cardiovascolare comprende alterazioni talora molto gravi: la comparsa di una dissecazione dell'aorta non è rara.

Mentre un paziente diagnosticato sarà seguito durante tutta l'evoluzione della malattia e quindi monitorato con ecocardiogramma per le sue eventuali modifiche delle misure aortiche (e, nel caso, operato prima che si arrivi alla dissecazione), le persone che non ricevono una diagnosi rischiano di essere colpite improvvisamente dalla patologia aortica con conseguenze spesso drammatiche.

Il trial AIMS

1) Obiettivo e metodi

Nel trial AIMS, un gruppo di ricercatori guidato da Michael Mullen, dell'Ospedale St. Bartholomew di Londra, hanno assegnato in modo randomizzato pazienti di età compresa tra 6 e 40 anni con sindrome di Marfan in 22 centri del Regno Unito a irbesartan o placebo. L'intenzione degli autori era quella di reclutare 490 pazienti, ma hanno raggiunto solo la quota di 192 soggetti.

Dopo un periodo iniziale di run-in durante il quale tutti i pazienti hanno ricevuto irbesartan alla dose di 75 mg, in 104 pazienti si è proceduto a una titolazione della dose fino al target di 300 mg per quelli di peso superiore a 50 kg e di 150 mg per i pazienti di peso inferiore a 50 kg oppure si è somministrato un placebo. Il trattamento con beta-bloccanti non era obbligatorio, ma è stato incoraggiato in quanto si tratta di un trattamento standard, ha specificato Mullen nella sua presentazione all'ESC.

I pazienti sono stati seguiti per un massimo di 5 anni e sottoposti annualmente a ecocardiografia, per la cui esecuzione è stato utilizzato un laboratorio centralizzato. L'endpoint primario era il cambiamento annuo nel diametro della radice aortica e gli endpoint secondari includevano variazioni annuali relative allo z score (punteggio standardizzato), eventi clinici e necessità di chirurgia, inclusa la dissecazione aortica.

Al basale, vi era una ragionevole distribuzione tra i vari gruppi di età, con circa la metà dei pazienti di età inferiore ai 18 anni e

un buon equilibrio tra pazienti maschi e femmine. Il 57% stava anche assumendo beta-bloccanti.

La popolazione complessiva dello studio era normotesa e il diametro della radice aortica era simile per i gruppi placebo (35,3 mm) e irbesartan (34,8 mm). Il punteggio z aortico era approssimativamente 3 in entrambi i gruppi, «a significare che, rispetto ad altri studi, questi pazienti erano abbastanza precoci nella patogenesi della loro malattia» ha spiegato Mullen.

2) I risultati-chiave

Il tasso di dilatazione aortica è risultato più lento nei pazienti che assumevano irbesartan rispetto al placebo, con una variazione media annua del diametro della radice aortica di 0,53 mm nel gruppo in trattamento rispetto a 0,74 mm nel gruppo placebo (differenza: -0,22 mm; 95% CI, da -0,41 a -0,02).

Differenze significative nella variazione del diametro della radice aortica erano evidenti a 1 anno e sono continuate fino a 5 anni, ha riferito Mullen.

3) Dati positivi in termini di sicurezza e tollerabilità

In termini di sicurezza, irbesartan è risultato ben tollerato, con soli quattro pazienti nei gruppi placebo e irbesartan che non hanno tollerato il farmaco. Non si è registrata inoltre alcuna differenza nella frequenza di eventi avversi tra i gruppi.

Quattro pazienti in entrambi i gruppi sono stati sottoposti a chirurgia cardiaca, ma lo studio non è stato ancora sufficientemente potenziato per rilevare le differenze statisticamente significative nei risultati clinici, sostiene Mullen. Nessun decesso, comunque, si è verificato durante lo studio.

Lo z score aortico, che ha regolato il diametro aortico per l'area della superficie corporea dei pazienti e in particolare per qualsiasi cambiamento della superficie corporea, è apparso essere abbastanza stabile nel gruppo irbesartan (tasso di variazione annuo: 0,05; IC 95%, da -0,2 a 0,11) se confrontato con il gruppo placebo (tasso di variazione annuo: 0,15, IC 95%, 0,08-0,22). La differenza di -0,1 (IC 95%, da -0,19 a -0,01) era statisticamente significativa, ha sottolineato Mullen.

4) Mantenuto l'effetto antipertensivo

I ricercatori hanno anche valutato l'effetto del trattamento sulla pressione arteriosa (PA), poiché irbesartan è un trattamento antipertensivo ben noto, ha affermato. I risultati hanno mostrato una riduzione significativa della PA sistolica nei pazienti che assumevano irbesartan rispetto a placebo (-0,42 mm Hg vs 1,27; differenza media: -1,69 mm Hg), che è stata mantenuta a 5 anni.

Non vi era invece alcuna differenza nell'effetto del trattamento di irbesartan in pazienti che assumevano beta-bloccanti rispetto a quelli che non li assumevano, suggerendo che non vi era interazione o sinergia tra i due farmaci.

Anche il tasso annuo di variazione del diametro aortico tra i gruppi di studio non era significativamente diverso se analizzato secondo lo z score aortico. Inoltre, non è stata rilevata alcuna differenza statisticamente significativa in base all'età del paziente, anche se la dimensione dell'effetto sembrava essere numericamente maggiore nei pazienti più giovani.

Tuttavia, Mullen ha fatto notare che lo studio era significativamente sottodimensionato per analizzare i sottogruppi e ha suggerito di interpretare i risultati con cautela.

Le implicazioni cliniche dello studio

I risultati di questo studio, secondo Mullen, suggeriscono che irbesartan può avere potenziali benefici per i pazienti con sindrome di Marfan.

