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

HIGHLIGHTS DEL CONGRESSO ESC 2015

PER UNA VISIONE OTTIMALE, SI CONSIGLIA DI APRIRE IL FILE CON ADOBE READER.

Clicca qui per le istruzioni su questo documento.

PDF INTERATTIVO

INDICE

→ IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE (PAH) 5

→ IPERCOLESTEROLEMIA 23

→ SCOMPENSO CARDIACO 48

→ FIBRILLAZIONE ATRIALE 60

→ INFARTO ACS 81

→ MORTE CARDIACA IMPROVVISA 104

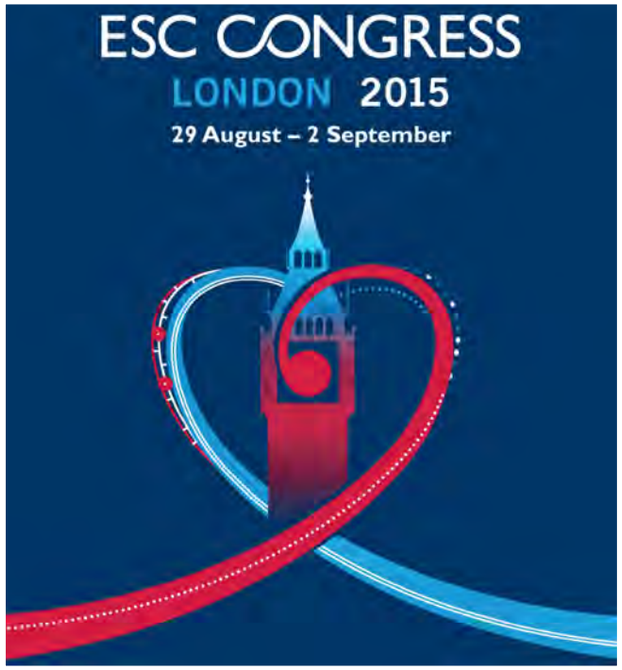
→ IPERTENSIONE 108

→ ENDOCARDITE 119

→ ARITMIA CARDIACA 122

→ VARIE 127

→ ARRIVEDERCI A ROMA PER ESC 2016 130



AMGEN® 35 YEARS

Trasformiamo il linguaggio della vita in farmaci essenziali

Crediamo che le risposte della medicina siano scritte nel linguaggio del nostro DNA. Amgen, pioniera delle biotecnologie, conosce e utilizza questo linguaggio per creare farmaci essenziali nella battaglia alle patologie più gravi, per migliorare la vita dei pazienti.

Per maggiori informazioni: www.amgen.com

©2015 Amgen Inc. All rights reserved.

Tu cosa ci vedi?

MSD ci ha visto il primo antibiotico della storia, la penicillina.

Cercare strade alternative e avere il coraggio di percorrerle fino in fondo. Questo è l'atteggiamento che anima da sempre noi di MSD e ci permette di essere all'avanguardia nella scoperta e nello sviluppo di farmaci innovativi che plasmano i paradigmi di cura e migliorano la vita delle persone. Se il nostro passato, con 179 nuove molecole approvate negli ultimi sessant'anni, ci riempie d'orgoglio, il nostro futuro annuncia nuove importanti conquiste terapeutiche, con circa 40 molecole in fase anche avanzata di sviluppo.

MSD

Ricerca e innovazione per la vita.

MSD Italia srl – Via Vitorchiano 151 – 00189 Roma – www.msd-italia.it CORP-1148896-0000-MSD-J-04/2017

IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE (PAH)

- Nuove linee guida congiunte ESC/ERS per la Pah 6
- Approccio combinato tadalafil/ambrisentan: il Nejm conferma i benefici 12
- Terapia, tra conferme e nuove opzioni terapeutiche in arrivo 15
- La voce dei pazienti: intervista a Pisana Ferrari (AIPI) 17
- La voce dei pazienti: intervista a Vittorio Vivenzio (AMIP) 20

NUOVE LINEE GUIDA CONGIUNTE ESC/ERS PER LA PAH

Tra le tante novità importanti presentate durante i lavori del congresso europeo di cardiologia, a Londra, un posto di primo piano spetta alle nuove linee guida congiunte sull'ipertensione polmonare della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della European Respiratory Society (ERS). Tanti gli aggiornamenti rispetto alla versione precedente, risalente al 2009, e, tra questi, spicca un nuovo algoritmo per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare, profondamente rivoluzionato alla luce delle nuove evidenze emerse e dei nuovi farmaci mirati approvati per questa patologia.

Obiettivo del protocollo: dare ai pazienti le migliori chance di un buon outcome clinico in una condizione come questa, che è caratterizzata da una prognosi infausta e che impone ai pazienti forti limitazioni, come rinunciare alla gravidanza, a un'attività fisica intensiva e ad alcuni tipi di viaggi.

In contemporanea con la sua presentazione al congresso, il documento è stato pubblicato online sullo European Heart Journal e sullo European Respiratory Journal, organi ufficiali delle due società scientifiche.

Il nuovo algoritmo terapeutico è corredato da diverse tabelle in cui si sintetizzano le raccomandazioni su quando utilizzare i farmaci approvati di recente e le strategie di trattamento si basano sul profilo di rischio del paziente.

Una nuova stratificazione del rischio

A seconda della categoria di rischio (basso-intermedio oppure alto), la task force di esperti europei raccomanda per i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare di nuova diagnosi, non ancora trattati, una monoterapia o una combinazione iniziali di agenti orali, oppure una terapia combinata sequenziale, tenendo conto delle nuove evidenze emerse dal 2009 ad oggi; inoltre, per la prima volta, si raccomanda di considerare precocemente il trapianto polmonare.

Per la prima volta, inoltre, la definizione di risposta clinica soddisfacente o insoddisfacente alla terapia si basa sulla variazione o il mantenimento di un determinato profilo di rischio per il singolo paziente. L'obiettivo complessivo del trattamento nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare, si legge nel documento, deve essere il raggiungimento o il mantenimento di uno stato di basso rischio. Il raggiungimento o il mantenimento di questa condizione è considerato una risposta adeguata al trattamento; viceversa, il raggiungimento o il mantenimento di uno stato di rischio intermedio dovrebbe essere considerata una risposta inadeguata nella maggior parte dei pazienti. "Abbiamo scritto 'nella maggior parte dei pazienti', e non 'in tutti i pazienti' perché siamo consapevoli che per alcuni di essi questo status è in realtà il massimo che si può ottenere con le opzioni terapeutiche attualmente disponibili" ha spiegato **Marius M. Hoeper**, dell'Università di Hannover, presentando le nuove linee guida alla platea dell'ESC.

Tabella 1. Valutazione del rischio nell'ipertensione arteriosa polmonare

Determinanti della prognosi (mortalità stimata a un anno)	Basso rischio (<5%)	Rischio intermedio (5-10%)	Rischio elevato (>10%)
Segni clinici di scompenso cardiaco destro	Assenti	Assenti	Presenti
Progressione dei sintomi	No	Lenta	Rapida
Sincope	No	Occasionale	Sincope ripetuta
Classe funzionale WHO	I, II	III	IV
6MWD <165 m	> 440 m	165-440 m	< 165 m
Test da sforzo cardiopolmonare	Picco VO_2 > 15 ml/min/kg (> 65% teorico) slope VE/VCO_2 <36	Picco VO_2 11-15 ml/min/kg (35-65% teorico) slope VE/VCO_2 36-44,9	Picco VO_2 <11 ml/min/kg (<35% teorico) VE/VCO_2 ≥45
Livelli plasmatici di NT-proBNP	BNP <50 ng/l NT-proBNP <300 ng/ml	BNP 50-300 ng / l NT-proBNP 300-1400 ng/l	BNP> 300 ng/l NT-proBNP > 1400 ng/l
Imaging (ecocardiografia, imaging CMR)	Area RA <18 cm_2 Nessun versamento pericardico	Area RA 18-26 cm_2 Versamento pericardico minimo o nullo	Area RA > 26 cm_2 Versamento pericardico
Emodinamica	RAP < 8 mmHg CI ≥2.5 l/min/m_2 SvO_2> 65%	RAP 8-14 mmHg CI 2,0-2,4 l/min/m_2 SvO_2 60-65%	RAP > 14 mmHg CI <2.0 l/min/m_2 SvO_2 <60%

LEGENDA 6MWD: test del cammino in 6 minuti; BNP: peptide natriuretico cerebrale; CI: indice cardiaco; CMR: risonanza magnetica cardiaca; NT-proBNP: frammento N-terminale pro-peptide natriuretico cerebrale; RA atrio destro; RAP: pressione atriale destra; SvO_2 saturazione del sangue venoso misto; VE/VCO_2 equivalenti ventilatori di biossido di carbonio; VO_2consumo di ossigeno; WHO: World Health Organization.

Per valutare la gravità della malattia e il profilo di rischio del paziente, dicono le nuove linee guida, occorre valutare nove parametri clinici, funzionali, biochimici, emodinamici e di imaging (Tabella 1). Sulla base di questi parametri, il paziente può essere classificato a basso rischio di peggioramento clinico o decesso (con mortalità stimata a un anno inferiore al 5%), a rischio intermedio (con mortalità stimata a un anno compresa tra il 5 e il 10%) o ad alto rischio (con mortalità stimata a un anno superiore al 10%). "In questa parte ci sono delle novità rispetto al passato e questa valutazione dovrebbe guidare le nostre decisioni terapeutiche" ha spiegato Hoeper.

"Bisogna, tuttavia, tenere presente che i parametri valutati possono ricadere in diverse categorie di rischio; pertanto, la decisioni terapeutiche vanno basate sulla valutazione complessiva" ha sottolineato l'esperto. Inoltre, ha fatto notare, "la maggior parte delle variabili proposte e i valori di cut-off sono basati su opinioni di esperti. Possono fornire informazioni prognostiche ed essere utilizzate per orientare le scelte terapeutiche, ma vanno applicate con cautela al singolo paziente".

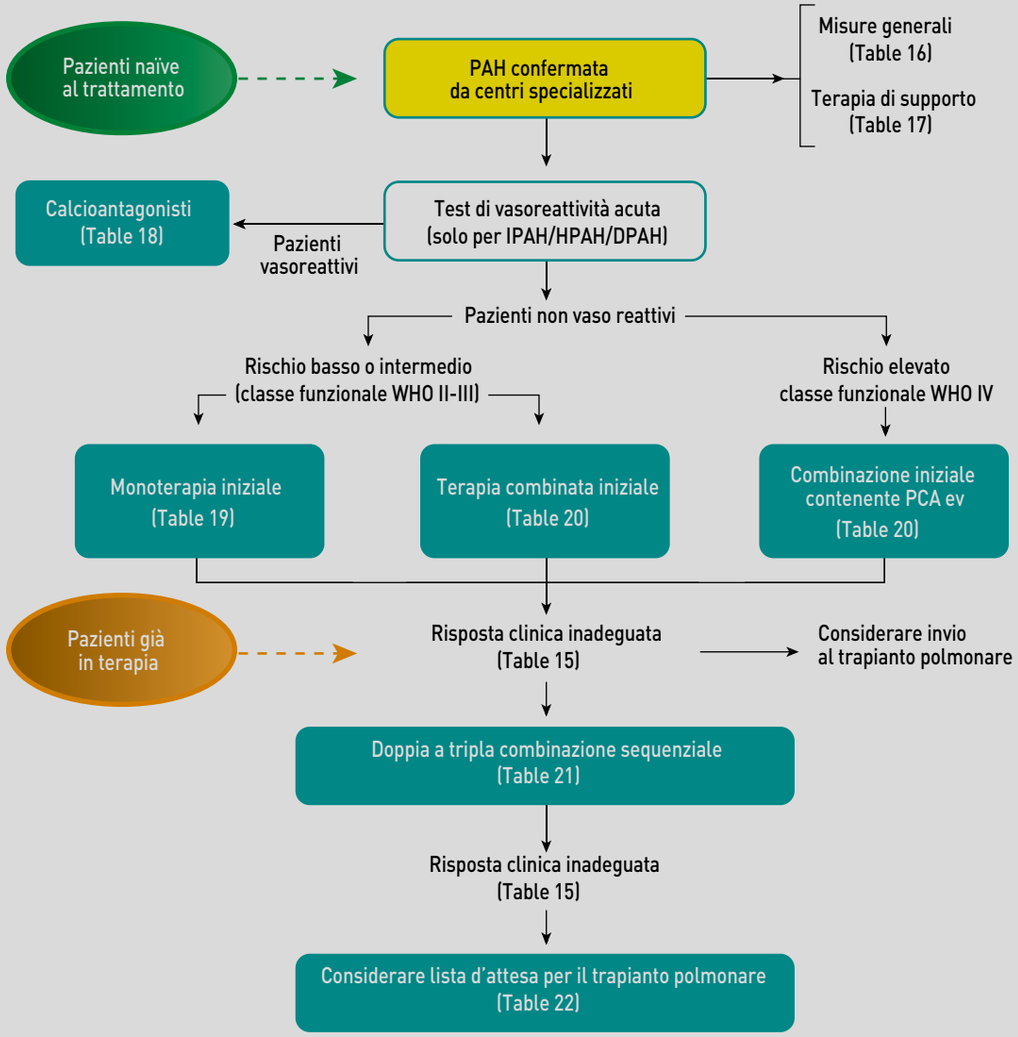
Algoritmo terapeutico rivoluzionato

Prima di descrivere nel dettaglio il nuovo algoritmo terapeutico, Hoeper ha ricordato brevemente quello contenuto nelle linee guida precedenti. "Nei pazienti non vasoreattivi, l'algoritmo prevedeva di iniziare con una monoterapia, quindi procedere a una valutazione della risposta del paziente e, in caso di risposta inadeguata, passare a una terapia sequenziale combinata. Nel 2013 questo algoritmo e stato aggiornato alla luce dei nuovi farmaci approvati e delle nuove evidenze, poi ne è stata proposta un'ulteriore versione che era, però, troppo complicata e poco pratica. Pertanto, abbiamo deciso di metterne a punto uno completamente nuovo".

L'algoritmo di trattamento proposto nelle nuove linee guida consiste, comunque, in una strategia articolata, che prevede sempre, per la scelta della terapia, la valutazione iniziale del rischio del paziente e, successivamente, quella della risposta al trattamento, il tutto articolato in tre step principali (Figura 1).

Dopo la conferma della diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare, che, ha rimarcato Hoeper, deve avvenire in un centro specializzato, nei pazienti naïve la strategia iniziale suggerita prevede l'adozione di misure generali (fondamentalmente le stesse delle precedenti linee guida) e l'avvio a un terapia di supporto, se necessaria. Su quest'ultimo fronte, l'autore ha spiegato che sono

Figura 1 – Algoritmo di trattamento evidence-based per i pazienti con ipertensione arteriosa polmonare



LEGENDA IPAH: PAH idiopatica; HPAH: PAH ereditaria; DPAH: PAH indotta da farmaci: PCA: analoghi della prostaciclina.

state fatte alcune variazioni riguardo all'uso degli anticoagulanti ed è stata aggiunta la raccomandazione che la correzione dell'anemia e/o del deficit di ferro, se presente, può essere presa in considerazione nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. Infatti, ha detto l'esperto, "ci sono evidenze crescenti, anche se ancora non molto forti, che si tratta di un elemento importante per questi soggetti".

Bisogna quindi passare alla valutazione della vasoreattività acuta, per capire se è indicata una terapia cronica con calcio antagonisti oppure no. Tuttavia, ha precisato Hoeper, "uno degli errori più comuni che si fanno nel campo dell'ipertensione polmonare è sottoporre a questi test tutti i pazienti indiscriminatamente. Invece, quando si parla di ipertensione arteriosa polmonare, l'unica popolazione in cui andrebbero eseguiti e quella dei pazienti con IPAH, HPAH e PAH associata all'uso di farmaci e tossine. In tutte le altre i risultati dei test sono fuorvianti".

Nei pazienti vasoreattivi, il secondo step consiste in una terapia iniziale con calcioantagonisti titolati fino alla dose massima tollerata individualmente, a cui occorre valutare la risposta dopo 3-4 mesi di trattamento. Se i pazienti rispondono bene, possono continuare con questi farmaci; in caso di risposta clinica non adeguata, invece, dovrebbero essere trattati con agenti approvati e mirati per l'ipertensione polmonare, secondo la strategia utilizzata nei pazienti non vasoreattivi. Questi ultimi, in questa fase, dovrebbero essere trattati con farmaci mirati specifici per l'ipertensione arteriosa polmonare, da scegliere in base al loro profilo di rischio e del grado della raccomandazione e del livello di evidenza di ogni singolo agente o della combinazione di agenti.

"Nel nuovo algoritmo i pazienti sono ora suddivisi in due gruppi: quelli a rischio basso o intermedio, che rappresentano il 95% circa di quelli di nuova diagnosi, e quelli a rischio alto, che sono per lo più, ma non esclusivamente, soggetti in classe funzionale WHO IV. Possono essere, per esempio, anche pazienti in classe III con grave compromissione emodinamica" ha spiegato Hoeper.

Per pazienti negativi ai test di vasoreattività acuta a rischio basso o intermedio (per lo più pazienti in classe II o III) il nuovo algoritmo raccomanda di partire inizialmente con una monoterapia oppure con una terapia combinata orale e il possibile ricorso a una combinazione già come terapia iniziale rappresenta forse l'elemento di novità più significativo del nuovo algoritmo rispetto a quello del 2009.

Per quanto riguarda la monoterapia, dal momento che ad oggi non esistono in letteratura studi di confronto testa a testa tra agenti diversi, non si può proporre una terapia di prima linea evidence-based, si legge nelle linee guida. In questo caso, dicono gli esperti, la scelta del farmaco può dipendere da svariati fattori, tra cui il labeling, la via di somministrazione, il profilo degli effetti collaterali, le potenziali interazioni con le terapie di supporto, le preferenze del paziente, eventuali comorbidità, l'esperienza del paziente e il costo. Le classi principali tra cui scegliere sono, comunque, gli antagonisti dei recettori dell'endotelina (ERA), gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE) e gli stimolanti della guanilato ciclasi.

Quanto alle combinazioni, le proposte principali sono due (Tabella 2). La prima è la combinazione di ambrisentan e tadalafil, basata sui risultati dello studio AMBITION, pubblicato pochi giorni prima dell'apertura dell'ESC sul New England Journal of Medicine, a firma di **Nazzareno Galiè**, dell'Università di Bologna, e altri autori. "In questo studio di confronto testa a testa, la combinazione iniziale di ambrisentan e tadalafil si è dimostrata superiore a ciascuno dei due agenti in monoterapia nel ritardare il fallimento clinico" ha spiegato Hoeper. Inoltre, la combinazione dei due agenti ha dimezzato il rischio di eventi clinici di scompenso, la cui incidenza è stata del 18% nel gruppo trattato con ambrisentan più tadalafil contro 34% nel gruppo trattato con il solo ambrisentan e 28% nel gruppo trattato con il solo tadalafil. Pertanto, nelle linee guida, l'associazione dei due agenti è l'unica tra le combinazioni iniziali proposte ad avere un grado di raccomandazione Ib.

In alternativa, secondo gli esperti europei, dovrebbe essere preso in considerazione l'utilizzo di una combinazione di altri ERA e inibitori della PDE.

Nei pazienti non vasoreattivi ad alto rischio, invece, andrebbe presa in considerazione una combinazione iniziale che contenga analoghi della prostaciclina ev, dando la priorità all'epoprostenolo, in quanto ha dimostrato di ridurre la mortalità a 3 mesi nei pazienti ad alto rischio in monoterapia.

Tabella 2. Raccomandazioni per la scelta dei farmaci per la terapia combinata iniziale per l'arteriosa polmonare ipertensione in base alla classe funzionale WHO

Misura/trattamento	Classe della raccomandazione – livello di evidenza					
	Classe WHO I		Classe WHO II		Classe WHO III	
Ambrisentan + tadalafil	I	B	I	B	IIb	C
Altri ERA + PDE-5i					IIb	C
Bosentan + sildenafil + epoprostenolo ev					IIa	C
Bosentan + epoprostenolo ev					IIa	C
Altri ERA + PDE-5i + treprostinil sc					IIb	C
Altri ERA + PDE-5i + altri analoghi della prostaciclina ev					IIb	C

ERA: antagonisti dei recettori dell'endotelina; PDE-5i: inibitori della fosfodiesterasi-5.

L'ultimo step dell'algoritmo consiste, infine, nelle ulteriori strategie terapeutiche da adottare in caso di riposta inadeguata alla terapia iniziale (o in pazienti già trattati), strategie che comprendono combinazioni sequenziali di due o tre farmaci approvati. "Gli agenti da utilizzare sono elencati nella tabella 20, che sostanzialmente riassume tutte le evidenze prodotte negli ultimi 2 anni. Nella maggior parte dei casi il livello di evidenza è ancora basso, ma ci sono casi, come quelli della combinazione di macitentan e sildenafil e del relativo studio SERAPHIN, di riociguat e bosentan e del relativo studio PATENT, e di sildenafil ed epoprostenolo nello studio PACES, in cui ci sono evidenze più forti a supporto dell'impiego della terapia sequenziale combinata nei pazienti in cui non hanno funzionato né la monoterapia né una combinazione di agenti orali" ha detto Hoeper. Se il paziente non risponde alla combinazione dei due agenti, bisognerebbe provare con una combinazione di tre molecole.

Se questa terapia farmacologica non è sufficiente, la task force raccomanda l'invio al trapianto polmonare, nei pazienti candidabili all'intervento oppure la settostomia atriale con palloncino. Per quanto riguarda il trapianto, le linee guida scrivono che "è ragionevole considerare il paziente idoneo dopo che ha avuto una risposta clinica inadeguata alla monoterapia o alla combinazione e inviarlo all'intervento subito dopo che è stata confermata una risposta clinic inadeguata a una terapia combinata massimale". Invece, la settostomia atriale con palloncino dovrebbe essere considerata come una procedura ponte o palliativa per i pazienti che peggiorano nonostante una terapia medica massimale.

In aggiunta all'algoritmo terapeutico principale, le nuove linee guida ne presentano uno nuovo anche per il trattamento dell'ipertensione polmonare tromboembolica cronica (CTEPH) che comprende strategie interventistiche, mediche e chirurgiche. Nel nuovo protocollo è incluso un nuovo farmaco approvato e sono inclusi anche i criteri generali di operabilità e di fattibilità dell'angioplastica polmonare con palloncino.

"Dalla pubblicazione delle precedenti linee guida ad oggi, si è accumulata una quantità enorme di evidenze sul trattamento farmacologico dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare. Abbiamo riunito tutti i dati disponibili in un algoritmo completo di trattamento e in diverse tabelle che danno raccomandazioni per i diversi profili di rischio dei pazienti" ha dichiarato Galiè, che ha presieduto il gruppo di esperti autore del nuovo documento.

"Le informazioni sono abbastanza complete per poter essere applicabili in diversi sistemi sanitari con una disponibilità di farmaci eterogenea. L'algoritmo per la CTEPH è più dettagliato e raccomanda l'utilizzo di test di imaging specifici per definire meglio la strategia terapeutica" ha aggiunto il professore.

Tante altre novità

Ma gli elementi di novità delle linee guida appena pubblicate non si fermano agli aspetti relativi al trattamento. Gli autori hanno, infatti, aggiornato le classificazioni clinica ed emodinamica utilizzando le nuove evidenze sulle cause genetiche e farmacologiche dell'ipertensione polmonare; per esempio, sono stati adottati un nuovo wording e nuovi parametri per la definizione emodinamica dei sottogruppi di ipertensione polmonare post-capillare ed è stata aggiunta la resistenza vascolare polmonare nella definizione emodinamica di ipertensione arteriosa polmonare. Inoltre, nel testo viene presentata una nuova classificazione dei disturbi pediatrici.

Nella classificazione clinica, i pazienti sono suddivisi in cinque sottogruppi, di cui il primo è rappresentato dai pazienti con ipertensione arteriosa polmonare ed è stato oggetto di modifiche rispetto alle precedenti linee guida. "L'ipertensione polmonare persistente del neonato, che è una condizione piuttosto eterogenea, è ora inserita in un suo specifico sottogruppo ed è stata ampliata la classificazione della malattia venocclusiva polmonare, alla luce delle nuove evidenze acquisite negli ultimi anni" ha spiegato Simon Gibbs, dell'Imperial College di Londra, presentando la parte delle linee guida relative a definizione, classificazione, diagnosi e screening dell'ipertensione polmonare.

Inoltre, la scoperta di nuove mutazioni correlate all'ipertensione polmonare ha portato allo sviluppo di test genetici, a cui le linee guida appena pubblicate fanno riferimento per la prima volta. Per esempio, ha riferito Gibbs, "i centri specializzati dovrebbero offrire un counseling genetico e uno screening della mutazione BMPR2 ai pazienti con ipertensione arteriosa polmonare idiopatica e a quelli con una storia famigliare di ipertensione arteriosa polmonare".

Tra le innovazioni rispetto alla versione 2009 c'è poi un algoritmo diagnostico aggiornato. Secondo gli esperti, l'iter diagnostico deve iniziare con la valutazione ecocardiografica della probabilità di ipertensione polmonare (bassa, media o alta), seguito dall'individuazione delle cause più comuni come l'ipertensione polmonare dovuta a malattie cardiache, malattie polmonari e la CTEPH.

"L'ecocardiografia dovrebbe essere effettuata ogni qual volta si sospetti un'ipertensione polmonare, ma quest'indagine non è sufficiente a supportare una decisione terapeutica riguardo alla terapia farmacologica: per questo è necessario il cateterismo destro" ha sottolineato Gibbs.

Quanto allo screening, l'esperto ha spiegato che è stata aggiunta una tabella di raccomandazioni nella versione web delle linee guida "non perché non sia importante, ma semplicemente perché nel documento principale non c'era abbastanza spazio per mettere tutto". La prima voce della tabella dice che l'ecocardiografia a riposo è raccomandata come test di screening nei pazienti asintomatici con sclerosi sistemica, "una condizione particolarmente associata all'ipertensione arteriosa polmonare, con prognosi infausta" ha detto Gibbs. L'ecocardiografia a riposo è raccomandata anche come test di screening nei pazienti con la mutazione BMPR2, "la più comune nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare ereditabile" o nei famigliari di primo grado dei pazienti con la forma ereditabile della malattia e anche in quelli con ipertensione polmonare portale in cui si sta considerando il trapianto di fegato.

Nella tabella viene anche delineato un approccio multimodale allo screening dell'ipertensione polmonare nei pazienti con sclerosi sistemica, in cui, ha sottolineato l'esperto, rivestono particolare importanza i test di funzionalità polmonare.

Infine, i capitoli sull'ipertensione polmonare dovuta a patologie del cuore sinistro o a malattie polmonari sono stati aggiornati ed è stato aggiunto un breve capitolo sull'ipertensione polmonare dovuta a meccanismi non chiari e/o multifattoriali.

"L'ipertensione polmonare può coinvolgere più condizioni cliniche" sottolinea Marc Humbert, che ha presieduto, assieme a Galiè, la task force autrice delle raccomandazioni. "Le classificazioni aggiornate e il nuovo algoritmo diagnostico aiuteranno i medici a definire meglio la malattia di ogni singolo paziente, in modo che ciascuno possa ricevere il trattamento più appropriato".

Nel documento si sottolinea fortemente, infine, l'importanza dei centri specializzati, di cui si ribadisce il ruolo fondamentale nella gestione dell'ipertensione polmonare, a partire dal processo diagnostico. A questo proposito, sia Humbert sia Gibbs hanno ricordato che per la conferma della diagnosi definitiva di ipertensione arteriosa polmonare e CTEPH è raccomandato il cateterismo cardiaco destro e questa procedura, tecnicamente impegnativa, fornisce informazioni più accurate e comporta una minore morbilità quando è eseguita in centri specializzati. "I pazienti con ipertensione polmonare conclamata dovrebbero essere inviati precocemente ai centri specializzati per garantire che vengano loro fornite le migliori cure disponibili" ha ribadito Humbert.

"I nuovi dati e le nuove raccomandazioni incluse in questa versione aggiornata delle linee guida sull'ipertensione arteriosa polmonare sono destinati a fornire un approccio pratico alla gestione di questi pazienti complessi, Inoltre, l'approccio multidisciplinare potrà migliorare il livello di collaborazione tra i vari specialisti e i centri con diversi livelli di competenza e di esperienza" ha concluso Galiè.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

N. Galiè, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2015; doi: Leggi e Leggi.

N. Galiè, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Res J 2015; doi: 10.1183/13993003.01032-2015.

APPROCCIO COMBINATO TADALAFIL/AMBRISENTAN: IL NEJM CONFERMA I BENEFICI

Nei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare senza trattamento pregresso, una terapia di combinazione iniziale costituita da ambrisentan e tadalafil porta a un rischio significativamente inferiore di eventi clinici di scompenso rispetto al rischio determinato da una monoterapia con i due stessi principi attivi. È la conclusione dello studio AMBITION, i cui risultati sono stati esposti dettagliatamente all'ESC 2015 di Londra e contemporaneamente pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, con la prima firma di un ricercatore italiano, **Nazzareno Galié**, dell'Università di Bologna.

Lo studio AMBITION, di fase 3b/4 randomizzato e in doppio cieco, rappresenta la prima ricerca di outcomes che mette a confronto sicurezza ed efficacia, in pazienti naïve, della terapia sperimentale di combinazione di ambrisentan più tadalafil in confronto alla monoterapia di prima linea con i due farmaci con ipertensione arteriosa polmonare in classe funzionale II e III della scala OMS/NYHA.

Il razionale dello studio: perché testare una combinazione iniziale ambrisentan/tadalafil

«La terapia di combinazione con agenti che colpiscono differenti vie può aumentare l'effetto terapeutico globale dei meccanismi della malattia» scrivono gli autori. «La maggior parte degli studi pregressi che hanno valutato le terapie di combinazione per l'ipertensione arteriosa polmonare si sono soffermati su trattamenti add-on sequenziali. Gli effetti di una terapia combinata iniziale sugli outcomes clinici a lungo termine in pazienti che non hanno ricevuto precedentemente un trattamento non sono invece noti».

Il trial AMBITION – ribadiscono Galiè e collaboratori – ha valutato l'efficacia e la sicurezza di una terapia iniziale di combinazione basata su ambrisentan e tadalafil once-daily rispetto alla monoterapia con ognuno di questi due farmaci in soggetti non trattati prima per ipertensione arteriosa polmonare. «Abbiamo scelto questa combinazione» spiegano gli autori «perché ambrisentan, antagonista selettivo del recettore dell'endotelina-A, e tadalafil, inibitore della fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE-5), sono diretti a bersagli intracellulari diversi e non presentano interazioni farmacocinetiche».

La popolazione in studio, gli endpoint primari e secondari e gli outcomes

Sono stati randomizzati 500 pazienti in 3 gruppi (in proporzione 2:1:1) per ricevere rispettivamente la combinazione dei due farmaci (n=253), la monoterapia con ambrisentan (n=126) o quella con tadalafil (n=121). Il dosaggio variava da 5 a 10 mg unum/die con ambrisentan e da 20 a 40 mg unum/die con tadalafil.

L'endpoint primario dello studio era costituito dal tempo al primo evento clinico di scompenso, definito come intervallo tra la randomizzazione e la morte per ogni causa, la prima ospedalizzazione per peggioramento della patologie, la progressione di malattia o una risposta clinica insoddisfacente a lungo termine (gli eventi sono stati valutati da un comitato indipendente in cieco). Gli endpoints prespecificati di efficacia erano costituiti dal cambiamento rispetto al basale alla 24ma settimana dei livelli di frammento N-terminale del propeptide natri-

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

uretico di tipo B (NT-proNB), al test del cammino a 6 minuti, alla classe funzionale Oms e all'indice di dispnea Borg (che misura la percezione di fiato corto).

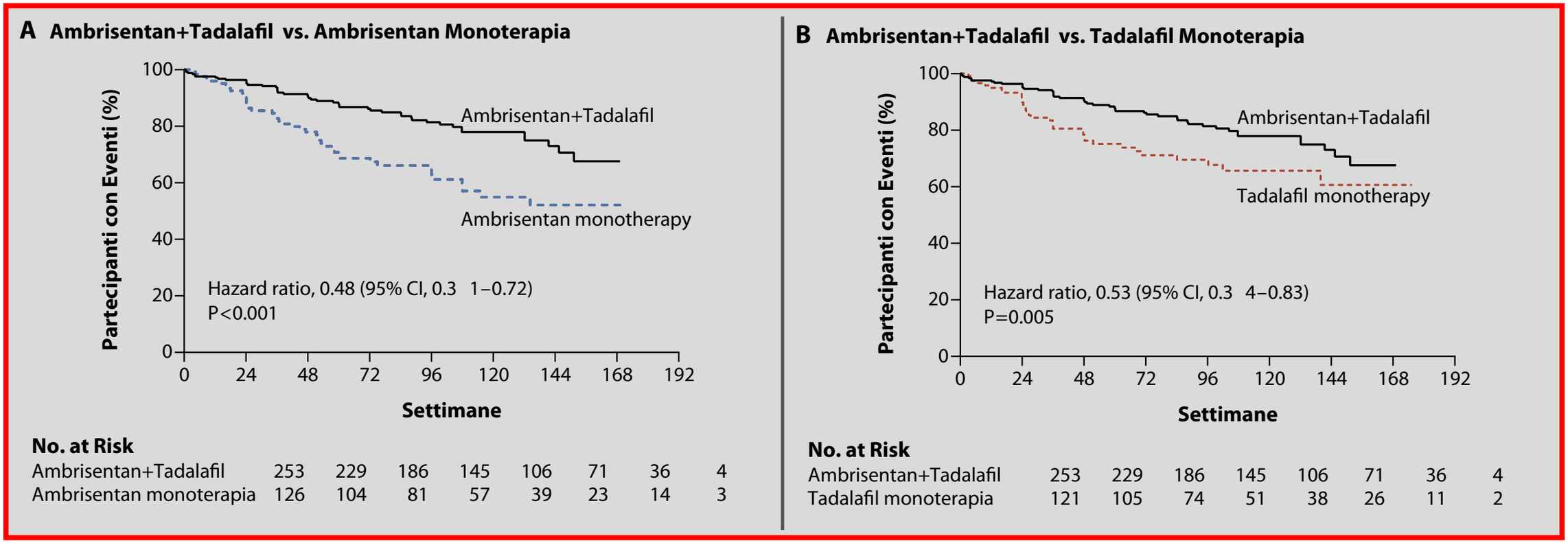
Un evento dell'endpoint primario si è verificato nel 18%, 34% e 28% dei partecipanti a questi gruppi, rispettivamente, e nel 31% del gruppo pool-monoterapia (costituito dai due gruppi in monoterapia raggruppati). L'hazard ratio per l'endpoint primario nel gruppo terapia di combinazione rispetto al gruppo pool-monoterapia si è attestato a 0,50 (P<0,001). Alla 24ma settimana, il gruppo terapia di combinazione ha avuto una maggiore riduzione rispetto al basale dei livelli di NT-proNB in confronto al gruppo pool-monoterapia (cambiamento medio: -67,2% rispetto a -50,4%; P <0,001), come così come una più alta percentuale di pazienti con una risposta clinica soddisfacente (39% vs 29%; odds ratio: 1,56; P = 0,03) e un maggiore miglioramento della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (variazione mediana dai valori: 48,98 m vs 23,80 m; P <0,001).

I vantaggi di un inizio con trattamento combinato

La terapia di combinazione è comunemente impiegata dai medici per il trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare, ma gli studi prospettici sulla terapia di combinazione sono sempre stati pochi e limitati a un trattamento sequenziale di "aggiunta" di nuovi farmaci e questo ha portato a una carenza di evidenze su quando e come il trattamento di combinazione possa e debba essere impiegato.
Nonostante i trattamenti attuali, la sopravvivenza mediana dei pazienti con ipertensione arteriosa polmonare è solo di 5-6 anni dal momento della diagnosi. Per questo lo studio AMBITION è stato disegnato per rispondere a una domanda importante: se anticipare trattamenti con differenti meccanismi d'azione potesse migliorare gli esiti dei pazienti che soffrono di questa rara patologia. I risultati dello studio rappresentano quindi un significativo avanzamento delle evidenze e delle conoscenza in questa importante area terapeutica.

«Nel trial AMBITON il rischio di endpoint primario - primo evento di scompenso clinico - è risultato del 50% inferiore tra i partecipanti trattati inizialmente con la combinazione ambrisentan/tadalafil rispetto ai soggetti trattati in monoterapia con ognuno dei due farmaci (vedi figura)» commentano Galiè e collaboratori. «L'effetto del trattamento rispetto all'endpoint primario è stato guidato principalmente da un tasso inferiore di ospedalizzazione per ipertensione arteriosa polmonare nel gruppo combinazione. Il ricovero per il peggioramento della patologia è risultato costoso e caratterizzato da scarsa prognosi. I tassi di ricovero per altre cause, invece, non sono risultati differenti tra i vari gruppi».

La separazione delle curve relative all'endpoint primario si è osservata nella popolazione dell'analisi primaria alla 24ma settimana, aggiungono gli autori. Si è peraltro notata una convergenza dopo 144 settimane, dovuta in parte a un numero insufficiente di partecipanti per determinare un confronto significativo ma interpretabile anche come un effetto benefico calante della terapia iniziale di combinazione durante un lungo periodo di osservazione.



«L'analisi degli endpoint secondari fornisce approfondimenti sui miglioramenti ottenuti nelle prime 24 ore di terapia» proseguono i ricercatori. «Il tasso di risposta clinica soddisfacente, definita da una riduzione dei sintomi della classe funzionale I o II Oms con migliorata capacità d'esercizio e assenza di eventi clinici, è risultata significativamente superiore nel gruppo combinazione rispetto a quello pool-monoterapia, ma non rispetto a quello monoterapia con ambrisentan».

Gli eventi avversi che si sono verificati più frequentemente nel gruppo terapia di combinazione rispetto ai due gruppi in monoterapia sono stati edema periferico, mal di testa, congestione nasale e anemia.

Richiesta la modifica del foglietto illustrativo di ambrisentan alla luce dei risultati di AMBITION

Ambrisentan e tadalafil sono entrambi approvati nell'Unione Europea e in altri Paesi in monosomministrazione giornaliera per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare (Gruppo 1 dell'OMS) nei pazienti con malattia sintomatica di classe funzionale II e III. Ambrisentan ha avuto lo stato di farmaco orfano per il trattamento dell'ipertensione arteriosa polmonare in Australia, Europa, Giappone, Corea e Usa. Le richieste di aggiornamento del foglietto illustrativo di ambrisentan che comprendono i dati dello studio AMBITION sono in corso nell'Unione Europea, negli Usa e in altri Paesi.

Alcuni cenni su una patologia rara, grave e poco nota

L'ipertensione arteriosa polmonare (Gruppo 1 dell'OMS) è una patologia debilitante caratterizzata dalla costrizione dei vasi sanguigni all'interno dei polmoni, con conseguente elevazione della pressione arteriosa nel circolo polmonare. Questa forma di ipertensione rende difficile la circolazione del sangue dal cuore ai polmoni dove avviene l'ossigenazione del sangue. I pazienti affetti da questa patologia accusano difficoltà di respiro (affanno) per lo sforzo cui è sottoposto il cuore per pompare sangue a fronte di questa pressione elevata: questo meccanismo porta quindi al decesso per insufficienza cardiaca. L'ipertensione arteriosa polmonare può presentarsi senza cause specifiche oppure può essere secondaria a diverse malattie quali patologie del sistema connettivo, difetti cardiaci congeniti, cirrosi epatica e infezione da virus HIV. La patologia interessa approssimativamente 200.000 persone in tutto il mondo.

Arturo Zenorini

Bibliografia

Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med, 2015 ;373(9):834-44.
Leggi

TERAPIA, TRA CONFERME E NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE IN ARRIVO

L'ipertensione polmonare arteriosa (PAH) è una condizione caratterizzata da pressione sanguigna elevata a livello delle arterie polmonari che trasportano l'ossigeno e il sangue dal cuore ai polmoni. In condizioni fisiologiche, un individuo sano dovrebbe presentare una pressione delle arterie polmonari approssimativamente inferiore ai 25 mm Hg, mentre nei pazienti con diagnosi di ipertensione polmonare arteriosa supera i 25 mm Hg e si aggira intorno ai 40 mm Hg. Questa pressione arteriosa elevata provoca un cospicuo aumento delle resistenze del letto vascolare e, di conseguenza, all'insufficienza del ventricolo destro del cuore; ciò provoca un maggior lavoro della parte destra del cuore che pomperà più sangue portando a effetti debilitanti e a eventuale morte prematura del paziente.

Nel corso del congresso annuale dell'ESC, sono stati presentati i risultati di due studi relativi a due molecole di Actelion Pharmaceutical, una nota biotech svizzera, nel trattamento di questa condizione.
Le molecole in questione sono selexipag, una molecola in fase avanzata di sperimentazione clinica, e macitentan, una molecola approvata nel 2013 per l'indicazione al trattamento della PAH.

Effetto di selexipag a lungo termine in pazienti con terapie pregresse

Selexipag è un profarmaco che viene metabolizzato in un agonista selettivo del recettore prostanoide IP. Si tratta di un farmaco orale, più facile da assumere rispetto agli analoghi della prostaciclina già disponibili e che vanno somministrati per via parenterale.

I prostanoidi, analoghi della prostaciclina, agiscono legandosi ad un recettore specifico (IP1), che promuove un aumento dell'AMPc intracellulare attraverso l'attivazione di una kinasi. I livelli dell'AMPc intracellulare sono regolati dal sistema delle fosfodiesterasi-3, che lo degradano ad AMP. Tutti gli effetti biologici dei prostanoidi (vasodilatazione, antiaggregazione piastrinica, inibizione della proliferazione delle cellule) sono mediati dall'AMPc e presuppongono la presenza di recettori IP1 sulle cellule bersaglio.
Nello studio registrativo di fase III GRIPHON, il farmaco è stato in grado di ridurre in modo significativo la morbilità/mortalità associata a PAH (endpoint primario) del 40% rispetto al placebo (HR=0,60; IC99%= 0,46-0,78; P<0,0001) in pazienti affetti da questa condizione.

Lo studio presentato al congresso ESC si è proposto di esaminare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità del trattamento in relazione alla terapia pregressa per la PAH.
A tal scopo, pazienti con PAH di età compresa tra i 18 e i 75 anni sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1, al trattamento con selexipag o placebo. Gli HR sono stati calcolati sono stati calcolati mediante modello di Cox per determinare gli effetti del trattamento attivo o del placebo sulla morbilità/mortalità in relazione alla terapia pregressa per la PAH nei sottogruppi seguenti: 1) pazienti non in trattamento pregresso per la PAH; 2) pazienti trattati con antagonisti del recettore dell'endotelina (ERA); 3) pazienti trattati con inibitori della PDE5; pazienti trattati con ERA e inibitori della PDE5 in combinazione.
I risultati dello studio hanno confermato la bontà del trattamento con selexipag indipendentemente dal sottogruppo considerato.
Nello specifico, è stata osservata una riduzione della morbilità/mortalità del 43% nel gruppo 1, del 34% nel gruppo 2, del 42% nel gruppo 3 e del 37% nel gruppo 4 e i test per l'esistenza di interazioni hanno indicato la sostanziale sovrapponibilità dei risultati ottenuti nei singoli sottogruppi.
Quanto agli eventi avversi (AE), quelli più comunemente associati all'impiego di selexipag (cefalea, diarrea, nausea, dolore mandibolare) sono risultati meno frequenti nei pazienti in trattamento pregresso con un farmaco o non trattati rispetto a quelli in trattamento pregresso con ERA e inibitori della PDE5 in combinazione.
Nel commentare i risultati gli autori dello studio sottolineano come il loro studio abbia dimostrato, per la prima volta, un beneficio clinicamente rilevante sugli outcome a lungo termine a seguito dell'aggiunta di un terzo farmaco per la PAH al top della terapia di combinazione doppia.

Assenza di interazioni farmacocinetiche tra macitentan e contraccettivi estro-progestinici

Attivo per via orale, macitentan è un antagonista duale dei recettori dell'endotelina, una sostanza che viene rilasciata dal rivestimento dei vasi sanguigni e che nei pazienti affetti dalla malattia è presenti a livelli elevati. Sarebbe proprio l'eccessiva presenza di endotelina a provocare il progressivo restringimento dei vasi sanguigni. Bloccando i recettori dell'endotelina, macitentan rallenta questo meccanismo di costrizione dei vasi sanguinei determinando così una diminuzione della pressione del sangue e una riduzione dei sintomi dell'ipertensione arteriosa polmonare. In studi in vivo, il nuovo farmaco è risultato superiore ad altri ERA a causa di un prolungato legame con i recettori e a migliori proprietà di penetrazione tissutale.

Gli ERA sono stati associati a teratogenicità e sono controindicati durante la gravidanza. Quanto ai contraccettivi orali (OC), questi sono substrati del citocromo P450(CYP)3A4 e la loro efficacia può essere influenzata da alcuni induttori dei CYP3A4.
È noto come macitentan, a concetrazioni sopra-terapeutiche, sia capace di indurre in vitro CYP3A4.
Obiettivo dello studio presentato al congresso è stato quello di valutare, in donne sane, l'effetto a dosi terapeutiche (10 mg) di farmaco sulla farmacocinetica di un OC orale estro-progestinico combinato, contenente 35 µg di etilinil-estradiolo (EE) e 1 mg di norethisterone (NE), nonché di monitorare sicurezza e tollerabilità del trattamento con macitentan somministrato insieme all'OC sopramenzionato.

A tal scopo è stato condotto uno studio randomizzato, in aperto, in cross-over, nel corso del quale 26 donne, aventi un'età media di 32,5 anni e un BMI pari a 24,2 kg/m2, sono state trattate con una dose orale dell'OC da solo (reference) e poi in concomitanza con macitentan allo stato stazionario, o viceversa, con un periodo di washout pari almeno a 3 settimane.

I risultati dell'analisi farmacocinetica hanno documentato l'assenza di interazioni tra i 2 farmaci in esame. I farmaci, sia presi singolarmente che somministrati insieme, sono risultati ben tollerati. La cefalea è stato l'evento avverso più frequentemente documentato (69%). Inoltre, non sono state documentate variazioni rispetto alle condizioni iniziali dello studio in termini di segni vitali (VS), variabili elettrocardiografiche (ECG) e test clinici di laboratorio.

In conclusione, alla luce di questi risultati, l'efficacia e la sicurezza di OC non sono influenzate dalla co-somministrazione di macitentan a dosi terapeutiche.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Lang I et al. Effects of selexipag on long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) receiving one, two or no PAH therapies at baseline: results from the GRIPHON study. ESC 2015; Abstract 2365
2. Hurst N et al. Lack of pharmacokinetic interaction between the dual endothelin receptor antagonist macitentan and the combined oral contraceptive, norethisterone ad ethynil estradiol. ESC 2015; Abstract 2645

LA VOCE DEI PAZIENTI: INTERVISTA A PISANA FERRARI (AIPI)

L'ipertensione arteriosa polmonare è stata una delle tematiche centrali al congresso della Società Europea di Cardiologia di Londra (ESC 2015). Trattandosi di una patologia ancora poco nota, grave e spesso non trattata adeguatamente, è causa di profondo disagio per chi riceve la diagnosi, spesso tardivamente. In difesa dei pazienti affetti da questa patologia opera l'AIPI (Associazione Ipertensione Polmonare Italiana). All'ESC 2015 era presente il presidente dell'associazione, **Pisana Ferrari**, che ci offre una panoramica delle attività svolte in tutela e a supporto dei malati.

«L'associazione è stata fondata nel 2001 da un gruppo di pazienti, tra cui la sottoscritta, con l'appoggio di un medico specializzato nel trattamento di questa malattia operante al Sant'Orsola-Malpighi di Bologna» ricorda Ferrari. «L'idea era proprio quella di dare un aiuto ai pazienti, in termini sia di informazione sia di supporto organizzativo, pratico e psicologico. Occorre tenere conto che già la malattia è poco conosciuta oggi, nel 2001 era pressoché sconosciuta».

«Quindi c'era una grande esigenza da parte dei pazienti di essere informati e di avere qualcuno con cui condividere la propria condizione» prosegue il presidente AIPI. «Abbiamo pertanto registrato l'associazione a Bologna poi, gradualmente, negli anni abbiamo aumentato il livello di servizi e supporti che proponiamo ai pazienti: abbiamo iniziato con newsletter e riunioni, fino a poter offrire negli ultimi anni una vasta gamma di servizi di supporto».

La gamma di servizi di supporto offerti ai pazienti

«È attivo un sito web con molte informazioni su vari argomenti e dal quale si possono scaricare pubblicazioni dedicate ad argomenti specifici relativi alla malattia (quali aspetti emotivi, consigli pratici per la vita di tuti i giorni, una raccolta di storie di pazienti)» spiega Ferrari. «Inoltre pubblichiamo una rivista trimestrale che pure fornisce informazioni specifiche sulla malattia ma anche inerenti alle tematiche delle malattie rare; la rivista, inoltre, è corredata da una sezione con testimonianze dei soci (forse la parte più seguita)».

Sempre in riferimento allo scambio di esperienze tra pazienti, Ferrari cita anche un forum su Internet e una pagina Facebook «che rappresentano luoghi di incontro virtuali ma comunque molto seguiti e sentiti, in cui si verificano scambi, condivisioni e consigli che hanno portato anche alla nascita di belle amicizie. Una volta all'anno, inoltre, ci incontriamo tutti a Bologna per l'assemblea generale durante la quale teniamo aggiornamenti scientifici in cui c'è

Pisana Ferrari, Presidente AIPA

sempre un medico o un ricercatore, un esperto che offre le ultime informazioni in campo previdenziale, e ogni anno un ospite d'onore; si pranza insieme e nel pomeriggio è poi organizzata una sezione più ludica, con un'estrazione di premi. Organizziamo anche altri incontri, gite, attività sociali».
«Forniamo anche assistenza psicologica professionale» aggiunge Ferrari «nel senso che abbiamo uno psicologo che mette a disposizione un certo numero di ore come volontario in cui è possibile la consultazione per colloqui, telefonici o di persona (a Bologna). Inoltre, abbiamo istituito di recente un servizio di consulenza previdenziale con un esperto del settore».

Nessun particolare problema per l'accesso ai farmaci

«Per quanta riguarda l'accesso ai farmaci in Italia, attualmente grossi problemi per fortuna non ne abbiamo in quanto si tratta in tutti i casi di prodotti rimborsati» spiega Ferrari. «Possono capitare rari casi legati ad ASL specifiche dove è stato necessario intervenire ma più che altro per quanto riguarda gli accessori, come nel caso di farmaci somministrati endovena che necessitano di siringhe, filtri, diluente o altri dispositivi che servono per prepararlo: ed è successo che ci siano stati tempi sfalsati tra le due forniture. In ogni caso, rispetto ad altri Paesi europei, siamo fortunati perché i farmaci ci sono e sono disponibili».

Inoltre, per quanto riguarda nuovi farmaci o sperimentazioni in corso «abbiamo subito le informazioni, vengono riportate sulla nostra rivista che aggiorna sulle novità in arrivo o già approvate sul mercato.

Gli approcci terapeutici e il vissuto dei pazienti

«I farmaci approvati per questa indicazione attualmente sono nove, suddivisi in varie classi di farmaci» ricorda Ferrari. «C'è una serie di farmaci orali che comprende gli antagonisti recettoriali dell'endotelina (bosentan, ambrisentan, macitentan), gli inibitori della fosfodiesterasi 5 (tadalafil, sildenafil), gli stimolatori della guanilato ciclasi (riociguat) e, non per os, i prostanoidi (epoprostenolo per via endovenosa, treprostinil per via sottocutanea, iloprost per via inalatoria). Questi ultimi tre sono "impegnativi" sotto il profilo della somministrazione. Attualmente è in corso una ricerca importante per lo sviluppo di prostanoidi per bocca».

«Questi farmaci possono essere combinati in diversi modi» riassume il presidente ANIF. «In genere al paziente viene prescritto un farmaco di prima linea, poi vengono prefissi alcuni obiettivi (in termini di capacità funzionale, miglioramento della classe funzionale, capacità di esercizio). Se il paziente non migliora viene aggiunto un secondo farmaco: è la cosiddetta terapia di combinazione sequenziale. Se poi le cose continuano a non andare bene e il paziente peggiora ne viene aggiunto un terzo (terapia sequenziale di combinazione triplice). I farmaci chiaramente devono essere di classi diverse».

Non esiste una successione fissa. «Dipende molto anche dai centri, dall'esperienza clinica, dai criteri di scelta del farmaco (che potrebbero essere anche su base economica), dalle farmacie ospedaliere, da criteri regionali di spesa. Questa è la prassi» spiega Ferrari. «Se non funziona nulla si mette in lista il paziente per il trapianto polmonare».

In ogni caso non si comincia mai con i prostanoidi, sottolinea Ferrari, a meno che non arrivi un paziente in fase già molto avanzata, eventualità che può capitare dal momento che la patologia è molto difficile da diagnosticare: se arriva un paziente in classe funzionale NYHA IV viene messo subito sotto prostanoidi e in lista d'attesa per il trapianto polmonare.

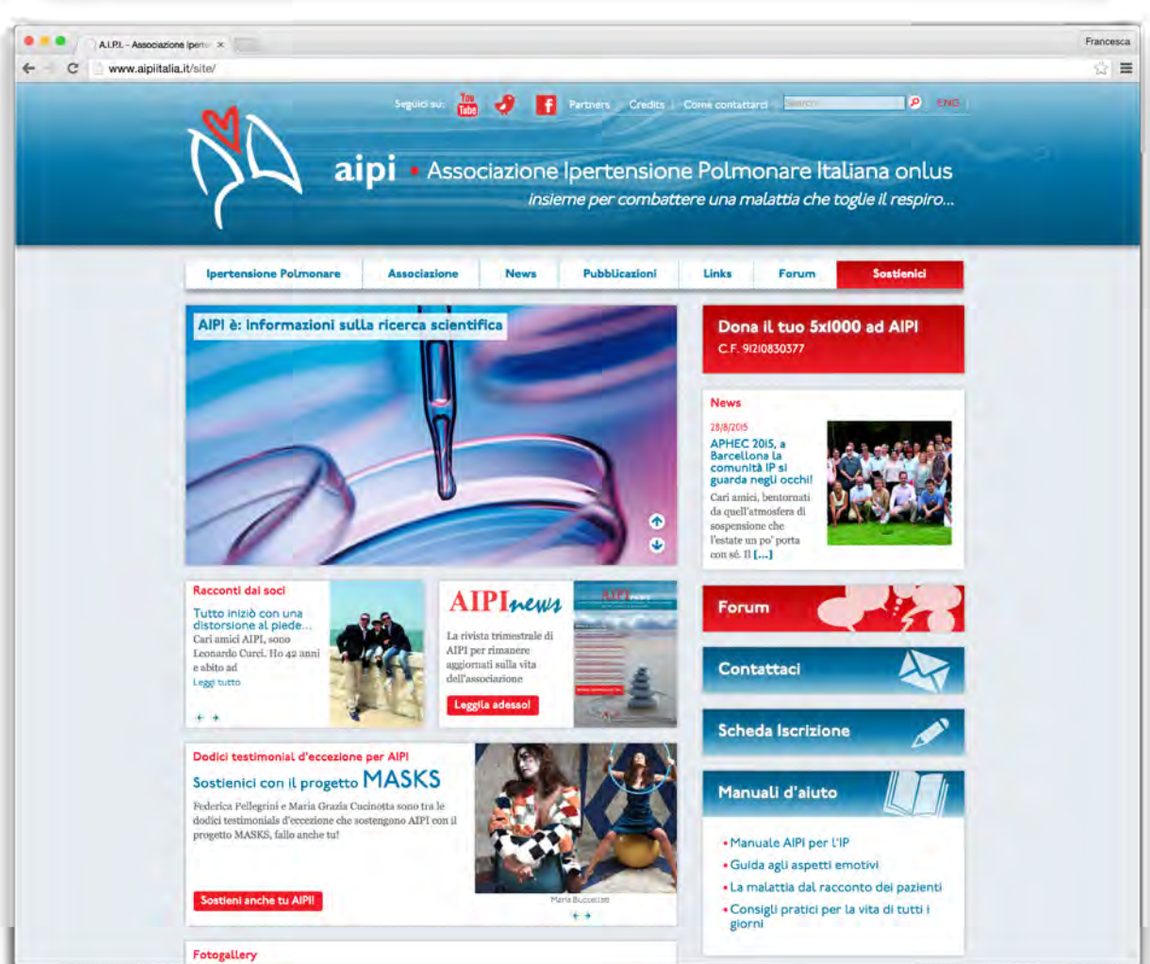
Il percorso verso una corretta diagnosi

«Da un punto di vista pratico, il viaggio verso la diagnosi e il centro d'eccellenza per chi parte dal medico di famiglia è lungo perché quest'ultimo spesso non riconosce la malattia oppure pone diagnosi di depressione, ansia, asma» afferma Ferrari. «Poi, quando c'è un episodio un po' più grave (una sincope, un'emottisi) allora magari può inviare il soggetto a un cardiologo o a uno pneumologo. In Italia sono più i cardiologi che seguono questa malattia ma, per esempio a Milano, ci sono anche pneumologi. In Francia è seguita solo da pneumologi (è un dato che cambia a seconda dei Paesi). Occorre comunque arrivare a una di queste due figure che sono quelle in grado di fare gli accertamenti necessari per arrivare alla corretta diagnosi. Poi, prima possibile, riferire a un centro specializzato».

Ovviamente, aggiunge, anche il monitoraggio è molto importante e va fatto con scadenze regolari, di solito da 2 a 4 volte all'anno a seconda se il paziente è più o meno. Inoltre occorre controllare la terapia anticoagulante alla quale la grande maggioranza di questi pazienti è sottoposta.
«Nel caso dei pazienti sottoposti a trapianto, i pazienti nell'attesa sono trattati con epoprostenolo per non arrivare troppo defedati all'intervento. Superato il decorso, inizia una terapia immunosoppressiva anti-rigetto che impone qualche attenzione» specifica Ferrari. «Nulla esclude che nel tempo possa verificarsi un rigetto, di solito se è dopo molti anni si tratta di una bronchiolite obliterante cronica con fenomeni necrotici a livello alveolare. In teoria, in queste situazioni è possibile (come è già successo) ricorrere a un secondo trapianto polmonare».

Le prospettive di cura secondo il presidente AIPI

«Ho una lunga esperienza della malattia e sono contenta di vedere che sono stati fatti grandi progressi sia farmacologici sia in ambio chirurgico: la sopravvivenza è aumentata e sono molto ottimista anche per il futuro in quanto vedo che la ricerca continua con nuovi farmaci in arrivo» afferma Ferrari. «Anche sempre più frequentemente si sente parlare della cosiddetta terapia di combinazione di prima linea: invece di aspettare che il paziente in terapia con un farmaco di prima linea peggiori per darne un secondo, iniziare subito con il darne due, con un approccio più aggressivo, considerando comunque che la



patologia è molto grave e forse aggredirla su più fronti potrebbe essere utile, dato che ognuno di questi farmaci agisce su una via specifica diversa».
«Se ne parla molto» riprende Ferrari. «C'è uno studio importante che ha dato risultati che confermerebbero questa ipotesi. In Francia si sta già usando questa strategia in piccoli studi non randomizzati ma che stanno dando risultati notevolissimi, iniziando addirittura con i prostanoidi per via endovenosa subito insieme ad altri due farmaci».

«Credo che il futuro sarà un po' questo: iniziare con una terapia più aggressiva da subito e poi (altra tendenza che vedo) pensare al trapianto non quando il paziente è ormai all'ultimo stadio ma magari un po' prima, in modo che abbia migliori chances di recuperare bene, altrimenti la ripresa e la convalescenza possono essere molto difficili, con necessità di terapia intensiva. Qui all'ESC 2015 non si sono sbilanciati ancora in questo senso ma la prospettiva sembra questa».

Due novità rilevanti nelle linee guida ESC 2015 nell'ottica del paziente

Nelle nuove linee guida ESC 2015, al di là degli aspetti puramente clinico-farmacologici, sono stati introdotti due punti rilevanti per i pazienti. «Innanzitutto è stato dato un grado di raccomandazione più alto (e quindi maggiore importanza) alla necessità di dare supporto psico-sociale ai pazienti: prima questa raccomandazione era 2c ora è 1c» sottolinea il presidente AIPI «e nel paragrafo che spiega il perché viene citato uno studio di cui sono stata coautrice. Per noi è molto importante che sia stato riconosciuto che questa patologia prova terribilmente i pazienti sotto il profilo emotivo, nella vita quotidiana, sociale e lavorativa».

«Seconda novità interessante per noi pazienti, e di cui siamo molto convinti, è che prima si tendeva a dire che l'esercizio fisico era negativo di per sé, invece adesso ci sono studi che hanno dimostrato come un'attività fisica moderata sotto supervisione medica possa invece aiutare moltissimo il paziente a mantenere la forma. Questo perché il pericolo per un paziente con un problema respiratorio che fa vita sedentaria è che si inneschi un circolo vizioso di peggioramento – indebolimento, perdita di tono muscolare, depressione – per cui è importante mantenere un'attività fisica, seppure limitata».

Bibliografia

Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, ryftenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. Eur Respir rev, 2013;22(130):535-42.
Leggi

LA VOCE DEI PAZIENTI: INTERVISTA A VITTORIO VIVENZIO (AMIP)

Sono malati rari, perché affetti da una patologia rara, grave, di difficile diagnosi e trattamento: sono le persone affette da ipertensione arteriosa polmonare. A tutela della loro salute interviene un'associazione di persone che presentano la stessa malattia: l'AMIP (Associazione Malati di Ipertensione Polmonare). Il suo presidente, **Vittorio Vivenzio**, offre un quadro complessivo delle iniziative svolte, degli obiettivi prefissati e delle problematiche aperte.

«Tutte le nostre attività riguardano soggetti affetti da una malattia rara e sono rivolte al loro benessere psicofisico sotto tutti i profili» spiega Vivenzio. «Ci definiamo una grande famiglia composta da persone con le proprie esperienze personali riescono a dare un elemento aggiuntivo per risolvere i problemi che possono capitare, principalmente di carattere burocratico e psicologico ma anche tecnologico e scientifico».

GLI ASPETTI POSITIVI

Il supporto sotto il profilo terapeutico

«Un esempio classico è costituito dall'utilizzo quotidiano di determinati farmaci in terapia infusionale di somministrazione non agevole a causa della necessità di utilizzare con apparecchiature e dispositivi abbastanza complessi» cita il presidente AMIP. «Molto spesso i soci si scambiano consigli per la risoluzione di problemi pratici di questo tipo. Addirittura, di recente, abbiamo scoperto un metodo che riduce i tempi di preparazione di un farmaco di questo tipo e la forza da imprimere per effettuare l'infusione».

Al di là di questo caso particolare, la terapia infusionale inizia sempre in ospedale, dove il malato viene istruito e poi dimesso per proseguire autonomamente al proprio domicilio, ricorda Vivenzio. «In ogni caso, all'inizio il paziente può avere dubbi, difficoltà, un po' di timore e per questo ha a disposizione i recapiti telefonici del medico o dell'infermiere. Il punto fondamentale sta nell'acquisire coscienza e praticità nell'uso del farmaco e molto spesso ciò si ottiene anche parlando tra noi soci».

Il sostegno psicologico

Alla base del disagio del paziente è la coscienza di essere un paziente cardiopatico, innanzitutto, e per di più affetto da una patologia rara, evidenzia Vivenzio. «A ciò si aggiunge il fatto che, se un malato inizia a navigare su Internet può trovare a leggere notizie di ogni tipo. Così spesso ci si sente soli, e la patologia stessa è contraddistinta dalla mancanza di fiato che spinge la persona spesso ad affermare di "non farcela"» spiega. «Il nostro primo intervento consiste nel far capire loro che ci ne sono altre persone che convivono con la stessa malattia, a informarle per capire esattamente che cos'è e qual è il nuovo stile di vita che devono intraprendere. In più riusciamo, anche se siamo una piccola associazione, a portare avanti progetti di psicologia (come a Roma, a Catania e prossimamente a Napoli) con incontri con uno psicoterapeuta o uno psicologo sotto la supervisione di un responsabile medico di un centro per il trattamento dell'ipertensione polmonare.

Il comitato scientifico e una rete di ospedali di riferimento in tutta Italia

«Un altro aspetto importante (il nostro motto è "insieme si può") è quello di unire tutti i centri che conosciamo in Italia con determinate caratteristiche - un certo numero di pazienti, la possibilità di effettuare un'operazione di trapianto cuore polmone, la disponibilità delle varie specializzazioni che coinvolte nella gestione dell'ipertensione polmonare - sotto un comunicato scientifico (quindi abbiamo un centro a Orbassano, a Pavia, all'Umberto I di Roma insieme al Bambin Gesù a livello pediatrico, al Monaldi di Napoli, al Cannizzaro di Catania e al Cervello di Palermo)» afferma il presidente AMIP.

L'obiettivo è quello di avere a livello regionale centri di riferimento per l'ipertensione polmonare che possano riunire anche gli altri ospedali. «Abbiamo già il nostro comitato scientifico che ha istituito una piattaforma che riunisce 27 ospedali in tutta Italia che curano pazienti con ipertensioni polmonare».

L'informazione ai pazienti e il rapporto con i media e le Istituzioni

«Questi sono gli scopi principali, mirati quindi ad aiutare e tutelare i pazienti» sottolinea Vivenzio. «Ma una parte notevole della nostra attività è anche quella di informare chi ci chiama perché ha bisogno di cure, anche perché tutte le informazioni che arrivano a noi sono ovviamente filtrate e verificate dal nostro comitato scientifico. Non diamo mai informazioni mediche, ma possiamo dare indicazioni su dove si trovano centri a cui rivolgersi e da dove verranno eventualmente indirizzati verso ulteriori strutture».

A volte è capitato di essere stati chiamati da pazienti in cura da privati, nota Vivenzio, e abbiamo dovuto sottolineare che è impossibile curare l'ipertensione polmonare in uno studio privato. «In tutti i casi, comunque, forniamo le coordinate del nostro sito dove sono elencati tutti i centri disponibili. Il nostro scopo è quello di cercare di agire bene in tutta Italia per due ordini di motivi: il primo per garantire al malato la sicurezza di avere nelle vicinanze un medico che sappia gestire l'emergenza o quanto meno indirizzare il paziente a un centro esperto fornendogli il numero di telefono, il secondo è quello di unire le forze dei vari centri in Italia perché, trattandosi di malati rari, se si disgregano le forze non si ottengono gli stessi risultati».

«Oltre a indirizzarci al socio malato abbiamo iniziative per far conoscere la patologa a livello scientifico allo scopo di aggregare tutte le forze del settore e anche per far conoscere la nostra stessa associazione a livello sociale pe rendere noti i centri di eccellenza in Italia» rimarca il presidente AMIP. «A tale scopo organizziamo varie iniziative, come manifestazioni sportive o incontri con i media. Credendo molto nella rete abbiamo rappresentanti regionali anche nella loro realtà organizzano eventi (Campania, Piemonte, Marche, Sicilia). Tutto questo è importante perché quando anche una sola persona malata si rivolge a noi vuol dire che abbiamo raggiunto lo scopo.».
L'AMIP, inoltre, ha rapporti istituzionali con l'Istituto Malattie Rare e l'Istituto Superiore di Sanità in modo che chi si rivolge loro viene informato sull'esistenza dell'associazione che riguarda questa patologia. «Nei vari incontri sul tema dell'ipertensione polmonare che si tengono in Italia siamo chiamati per interventi sulla visione del paziente nella diagnosi e nella cura» aggiunge Vivenzio «e quando c'è qualche incontro a livello istituzionale siamo sempre ben lieti di essere presenti per partecipare e dare un contributo per tentare di dare soluzioni alle nostre problematiche.

GLI ASPETTI PROBLEMATICI

Eccessiva burocrazia nella somministrazione dei farmaci

«I problemi burocratici sono quelli classici nati dalla frammentazione del Servizio Sanitario correlata all'articolo V per cui alcuni farmaci sono forniti dagli ospedali, altri dalle Asl di competenza che a volte, per mancanza di informazione, non sanno che insieme ai farmaci occorre fornire gli ausili o comunque per problemi di bilancio sostengono che devono essere dati dagli ospedali, dando il via a un rimbalzo di responsabilità» illustra Vivenzio.

«In questi casi» spiega «non assumiamo atteggiamenti bellicosi ma intendiamo sensibilizzare il territorio sul fatto che si tratta di una patologia rara e devo dire che più di qualche volta siamo ascoltati. È proprio questa la lamentela più frequentemente avanzata dai pazienti già in trattamento: l'eccessiva burocrazia per avere dalle Asl i farmaci previsti da un piano terapeutico stilato da un centro di eccellenza».

«In particolare» ribadisce Vivenzio «alcune Asl danno anche gli ausili, altre non li forniscono, altre affermano che li acquisteranno dopo un certo lasso di tempo. C'è quindi un'eccessiva burocrazia nella somministrazione dei farmaci che costituisce un aspetto problematico: noi vorremmo arrivare a una situazione in cui venissero forniti al domicilio del malato non solo i farmaci ma anche gli ausili».

«Anche perché ciò determinerebbe sicuramente un minore spreco di risorse» prosegue «in quanto avendo una rete tra il farmacista ospedaliero o della Asl e l'esperto di ipertensione polmonare sicuramente avremmo minore spreco in termini finanziari perché il farmacista avrebbe riferimenti precisi e saprebbe esattamente che cosa acquistare».

Potenziali rischi di sottovalutazione della gravità della patologia

Paradossalmente i miglioramenti terapeutici possono determinare effetti controproducenti, secondo Vivenzio. «In particolare, con la disponibilità dei farmaci per via orale sempre più spesso i pazienti tendono a sottovalutare la gravità della patologia, tanto che purtroppo di recente si è avuto un caso di decesso di una persona molto giovane trattata con un farmaco somministrato per os. La terapia orale, insomma può dare l'idea che prendendo una compresa il problema sia risolto. Diverso è il caso del paziente in terapia infusionale che vive quotidianamente la gravità della patologia. Invece mano a mano egli anni i pazienti con terapia orale sottovalutano la gravità della patologia».

Inoltre, aggiunge il presidente AMIP, essendosi innalzata la conoscenza scientifica della patologia da parte degli stessi pazienti, molti di questi vedono il medico esperto come se fosse un "normale" specialista, senza avere la piena coscienza di essere affetti da una malattia rara, che sono poche le persone a esserne affette, che colpisce più organi dell'individuo e che rispetto alle altre patologie rare è oggetto di una grande ricerca clinica. Anche sotto questo profilo, dunque, Vivenzio afferma di cogliere una certa sottovalutazione della malattia, in aumento negli anni.

Un'ecografia di controllo come possibile approccio in medicina di base

Uno degli aspetti più problematici dell'ipertensione polmonare è l'aspecificità dei sintomi, spesso costituiti da stanchezza e mancanza di fiato. «La mia proposta, specie a livello di medicina di famiglia, di non sottovalutare mai il sintomo» suggerisce Vivenzio. Molto indicativa è già l'informazione circa il tempo al quale risale la percezione di stanchezza da parte dell'assistito o se il suo "fiatone" va peggiorando con sforzi sempre meno gravosi (numero di gradini, per esempio). In ogni caso, se un soggetto è stanco potrebbe essere utile prescrivere un'ecocardiografia di controllo così da escludere subito patologia più grave».

Questo metodo, si dice convinto il presidente AMIP, permetterebbe una diagnosi più precoce e di agire tempestivamente, consentendo di avere più armi per andare avanti nella vita. Se la patologia viene affrontata subito con una diagnosi esatta e possibilmente una terapia precoce e appropriata» sottolinea «ci sarebbero anche indubbie ricadute in termini economici con un minore spreco di risorse. Non si può impostare il discorso partendo dal costo dei farmaci altrimenti bisognerebbe chiedersi quanto costa la vita di una persona. In ogni vaso, fortunatamente il nostro Servizio Sanitario Nazionale è tra i migliori e i pazienti sono ben curati, ha solo bisogno di una migliore organizzazione e una minore parcellizzazione».

Sito AMIP

IPERCOLESTEROLEMIA

- Ipercolesterolemia familiare: cause, segni, sintomi e test laboratoristici 24
- Ipercolesterolemia familiare omozigote: diagnosi precoce cruciale per trattamento e prognosi 26
- Ipercolesterolemia familiare omozigote, basi genetiche e sviluppo di nuovi farmaci 28
- Anti-PCSK9 e loro meccanismo d'azione 30
- Ipercolesterolemia, dall'ESC conferme di efficacia per evolocumab 33
- Ipercolesterolemia familiare eterozigote, dall'ESC nuovi dati con alirocumab 35
- Meno eventi cv nei diabetici con SCA recente trattati con ezetimibe (Improve-it) 37
- Ipercolesteromia: tre progetti di screening avviati dalla SISA 41
- SAMS, quando le statine fanno venire i dolori muscolari 43
- La voce dei pazienti: le attività dell'ANIF 46

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE: CAUSE, SEGNI, SINTOMI E TEST LABORATORISTICI

Lo sviluppo di farmaci sempre più potenti per la riduzione della colesterolemia-LDL (C-LDL) ha fatto accendere anche al congresso europeo di cardiologia (ESC 2005) di Londra più riflettori sulle ipercolesterolemie familiari (FH), forme ereditarie che colpiscono fin dalla giovane età determinando gravi patologie cardiovascolari: patologie rare (quasi sempre collegate al concetto di farmaci orfani) ovvero malattie per cui non c'è un numero sufficiente di pazienti tale da giustificare forti investimenti economici per la ricerca di una cura. Il panorama però è cambiato con l'avvento, per esempio, degli anti-PCSK-9, ma non solo. Ora diventa ancora più rilevante conoscerle, diagnosticarle e trattarle in modo appropriato.
Le persone colpite da FH mostrano elevati livelli di C-LDL in quanto non riescono a eliminarlo in modo adeguato dal sangue attraverso il fegato. Va puntualizzato che il colesterolo è utile all'organismo, in una determinata quantità, in quanto l'organismo se ne serve per il corretto funzionamento e per produrre ormoni e vitamina D. Come è noto, però, se la concentrazione di C-LDL diventa troppo elevata, la molecola tende a depositarsi sulla parete interna delle arterie (dando luogo al fenomeno dell'aterosclerosi) e accrescendo in questo modo il rischio di malattie cardiovascolari.

Le principali cause e i fattori di rischio

Esistono due forme di FH: quella eterozigote e quella omozigote. In entrambi i casi la trasmissione avviene con un meccanismo autosomico dominante (ovvero è colpito non un cromosoma sessuale ed è sufficiente che l'alterazione sia presente in uno solo dei due alleli perché la malattia si manifesti): in altre parole, un genitore portatore di un gene alterato che causa questa condizione ha una probabilità del 50% di trasmettere il gene stesso a ognuno dei propri figli. La forma più comune di FH è rappresentata dalla FH eterozigote (HeFH) e, a livello mondiale, interessa una persone su 200-500. Evidentemente i soggetti affetti da HeFH sono caratterizzati da una sola copia alterata del gene regolatore del catabolismo del colesterolo. Di solito queste persone presentano livelli di C-LDL doppi rispetto al normale (circa <190 mg/dL).
La forma più rara di FH, invece. È costituita dall'FH omozigote (HoFH), presente all'incirca in una persona su un milione. In questo caso, un soggetto affetto da HoFH si caratterizza per il fatto di avere 2 copie alterate di un gene che regola il colesterolo (una per genitore). In questo caso, si tratta di una forma molto più grave di ipercolesterolemia, contraddistinta da livelli di LDL-C oltre 6 volte superiori al normale (ossia 500-1000 mg/dL).

L'algoritmo diagnostico

È estremamente importante cogliere i segni dell'FH durante l'esame obiettivo (per esempio: depositi di grasso in sede cutanea o di colesterolo a livello palpebrale o corneale, oppure valori laboratoristici che inducono al sospetto di FH): questo perché l'FH si associa a un rischio molto alto di eventi cardiovascolari precoci (quali infarti e ictus). Inoltre, attraverso lo screening dei parenti di primo grado di un paziente con FH è possibile identificare e trattare altri portatori del gene.
In comune gli individui con HeFH o HoFH sono contraddistinti da livelli estremamente alti di C-LDL - evidenziabili laboratoristicamente tramite la valutazione del profilo lipidico – i quali solitamente superano abbondantemente i 190 mg/dL e possono giungere anche a 1000 mg/dL. Altre indagini più accurate possono essere effettuate sui fibroblasti che offrono indicazioni sulla capacità del fegato di assorbire il C-LDL.
La visita deve comprendere due fasi.

1) L'anamnesi familiare

- Occorre chiedere al soggetti se è presente nei genitori o nei familiari di primo grado ipercolesterolemia familiare o se vi è una storia di attacchi cardiaci in età precoce;
- è fondamentale informarsi circa la presenza di elevati livelli di C-LDL in uno o entrambi dei genitori del soggetto che si sta visitando;
- è importante ribadire quanto questi aspetti siano importanti in quanto si ritiene che l'FH sia ampiamente sottodiagnosticata, in Italia come in molti altri Paesi nel mondo.

2) L'esame obiettivo

Nei soggetti affetti da FH possono essere presenti (e devono essere riconosciuti) questi segni:

- presenza a livello di gomiti, ginocchia e tendini di xantomi (placche o noduli giallastri dovuti a depositi di macrofagi infarciti di grasso nella pelle),
- depositi di colesterolo in sede palpebrale (xantelasmi) o intorno alla cornea (arco corneale).

È inoltre saper interpretare questi possibili sintomi:

- dolore toracico (angina pectoris) o altre manifestazioni dolorose dovute a malattia coronarica che possono evidenziarsi anche in età pediatrica.

3) Esami laboratoristici

Nella prescrizioni laboratoristiche di controllo routinario possono essere evidenziati:

- livelli elevati di colesterolo totale (oltre 300 mg/dL negli adulti e oltre 250 mg/dL nei bambini);
- livelli elevati di C-LDL (superiori a 190 mg/dL negli adulti e a 160 mg/dL nei bambini);
- da notare che I livelli dei trigliceridi risultano normali.

L'ipercolesterolemia familiare in breve

- Si stima che a livello globale l'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) colpisca circa una persona ogni 200-500
- Le stime di prevalenza parlano di circa 14-34.000.000 di persone con FH in tutto il mondo
- L'ipercolesterolemia familiare è largamente sottodiagnosticata con meno dell'1% di casi diagnosticati nella maggior parte dei Paesi.
- L'ipercolesterolemia familiare è causata dalla mutazione di un gene sul cromosoma 19
- Gli uomini con HeFH non trattata possono avere infarto o ictus tra i 40 e i 50 anni; l'85% ha un attacco di cuore intorno ai 60 anni
- Le donne con HeFH non trattata possono avere infarto o ictus tra i 50 e i 60 anni
- L'ipercolesterolemia familiare omozigote non trattata può portare al verificarsi di un infarto, di un ictus e morte intorno ai 30 anni, o ancora prima nei casi più gravi

Cenni di terapia non farmacologica

Per quanto riguarda la terapia (complessa e trattata più estesamente in altra sede), si accenna solo al fatto che, prima di intraprendere un trattamento farmacologico, nei pazienti affetti da HeFH (non in quelli colpiti da HoFH, evidentemente) è possibile iniziare con un approccio aggressivo mirato al cambiamento dello stile di vita, basato su esercizio fisico e un regime alimentare che punti a un consistente calo di peso corporeo attraverso una drastica riduzione dell'introito totale di grassi, pari a meno del 30% delle calorie totali.

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE: DIAGNOSI PRECOCE CRUCIALE PER TRATTAMENTO E PROGNOSI

Londra, congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) edizione 2015. Si registra una svolta importante nell'ambito della prevenzione cardiovascolare con lo sviluppo e la disponibilità di molecole ipocolesterolemizzanti che riescono a ottenere una riduzione potente della concentrazione sierica delle LDL (quali lomitapide o gli anti-PCSK9). Ciò si traduce nella possibilità di cambiare la qualità di vita e la prognosi delle persone affette dalla forma più grave di ipocolesterolemia familiare, quella omozigote. Una patologia che è fondamentale diagnosticare e trattare tempestivamente. Ecco le caratteristiche principali.

Il termine "Ipercolesterolemia familiare" (in senso generale) identifica un insieme di malattie, contraddistinte da diversa frequenza e gravità, derivate dalla presenza di un difetto genetico trasmissibile. I geni coinvolti sono essenzialmente quattro, posti su 3 diversi cromosomi, ma l'alterazione riscontrata con maggiore frequenza riguarda il gene codificante per il recettore delle LDL che si trova sulla superficie cellulare con la funzione di rimuovere dal torrente ematico le lipoproteine a bassa densità (LDL) trasportatrici di colesterolo. Quando il gene è alterato, si determina la sintesi di recettori per le LDL deficitari nella capacità di svolgere la loro funzione, ovvero che non sono in grado di rimuovere il colesterolo LDL dal sangue.

Come è noto, se un soggetto eredita un gene difettoso da un genitore e, dall'altro, un gene correttamente funzionante si presenta un caso di ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH): è importante sottolineare che, in questi pazienti, circa la metà dei recettori per le LDL affacciati sulle superfici cellulari, svolge la sua funzione in modo corretto. L'HeFH rappresenta la variante più comune e la prevalenza – riferita di recente in letteratura – si attesta a 1:200. Le persone con HeFH si caratterizzano per il fatto di avere livelli di colesterolemia-LDL più alti della media anche seguendo un corretto regime alimentare.

L'alterazione del recettore per le LDL ereditata da entrambi i genitori

Nei casi in cui, invece, il gene alterato è ereditato da entrambi i genitori (ovvero il paziente presenta l'alterazione su entrambi gli alleli) si determina un caso di ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH), molto più rara rispetto all'HeFH, che presenta una prevalenza stimata all'incirca di un caso per milione. Va però detto che studi recenti sembrano indicare una sottodiagnosi per cui la prevalenza si aggirerebbe sui 3-6 casi per milione. In Italia le persone affette da questo disturbo sono circa 50-100.

I soggetti affetti da HoFH sono caratterizzati dal fatto di essere completamente privi di recettori correttamente funzionanti e di poter presentare livelli estremamente elevati di colesterolemia-LDL, superando i 500 mg/dl e arrivando fino al valore di 1000 mg/dl. Nei casi più gravi, infatti, è indispensabile provvedere a una rimozione meccanica dal sangue delle particelle tramite LDL-aferesi (o plasmaferesi), un sistema di ripulitura delle arterie dall'eccesso di colesterolo-LDL nel sangue mediante circolazione extra-corporea che, dal punto di vista del disagio del paziente, può essere paragonata alla dialisi effettuata nei pazienti nefropatici.

Se i pazienti con HoFH non vengono trattati, il colesterolo tende inevitabilmente ad accumularsi nell'intima delle arterie, causando la morte per malattia coronarica prima dell'età dei 30 anni (storia naturale della malattia).

La diagnosi: anamnesi, segni, test genetico

La diagnosi di HoFH può essere fatta clinicamente, basandosi sull'anamnesi personale e familiare del soggetto e quando sono presenti alcuni segni clinici che, seppure non siano sempre presenti in tutti i soggetti, sono patognomonici o indicativi della patologia. I più comuni segni clinici visibili sono costituiti da xantomi (rigonfiamenti da infarcimento macrofagico di lipidi, rilevabili sui tendini del tallone e delle mani e a livello della cute, dei gomiti e delle ginocchia) e xantelasmi (depositi giallognoli di colesterolo sulla pelle intorno agli occhi e sulle palpebre). Con minore frequenza si può a volte notare la presenza di un arco corneale (deposito biancastro di colesterolo che circondare l'iride).

Oggi la diagnosi di HoFH può essere posta tramite un test genetico che, attraverso l'analisi del DNA del soggetto, consente di effettuare una fine ricerca delle alterazioni che possono coinvolgere il gene del recettore per le LDL o altri geni implicati nella modulazione del metabolismo del colesterolo. Di solito si usa il DNA presente nei globuli bianchi ed è quindi sufficiente effettuare un normale prelievo del sangue per avviare la procedura. Se un soggetto è affetto da ipercolesterolemia familiare i suoi parenti più prossimi hanno una probabilità del 50% di avere ereditato pure loro la malattia per cui diventa fondamentale la valutazione genetica dei componenti della famiglia per arrivare a una diagnosi precoce.

Il trattamento è infatti tanto più efficace quanto prima viene iniziato, una diagnosi ottenuta in età giovanile permette infatti di poter permettendo di mettere in atto un rapido cambiamento nelle abitudini alimentari, negli stili di vita e, se necessario, l'avvio di un'appropriata terapia farmacologica: metodi che riducono l'impatto della malattia in età adulta.

L'elevato rischio cardio e cerebrovascolare

Gli elevati valori di colesterolemia-LDL contribuiscono all'instaurazione dell'aterosclerosi, correlata direttamente allo sviluppo di gravi malattie cardio e cerebro vascolari. Nei soggetti con HoFH il rischio di malattia cardiovascolare è molto superiore a quello della popolazione normale, è proporzionale all'aumento dei livelli di colesterolo-LDL ed è aggravato dalla compresenza di altri fattori di rischio, come diabete e ipertensione.

Professor Claudio Bilato

GUARDA L'INTERVISTA

Professor Paolo Calabrò

GUARDA L'INTERVISTA

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE OMOZIGOTE, BASI GENETICHE E SVILUPPO DI NUOVI FARMACI

Il miglioramento delle possibilità terapeutiche dell'ipercolesterolemia familiare omozigote (HoFH) - fino a poco tempo fa basate essenzialmente sull'aferesi e che ora possono giovarsi di farmaci che riducono la frequenza di tale procedura, innalzando la qualità di vita del paziente – è strettamente correlato all'approfondimento delle conoscenze sulle più fini alterazioni genetiche alla base di tale patologia. Al tema è stata dedicata una sessione nel corso dei lavori dell'ESC 2015, a Londra.

«I geni coinvolti» ha spiegato Dirk Blom, della Lipid Clinic del Grote Schuur Hospital della University of Cape Town (Sudafrica) «sono LDLR (che codifica per i recettori delle LDL), LDLRAP1 (proteina adattatrice 1 del recettore delle LDL), PCSK9 (proproteina convertasi subtilisina kexina di tipo 9) e apoB (apolipoproteinaB 100). Più in dettaglio» ha specificato «i geni LDLRAP1 e PCSK9 si trovano nel cromosoma 1, l'apoB nel cromosoma 2 e l'LDLR nel cromosoma 19».
«Ognuno di questi enzimi svolge una funzione importante nel metabolismo del colesterolo a livello cellulare e, di conseguenza, un loro deficit o malfunzionamento determina un notevole impatto negativo e può essere alla base di specifiche patologie» ha spiegato. «Un difetto del gene LDLR porta a una funzione difettiva del recettore per le LDL ed è causa di ipercolesterolemia primaria familiare. Alterazioni di LDLRAP1 determinano ipercolesterolemia autosomica recessiva per carente internalizzazione del recettore LDL. Alterazioni del gene PCSK9 sono alla base di problemi di riciclo dei recettori LDL mentre alterazioni di apoB causano una forma familiare di alterato legame tra il complesso LDL e il recettore».

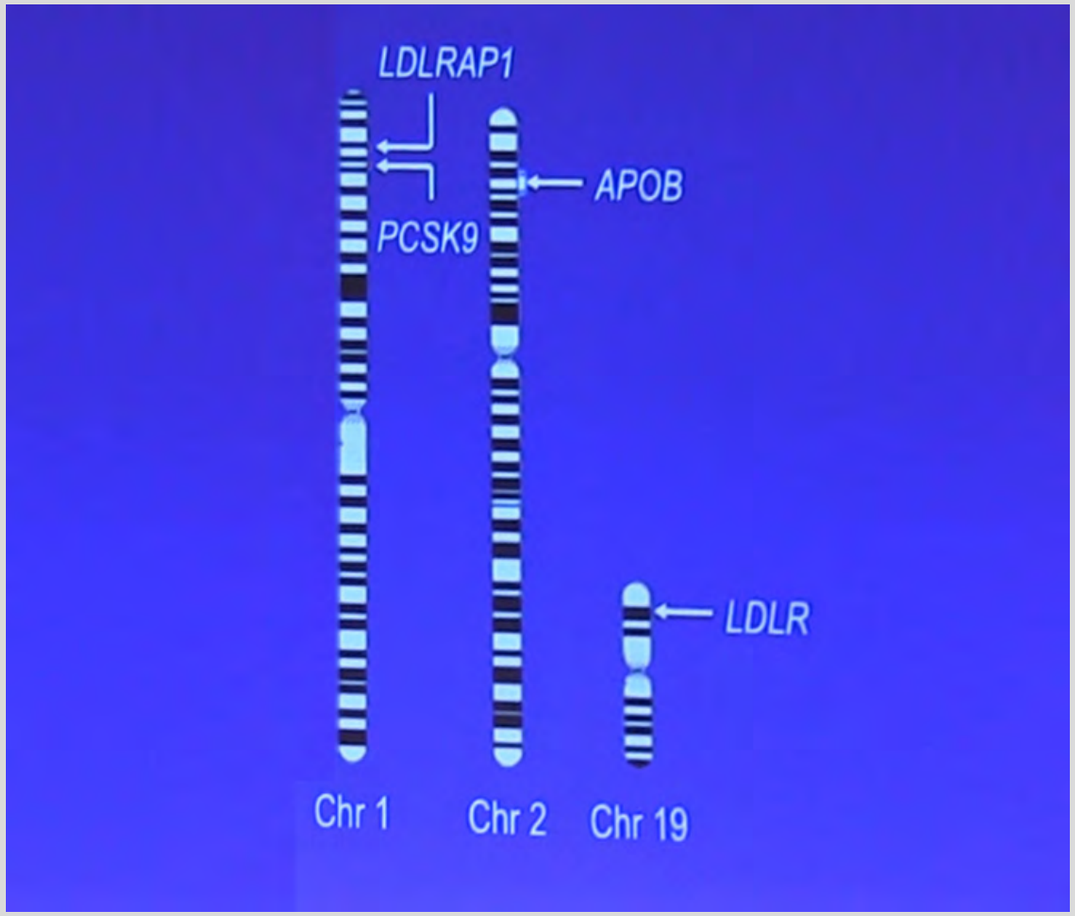
Nel caso dell'HoFH, patologia per definizione detta omozigote - ha sottolineato Blom - occorre in realtà distinguere tra vera omozigosi e doppia eterozigosi. «Nel primo caso si hanno mutazioni in entrambi gli alleli (paterno e materno) dello stesso gene. Si può inoltre distinguere una omozigosi semplice, caratterizzata da mutazioni identiche, e una eterozigosi composta, in cui vi sono mutazioni differenti. Nel secondo caso (doppia eterozigosi) le mutazioni si trovano in due geni differenti con quasi inevitabilmente un allele LDLR mutato».

La funzione del gene LDLR (correlata alla comparsa sulla superficie cellulare dei recettori LDL) può essere distinta dal punto di vista funzionale in difettiva (se vi è un'attività residua del 2-25%) o negativa (se <2%). «Ai vari tipi di diagnosi genetica relativa alla mutazione riscontrata corrisponde una diagnosi clinica ed entrambe sono correlate ai livelli di colesterolemia misurabili nel torrente circolatorio» ha sottolineato Blom.

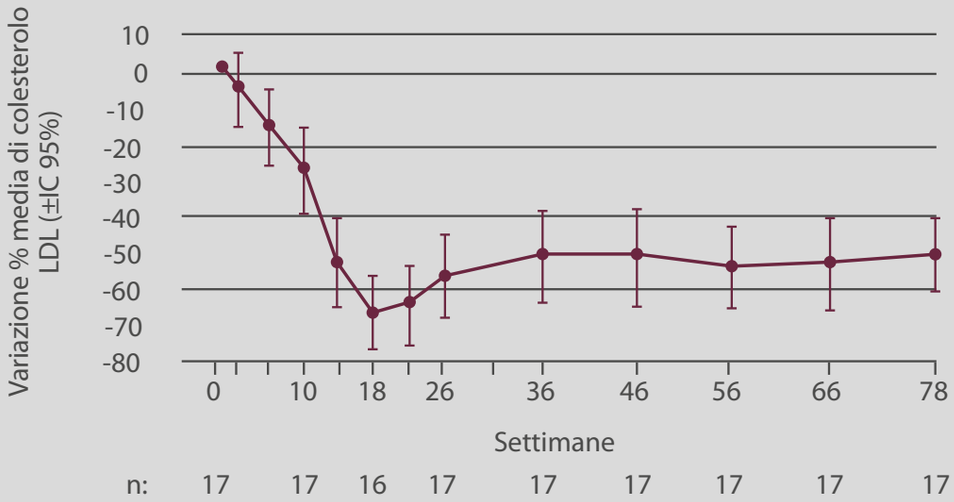
Al di là degli aspetti semeiologici (xantomi interdigitali, patognomonici) e anamnestici (analisi della storia familiare), ha ribadito Blom, «per porre diagnosi di HoFH è sempre necessaria una conferma genetica basata sul riscontro di due alleli mutanti nei loci LDLR, apoB, PCSK9 o LDLRAP1. Quanto alla terapia, ov-

Geni coinvolti nella ipercolesterolemia famigliare omozigote
LDLR: codifica per i recettori delle LDL (cromosoma 19). Mutazione presente nel 99% dei casi dello studio Bertolini S et al Atherosclerosis 2013
LDLRAP1: codifica per la proteina adattatrice 1 del recettore delle LDL (cromosoma 1)
PCSK9: codifica per proproteina convertasi subtilisina kexina di tipo 9 (cromosoma 1)
ApoB: codifica per apolipoproteinaB 100 (cromosoma 2)

Localizzazione cromosomica dei geni implicati nelle ipercolesterolemie familiari



Variazione percentuale media delle concentrazioni di colesterolo LDL durante 78 settimane di trattamento con lomitapide in combinazione a terapie ipolipemizzanti



IC: Intervallo di Confidenza

viamente, deve essere mirata alla riduzione della colesterolemia-LDL, che da analisi retrospettive si è visto è in grado di aumentare in modo drammatico le curve di sopravvivenza».

Gli approcci, ricorda lo specialista, sono essenzialmente tre: rimuovere le LDL (attraverso l'aferesi), aumentare la clearance delle LDL e ridurre la produzione delle LDL. Il trattamento standard della HoFH prevede, insieme a una dieta povera di grassi, l'uso di agenti ipolipemizzanti (come fibrati o statine, sia da sole sia in combi-nazione con ezetimibe) oppure aferesi delle LDL. Recenti approcci terapeutici si basano però sull'alterazione della produzione e della secrezione di lipoproteine che contengono l'apolipoproteina B (apoB).

«È il caso di lomitapide, un inibitore selettivo della proteina microsomiale di trasporto dei trigliceridi (MTP), responsabile dell'assemblaggio dell'apo B contenente lipoproteine nel fegato e nell'intestino. L'inibizione della MTP riduce la secrezione di lipoproteine e le concentrazioni circolanti di lipidi trasportati da lipoproteine, inclusi colesterolo e trigliceridi» ricorda Blom.

L'efficacia e la sicurezza del trattamento con lomitapide in combinazione ad altre terapie ipolipemizzanti sono state valutate in uno studio di fase III che ha coinvolto 29 pazienti affetti da HoFH» prosegue. «I risultati di efficacia dello studio hanno mostrato una riduzione dei livelli di colesterolo-LDL del 50% entro la 26ma settimana; soprattutto, questi livelli sono stati mantenuti per tutta la durata dello studio, di una durata complessiva di 78 settimane. Gli outcomes di uno studio a lungo termine condotto a conclusione del trial di fase III hanno confermato il mantenimento di bassi livelli di colesterolo-LDL per un periodo di 126 settimane, con una riduzione del 45,5% rispetto al basale». (Vedi figura)

Infine, Blom ha citato i dati di sicurezza del farmaco. «Le più comuni reazioni avverse legate all'utilizzo di lomitapide sono disturbi gastrointestinali, per lo più lievi-moderati, quali diarrea, nausea dispepsia e vomito» ha detto. «I pazienti in trattamento con lomitapide devono pertanto effettuare sia screening regolari della steatoepatite/fibrosi sia test della funzionalità epatica».

In ogni caso, «il trattamento con lomitapide, in associazione a terapie ipolipemizzanti e a una dieta povera di grassi, permette di ottenere una riduzione ulteriore di colesterolemia-LDL pari al 50%» ha affermato lo specialista, che ha concluso affermando che: «la prevalenza di HoFH è superiore a quanto precedentemente ritenuto e un mancato o insufficiente trattamento porta a una prematura malattia coronarica. Quindi un riconoscimento e una diagnosi accurate sono vitali».
Infine ha aggiunto che le nuove possibilità di trattamento, quali lomitapide ma anche gli anti-PCSK9 e mipomersen (oligonucleotide antisenso che riduce tutte le apolipoproteine B contenenti particelle aterogeniche) possono migliorare significativamente la capacità di ridurre i livelli di colesterolemia-LDL.

Arturo Zenorini

Bibliografia

Blom D. Improved detection and interrogation of HoFH, 2015 Aug 31. ESC 2015, London.
Cuchel M, Maegher EA, du Toit Theron H, et al. Efficacy and safety of a microsomal triglyceride transfer protein inhibitor in patients with homozygous familial hypercholesterolaemia: a single-arm, open-label, phase 3 study. Lancet, 2013;381(9860):40-6.
Leggi

ANTI-PCSK9 E LORO MECCANISMO D'AZIONE

Forse l'elemento che maggiormente ha attirato l'interesse dei partecipanti all'ESC 2015 di Londra sono stati i notevoli risultati ottenuti con gli anti-PCSK9, la recente classe di ipolipemizzanti in grado (in monoterapia o in associazione con altri farmaci quali le statine) di determinare una notevole riduzione della colesterolemia-LDL. Nonostante l'ampia fama rapidamente acquisita da queste molecole, l'esatto meccanismo d'azione e la loro funzione non è sempre chiaro. Con il supporto di una review apparsa su *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, ripercorriamo gli aspetti fondamentali della tematica.

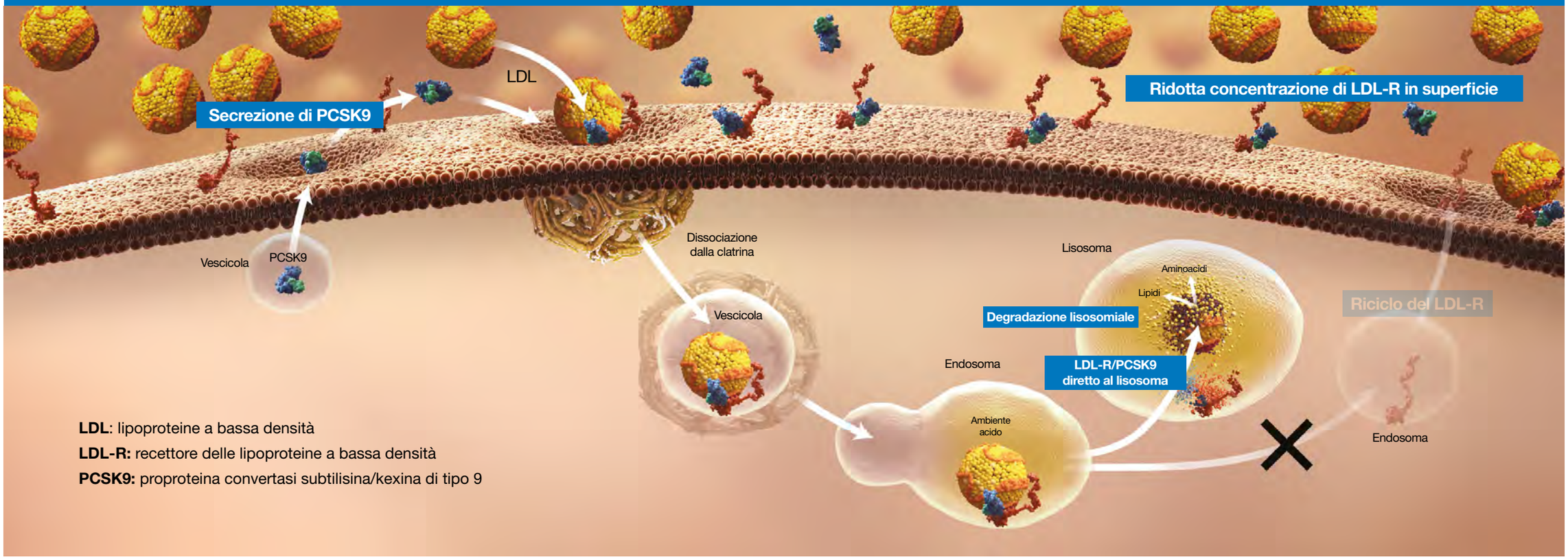
Il punto centrale, come è noto, è che in prevenzione cardiovascolare spesso non vengono raggiunti i valori target di colesterolemia-Ldl ed è proprio questo il motivo fondamentale che ha contribuito al rapido sviluppo di questa nuova classe di farmaci ipolipemizzanti, gli anti-PCSK9.

La fisiologia della PCSK9, il rapporto con i recettori epatici Ldl e l'azione degli anti-PCSK9

Per comprendere il meccanismo d'azione degli anticorpi monoclonali diretti alla PCSK9 da cui discende la loro azione ipolipemizzante, è opportuno chiarire che cos'è e quali funzioni svolge la stessa PCSK9. Questo acronimo sta per "proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9". Si tratta di una glicoproteina composta da 692 aminoacidi che è stata scoperta oltre 10 anni fa a livello neuronale in pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare e che è espressa principalmente a livello di fegato, intestino tenue, rene e sistema nervoso centrale.

Fin dai primi studi i ricercatori si resero conto che mutazioni e polimorfismi della PCSK9, responsabili di aumento o perdita di funzione della proteina, era-

Il recettore del colesterolo LDL (LDL-R) ha un ruolo fondamentale nell'omeostasi del colesterolo.
Il PCSK9 regola l'espressione del LDL-R sulla superficie cellulare indirizzandolo alla degradazione lisosomiale.



LDL: lipoproteine a bassa densità
LDL-R: recettore delle lipoproteine a bassa densità
PCSK9: proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9

no in grado di alterare profondamente il profilo lipidico plasmatico. In effetti la funzione principale di questa glicoproteina consiste nella modulazione dei recettori Ldl presenti sulla superficie degli epatociti.

Fisiologicamente, quando il colesterolo-Ldl circolante si lega agli specifici recettori presenti sulla superficie degli epatociti, il complesso costituito dalla lipoproteina LDL e dal suo recettore viene internalizzato a livello endocellulare in vescicole che si fondono in endosomi. E qui siamo al punto-chiave: normalmente le LDL a questo punto vengono degradate dai lisosomi mentre il recettore, per così dire, viene riutilizzato ("riciclato"), ritornando a essere esposto a livello della superficie dell'epatocita.

Se invece, al legame creato tra Ldl e recettore, si aggiunge anche il legame della PCSK9, al momento dell'internalizzazione del complesso a livello intracellulare, non segue la degradazione a livello lisosomiale soltanto delle LDL ma anche del recettore delle LDL. Quest'ultimo pertanto non è più disponibile per essere esposto sulla superficie cellulare. Di conseguenza vi sono meno recettori LDL sugli epatociti e vi è meno possibilità di ridurre la concentrazione ematica di colesterolo-LDL circolante.

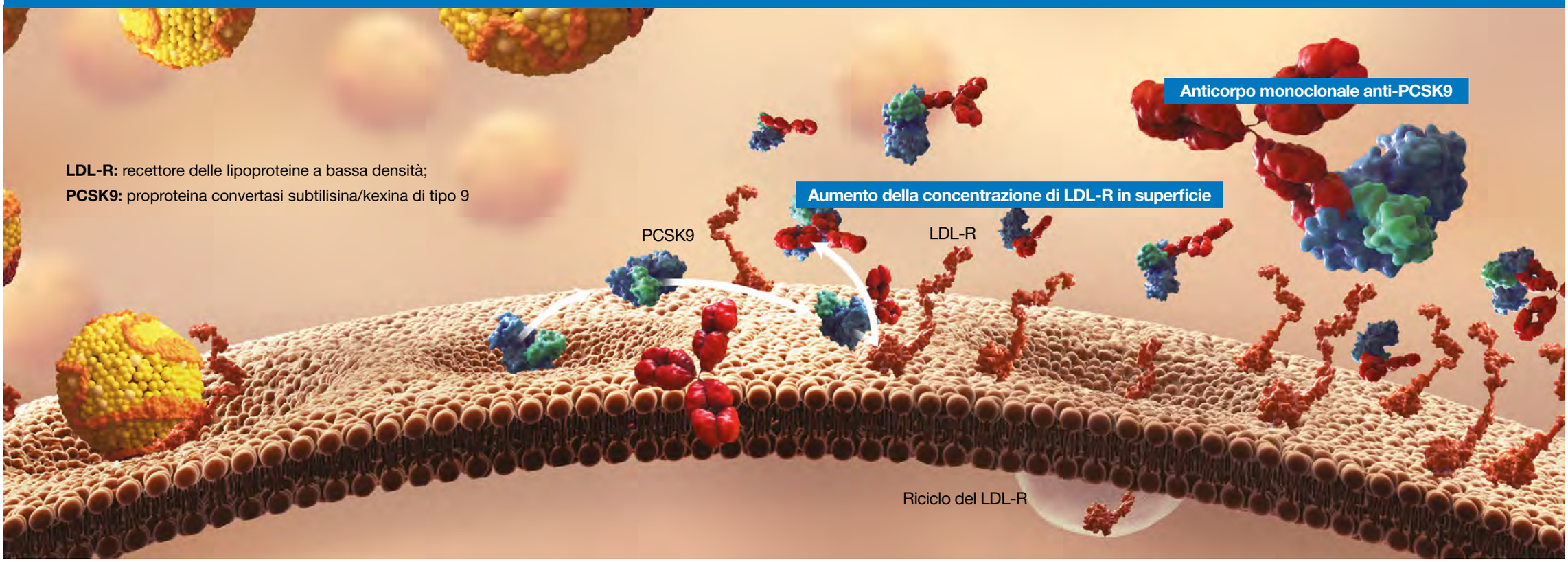
La PCSK9 è espressa negli epatociti dove è processata e rilasciata in circolo come proteina matura che lega e degrada i recettori epatici delle LDL. Tra le varie strategie che sono state ipotizzate per contrastarne l'azione, si è imposta solo quella degli anticorpi monoclonali diretti alla stessa molecola, in un tempo "record" di 10 anni dalla scoperta dalla molecola.

Sono stati messi a punto alcuni anticorpi monoclonali che agiscono bloccando (quindi inibendo) l'attività della PCSK9. Alla luce di quanto detto sopra, è facile dedurre che in tal modo aumenta l'espressione dei recettori-Ldl sulla superficie degli epatociti e di conseguenza si riducono i livelli di colesterolo-LDL circolante.

Le caratteristiche fondamentali degli anti-PCSK-9

Esistono varie molecole in diverse fasi di sviluppo, una anzi è già stata approvata in Europa, evolocumab, e per un'altra, alirocumab, l'approvazione è attesa per settembre. Si tratta di anticorpi completamente umanizzati in somministrazione bisettimanale o mensile. Entrambe le molecole presentano caratteristiche comuni e gli outcomes sono di assoluto rilievo: si registra una diminu-

Gli anticorpi monoclonali che riconoscono e bloccano il PCSK9 ne impediscono il legame al LDL-R, che quindi non viene degradato ma viene riciclato sulla superficie cellulare. Questo porta alla riduzione del colesterolo LDL plasmatico.



LDL-R: recettore delle lipoproteine a bassa densità;
PCSK9: proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9

zione della colesterolemia-LDL intorno al 55%-75%, sia nei pazienti naïve sia in quelli già in trattamento con statine.

Le differenze tra le molecole riguardano il dosaggio e il tempo richiesto dopo la somministrazione perché si manifesti l'effetto. In certi casi è sufficiente 1 mese, altre volte ne occorrono 2. Quanto alla dose, può variare da 100 a 450 mg. L'aspetto critico può essere rappresentato dalla tollerabilità nel sito di iniezione; peraltro finora non sono stati segnalati problemi.

Occorre notare che il trattamento con statine, attraverso una downregulation del colesterolo intracellulare, aumenta l'espressione di PCSK9 e dei suoi livelli circolanti nel plasma: questo effetto controbilancia la sovraregolazione dei recettori delle LDL indotta dalle statine. Questo spiega perché può avere un'utile azione sinergica il trattamento combinato con statine e anti-PCSK9.
Per quest'ultima classe di farmaci, in conclusione, si possono ipotizzare sostanzialmente tre principali indicazioni: 1) l'uso in combinazione con le statine, per ridurre il dosaggio di queste ultime e i relativi effetti secondari; 2) l'impiego nei soggetti intolleranti alle statine; 3) la somministrazione in un'ulteriore popolazione target: quella dei soggetti affetti da ipercolesterolemia familiare.

Arturo Zenorini

Bibliografia:

Norata GD, Tibolla G, Catapano AL. Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. Annu Rev Pharmacol Toxicol, 2014;54.273-93.
Leggi

IPERCOLESTEROLEMIA, DALL'ESC CONFERME DI EFFICACIA PER EVOLOCUMAB

È il primo della nuova classe degli inibitori della PCSK9 ad essere stato approvato lo scorso 21 luglio a livello europeo (EMA) per il trattamento dei pazienti con colesterolo non adeguatamente controllato con le terapie esistenti e che necessitano di un'ulteriore importante riduzione delle LDL.

Parliamo di evolocumab, un anticorpo monoclonale interamente umano, sviluppato da Amgen, che inibisce la proproteina convertasi subtilisina/kexina di tipo 9 (PCSK9), una proteina che riduce la capacità del fegato di rimuovere dal sangue il colesterolo LDL. L'effetto finale è una forte riduzione dei livelli di colesterolo LDL che nei lavori registrativi è stata del 55-60%.

"Evolocumab blocca una proteina, nota con la sigla PCSK9, che è cruciale nel metabolismo del colesterolo – spiega ai nostri microfoni il professor **Zambon**, lipidologo presso l'Università di Padova. - Questa proteina, infatti, è coinvolta nel riciclo del recettore delle LDL sulla superficie delle cellule. In particolare, il legarsi di questa proteina al recettore e alle LDL fa sì che il recettore, una volta all'interno della cellula, venga degradato e non sia più disponibile a spostarsi sulla superficie cellulare per andare a catturare nuove LDL. Bloccando PCSK9 con evolocumab, si va a bloccare questa proteina e le si impedisce di legarsi sia al recettore che alle LDL. In questo modo, il recettore, una volta all'interno della cellula, non avendo PCSK9 legato, è libero di spostarsi di nuovo sulla superficie libera della cellula per essere pronto a catturare ulteriore LDL.
Pertanto, più recettori LDL sono in superficie, quando blocchiamo PCSK9, maggiori LDL vengono portate all'interno della cellula e minori saranno i livelli plasmatici di LDL."

Nuove analisi dei dati di evolocumab presentate al congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) che si è tenuto quest'anno a Londra hanno confermato l'efficacia a lungo termine del prodotto nei vari sottogruppi di pazienti studiati nei trial registrativi.

La riduzione dei livelli di C-LDL osservata con evolocumab è sovrapponibile in tutti i sottogruppi considerati

Nel declinare ai nostri microfoni i risultati degli studi condotti con il farmaco presentati al congresso, il professor Stefano Zambon ha spiegato come "il primo studio si sia proposto di analizzare i dati aggregati relativi alle variazioni di C-LDL registrate su una popolazione di 3146 pazienti inclusi in 4 trial clinici registrativi (Mendel 2 Laplace-2, GAUSS-2 e RUTHERFORD-2), della durata di 12 settimane ciascuno, appartenenti al programma di studi clinici PROFICIO

Professor Alberto Zambon

GUARDA L'INTERVISTA

finalizzato alla registrazione di evolocumab." (1) I pazienti erano trattati con il farmaco sia al dosaggio sottocute di 140 mg ogni 2 settimane (Q2W) sia con il dosaggio di 420 mg una volta al mese (QM) o con placebo o ezetimibe. Le variazioni del C-LDL sono state confrontate per valutare l'efficacia tra i diversi sottogruppi della popolazione di pazienti (pazienti di età inferiore o superiore a 65 anni, pazienti di sesso femminile, pazienti con diabete di tipo 2 e sindrome metabolica o senza, pazienti con rischio CV molto elevato, elevato, moderato e basso).
I risultati dell'analisi aggregata dei dati hanno documentato nei pazienti trattati con evolocumab una riduzione significativamente superiore del C-LDL rispetto al controllo per tutti i sottogruppi considerati. Nello specifico, la riduzione percentuale media rispetto al basale del colesterolo LDL, alle settimane 10 e 12, è stata pari al range 57% -75% rispetto al placebo e al 37%-45% rispetto a ezetimibe, per tutti i sottogruppi nei singoli studi del programma PROFICIO, indipendentemente dall'età, dal sesso, dalla razza, dalla dose utilizzata di statina o dal rischio cardiovascolare.
Questi sottogruppi includevano pazienti trattati con le statine, pazienti con ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) e pazienti con colesterolo elevato a rischio di eventi cardiovascolari.

Evolocumab è sicuro ed efficace a lungo termine in pazienti intolleranti alle statine

Il secondo studio presentato al congresso si è proposto di effettuare un'analisi aggregata dei dati relativi ai pazienti che avevano completato gli studi di 12 settimane GAUSS-1 e -2 in pazienti intolleranti alle statine e sono stati arruolati negli studi di Fase II e Fase III OSLER-1 e -2 di estensione in aperto a lungo termine (2).

Come è noto, le statine sono da tempo lo standard di trattamento per i pazienti con livelli elevati di colesterolo che non sono in grado di ridurre il colesterolo LDL a livelli appropriati con il solo cambio di stile di vita. La monoterapia con statine ha dimostrato, però, di essere inadeguata per alcuni pazienti che continuano a lottare per gestire il loro colesterolo LDL.
"In base ai dati disponibili – ricorda il professor Zambon - si stima che, nel mondo ideale dei trial clinici, la prevalenza della condizione di intolleranza alle statine sia compresa tra il 4-6% della popolazione arruolata, per salire all'8%-10% nel mondo reale della pratica clinica. Ciò significa che la condizione di intolleranza alle statine rappresenta un problema clinicamente rilevante"

A tal proposito occorre ricordare che il trattamento con evolocumab, in pazienti intolleranti alle statine inclusi nei trial GAUSS-1 e -2, aveva ridotto i livelli di C-LDL in un range compreso tra il 41% e il 63%.
Nel secondo studio presentato al congresso, i 382 pazienti dal GAUSS-1 e -2 (rispettivamente, 102 e 280) sono stati randomizzati al trattamento con evolocumab + SoC (Standard of Care) (N = 251) o alla sola SoC (N = 131).
Nell'analisi a un anno degli studi di estensione a lungo termine, il trattamento con evolocumab in aggiunta allo standard of care (SOC) è stato ben tollerato, senza nessun nuovo segnale di sicurezza, e l'efficacia è stata mantenuta, con una riduzione media del 56% a 1 anno rispetto al basale del colesterolo LDL, rispetto al 12% ottenuto con la sola SOC.
Gli eventi avversi più comuni (AE), riportati in più del 2% del gruppo evolocumab, erano di natura muscolare (13,9% evolocumab più SOC; 15,3% SOC), essendo la mialgia il più comune (8,4% evolocumab più SOC; 8,4% SOC).

Nel complesso i dati derivanti dall'analisi aggregata a lungo termine che avevano valutato i pazienti che non riescono a raggiungere i livelli di colesterolo LDL con le statine o con l'ezetimibe, non hanno evidenziato nuovi rischi per la sicurezza e confermano che l'aggiunta di evolocumab induce ulteriori riduzioni del colesterolo LDL.

Nel commentare i risultati dei due studi il professor Stroes, del Dipartimento di Medicina Vascolare presso l'Academic Medical Center ha affermato che"... quando si guarda a tutti questi gruppi eterogenei di pazienti, è possibile osservare una costante e significativa riduzione del colesterolo LDL con evolocumab. È incoraggiante vedere come evolocumab possa essere un'opzione terapeutica per diverse tipologie di pazienti che lottano per controllare il loro colesterolo LDL elevato con altre terapie."

Conclusioni

I dati presentati al congresso hanno confermato ancora una volta l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di evolocumab nel trattamento dell'ipercolesterolemia.

In ragione della recente approvazione EMA all'indicazione del farmaco nel trattamento dei pazienti con colesterolo non adeguatamente controllato con le terapie esistenti e che necessitano di un'ulteriore importante riduzione delle LDL, si prevede una sua prossima introduzione nel mercato farmaceutico italiano per la fine del prossimo anno (dopo approvazione AIFA).
A tal riguardo, Francesco Di Marco, amministratore delegato di Amgen, ha dichiarato:"...Confortati dai dati e dalle approvazioni ottenute, con senso di responsabilità abbiamo iniziato a interloquire con le autorità regolatorie e con le istituzioni per trovare schemi di accesso, anche in questo caso innovativi, che consentano di mettere il farmaco a disposizione dei pazienti ancora prima che si sia concluso l'iter di rimborsabilità. Non stiamo pensando a un programma di uso compassionevole, ma a un modo nuovo di collaborare con le istituzioni, nazionali e regionali, in maniera costruttiva e rispettosa dei ruoli e delle esigenze, con il comune intento di trovare un modello in grado di coniugare sostenibilità del sistema e accesso alle migliori opzioni terapeutiche per il paziente. Un nuovo modello che speriamo possa diventare realtà a breve."

"È ipotizzabile – ha affermato il professor Zambon – che il farmaco verrà inizialmente utilizzato nelle popolazioni che possono trarre il massimo beneficio da un riduzione così importante dei livelli di colesterolo, ovvero quelle caratterizzate dalla presenza di due necessità attualmente ancora non corrisposte: il rischio CV molto elevato e l'incapacità di ridurre il colesterolo - e quindi il rischio CV ad esso legato - in maniera adeguata e al top delle terapie attualmente disponibili, come nel caso dell'ipercolesterolemia familiare eterozigote".

Nicola Casella

Bibliografia

1. Stroes E et al. Equivalenza clinica di evolocumab tra sottogruppi di pazienti inclusi nel programma clinico PROFICIO: un'analisi combinata di 3146 pazienti provenienti dagli studi di fase 3. ESC 2015; Abstracts 307-308
2. Cho L et al. Sicurezza ed efficacia di evolocumab a lungo termine in pazienti con intolleranza alle statine. ESC 2015; Abstract 1043

IPERCOLESTEROLEMIA FAMILIARE ETEROZIGOTE, DALL'ESC NUOVI DATI CON ALIROCUMAB

L'ipercolesterolemia familiare eterozigote (HeFH) è una condizione genetica ereditaria che si caratterizza per l'impossibilità, per i pazienti affetti, di metabolizzare il colesterolo naturalmente prodotto dall'organismo a livello del fegato. Questo comporta un eccesso di colesterolo LDL, che può intasare le arterie (aterosclerosi) e provocare infarti o ictus. Se non sottoposti a trattamento, i pazienti affetti da HeFH presentano valori di C-LDL intorno ai 200-400 milligrammi/decilitri (mg/dL), sono ad alto rischio di aterosclerosi prematura e di eventi cardiovascolari (CV), e sono 20 volte più a rischio di sviluppare malattie cardiache.

Alirocumab, un anticorpo monoclonale avente come target la proteina PCSK9, responsabile della degradazione dei recettori epatici del colesterolo LDL, è un farmaco frutto della ricerca congiunta Sanofi e Regeneron, attualmente approvato solo negli Stati Uniti per il trattamento di pazienti adulti con ipercolesterolemia familiare o malattia cardiovascolare aterosclerotica clinica (ASCVD), che necessitano di una ulteriore riduzione dei livelli di LDL-C, in aggiunta a dieta e a terapia con statine al massimo dosaggio tollerato.

Nel corso del congresso ESC sono stati presentati nuovi dati sull'efficacia e la sicurezza del farmaco, provenienti da più analisi aggregate dei dati relativi ai pazienti inclusi nel programma di sviluppo clinico ODYSSEY.

Di queste, ne segnaliamo due in particolare:

1) un'analisi condotta su pazienti affetti da HeFH, sugli effetti del trattamento in termini di riduzione dei livelli di LDL-C (1);
2) un'analisi condotta in pazienti con HeFH, ad elevato rischio CV e/o con intolleranza alle statine, sull'effetto di alirocumab, in monoterapia o come add on ad una varietà di opzioni terapeutiche ipolipidemizzanti, sui livelli di Lp(a) (2).

Alirocumab riduce in modo sicuro ed efficace i livelli di LDL-C, in aggiunta alla terapia standard

La prima analisi aggregata ha valutato l'efficacia e la sicurezza di alirocumab rispetto al placebo in 1257 pazienti affetti da HeFH, provenienti da quattro studi clinici del programma di Fase 3 ODYSSEY: LONG TERM (solo pazienti con HeFH), HIGH FH, FH I e FH II. In questi studi i pazienti sono stati sottoposti a trattamento con alirocumab o con placebo, somministrati in aggiunta alla terapia standard, che include statine al massimo dosaggio tollerato con o senza altre terapie ipolipemizzanti, come l'ezetimibe.

Negli studi ODYSSEY LONG TERM e HIGH FH, i pazienti erano stati sottoposti a trattamento con alirocumab 150 mg (n=348) somministrato ogni due settimane con un'iniezione singola di 1-millilitro (mL) o con placebo (n=174).1 In questi pazienti, i livelli medi di riferimento di LDL-C erano di 168 mg/dL e 162 mg/dL rispettivamente nei gruppi trattati con alirocumab e con placebo.

In ODYSSEY FH I e FH II, i pazienti erano stati sottoposti a trattamento con alirocumab 75 mg (n=490) somministrato ogni due settimane con un'iniezione singola di 1-mL o con placebo (n=245). I pazienti che all'ottava settimana non avevano raggiunto il livello di LDL-C posto come obiettivo, passavano alla dodicesima settimana a un dosaggio di 150 mg. In questi pazienti, il livello medio di colesterolo LDL al basale era 141 mg / dL in entrambi i gruppi alirocumab e placebo.

In tutti gli endpoint primari e secondari valutati, vi erano differenze statistiche a favore di alirocumab rispetto a placebo. I pazienti sottoposti a trattamento con alirocumab hanno raggiunto livelli medi di LDL-C inferiori a 85 mg/dL alla settimana 126 e li hanno mantenuti sino a 78 settimane di trattamento.

Gli eventi avversi più comuni rilevati nel corso dell'analisi (verificatisi in almeno il 5% dei pazienti in qualsiasi gruppo) sono stati rinofaringite, reazione nel sito di iniezione, influenza, mal di testa, infezione del tratto respiratorio superiore, artralgia, mal di schiena, infezione delle vie urinarie e mialgia.

Nel commentare i risultati il professor Kasteline, del Dipartimento di Medicina Vascolare presso l'Università di Amsterdam ha ricordato come "...in genere, circa il 20% dei pazienti affetti da HeFH raggiunga valori di LDL-C inferiori a 100 mg/dL grazie al trattamento con statine. In questa analisi, fino al 75% dei pazienti sottoposti a trattamento con alirocumab in aggiunta alla terapia standard ha raggiunto l'obiettivo di riduzione dei livelli di LDL-C già dalla settimana 24".

"Entrambi i dosaggi di alirocumab, 75 mg e 150 mg – ha aggiunto il professor Kasteline - hanno ridotto significativamente i livelli di LDL-C al di sotto di 100 mg/dL e questi valori sono stati mantenuti sino a 78 settimane, offrendo ai pazienti e ai loro medici un approccio più flessibile al trattamento, con eventi avversi analoghi a quelli riscontrati nel trattamento con placebo."

Alirocumab mostra un effetto sostenuto di riduzione dei livelli di Lp(a), indipendente dalla presenza di statine

"I livelli di Lp(a) rappresentano un fattore di rischio indipendente di malattia CV – ricordano gli autori della seconda analisi aggregata presentata al congresso - . Le opzioni attuali di trattamento per contrastare l'innalzamento dei livelli di Lp(a) sono molto limitate e le statine non sembrano avere alcuna influenza sui livelli di questo parametro".

L'analisi aggregata ha valutato l'efficacia del trattamento con alirocumab sui livelli sierici di Lp(a), mettendo insieme i dati di 10 trial clinici di fase III del programma di sviluppo clinico ODYSSEY.

Nello specifico, l'analisi è stata condotta su 2 trial (LONG TERM, HIGH FH), per un totale di 2416 pazienti, che avevano confrontato la somministrazione quindicinale di alirocumab 150 mg (Q2W) vs placebo e su 8 trial che avevano messo a confronto alirocumab 75 mg Q2W (fino ad arrivare a 150 mg Q2W alla dodicesima settimana di trattamento in caso di mancato raggiungimento degli obiettivi di LDL-C all'ottava settimana) vs controlli.
In 5 trial (COMBO II, OPTIONS I e II, ALTERNATIVE e MONO), per un totale di 1456 pazienti, il gruppo di controllo era trattato con ezetimibe, mentre in 3 trial (COMBO I, FH I e II), per un totale di 1043 pazienti, il gruppo di controllo era trattato con placebo.

Dopo la 24esima settimana di follow-up, i livelli di Lp(a) si sono ridotti, rispetto alle condizioni di partenza, del 25% con alirocumab 150 mg Q2W (rispetto ai controlli) e del 23,5% (alla 12esima settimana, rispetto ai controlli) con alirocumab 75 mg Q2W (P<0,0001).
Le riduzioni dei livelli di Lp(a) si sono palesate già nel corso della 12esima settimana di trattamento e si sono mantenute fino alla fine del periodo di osservazione (24 settimane o 1 anno, a seconda degli studi considerati).
Il tasso di eventi avversi (AE) legati al trattamento è risultato generalmente sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (alirocumab e controlli). Influenza, cefalea, mialgia e deboli reazioni locali in corrispondenza del sito di iniezione sono stati osservati nel gruppo in trattamento con alirocumab.
I risultati, nel complesso, hanno suffragato il beneficio sostenuto derivante dal trattamento con alirocumab, in termini di riduzione dei livelli sierici di Lp(a), indipendentemente dall'impiego di statine.

L'effetto di alirocumab sulla morbilità e mortalità cardiovascolare è ancora in fase di valutazione.
In Europa, lo scorso luglio, il Comitato per i Medicinali per Uso Umano (CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use) dell'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA - European Medicines Agency) ha raccomandato l'approvazione di alirocumab per determinati pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia. La decisione finale della Commissione Europea è attesa per questo mese.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Kastelein JJP et al. Efficacy and safety of the PCSK9 monoclonal antibody alirocumab vs placebo in 1257 patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia: analyses up to 78 weeks from four ODYSSEY trials. ESC Congress 2015; Abstract 5772
2. Gaudet D et al. Sustained treatment effect of alirocumab on Lp(a): pooled analyses from 4,915 patients in ten phase 3 trials in the ODYSSEY program. ESC Congress 2015; Abstract 5980

MENO EVENTI CV NEI DIABETICI CON SCA RECENTE TRATTATI CON EZETIMIBE (IMPROVE-IT)

Ezetimibe riduce gli eventi cardiovascolari nei pazienti diabetici che hanno avuto di recente una sindrome coronarica acuta (SCA). Lo evidenzia un'analisi sui sottogruppi dello studio IMPROVE-IT, presentata al congresso della European Society of Cardiology (ESC) da uno degli autori principali, **Robert Giugliano**, del Brigham and Women's Hospital di Boston.

In questa popolazione di pazienti, il gruppo trattato con ezetimibe ha ottenuto una riduzione maggiore del colesterolo LDL rispetto a quello trattato con le sole statine, il che si è tradotto in un minor rischio di eventi cardiovascolari. Inoltre, i benefici osservati nei pazienti diabetici sono risultati maggiori rispetto a quelli mostrati dai pazienti non diabetici.

"Le sindromi coronariche acute, tra cui l'infarto miocardico e l'angina instabile, sono una delle principali cause di morte e disabilità in tutto il mondo" ha ricordato Giugliano. "In aggiunta ai cambiamenti dello stile di vita, i farmaci ipocolesterolemizzanti sono utili per prevenire eventi cardiovascolari futuri, come l'infarto del miocardio e l'ictus. Le statine sono raccomandate sia per i pazienti diabetici sia per quelli non diabetici, ma il vantaggio dell'aggiunta di un altro ipercolesterolemizzante diverso dalle statine è meno chiaro" ha aggiunto.

IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) è lo studio più ampio e più lungo mai condotto su ezetimibe. Al trial, durato 6 anni e pubblicato nel giugno scorso sul New England Journal of Medicine, hanno preso parte 18.144 pazienti che erano stati ricoverati in ospedale con una sindrome coronarica acuta nei precedenti 10 giorni, non erano già in trattamento con ezetimibe o statine potenti ad alto dosaggio e avevano valori di colesterolo LDL compresi tra 1,3 e 3,2 mmol/l (50-125 mg/dl).

I partecipanti sono stati suddivisi in due gruppi e assegnati in modo casuale al trattamento con ezetimibe 10 mg o un placebo, in entrambi i casi in aggiunta a simvastatina 40 mg, dosaggio poi aumentato a 80 mg se il colesterolo LDL durante il trattamento rimaneva superiore a 2,04 mmol/l (79 mg/dl).

L'endpoint primario era rappresentato dalla combinazione dei decessi per cause cardiovascolari, gli infarti del miocardio, i ricoveri per angina instabile, le rivascolarizzazioni coronariche dopo 30 giorni dalla randomizzazione e gli ictus.

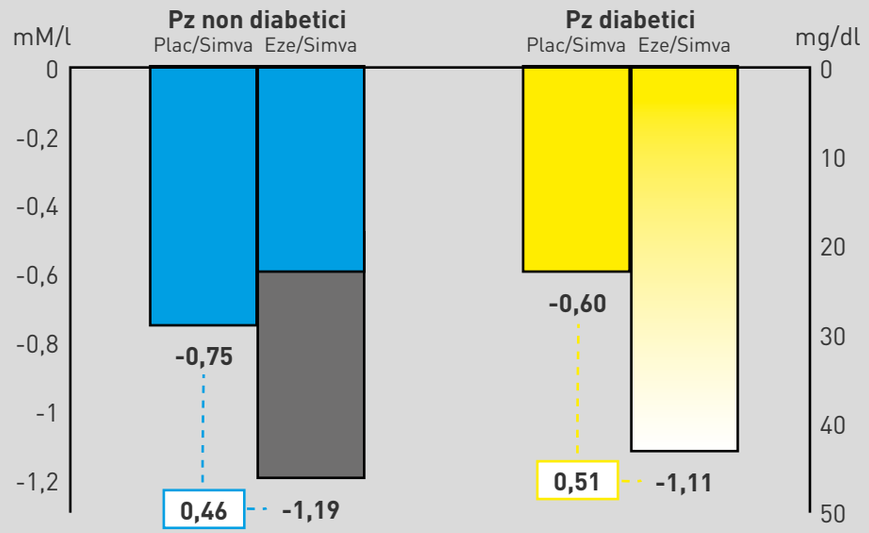
Il risultato principale dello studio è stato che ezetimibe ha ridotto in modo significativo rispetto al placebo - del 6,4% - il rischio di un futuro evento cardiovascolare maggiore, senza alcun aumento degli eventi avversi.

Effetto maggiore nei pazienti diabetici

L'analisi presentata ora al congresso londinese si riferisce ai risultati ottenuti nei 4933 pazienti diabetici (il 27%) del campione, uno dei sottogruppi previsti dal protocollo. In particolare, Giugliano e i colleghi hanno analizzato gli effetti di ezetimibe nei pazienti diabetici relativamente a profilo lipidico e proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hs-CRP), endpoint primari e secondari di efficacia e profilo di sicurezza, confrontando i risultati con quelli ottenuti nei pazienti non diabetici.

"Si sa che nei pazienti diabetici una sindrome coronarica acuta è associata ad outcome peggiori e i trattamenti disponibili sono meno efficaci" ha ricordato il cardiologo. "Inoltre, studi precedenti hanno mostrato che nei pazienti diabe-

Figura 1. Riduzione del colesterolo LDL a un anno dall'arruolamento nei pazienti diabetici e non diabetici



Pz: pazienti; Plac: placebo; Eze: ezetimibe; Simva: simvastatina

tici ezetimibe riduce non solo il colesterolo LDL, ma anche i trigliceridi, altre lipoproteine aterogeniche e la resistenza all'insulina". Da qui, l'interesse per valutare nello specifico gli effetti dell'aggiunta del farmaco alla statina in questa popolazione di pazienti.

Nei pazienti con diabete, ezetimibe aggiunto a simvastatina ha portato a una riduzione del colesterolo LDL dopo un anno pari a 1,1 mmol/ (43 mg/dl) contro una riduzione di 0,6 mmol/l (23 mg/dl) ottenuta con la sola statina. Nei non diabetici, invece, la riduzione è stata pari a 1,19 mmol/ nel gruppo trattato con ezetimibe contro 0,75 mmol/ nel gruppo di controllo (figura 1).

I ricercatori hanno poi calcolato la variazione rispetto al basale dei valori di colesterolo LDL nel gruppo ezetimibe aggiustata in base alla variazione misurata nel gruppo di controllo, confrontando i risultati nel sottogruppo dei pazienti diabetici e in quello dei pazienti non diabetici. La riduzione è risultata significativamente superiore nel primo caso (0,43 mmol/l contro 0,37 mmol/l; P = 0,03).

Un risultato analogo, definito "interessante" da Giugliano, si è ottenuto riguardo alla riduzione dei livelli di hs-CRP, noto marker dell'infiammazione: 1,09 mg/l contro 0,05 mg/l (P = 0,03). Invece, non si sono trovate differenze significative tra pazienti diabetici e non diabetici in termini di riduzione dei trigliceridi e aumento del colesterolo HDL.

Nel diabetici, dopo 7 anni di follow-up, ha riferito il cardiologo, l'incidenza degli eventi inclusi nell'endpoint primario è risultata del 40% nel gruppo trattato con ezetimibe contro 45,5% nel gruppo di controllo. Questa differenza si traduce in una riduzione del 14% rispetto al gruppo di controllo del rischio relativo (riduzione assoluta del 5,5%; numero necessario da trattare [NNT] = 18) di andare incontro a uno di tali eventi (HR 0,86; IC al 95% 0,78-0,94) (figura 2).

Nei non diabetici, l'incidenza degli eventi inclusi nell'endpoint primario è risultata rispettivamente del 30,2% contro 30,8% e la riduzione del rischio relativo nei pazienti trattati con ezetimibe rispetto ai controlli è risultata del 2% (HR 0,98; IC al 95% 0,91-1,04). "La differenza tra il gruppo dei diabetici e quello dei non diabetici è statisticamente significativa" (P = 0,023) ha detto l'autore.

"Ezetimibe, aggiunto alla terapia di base con una statina, si è dimostrato particolarmente efficace nei pazienti diabetici che erano stati ricoverati in ospedale con una sindrome coronarica acuta" ha affermato Giugliano.

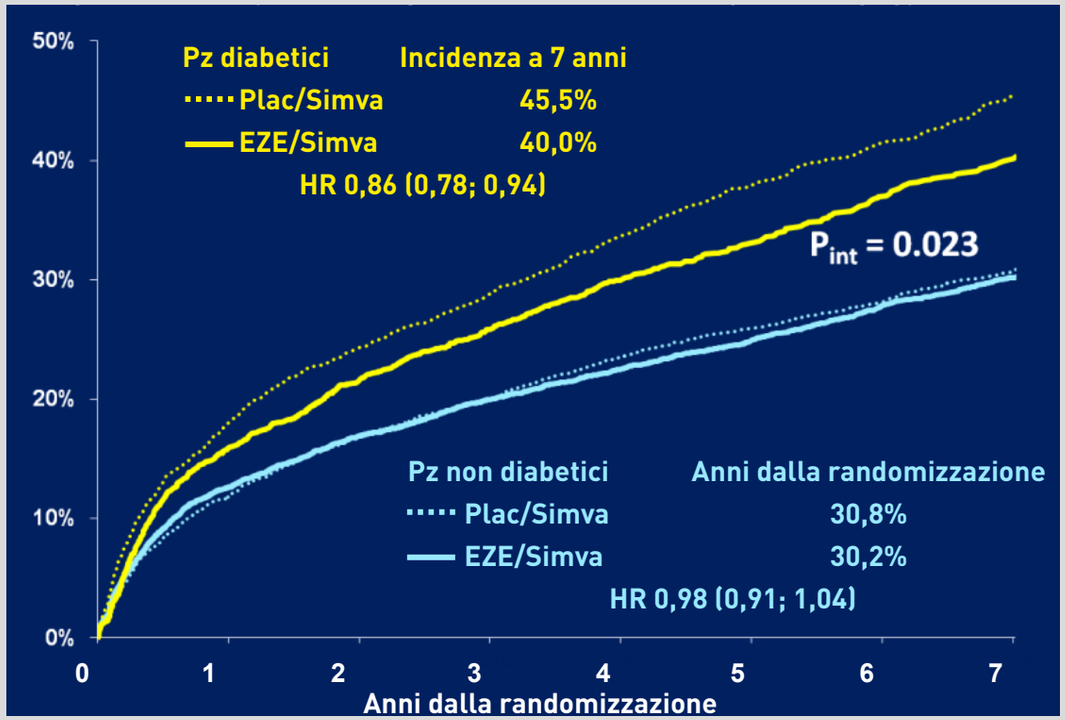
"Ezetimibe è un farmaco orale in monosomministrazione giornaliera che riduce il colesterolo LDL bloccando l'assorbimento del colesterolo nell'intestino. Si tratta di un'azione diversa da quella delle statine, che bloccano la produzione di colesterolo nel fegato e hanno dimostrato di essere altamente efficaci nel prevenire eventi cardiaci e vascolari in un'ampia gamma di pazienti" ha spiegato il cardiologo.

Giugliano e i colleghi hanno trovato risultati coerenti anche per quanto riguarda i tre endpoint secondari previsti dal protocollo (tre diverse combinazioni di eventi cardiovascolari). "In tutti e tre i casi si è osservato un beneficio maggiore nei pazienti trattati con ezetimibe diabetici rispetto a quelli non diabetici" ha detto lo specialista.

Considerando i singoli componenti dell'endpoint primario, nei pazienti diabetici trattati con ezetimibe le maggiori riduzioni del rischio si sono osservate per l'ictus ischemico (39%), l'infarto miocardico (24%) e la combinazione di decessi per cause cardiovascolari, infarto miocardico e ictus (20%).

In linea con quanto già emerso nello studio principale, in entrambi i sottogruppi di pazienti (con o senza il diabete) non sono state evidenziate differenze significative tra i soggetti trattati con ezetimibe e i controlli per quanto riguarda i risultati relativi alla sicurezza, tra cui alterazioni della funzionalità epatica, effetti avversi muscolari, eventi avversi correlati alla cistifellea e tumori.

Figura 2. Incidenza dell'endpoint primario (decessi per cause cardiovascolari, infarti del miocardio, ricoveri per angina instabile, rivascolarizzazioni coronariche dopo 30 giorni dalla randomizzazione e ictus) nei pazienti diabetici e non diabetici.



"I nostri risultati rappresentano una buona notizia in particolare per i pazienti diabetici che hanno una malattia coronarica" ha concluso Giugliano. "Infatti, abbiamo scoperto che nei diabetici reduci da una recente sindrome coronarica acuta, ezetimibe, aggiunto a simvastatina, ha ridotto il colesterolo LDL di 0,5 mmol/l (20 mg/dl) in più rispetto alla sola simvastatina, portando a raggiungere un livello medio di colesterolo LDL pari a 1,4 mmol/l (54 mg/dl). Questa maggiore riduzione ha comportato minori rischi di futuri eventi cardiovascolari rispetto alla sola statina".

Inoltre, ha aggiunto, "i pazienti diabetici hanno ottenuto un beneficio assoluto e relativo dall'aggiunta di ezetimbe a simvastatina superiore a quello dei pazienti non diabetici e tale superiorità è risultata legata soprattutto alla riduzione degli infarti e degli ictus".

Secondo l'autore, quindi, questi risultati giustificano un trattamento ipolipemizzante aggressivo nei pazienti diabetici. Dello stesso avviso è anche **Gaetano De Ferrari**, del policlinico San Matteo di Pavia. "Da un lato lo studio conferma che il paziente diabetico rimane per molti anni a rischio maggiore di nuovi eventi dopo una sindrome coronarica acuta rispetto al non diabetico. Ma il messaggio più importante che emerge da questa sottoanalisi è che una riduzione aggressiva del colesterolo LDL in questi pazienti attraverso l'aggiunta di ezetimibe alla statina dà risultati in termini di riduzione del rischio particolarmente importanti" ha affermato De Ferrari, commentando i risultati.

Inoltre, ha sottolineato il cardiologo, "un NNT pari a 18 nei pazienti diabetici è un numero particolarmente favorevole anche da un prospettiva farmacoeconomica".

Lo specialista ha poi osservato che "si tratta di una sottoanalisi estremamente importante, anche perché, pur essendo un'analisi su un sottogruppo, il numero di pazienti coinvolti è molto grande, e molto simile a quello utilizzato come numero totale nei primi grossi studi sulle statine come il 4S o il CARE".

Alla fine della sua presentazione, Giugliano ha ricordato che i soggetti diabetici erano solo uno dei diversi sottogruppi ad alto rischio cardiovascolare, oltre 20, specificati dal protocollo e ha detto che sono stati evidenziati segnali interessanti di riduzione del rischio anche in altri sottogruppi ad alto rischio, nei quali l'incidenza degli eventi cardiovascolari è stata più alta rispetto a quella dell'intero campione, come quello dei pazienti al di sopra dei 75 anni (HR 0,80) e quello dei pazienti che avevano già avuto un ictus (HR 0,84).

Il cardiologo ha anche anticipato che gli autori stanno sviluppando uno score di rischio per la coronaropatia cronica; "lo presenteremo al congresso dell'American Heart Association in novembre; al momento ci sono lavori in corso, ma posso dirvi che ad oggi, se applichiamo questo score ai dati di IMPROVE-IT, vediamo che c'è una forte interazione tra rischio del paziente e benefici di ezetimibe".

Al congresso americano, ha aggiunto l'autore, saranno presentate ulteriori analisi su diversi sottogruppi di pazienti ad alto rischio.

Ezetimibe non aumenta i nuovi casi di diabete

Sul fronte della sicurezza di ezetimibe, un'altra analisi dello studio IMPROVE-IT presentata al congresso ESC da Michael Blazing, della Duke University di Durham, offre dati confortanti. Infatti, il lavoro non ha evidenziato alcun aumento significativo dell'incidenza del diabete di nuova diagnosi nei pazienti che assumono ezetimibe.

L'analisi ha preso le mosse dai risultati di una precedente metanalisi molto ampia, che aveva evidenziato un aumento del rischio di insorgenza del diabete associato alla statine. Questo aumento, piccolo ma potenzialmente preoccupante, riguarderebbe, secondo la metanalisi, una persona su mille tra quelle che assumono statine di potenza moderata e tre su mille tra quelle che assumono statine potenti. Finora, tuttavia, non si sapeva se anche ezetimibe fosse associato a un rischio simile.

"La migliore evidenza disponibile finora era un'analisi aggregata relativa ai pazienti non diabetici in cui si sono confrontati ezetimibe più simvastatina rispetto alla sola statina, evidenziando in entrambi i casi aumenti lievi, ma statistica-

mente significativi, della glicemia a digiuno, senza differenze tra i due gruppi di trattamento" ha spiegato Blazing.

Per saperne di più, i ricercatori hanno analizzato 12.254 pazienti dello studio IMROVE-IT che non avevano già il diabete al momento dell'arruolamento. Il diabete di nuova insorgenza è stato definito sulla base dell'avvio di un trattamento di un farmaco antidiabetico o della misurazione di due valori consecutivi di glicemia a digiuno pari ad almeno 7 mmol/l.

Nel corso del trial, con un follow-up medio di 75 mesi, 1414 pazienti (il 13,3% del campione) hanno sviluppato il diabete, ma non è emersa alcuna differenza significativa tra i due bracci di trattamento in termini di incidenza della malattia. Infatti, sono stati registrati 720 nuovi casi nel gruppo trattato con ezetimibe e simvastatina e 694 in quello trattato con la sola statina (HR 1,04; IC al 95% 0,94-1,15; P = 0,46).

Risultati simili sono stati ottenuti quando gli autori hanno eseguite quattro analisi di sensibilità differenti, utilizzando definizioni leggermente diverse per il diabete di nuova insorgenza.

"Nello studio IMPROVE-IT, l'aggiunta di ezetimibe a simvastatina non ha aumentato il rischio di diabete di nuova insorgenza" ha concluso Blazing. "Il farmaco fino ad oggi ha dimostrato di essere estremamente sicuro e nello studio IMPROVE-IT è la sicurezza del farmaco, assieme alla sua efficacia, ad aver portato ai risultati che si sono ottenuti".

Riguardo alla sua sicurezza complessiva, De Ferrari ha osservato che "non è frequente avere studi clinici in cui non vi sia alcuna differenza tra il farmaco attivo e il placebo nell'incidenza degli effetti collaterali, e questo è un messaggio particolarmente importante perché in passato erano state sollevate alcune ombre su ezetimibe, provenienti, tuttavia, da studi molto più piccoli rispetto a IMPROVE-IT. In questo trial, invece, i pazienti sono stati seguiti per 100.000 anni paziente, un numero di gran lunga superiore a quello di tutti gli altri studi messi assieme, e ciò permette di fugare ogni dubbio sulla sicurezza del farmaco in senso generale".

Quanto al possibile aumento del rischio di diabete associato alle statine, l'esperto italiano ha osservato che si tratta di un tema attuale, ma, a suo parere, forse un po' troppo enfatizzato. "Nella valutazione globale del rapporto rischio-beneficio, i benefici di questi farmaci restano largamente superiori al lieve rischio evidenziato. In ogni caso, questo effetto non è stato evidenziato per ezetimibe nello studio IMPROVE-IT e questo è un dato ulteriormente rassicurante" ha concluso De Ferrari.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

R.P. Giugliano, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With vs Without Diabetes: the IMPROVE-IT Trial. ESC 2015.

M. Blazing, et al. Incidence of new onset diabetes in the IMPROVE-IT trial: does adding ezetimibe to simvastatin increase risk compared to simvastatin alone? ESC 2015.

IPERCOLESTEROMIA: TRE PROGETTI DI SCREENING AVVIATI DALLA SISA

Ipercolesterolemia familiare (FH): una patologia grave (soprattutto nella sua forma omozigote), anche perché spesso sottodiagnosticata e quindi trattata in modo inadeguato o tardivamente. Forse a causa anche dell'avvento di risorse terapeutiche sempre più efficaci, si è sentito il dovere di rivolgere più attenzione a chi ne è affetto. Proprio quest'anno la la fondazione della Società Italiana per lo Studio dell'Aterosclerosi (SISA) ha avviato tre differenti iniziative di screening, correlate a questa problematica. Ne parliamo con **Alberico Luigi Catapano**, docente di Farmacologia dell'Università degli Studi di Milano e presidente della Società Europea di Aterosclerosi (EAS).

1) La validazione del Dutch Score

La prima iniziativa che affronta Catapano è direttamente correlata all'FH. «Stiamo avviando proprio in questo periodo un progetto, del quale abbiamo appena avuto conferma che è stato accettato, di convalidazione del Dutch Score presso le UTIC coinvolte (circa un centinaio)» afferma.

Il Dutch Score costituisce un'abbreviazione per Dutch Lipid Clinic Network Score (DLCNS) for FH, un set validato di criteri per giungere alla diagnosi di FH (figura 1). «Circa un centinaio di centri cardiologici sono stati selezionati da ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri)» riprende Catapano «e presso queste UTIC si utilizzerà il Dutch score per i pazienti che hanno avuto un evento, ovvero una sindrome coronarica acuta».

«Ciò sarà utile per valutare quanti di questi soggetti potenzialmente sono affetti da FH» spiega Catapano. «Noi stimiamo che circa un 10-15% di questi soggetti possa essere affetto dalla patologia. I pazienti che in base al test risulteranno positivi verranno riferiti alle Lipid Clinic (nel progetto ne sono state inserite circa 40) dove verrà effettuata una valutazione sia clinica che genetica della presenza di FH».

SOCIETA' ITALIANA
PER LO STUDIO
DELL'ARTERIOSCLEROSI

Professor Alberico Luigi Catapano

2) Il registro LIPIGEN

Un'altra iniziativa della SISA - già in corso e condotta in collaborazione con chiunque sia interessato, sottolinea Catapano - è quello denominato LIPIGEN (Lipid TransPort Disorders Italian GEnetic Network): si tratta cioè di un Registro delle Dislipidemie Familiari in Italia disegnato con il professor Averna , il professor Bertolini, il professor Calandra ed il professor Arca.

«Vorremmo inserire nell'elenco già quest'anno circa 3000-3500 soggetti con FH documentata, sia dal punto di vista clinico sia, quando possibile, anche genetico, e comunque sicuramente confermata dalla Lipid Clinic» afferma il farmacologo. «Contiamo di portare il registro a regime e di arrivare a inserirvi non meno di 8000 pazienti l'anno prossimo». I pazienti coinvolti saranno tra quelli in cura in una delle 40 Lipid Clinic sopra citate.

Come accennato, il Registro Lipigen non si limita allo studio dell'ipercolesterolemia autosomica dominante (ADH), una delle malattie monogeniche più frequenti e caratterizzata da elevati livelli plasmatici di colesterolo-LDL (sia nella forma in eterozigosi, sia in quella omozigote, molto più rara e grave), ma anche di ipocolesterolemie genetiche (quale l'ipobetalipoproteinemia familiare [FHBL]), ipertrigliceridemie familiari (quali le chilomicronemie e l'iperlipidemia familiare combinata) e ipo- e iper-alfalipoproteinemie familiari.

«Si tratta di uno studio osservazionale, multicentrico, in parte retrospettivo e in parte prospettico, mirato all'individuazione e alla registrazione di pazienti affetti dalle varie forme di dislipidemia familiare descritte. L'analisi dei dati

Figura 1. Dutch Score

Criterio	Punti
Parente di primo grado con infarto prematuro (<55 anni maschi, <60 femmine) o con affezioni vascolari o con valori di LDL-C sopra il 95° percentile	1
Parente di primo grado con xantomi tendinei o arco corneale o con valori di LDL-C sopra il 95° percentile in soggetti inferiori ai 18 anni	2
Probando con malattia coronaria prematura (<55 anni maschi, <60 femmine)	2
Probando con vasculopatia cerebrale o periferica prematura (<55 anni maschi, <60 femmine)	1
Probando con xantomi tendinei	6
Probando con arcus cornealis prima dei 45 anni	4
Livelli di LDL-C > 8,4 mmol/L	8
Livelli di LDL-C > 6,5 - 8,4	5
Livelli di LDL-C > 5,0 - 6,4	3
Livelli di LDL-C > 4,0 - 4,9	1
Accertamento molecolare di una mutazione funzionale nel gene LDLR	8
Diagnosi "Definita" se la somma dei punti è superiore ad 8 "Probabile" se la somma dei punti è compresa tra 6 e 8 "Possibile" se la somma dei punti è compresa tra 3 e 5	

raccolti permetterà di effettuare la stima di prevalenza e incidenza delle forme rare delle dislipidemie genetiche e l'identificazione di eventuali "clusters" e/o sottopopolazioni a rischio» chiarisce Catapano.

«Da questi risultati si potranno derivare priorità sia per intraprendere interventi sanitari mirati sia per indirizzare studi riguardanti l'eziopatogenesi e l'identificazione di fattori che possono condizionare la prognosi di specifiche forme rare» spiega ancora. Al tempo stesso si tratta di «un registro di popolazione in cui raccogliere dati per un periodo di tempo di almeno 15 anni».

«Un aspetto importante è che questa iniziativa fa parte dell'attività europea e panmondiale di una federazione internazionale di numerosi Paesi (circa 80 fino a ora) sotto la cui egida si realizza un grande registro sovranazionale che comprende al suo interno tutti i registri nazionali» sottolinea Catapano. «Ovviamente ciò ha una grandissima importanza per capire, per esempio, come è curata la malattia nel mondo, e quali risultati si ottengono nella pratica clinica».

3) Registro dei SAMs (sintomi muscolari associati alle statine)

Parzialmente correlato alle ipercolesterolemie familiari, e più al trattamento delle ipercolesterolemie in genere, è il terzo progetto avviato dalla SISA. Occorre premettere che solo di recente un documento di consenso dell'EAS ha offerto una definizione precisa di mialgia correlata al trattamento con statine (SAMs). Di qui è nata nell'ambito della SISA l'esigenza di far partire un registro per i soggetti che presentano eventi avversi muscolari da statina.

«Si tratta appunto di un Registro di pazienti con SAMs (sintomi muscolari dovuti al trattamento con statine) certificata secondo le linee guida date dell'EAS» specifica Catapano. «Anche questo Registro viene realizzato presso tutti i centri Lipigen. Vengono raccolti tutti i pazienti con sintomi sospetti i quali vengono ben definiti. Inoltre si eseguono anche studi su una possibile base genetica di queste SAMs».

Arturo Zenorini

SAMS, QUANDO LE STATINE FANNO VENIRE I DOLORI MUSCOLARI

Una delle pietre miliari nella riduzione della colesterolemia-LDL ai fini della prevenzione cardiovascolare è rappresentata dal trattamento con statine (inibitori dell'HmgCoA reduttasi), il cui principale effetto collaterale è rappresentato da dolori muscolari che possono portare il paziente anche alla sospensione della terapia. È stato uno dei temi affrontati all'ESC 2015 di Londra, soprattutto alla luce di un recente documento di consenso redatto dalla Società Europea dell'Aterosclerosi (EAS) che ha portato chiarezza sull'argomento. Una panoramica sugli aspetti salienti del documento è offerta da **Alberto Corsini**, Ordinario di Farmacologia all'Università degli Studi di Milano.

«L'esigenza di arrivare a un documento di consenso è nata fondamentalmente da una richiesta del territorio perché i medici di famiglia, in modo particolare, ma anche i cardiologi e altre classi mediche manifestavano dubbi sulla sintomatologia muscolare indotta da statine (SAMS, statin-associated muscle symptoms)» premette Corsini. «Tale disturbo nei grandi studi clinici non veniva evidenziato mentre sul territorio i pazienti spesso manifestavano questa sintomatologia muscolare, molte volte senza aumenti di creatinchinasi (CK) né di altri marcatori particolari».

Il rischio legato alla sospensione del trattamento e il corretto inquadramento del disturbo

L'aspetto più importante che si veniva a creare sotto il profilo clinico consisteva nel fatto che il paziente sospendeva il trattamento, sottolinea il farmacologo. «Si è visto infatti che tale interruzione si associava a un ritorno di livelli aumentati di colesterolo e a un accresciuto rischio cardiovascolare. Quindi il problema che si prospettava era duplice: sviluppare strategie per controllare questa mialgia da statine e, dall'altra, fare in modo che il paziente potesse mantenere il trattamento».

«Tutto questo dibattito si è protratto negli anni in quanto le statine sono state approvate negli Usa nel 1987, da noi nel 1989 e il problema è diventato eclatante a metà degli anni 2000» ricorda Corsini. «Finora se ne era parlato ma non era mai stato quantificato». Nel corso degli ultimi due lustri peraltro le evidenze si sono accumulate e di qui è nata l'idea di fare una consensus associando una serie di esperti del campo (da farmacologi a clinici del territorio, da epidemiologi a fisiopatologi) proprio con l'obiettivo di inquadrare la sintomatologia muscolare indotta da statine dandone una definizione precisa, discuterne la fisiopatologia e la gestione clinica del paziente».

Professor Alberto Corsini

«L'inquadramento preciso delle SAMS costituisce un punto fondamentale» sottolinea Corsini. «Ciò può non essere rilevante in uno studio clinico per via della presenza del controllo costituito dal placebo ma diventa un elemento critico sul territorio perché ognuno raccoglie dati secondo un proprio tipo di considerazioni in base alle quali stabilisce che cos'è la mialgia. Dunque il primo obiettivo che si sono posti gli esperti è stato quello di dare una definizione precisa non tanto di mialgia quanto di mialgia indotta da statine».

Gli elementi da valutare per porre la diagnosi

«Per distinguere le SAMS occorre innanzitutto considerare due aspetti, quello clinico (sintomi muscolari, eventuale aumento delle CPK) e quello temporale (quando il paziente manifesta i sintomi). Inoltre occorre considerare molte altre caratteristiche» spiega Corsini. «La presentazione tipica è caratterizzata da dolore muscolare, debolezza e dolori, tipicamente simmetrici e prossimali, che generalmente interessano grandi gruppi muscolari. Una caratteristica temporale tipica delle SAMS è la loro insorgenza nel giro mediamente di 2-4 settimane (anche se sono stati riferiti casi con esordio dopo 2 anni). È stata approntata una tabella che permette di definire un punteggio di probabilità di diagnosi».

«In questi pazienti è opportuno valutare quanto si alzano le CK e verificare se, smettendo il trattamento per 2-4 settimane e poi riprendendolo con la stessa molecola, il disturbo si ripresenta o meno. Applicando sul territorio questo metodo su 100 pazienti, si nota che la percentuale effettiva di ripresentazione del disturbo si attesta al 20%: ecco perché deve essere fatta una diagnosi appropriata».

«Quindi per porre la diagnosi occorre definire il punteggio e stabilire la tempistica di insorgenza dei dolori muscolari» ribadisce Corsini. «Occorre poi considerare i vari fattori di rischio che possono portare a mialgia e quindi costituire parametri confondenti: la presenza di diabete, un'età >75 anni, il genere, un basso BMI, una terapia concomitante (con farmaci per l'ipotiroidismo, l'insonnia, il diabete) o una politerapia con interazioni farmacologiche, una carenza di vitamina D, il periodo post-chirurgico, problemi infiammatori, l'attività fisica, miopatie primitive su base genetica slatentizzate dalle statine (da sospettare in caso di persistente aumento delle CK)». Occorre ancora considerare che altri soggetti possono manifestare SAMS senza presentare un innalzamento delle CK, afferma il farmacologo.

La comunicazione con il paziente

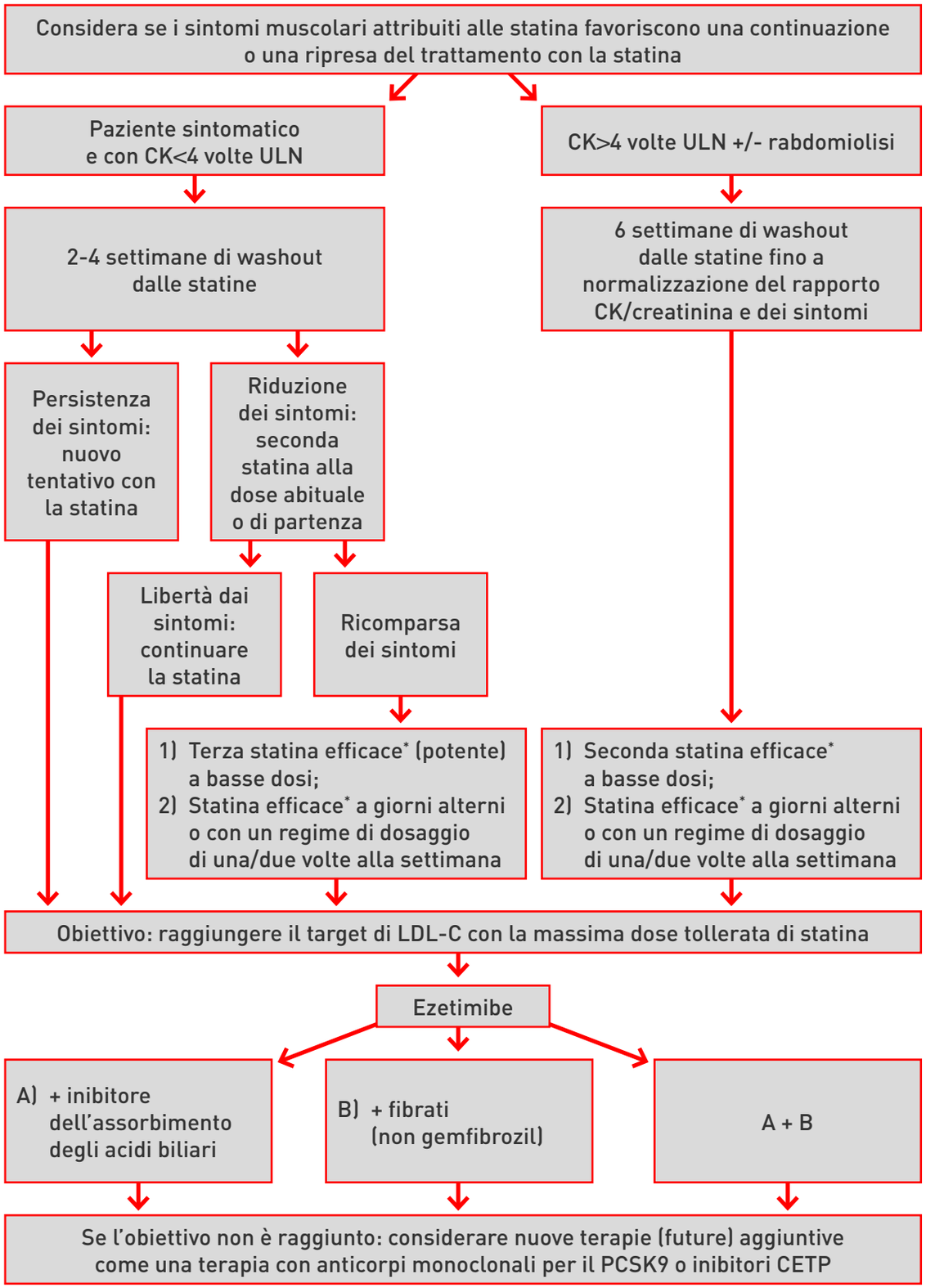
«Con l'avvento dei generici è aumentato l'uso delle statine e, contestualmente, negli ultimi 5 anni sono aumentate anche le segnalazioni di mialgia, con un'incidenza sul territorio passata dal 10 al 20%. Si tratta però di dati critici perché dipendono da come è fatta la diagnosi di SAMS» ribadisce Corsini. «Se non c'è una corretta valutazione, nell'80% dei casi si tratta di una finta mialgia da statine. Ecco perché, se il paziente smette di assumere il farmaco, bisogna spiegargli che possono esserci altri fattori di rischio che possono dare sintomi muscolari che non devono portare alla cessazione del trattamento con statine. Si deve cioè intraprendere un percorso comune per la risoluzione del disturbo».

L'algoritmo per la gestione delle SAMS

«La diagnosi è essenzialmente clinica e la CK non può essere considerata un marker in quanto non è predittiva e non ha significato prognostico. In ogni caso, una volta posta la diagnosi in base alle considerazioni precedenti, che hanno portato a escludere cioè una mialgia primitiva o secondaria ad altre cause ma effettivamente dovuta al trattamento con statine, per la gestione del problema l'EAS ha approntato un algoritmo di strategie basate sul challenging cioè con approcci che prevedono un ulteriore trattamento con statine - ovviamente con le dovute attenzioni - ma che permettono di giungere a una diagnosi corretta di SAMS».

«Innanzitutto si valuta l'aumento delle CK. Se tale innalzamento è importante, di oltre 4 volte la norma (un valore condiviso dalla Società Americana di Dislipidemia), si aspettano 6 settimane dalla sospensione del trattamento: un periodo sufficiente per la loro normalizzazione. Si dà quindi una seconda statina più potente a dosi più basse (rosuvastatina o atorvastatina) o una statina a giorni alterni (questo perché obiettivo della terapia resta quello di portare le LDL a un determinato livello)» illustra Corsini.

«Se si riesce a ottenere il target si prosegue» riprende «altrimenti si considerano terapie di associazione per arrivare a target (ezetimibe rappresenta la



Legenda CETP: proteina trasportatrice degli esteri del colesterolo; CK: creatinchinasi; LDL-C: colesterolemia legata alle lipoproteine a bassa densità; PCSK9: proproteina convertasi della subtilisina/kexina di tipo 9; ULN: limite superiore del range di normalità. *Statina efficace quale atorvastatina o rosuvastatina.

combinazione principe). Si può optare anche per altre soluzioni che risolvono il problema quali gli anti-PCSK9, l'ezetimibe in monoterapia o basse dosi di statine con ezetimibe».

«Se invece il paziente è sintomatico ma con CK innalzate al di sotto di 4 volte la norma, occorre attendere 2-4 settimane. Se i sintomi persistono si prescrive la medesima statina perché i sintomi non sono da attribuirsi alle statine. Se invece scompaiono si deve scegliere una seconda statina: se la mialgia si risolve si continua il trattamento, in caso contrario si passa a uno dei regimi sopra descritti basati su una statina potente a basse dosi, statine a giorni alterni o associazioni».

Il valore del documento di consenso

«Questo documento offre ciò che mancava a livello critico ovvero una definizione per mialgia indotta da statine» sostiene il farmacologo. «Dopo 20 anni che se ne parla, in quanto è un problema comune - ma senza sapere quanto il disturbo fosse dovuto alla statina o ad altre cause - si dispone ora di un inquadramento che prevede una parte clinica relativa alla manifestazione del dolore e al movimento delle CK associata alla tempistica di comparsa del dolore muscolare dopo assunzione delle statine. E l'inquadramento corretto di un sintomo e l'effettiva diagnosi di SAMS sono la base per un intervento vincente nella gestione del paziente».

Le attuali ipotesi fisiopatologiche

«Non conosciamo con esattezza il meccanismo con il quale le statine inducono sintomi muscolari» afferma Corsini. Tra le molte ipotesi avanzate «le evidenze maggiori propendono per un danno mitocondriale alla base di una tossicità muscolare scheletrica e non cardiaca. In particolare sembra aversi riduzione di DNA mitocondriale con diminuita captazione di ossigeno, della fosforilazione ossidativa e della produzione di energia da parte dei mitocondri con sofferenza della cellula muscolare scheletrica».

Ci sono evidenze anche di ridotta concentrazione o alterazioni genetiche del coenzima Q10 – aggiunge Corsini - ma la somministrazione di ubichinone non risolve la sintomatologia, mentre se si rileva una ipovitaminosi D la supplementazione con la vitamina riduce la mialgia. «In realtà nella cascata del metabolismo del colesterolo valonato si trova una pletora di molecole potenzialmente interessate, ma ancora non è noto quali siano primariamente coinvolte». Resta il fatto, fa notare Corsini, che altri farmaci ipocolesterolemizzanti, quali gli anti-PCSK9 e l'ezetimibe, dai differenti meccanismi d'azione, non causano una sintomatologia muscolare, effetto quindi specificamente legato alle statine.

Arturo Zenorini

Bibliografia

Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J, 2015;36(179.1012-22.

Stock J. Statin-associated muscle symptoms EAS Consensus Panel paper focuses on this neglected patient group. Atherosclerosis, 2015;242(1):346-50.

LA VOCE DEI PAZIENTI: LE ATTIVITÀ DELL'ANIF

Le ipercolesterolemie e le dislipidemie familiari non rappresentano, ovviamente, soltanto patologie sulle quali la ricerca medica continua ad avanzare nello sviluppo di tecniche diagnostiche e terapeutiche per il loro riconoscimento e trattamento. È anche, e forse soprattutto, un insieme di pazienti che ne sono affetti e che, proprio perché si tratta di patologie rare e di trattamento altamente specialistico, hanno necessità di essere tutelati, Di questo si occupa l'ANIF (Associazione Nazionale Ipercolesterolemia Familiare).
Abbiamo intervistato il vicepresidente dell'associazione, **Domenico Della Gatta**, sugli scopi fondamentali della onlus.

Quali sono gli scopi fondamentali dell'ANIF e che cosa chiedono i pazienti all'associazione?

L'ANIF è l'acronimo di Associazione Nazionale Ipercolesterolemia Familiare. Si tratta di una onlus, non a scopo di lucro e di utilità sociale, nata nel 2000 per volontà di un gruppo di genitori di bambini affetti da ipercolesterolemia familiare omozigote, eterozigote e dislipidemie geneticamente determinate che richiedono comunque il trattamento extracorporeo mediante aferesi.
L'associazione ha le seguenti finalità prioritarie: 1) l'assistenza in tutte le sue forme ai malati di ipercolesterolemia familiare; 2) il sostenimento dello sviluppo e della ricerca clinica per la soluzione delle patologie in questione (un aspetto molto importante); in questo senso l'ANIF agisce da tramite tra la pubblica amministrazione e i ricercatori, sia in ambito universitario sia in varie realtà farmaceutiche; 3) il patrimonio dell'associazione è rappresentato da donazioni di benefattori, quote sociali e dal 5 per mille; 4) la difesa e la tutela, richieste dai soci dell'ANIF, dei diritti alla salute.

Qual è il numero dei pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare su base eterozigote, omozigote e altre dislipidemie su base genetica?

Le stime, approssimative, riferiscono di una proporzione 1 a 1 milione per quanto concerne gli omozigoti, mentre per gli eterozigoti si parla di 1 a 500 o forse anche di 1 a 300. Per quanto concerne invece le altre lipidemie si tratta di una stima non ancora certa che è ancora in fase di elaborazione.

Quali sono i principali bisogni insoddisfatti dei pazienti sotto il profilo della qualità di vita?

Personalmente sono del parere che il profilo della qualità della vita è sempre correlato alla qualità della cura. In effetti i nostri pazienti soci ANIF sono curati in modo eccellente (mi riferisco in particolare all'Unità Operativa "Tecniche terapeutiche extracorporee" del Presidio Regionale delle Malattie Rare diretto dalla professoressa Claudia Stefanutti, del Policlinico Umberto I di Roma). Tutti noi pazienti sperimentiamo – quando andiamo a sottoporci al trattamento extracorporeo – di essere curati in modo ottimale e questo influisce sul nostro animo. Vorrei sottolineare che nel nostro caso, al contrario di quanto avviene nel caso di molte altre patologie qualora vi sia mancanza di cura o cure non adeguate, non si incontrano sintomi di depressione.

Come è il rapporto dei singoli pazienti e dell'ANIF nei confronti del personale medico e paramedico, dell'amministrazione ospedaliera e dei decisori di spesa?

Per quanto riguarda il rapporto che si è instaurato tra medici e personale paramedico con i pazienti, come detto, è straordinariamente eccellente e, vorrei aggiungere, che questo incide positivamente non solo sull'umore ma anche sulla stessa efficacia della cura. Non posso esprimermi altrettanto positivamente rispetto alle amministrazioni ospedaliere. È molto faticoso lottare con la macchina burocratica che non coincide con le esigenze cliniche dei pazienti, caratterizzate essenzialmente da esigenze di immediatezza nella risposta alle loro necessità. Riguardo ai decisori di spesa, infine, secondo me il rapporto costo/salute deve essere decisamente a favore di quest'ultimo (del resto l'articolo 32 della Carta fondamentale recita che curarsi non è un'opportunità ma è un diritto, tenuto conto anche che i cittadini pagano attraverso le tasse e i ticket sui famaci e gli esami diagnostici).

Avete anche un'attività congressuale?

DI recente abbiamo svolto proprio il nostro primo congresso, con la partecipazione anche di medici di base che sono stati messi a conoscenza della nostra realtà. È stata una bella esperienza che pertanto intendiamo ripetere (con cadenza biennale o triennale, questo è ancora da decidere). Abbiamo anche altre iniziative allo studio che verranno comunicate più avanti, quando saranno in fase maggiormente avanzata di realizzazione.

Arturo Zenorini

Il vissuto della patologia nelle parole di un paziente

Marco (il nome è fittizio) è un ragazzo perfettamente sano di 32 anni che vive a Roma. Si autodefinisce fortunato, perché affetto da ipercolesterolemia familiare omozigote e nato in un periodo in cui la malattia era poco conosciuta e in cui non vi erano le diponibilità terapeutiche di oggi. «All'età di 2 anni, nel 1985, ho iniziato a presentare macchie gialle sul corpo» racconta «e i miei genitori, per prima cosa, hanno ritenuto di portarmi dal dermatologo il quale non aveva idea della patologia e ha iniziato a prescrivere saponi e creme: cure un po' a caso, diciamo».

Poi, prosegue, «dall'analisi del sangue è venuto fuori che avevo valori del colesterolo a mille, ben oltre i limiti accettati. Quindi dai 2 fino ai 6 anni ho girato vari ospedali in cerca di una cura (allora però nemmeno i pediatri sapevano esattamente come comportarsi) fino a quando, si può dire tramite passaparola (allora non c'erano risorse come Internet), ho trovato il centro [Tecniche terapeutiche extracorporee presso il Policlinico Umberto I di Roma] dove ancora oggi sono seguito e in cui, nel marzo del 1990, ho iniziato a fare la plasmaferesi, una terapia che allora era innovativa e alla quale i clinici hanno avuto il "coraggio" di sottopormi in età pediatrica: non si registrano altri casi analoghi a quell'epoca».

E qui Marco aggiunge un punto su cui riflettere: «Trattandosi di un intervento effettuato tanti anni fa, mi ha permesso di arrivare alla mia età: questo lo posso dire. Se non ti curavi, era previsto che in 14-15 anni si sarebbe verificato un blocco delle arterie o qualcosa del genere, perché il colesterolo si accumulava continuamente. Grazie a Dio, essendo in cura dall'età pediatrica oggi sono perfettamente sano dal punto di vista coronarico come una persona normale: insomma gioco al calcio, faccio qualsiasi cosa come una persona normale».

«Questo però» prosegue «continuando a fare la plasmaferesi. Inizialmente ogni 15 giorni (fino a 18 anni), poi per 4-5 anni ogni settimana (per la maggiore quantità di sangue circolante correlato alla crescita e quindi alla necessità di una procedura più frequente di "lavaggio" del sangue), poi con l'avvento di nuovi farmaci sono potuto tornare a effettuarla ogni 2 settimane».

Sicuramente la procedura incide sulla qualità della vita, sottolinea Marco, perché ogni 15 giorni bisogna recarsi a un centro o in un'altra città e la vita e coordinata a dove si trova il centro. È una terapia che comunque è invasiva e che pregiudica magari anche altre esperienze. «Per esempio se volevo fare un Erasmus dovevo prendermi la responsabilità di sospendere questa terapia per 6 mesi. Insomma, l'aferesi – che dura non meno di 3 ore, ma se ci sono situazioni specifiche può arrivare a 5-6 ore - ha anche i suoi lati negativi sotto il profilo della qualità di vita, per quanto bene possa fare».

Alla luce della sua esperienza, Marco intende fare soprattutto due rivendicazioni: «dovrebbe migliorare la conoscenza di queste patologie anche tra i medici e dovrebbero essere maggiormente tutelati i diritti dei pazienti anche sotto il profilo della collocazione lavorativa, difficile da trovare a causa di questi disagi».

SCOMPENSO CARDIACO

- Studio Osservatorio ARNO getta nuova luce su gravità dello scompenso 49
- Studio TECOS, nuove conferme sulla sicurezza cardiovascolare di sitagliptin 52
- Promette bene finerenone, nuovo antagonista dei recettori dei mineralcorticoidi 54
- Terapia genica contro lo scompenso delude in Fase II 57
- Blocco dell'aldosterone delude nello scompenso. Studio ALBATROSS 58

STUDIO OSSERVATORIO ARNO GETTA NUOVA LUCE SU GRAVITÀ DELLO SCOMPENSO

Analisi di real world con il data base dell'Osservatorio ARNO

Sono soprattutto anziani e, in lieve maggioranza, donne in condizioni di salute precarie. Si tratta spesso di soggetti in terapia con trattamenti non sempre ottimali e destinati in un caso su due a ripetute riospedalizzazioni, nella metà dei casi di natura non cardiovascolare. È il quadro – emerso da una ricerca condotta dall'**Osservatorio Arno Cineca-Core** (il maggiore centro di calcolo nazionale, gestito da un consorzio di 70 università italiane) e i cui risultati sono stati presentati al congresso 2015 dell'European Society of Cardiology - dei pazienti italiani affetti da scompenso cardiaco (HF), osservati nella "vita reale" e non attraverso "l'ambiente protetto" degli studi clinici che escludono alcuni gruppi di popolazione.

«Le caratteristiche dei pazienti con scompenso cardiaco (HF) rilevate nel "mondo reale" sono molto differenti – soprattutto in termini di ricadute sui costi – rispetto a quelle degli arruolati nei trial randomizzati controllati (RCT) e nei registri specialistici, in quanto sono soggetti in genere più anziani che presentano comorbilità spesso non cardiovascolari (CV)» ribadisce **Aldo P. Maggioni**, direttore del Centro studi ANMCO (Associazione Nazionale Medici Cardiologi Ospedalieri) che ha introdotto a Londra i punti principali della ricerca.

«Nella realtà clinica i pazienti necessitano durante il follow-up di molte riospedalizzazioni - in oltre il 55% dei casi di almeno un nuovo ricovero - e di questi la metà per cause non CV» specifica il cardiologo. «Per questo il peso complessivo dell'assistenza non può che essere multidisciplinare».

«Il punto di forza della nostra ricerca» ribadisce Maggioni «sta nel fatto di non avere considerato la popolazione di un trial o di uno studio condotto solo da specialisti cardiologi ma di avere analizzato dati amministrativi di unità sanitarie locali italiane. Abbiamo valutato quanti soggetti venivano ricoverati per HF e quanti potevano rientrare nella definizione della patologia, li abbiamo quindi descritti e seguiti per un anno, valutando la necessità di riospedalizzazione. Si sono considerati inoltre i costi collegati a questi pazienti e ai farmaci loro somministrati, tenendo conto anche dell'aderenza del trattamento alle linee guida».

OSSERVATORIO ARNŌ CARDIOVASCOLARE

Dottor Aldo Pietro Maggioni

GUARDA L'INTERVISTA

Alcune considerazioni preliminari

I pazienti con HF inclusi negli RCT, sottolinea il cardiologo, sono selezionati in base a criteri di eleggibilità stabiliti nei protocolli di studio e non rappresentano pienamente la reale popolazione dei pazienti seguiti nella pratica clinica. D'altra parte, i pazienti arruolati nei registri specialistici hanno anch'essi un certo grado di selezione perché la maggior parte di loro sono ricoverati solo in reparti di cardiologia, spesso di elevato standard di qualità delle cure, dunque non rappresentativi di un'assistenza standard offerta in altri ambiti specialistici.

«Tutto questo» prosegue Maggioni «spiega perché è emerso un quadro piuttosto differente da quello che risulta da altri studi cardiologici». Un'indagine simile all'attuale era già stata effettuata dall'Osservatorio Arno Cineca-Core, ma si è ritenuto di ripeterla in quanto negli anni passati i costi sono molto cambiati, anche per l'arrivo dei generici. «Il risparmio dovuto a questi ultimi, però, non ha inciso più di tanto» commenta il direttore del Centro Studi ANMCO «perché il costo vero di questi pazienti risiede per l'80% nell'ospedalizzazione, mentre i farmaci coprono circa il 10% delle spese generali e più della metà dei costi è dovuto a farmaci non CV».

Un altro aspetto saliente dallo studio è il reparto in cui i pazienti con scompenso vengono ricoverati, anticipa Maggioni. «Se un paziente viene ricoverato per scompenso, solo in un quarto dei casi arriva in cardiologia, mentre in generale arriva in medicina interna o in geriatria».

Lo studio in dettaglio: la metodologia impiegata

L'obiettivo dei ricercatori è stato quello di avere un quadro più rappresentativo dell'epidemiologia clinica dei pazienti con HF, tramite l'analisi di un database di ASL per un totale di circa 2.500.000 soggetti. Inoltre, si sono specificamente valutati i tassi e le cause delle riospedalizzazioni e sono stati valutati i reali costi dovuti all'HF.

La metodologia adottata in relazione alle fonti dei dati si è basata su un'analisi dello studio osservazionale retrospettivo condotto dall'Osservatorio ARNO, un database basato sulla popolazione. «In particolare» ricorda Maggioni «l'Osservatorio ARNO raccoglie costantemente e integra i dati amministrativi del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) italiano per ogni singolo paziente: aspetti demografici, prescrizioni per pazienti ambulatoriali, dimissioni ospedaliere, prescrizioni diagnostiche di laboratorio o per immagini».

La frequenza di riospedalizzazioni (% della coorte totale di pazienti con HF) è stata analizzata in base a tre indicatori: cause di ospedalizzazione CV e non CV, giorni di ricovero ospedaliero, mortalità per tutte le cause intraospedaliera. La valutazione è stata eseguita per i ricoveri sia ordinari che in day hospital e nei vari reparti (cardiologia, medicina interna e altri).

I pazienti sono stati valutati per il costo nella prospettiva del SSN a un follow-up di 1 anno. In dettaglio, si sono considerati i farmaci a carico del SSN, le procedure diagnostiche extraospedaliere rimborsate e le ospedalizzazioni sulla base dei DRG. È stata seguita una coorte generale di pazienti HF seguiti dal 1° gennaio 2008 al 31 dicembre 2012 e una sotto coorte HF (N=8.002) dal 1° gennaio 2012 al 31 dicembre 2013 per tenere conto del termine brevettuale di alcuni farmaci CV usati nell'HF.

La popolazione in studio e i risultati

Su una popolazione totale registrata di 2.456.739 soggetti, il 2,2% (N=54.029) rappresentava la coorte di pazienti ricoverati per HF. Di questi il 76,6% (N=41.413; 51,4% femmine, 48,6% maschi) sono stati dimessi vivi e hanno ricevuto la prescrizione di almeno un farmaco per HF nel corso del follow-up di 1 anno.

Il primo dato che emerge riguarda l'età e il sesso dei pazienti, ribadisce il cardiologo: l'età media è 79 anni, almeno 10 anni in più rispetto a quella riscontrata nei trial clinici; in lieve maggioranza le donne (51%), anche questo un dato quasi doppio rispetto a quello che si osserva nei trial clinici controllati.

«Un aspetto interessante che è emerso è come sia diversificato il reparto in cui viene ricoverato il paziente con HF. Quasi nella metà dei casi in medicina interna, nel 26,6% in cardiologia e nel 13,6% in geriatria» evidenzia Maggioni, facendo intendere che anche questo approccio – se a camere stagne e non multidisciplinare - possa contribuire alla differente e subottimale adesione alle linee guida riscontrata (fig.1).

Come accennato, notevole è la presenza di comorbilità. Nella coorte ARNO generale 2008-2012 (età media: 78 anni; femmine 51,4%) ai primi posti si trova-

no diabete (30,7%), broncopneumopatia cronico ostruttiva (30,5) e depressione (21,0. La popolazione inoltre è risultata piuttosto anziana, con un picco oltre i 76 anni in entrambi i generi.

«Sotto il profilo del trattamento medico» illustra il direttore scientifico ANMCO «la classe più prescritta è quella dei diuretici (84,2%), seguiti in ordine decrescente da inibitori del sistema renina-angiotensina (65,8), beta-bloccanti (52,3), antialdosteronici (42,1), digitale (26,8), ivabradina (1,5)». Il tasso a 1 anno dell'aderenza ai trattamenti con raccomandazione di grado 1A si attesta al 39,9% per gli inibitori del sistema renina-angiotensina e al 43,9% per i beta-bloccanti. «Nell'immediato futuro» aggiunge Maggioni «ci sarà la possibilità di usare nuovi farmaci come l'LCZ696, ora in valutazione presso l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) e già approvato dalla Food and Drug Administration (FDA), che si è dimostrato superiore rispetto agli ACE-inibitori nel ridurre sia la mortalità sia i ricoveri».

«Se consideriamo l'età media del paziente e le frequenti comorbidità» osserva Maggioni «comprendiamo perché l'HF sia la prima causa di ospedalizzazione negli over 65». Ma l'aspetto più eclatante di questo studio, sottolinea «è l'evidenziazione dell'alto numero di riospedalizzazioni per HF, pari al 56%. Di queste, il 49,9% è dovuto a cause CV ma il 49,1% non è correlato a cause CV» (Fig.2). La mortalità a 1 anno è risultata pari al 28,7%, in linea con i dati di altre analisi (soprattutto EVEREST ed ESC-HF Long Term, rispettivamente 26,1% e 23,6%).

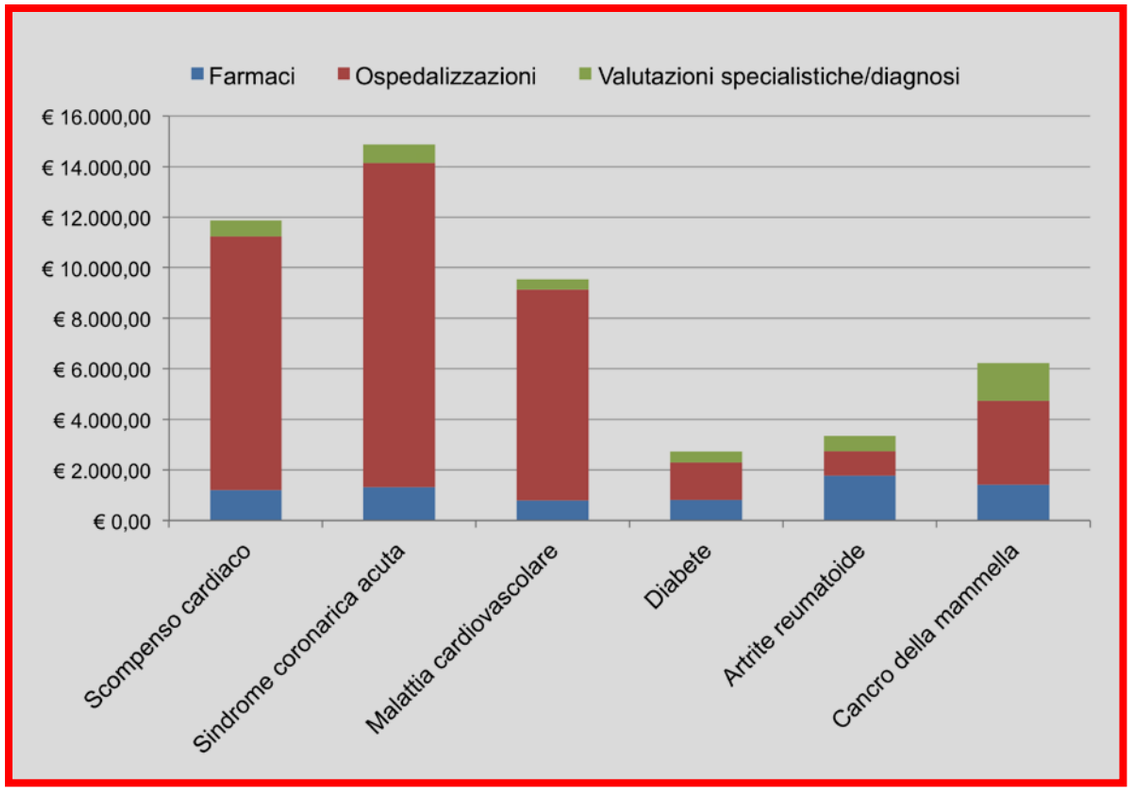
«La conseguenza di tutto ciò è che, soprattutto per le molteplici ospedalizzazioni, l'HF in un anno comporta costi più elevati di molte patologie croniche, quali le malattie cerebrovascolari, il cancro mammario, l'artrite reumatoide,

il diabete, risultando seconda solo alla sindrome coronarica acuta» fa notare Maggioni (vedi figura).

Le ricadute economiche

Attraverso l'indagine è stato possibile valutare anche i costi: considerando che una degenza ospedaliera mediamente supera i 10 giorni, il servizio sanitario nazionale (SSN) spende nel complesso 550 milioni di euro l'anno; la spesa annuale per paziente si attesta a 11.800 euro, di cui l'85% rappresentato dai costi di ospedalizzazione.

«Significativo – aggiunge Maggioni – è il fatto che il costo delle riospedalizzazioni sia quasi doppio rispetto a quello del primo ricovero (rispettivamente oltre 7000 euro a fronte di circa 4500). L'HF è, di fatto, la condizione clinica più grave e costosa tra le patologie croniche e le evidenze dello studio ARNO confermano il peso socio-sanitario ed economico di questa patologia».



Le conclusioni applicative

«I dati del mondo reale sono ben lontani da quelli derivati in generale dagli RCT condotti dai cardiologi. Sono quindi necessari studi di outcome per confermare i risultati favorevoli di un trial trasportandoli nella pratica clinica» sostiene Maggioni. «Le cause di riospedalizzazioni, inoltre, sono molteplici e dovute a un'eterogeneità di cause. Ciò significa che gli interventi per l'HF dovrebbero seguire un approccio multidisciplinare».

«Dati gli alti costi assistenziali e la scarsa prognosi associati alla riammissione ospedaliera, anche piccoli miglioramenti nella cura del paziente con HF possono determinare un impatto consistente sulla qualità di vita dell'assistito e sui costi sanitari» prosegue il cardiologo. «In tal senso, una migliore appropriatezza delle prescrizioni raccomandate dalle attuali linee guida possono giocare un ruolo vitale nella riduzione dei ricoveri e nei costi associati».

Arturo Zenorini

Bibliografia

Maggioni AP, Rossi E, Cinconze E, et al. The real world evidence of chronic heart failure: findings from 41,413 patients of the ARNO database. ESC Congress 2015 Sep 1, London (UK).
Per informazioni sull'Osservatorio ARNO

STUDIO TECOS, NUOVE CONFERME SULLA SICUREZZA CARDIOVASCOLARE DI SITAGLIPTIN

Chi è affetto da diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari può prendere tranquillamente l'ipoglicemizzante sitagliptin, un inibitore della DPP-4, senza incorrere in un aumento del rischio di complicanze cardiovascolari, anche se soffre di scompenso cardiaco. Lo rivela una nuova analisi dello studio TECOS (Trial Evaluating cardiovascolari Outcomes con Sitagliptin) presentata a Londra in occasione del congresso della European Society of Cardiology (ESC).

I risultati "dovrebbero rassicurare ulteriormente pazienti e medici prescrittori circa la sicurezza cardiovascolare di sitagliptin" ha affermato Paul Armstrong, della University of Alberta di Edmonton, in Canada, presentando il lavoro.

I dati iniziali dello studio, comunicati 3 mesi fa a Boston al congresso dell'American Diabetes Association e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine, erano stati aggiustati in modo da tener conto dello scompenso cardiaco di base, il che, ha spiegato il primo autore dello studio, Darren McGuire, dello University of Texas Southwestern Medical Center, "ha lasciato alcune domande senza risposta, anche se questo era un endpoint specificato in partenza". La novità principale dell'analisi presentata ora a Londra, ulteriormente tranquillizzante, è che sitagliptin non aumenta il rischio di complicanze cardiovascolari nemmeno in chi ha già una storia di scompenso alle spalle.

McGuire ha spiegato che al congresso ESC sono state ora presentate le analisi non aggiustate (anche queste previste dal protocollo iniziale), che hanno dato risultati identici a quelle aggiustate, e le analisi mulitivariate. Tutte, indipendentemente dal metodo statistico utilizzato, sono arrivate alla medesima conclusione: "nessun segnale di alcun tipo di aumento del rischio di scompenso cardiaco associato a sitagliptin".

TECOS
TRIAL EVALUATING CARDIOVASCULAR OUTCOMES WITH SITAGLIPTIN

Inoltre, ha aggiunto lo specialista, "la stabilità di questi risultati in una vastissima serie di analisi rassicura al 100%, sia i pazienti e gli operatori sanitari sia dal punto di vista scientifico, circa il fatto che, a prescindere da quanto siano stati analizzati a fondo i dati, si è sempre osservato lo stesso risultato".

Professor Pasquale Perrone Filardi

GUARDA L'INTERVISTA

Armstrong ha ricordato che due studi precedenti (SAVOR-TIMI 53, su saxagliptin, ed EXAMINE, su alogliptin) avevano suggerito la possibile presenza di un'associazione (significativa per il primo farmaco, non significativa per il secondo) tra inibitori della DPP-4 e aumento del rischio di scompenso cardiaco. Pertanto, ha rimarcato l'esperto, i risultati di TECOS sono "molto importanti, non solo per gli endocrinologi, ma anche per i cardiologi, che vedono molti pazienti coronaropatici e diabetici trattati con sitagliptin".

E ancora, ha aggiunto, "dato che alcuni antidiabetici sono stati associati allo scompenso cardiaco, è confortante sapere che sitagliptin può essere utilizzato tranquillamente senza questa preoccupazione". Tra gli ipoglicemizzanti chiamati in causa da questo punto di vista ci sono anche l'insulina, e i tiazolidinedioni pioglitazone e rosiglitazone, oltre ad alcuni inibitori della DPP-4.

Lo studio TECOS è un trial randomizzato e controllato che ha coinvolto 14.671 pazienti con diabete di tipo 2 e malattie cardiovascolari conclamate, di cui 7332 assegnati al trattamento con sitagliptin e 7339 a quello con un placebo, in

aggiunta alla terapia tradizionale e anche ad altri ipoglicemizzanti, se necessario per raggiungere il controllo glicemico.

I dati presentati a Boston, con un follow-up mediano di 2,9 anni, mostrano che lo studio ha centrato l'obiettivo primario: dimostrare che il rischio di eventi cardiovascolari (decessi per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale, ictus non fatale e ospedalizzazione per angina instabile) nei pazienti trattati con sitagliptin in aggiunta alla terapia tradizionale non è inferiore a quello dei pazienti trattati con placebo (HR 0,98; IC al 95% 0,88-1,09; P < 0,001).

Inoltre, dopo aver aggiustato i dati in funzione dello scompenso di base, il rischio di ricovero a causa dell'insufficienza cardiaca non è risultato diverso tra i due gruppi di trattamento (HR 1,00; IC al 95% 0,83-1,20; P = 0,98).

Ora, i nuovi risultati non aggiustati e le analisi multivariate presentate al congresso ESC delineano un quadro analogo (rispettivamente, HR 1,00 con IC al 95% 0,84-1,20 e P = 0,95 e HR 1,02 con IC 95% 0,83-1,26 e P = 0,82) (figura 1).

Figura 1. Outcome correlati allo scompenso cardiaco: sitagliptin vs placebo

	Sitagliptin n=7332	Placebo n=7339	HR (IC al 95%)	P
Ricovero per scompenso cardiaco	228 (3,1%)	229 (3,1%)	1,00 (0,84-1,20)	0,95
Aggiustato in base allo scompenso	-	-	1,00 (0,83-1,20)	0,98
Aggiustato mediante analisi multivariata	-	-	1,02 (0,83-1,26)	0,82
Ricovero per scompenso cardiaco o morte per cause cardiovascolari	538 (7,3%)	525 (7,2%)	1,02 (0,90-1,14)	0,81
Aggiustato in base allo scompenso	-	-	1,02 (0,90-1,15)	0,74
Ricovero per scompenso cardiaco o morte per qualunque causa	685 (9,3%)	682 (9,3%)	1,00 (0,90-1,11)	0,93

Nei pazienti già affetti da scompenso, sitagliptin ha dimostrato di essere non significativamente inferiore rispetto al placebo anche riguardo ad altri outcome legati allo scompenso stesso, tra cui i decessi per cause cardiovascolari (HR 0,91; IC al 95% 0,71-1,17; P = 0,46) e la mortalità dovuta a una qualsiasi causa (HR 0,92; IC al 95% 0,75-1,14; P = 0,46) (figura 2).

Figura 2. Outcome correlati allo scompenso cardiaco: sitagliptin vs placebo in pazienti già affetti da scompenso cardiaco al basale

	Sitagliptin n=1303	Placebo n=1340	HR (IC al 95%)	P
Ricovero per scompenso cardiaco	97 (7,4%)	94 (7,0%)	1,03 (0,77-1,36)	0,86
Morte per cause cardiovascolari	120 (9,2%)	133 (9,9%)	0,91 (0,71-1,17)	0,46
Ricovero per scompenso cardiaco o morte per cause cardiovascolari	183 (14,0%)	191 (14,3%)	0,96 (0,79-1,18)	0,71
Morte per qualunque causa	166 (12,7%)	182 (13,6%)	0,92 (0,72-1,14)	0,46

Come mai un risultato diverso nello studio TECOS rispetto agli studi SAVOR-TIMI 53 ed EXAMINE? Tra le ragioni che potrebbero spiegare la discrepanza, McGuire ha citato possibili differenze nei pazienti arruolati, differenze nella terapia di base somministrata, variazioni fra i trial nell'acquisizione e definizione degli episodi di scompenso, differenze farmacologiche intrinseche tra i DPP4 inibitori studiati o anche, semplicemente, un effetto del caso.

Comunque, ha osservato Mc Guire, "aggiungendo questi dati a quelli degli studi di SAVOR TIMI-53 ed EXAMINE relativi ai ricoveri dovuti a scompenso cardiaco, le due osservazioni chiave da fare sono che c'è un moderato grado di eterogeneità tra i risultati di ciascuno di questi trial, fatti su inibitori della DPP4 diversi, e che, aggregando i dati questi tre studi in una metanalisi, l'incremento del rischio di scompenso cardiaco non risulta più statisticamente significativo". Infatti, combinando i dati di questi tre studi, l'HR di ospedalizzazione dovuta allo scompenso è risultata pari a 1,14 (IC al 95% 0,97-1,34; P = 0,102).

"In quest'analisi completa dei dati dello studio TECOS non abbiamo trovato alcun aumento del rischio di scompenso cardiaco o di outcome avversi correlati dopo il trattamento con sitagliptin" concludono Armstrong, McGuire e i colleghi, ribadendo che il farmaco può essere utilizzato in tutta tranquillità nei pazienti diabetici e con malattie cardiovascolari, anche quelli con uno scompenso pregresso, senza timore di peggiorare questa e altre complicanze cardiovascolari.

Bibliografia

Frans Van de Werf, et al. Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin in patients with type-2 Diabetes: TECOS. ESC 2015.

PROMETTE BENE FINERENONE, NUOVO ANTAGONISTA DEI RECETTORI DEI MINERALCORTICOIDI

Nei pazienti con scompenso cardiaco affetti anche da diabete e/o nefropatia cronica, finerenone, un nuovo antagonista non steroideo dei recettori dei mineralcorticoidi (MRA), ha dimostrato un'efficacia pari a un MRA attualmente approvato, eplerenone, nel ridurre i livelli del biomarker di scompenso NT-proBNP nello studio ARTS-HF (MinerAlocorticoid Receptor AnTagonist Study In Heart Failure), presentato al congresso europeo di cardiologia, a Londra.

Tuttavia, il lavoro suggerisce che "finerenone potrebbe offrire una protezione d'organo superiore rispetto a eplerenone" ha dichiarato il primo autore. Gerasimos Filippatos, dell'Ospedale universitario Attikon di Atene, presentando i dati.

"Sebbene finerenone non sia apparso superiore a eplerenone sull'outcome primario del nostro studio, è risultato più efficace sull'endpoint combinato secondario, rappresentato dall'insieme dei decessi dovuti a qualsiasi causa, i ricoveri per cause cardiovascolari e gli accessi al pronto soccorso per un peggioramento dell'insufficienza cardiaca" ha sottolineato il professore.

Gli sperimentatori, ha rimarcato Filippatos, sono rimasti un po' sorpresi da questa riduzione degli eventi cardiovascolari, in particolare dalla riduzione della mortalità osservata con finerenone 10-20 mg, che sembra essere la dose ottimale.

"Gli studi preclinici hanno dimostrato che finerenone offre una protezione cardiaca maggiore e si lega in modo diverso al recettore rispetto a eplerenone; da ciò potrebbe dipendere la protezione d'organo più pronunciata, che potrebbe spiegare il risultato migliore. Se confermato in futuri studi prospettici, randomizzati, di dimensioni e potenza adeguata, ciò potrebbe avere importanti implicazioni per la salute pubblica e la spesa sanitaria" ha aggiunto il cardiologo.

La conferma potrebbe venire dagli studi di fase III che Bayer, azienda che sta sviluppando finerenone, ha già messo in cantiere.

Illustrando il razionale dello studio, un trial di fase IIb al quale hanno partecipato centri di 25 Paesi, tra cui anche l'Italia, Filippatos ha spiegato che gli MRA come eplerenone e spironolattone sono raccomandati dalle linee guida sia europee sia americane in quanto hanno dimostrato di ridurre la mortalità e ricoveri nei pazienti con scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta.

Tuttavia, ha aggiunto lo specialista, "uno dei problemi che ci troviamo ad affrontare è che spironolattone non è specifico per il recettore dei mineralcorticoidi, e ciò causa talvolta effetti collaterali, ed eplerenone si lega meno strettamente al recettore rispetto a spironolattone".

Inoltre, "si sa dai registri che gli MRA sono sottoutilizzati, forse per il timore di indurre iperkaliemia o un peggioramento della funzione renale nei pazienti ad alto rischio".

"Un altro problema è che nonostante i trattamenti raccomandati dalle linee guida, la mortalità e la morbilità in questi pazienti restano elevate, specie dopo un ricovero dovuto a un peggioramento dell'insufficienza cardiaca" ha rimarcato Filippatos. Da qui la necessità di sviluppare nuovi agenti in grado di migliorare gli outcome.

Finerenone (noto anche con la sigla BAY 94-8862) sembra promettere bene da questo punto di vista. Il farmaco è un nuovo MRA non steroideo che in vitro ha dimostrato di avere una maggiore selettività recettoriale rispetto a spironolattone e una migliore affinità per il recettore rispetto a eplerenone.

Lo studio ARTS-HF

Nello studio ARTS-HF, Filippatos e i colleghi hanno voluto confrontare sicurezza ed efficacia di diversi dosaggi giornalieri di finerenone con eplerenone in un gruppo di pazienti presentatisi al pronto soccorso per un peggioramento di uno

scompenso cronico con riduzione della frazione di eiezione e affetti anche da diabete di tipo 2 e/o nefropatia cronica.

Lo studio ha coinvolto in totale 1055 pazienti, con un'età media di 71 anni, randomizzati in sei gruppi, di cui cinque trattati con dosi diverse di finerenone e uno con eplerenone, per 90 giorni.

Il dosaggio di entrambi i farmaci è stato incrementato durante lo studio. Il gruppo assegnato a eplerenone ha iniziato con 25 mg a giorni alterni, aumentando a 25 mg/die il giorno 30 e incrementando ulteriormente a 50 mg/die dal giorno 60.

I gruppi assegnati a finerenone hanno iniziato con 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg, 10 mg o 15 mg/die, incrementando rispettivamente a 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg e 20 mg il giorno 30, purché la kaliema non avesse superato le 5 mmol/l.

L'endpoint primario era la percentuale di pazienti che ottenevano una riduzione di oltre il 30% rispetto al basale dei livelli plasmatici di NT-proBNP il giorno 90, mentre un endpoint secondario era rappresentato dalla combinazione dei decessi dovuti a qualsiasi causa, dei ricoveri per cause cardiovascolare e degli accesso al pronto soccorso per un peggioramento dello scompenso. Inoltre, gli autori hanno misurato le variazioni della qualità di vita legata alla salute a 30 e 90 giorni.

Dopo 90 giorni di trattamento, la percentuale di pazienti che hanno mostrato una riduzione superiore al 30% dei livelli plasmatici di NT-proBNP rispetto al valore iniziale è risultata simile nei diversi bracci di trattamento: 37,2% con eplerenone contro 30,9%, 32,5%, 37,3%, 38,8% e 34,2% nei cinque bracci trattati con finerenone.

Tuttavia, l'endpoint clinico combinato secondario ha avuto un'incidenza inferiore in tutti i pazienti trattati con il nuovo MRA (fatta eccezione per quelli assegnati al dosaggio più basso) rispetto a quelli trattati con l'MRA di confronto e la riduzione maggiore del rischio si è osservata nei pazienti assegnati inizialmente a 10 mg/die (HR 0,56; P nominale = 0,0157).

Da notare che finerenone si è dimostrato significativamente superiore a eplereonone anche nella riduzione dei singoli componenti dell'endpoint secondario, come i decessi dovuti a qualunque causa (P = 0,0262) e i ricoveri per cause cardiovascolari (P = 0,0229), e anche i decessi per cause cardiovascolari (P = 0,0108). Anche in questo caso, i risultati migliori si sono ottenuti nel gruppo trattato con 10-20 mg/die di finerenone.

L'MRA sperimentale ha mostrato risultati migliori rispetto a quello già approvato anche sul fronte della qualità di vita riferita dal paziente.

In più, la sicurezza e tollerabilità dei due agenti sono risultate comparabili. Gli eventi avversi, tra cui quelli tali da indurre a sospendere il farmaco, sono risultati simili con finerenone ed eplereonone, e anche l'iperkaliema (definita come un livello di potassio pari a 5,6 mmol/l o superiore) ha avuto pari incidenza con i due farmaci (4,3%).

Inoltre, ha riferito Filippatos, l'incremento dei livelli di potassio rispetto al basale è risultato significativamente inferiore con i tre dosaggi più bassi di finerenone rispetto ai due dosaggi più alti e anche a eplereonone.

In cantiere nuovi studi di fase III

Finerenone è altamente cardioselettivo rispetto a eplerenone e studi preclinici hanno evidenziato che può offrire una maggiore protezione cardiaca. Questa prerogativa potrebbe essere in parte spiegata dalle differenze nella biodistribuzione dei due antagonisti

Eplerenone, così come lo spironolattone, ha una distribuzione diverse volte superiore nei reni rispetto al cuore, mentre finerenone è equamente distribuito nei due organi, potendo così fornire una protezione cardiaca relativamente maggiore rispetto a quella renale.

"La riduzione maggiore degli eventi cardiovascolari ottenuta con finerenone nel nostro studio riteniamo possa essere attribuita, almeno in parte, a questa distribuzione più favorevole di finerenone, così come alle sue diverse modalità di legame al recettore dei mineralcorticoidi rispetto a eplerenone" ha spiegato Filippatos.

Quest'ipotesi andrà verificata nei prossimi studi, alcuni dei quali già messi in cantiere. In occasione del congresso dell'ESC, infatti, Bayer ha annunciato di aver ampliato il suo programma di sviluppo di finerenone con tre studi di fase III che dovrebbero partire a breve, nei quali si valuteranno efficacia e sicurezza dell'antagonista in pazienti con scompenso cardiaco cronico e in pazienti con nefropatia diabetica. I primi partecipanti dovrebbero essere arruolati entro la fine dell'anno.

Secondo quanto riferisce l'azienda, finerenone è il primo MRA che si sta sviluppando in parallelo nello scompenso cardiaco cronico e nella nefropatia diabetica. Nei nuovi trial si valuterà se il farmaco è in grado di ridurre morbilità e mortalità cardiovascolari, così come la progressione della malattia renale in questi pazienti, con un profilo di sicurezza ben tollerato.

Il primo dei tre studi, chiamato FINESSE-HF, prende le mosse dai dati promettenti dello studio ARTS-HF fase IIb, presentato al congresso ESC. Nel trial, finerenone sarà nuovamente confrontato con eplerenone in oltre 3600 pazien-

ti affetti da scompenso cardiaco cronico con frazione di eiezione ridotta più diabete di tipo 2 e/o nefropatia cronica. Al trial parteciperanno 35 Paesi, tra cui Giappone, Cina e gli Stati Uniti e diversi Paesi europei. I partecipanti saranno trattati con finerenone o eplerenone in aggiunta al trattamento medico standard attualmente rappresentato da ACE inibitori o bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) e betabloccanti.

Gli altri due trial, FIGARO-DKD e FIDELIO-DKD, coinvolgeranno pazienti con nefropatia diabetica e si basano sui dati promettenti dello studio di fase IIb ARTS-DN, presentato al congresso mondiale di Nefrologia (WCN), nel marzo scorso. In questo trial, l'aggiunta di finerenone una volta al giorno alla terapia con bloccanti del sistema renina-angiotensina (RAS) ha determinato una riduzione significativa dell'albuminuria senza compromettere la kaliemia o peggiorare la funzione renale rispetto ai bloccanti del RAS più un placebo. Tutti i dosaggi di finerenone sono stati ben tollerati e l'incidenza degli eventi avversi emersi durante il trattamento e degli eventi avversi gravi è risultata simile nei gruppi trattati con il nuovo MRA e in quelli trattati con la terapia standard.

Nello studio FIGARO-DKD finerenone sarà confrontato con il placebo in 6400 pazienti con diagnosi clinica di nefropatia diabetica, per la maggior parte con albuminuria elevata (cioè con microalbuminuria, definita come un rapporto albumina-creatinina nelle urine [UACR] ≥ 30 mg/g e < 300mg/g) mentre in FIDELIO-DKD finerenone sarà confrontato nuovamente con un placebo in 4800 pazienti con diagnosi clinica di nefropatia diabetica, per la maggior parte con albuminuria molto elevata (cioè con macroalbuminuria, definito come un UACR ≥ 300 mg/g). Entrambi i trial saranno condotti in circa 40 Paesi, tra cui Giappone, Cina e Stati Uniti e diversi Paesi europei. I partecipanti saranno trattati con finerenone o placebo in aggiunta all'attuale terapia standard, cioè ACE inibitori o ARB.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

G. Fillippatos, et al. Finerenone versus eplerenone in patients with worsening chronic heart failure with type 2 diabetes mellitus and/or chronic kidney disease: main results of the ARTS-HF trial. ESC 2015.

TERAPIA GENICA CONTRO LO SCOMPENSO DELUDE IN FASE II

Nonostante i risultati incoraggianti degli studi preliminari, la terapia genica analizzata dai ricercatori del UCSD Sulpizio Cardiovascular Center, in California, che mirava a ripristinare la contrattilità del miocardio, non ha migliorato gli outcome dei pazienti con insufficienza cardiaca arruolati nello studio di fase IIb CUPID-2, presentato a Londra in occasione del congresso annuale dell'European Society of Cardiology (ESC).

"Nello studio, spiega Barry Greenberg, Direttore dell'Advanced Heart Failure Treatment Program dell'Università di San Diego e primo autore della ricerca, la terapia genica da noi analizzata non ha ridotto il tempo alla comparsa di una recidiva o alla comparsa di eventi terminali nella popolazione generale di pazienti con scompenso cardiaco e in vari sottogruppi di soggetti con la malattia. I risultati dello studio CUPID-2 forniscono però informazioni importanti per ricerche future in quest'area", aggiunge l'esperto.

Lo studio CUPID-2 (Calcium Up-Regulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Cardiac Disease Phase 2b) si basa sull'osservazione che il deficit di un enzima chiamato SERCA2a, una Ca2+ ATPasi del reticolo sarcoplasmatico delle cellule cardiache, è legato alla progressione dello scompenso. L'enzima regola i livelli degli ioni calcio nei cardiomiociti durante la contrazione muscolare.

Da questa osservazione, gli esperti californiani hanno ipotizzato che il ripristino della funzione di SERCA2a, attraverso l'iniezione a livello carotideo di vettori virali contenenti il gene codificante la proteina, potesse migliorare la funzione cardiaca.

Gli scienziati hanno così sviluppato una terapia genica costituita da un vettore virale derivato da un virus adeno-associato, in grado di trasportare all'interno delle cellule cardiache il gene codificante l'enzima SERCA2a.

La terapia genica aveva dato risultati positivi in diversi modelli animali e lo studio di fase I/IIa, CUPID-1 aveva mostrato che la strategia terapeutica era in grado di migliorare o stabilizzare la funzione cardiaca di pazienti con scompenso cardiaco, rispetto al placebo.

Basandosi su questi risultati, i ricercatori hanno deciso di condurre lo studio CUPID-2, allo scopo di confermare i risultati precedenti e di valutare la sicurezza della terapia.

Nello studio CUPID-2 gli esperti hanno arruolato 250 pazienti con scompenso cardiaco e con frazione di eiezione ventricolare ridotta, provenienti da 67 