«L'attuale strategia di trattamento si fonda sul beta-blocco, basato su piccoli studi condotti molti anni fa, e sul monitoraggio delle dimensioni aortiche con interventi chirurgici tempestivi. Tuttavia, alcuni pazienti sperimenteranno ancora la dissecazione Sindrome di Marfan, irbesartan raprima della presentazione o prima di raggiungere le soglie che impongono l'intervento chirurgico» ha aggiunto Mullen.

«Tradotto nella pratica clinica» ha quindi concluso «il trattamento a lungo termine con irbesartan può avere un impatto positivo sugli esiti clinici nei pazienti con sindrome di Marfan».

Giorgio Ottone

Bibliografia

Mullen M. Hot Line Session 5. Presented at: European Society of Cardiology Congress; Aug. 25-29, 2018; Munich.

Ipertensione polmonare, diagnosi differenziale e partire subito con due farmaci

A livello mondiale, l'ipertensione polmonare arteriosa interessa circa 2,5 milioni di persone di cui 3 mila nel nostro paese, soprattutto donne, anche se nei soggetti di sesso maschile la patologia si presenta ancora più grave.

Si tratta quindi di una malattia rara, spesso diagnosticata tardivamente, caratterizzata da una breve sopravvivenza e dal forte impatto sulla qualità di vita. La patologia influisce fortemente sulla vita delle persone che ne sono affette, in quanto la stanchezza e la sensazione d'affanno che l'accompagnano possono compromettere fortemente lo svolgimento della quotidianità.

Al congresso dell'ESC è stata ribadita l'importanza di fare una diagnosi differenziale, cosa non sempre facile specie nelle persone più anziane con comorbidità cardiovascolari. Non è sempre cosi agevole distinguere la PAH primitiva da quella secondaria a patologie del cuore sinistro. Anche un cateterismo cardiaco ben eseguito a volte non riesce a dirimere i dubbi diagnostici. Specie in questi casi è importante usare i test provocativi come il fluid challenge test.

Altro tema oggetto di discussione al congresso di Monaco è se sia da preferire un approccio inziale più aggressivo piuttosto che quello scalare. Dopo il trial AMBITION pubblicato alcuni anni fa sul NEJM è oramai abbastanza chiaro che, tranne alcune eccezioni, l'approccio inziale con due farmaci sia da preferire. L'approccio più aggressivo si traduce in un migliore rimodellamento del ventricolo destro e una migliore emodinamica del circolo

Dott. Michele D'Alto

Quali sono le novità nella cura dell'ipertensione polmonare?

GUARDA IL VIDEO

lunga sopravvivenza del paziente e in un minor numero di eventi nel corso del follow up.

Di questo ed altro abbiamo parlato con Michele D'Alto, responsabile centro per l'ipertensione polmonare, Ospedale Monaldi di Napoli.

La Rete GUCH: accompagnare il cardiopatico nelle fasi della vita

La "**Rete GUCH**" è un programma attivo dal 2010 presso l'*Istituto Giannina Gaslini*, uno tra i pochi in Italia, dedicato a pazienti affetti da cardiopatie congenite. "Guch" è un termine inglese coniato dagli anglosassoni, acronimo di "*grown up congenital heart*", ovvero "*cardiopatici congeniti adulti*".

Il numero di pazienti affetti da cardiopatie congenite che raggiungono l'età adulta è in aumento. Questo è dovuto prevalentemente al miglioramento delle tecniche chirurgiche e a una conseguente riduzione del tasso di mortalità chirurgica che si è realizzata negli ultimi 20 anni.

Si stima che in Europa esistano almeno **800mila pazienti cardiopatici** congeniti adulti, di cui **100mila in Italia**, che racchiudono differenti casistiche: storie di cardiopatie naturali (pazienti con diagnosi di cardiopatia congenita tardiva o non ancora operati), o post chirurgica (cioè già operati di correzione o di palliazione della cardiopatia) o che semplicemente devono essere seguiti e curati, non necessariamente in sala operatoria.

Con la crescita e la durata della malattia, nascono nuove esigenza, di tipo psicologico e medico che rendono ancora più complesso trattare questi pazienti. In Italia questa zona d'ombra è stata definita "cardiologia dell'età transizionale" (o "dell'età evolutiva") ed ha avuto modelli organizzativi diversi a seconda della realtà in cui veniva proposta.

Dott. Stefano Domenicucci

Cardiopatie congenite: cosa fare quando i bambini diventano adulti? Esperienza in Liguria con la rete GUCH

GUARDA IL VIDEO

3 di Genova, si distingue per aver introdotto una soluzione innovativa in Italia: raggruppare sotto una stessa organizzazione, definita appunto "Rete GUCH" tutte le professionalità in grado di assicurare a questi pazienti continuità assistenziale e risposte adeguate alle esigenze di cura, mediche e chirurgiche, trasversale rispetto alle strutture sanitarie coinvolte.

ESC Congress
Paris 2019
together with
World Congress
of Cardiology
31 August - 4 September
Special Edition
© ESC Congress 2018

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 dislepidemia, delle infezioni batteriche e dei disordini trombotici.

Inoltre le attività di ricerca e sviluppo del Gruppo sono focalizzate nella creazione di nuove terapie per le patologie cardiovascolarimetaboliche, la gestione del dolore e l'area oncologica.

Per maggiori informazioni visita il sito:
WWW.DAIICHI-SANKYO.IT

Daiichi-Sankyo

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

Davide Cavaleri

Nicola Casella

Paola Gregori

Giorgio Ottone

Elisa Spelta

Alessandra Terzaghi

SEGUICI SU

ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR

il Giornale on-line sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT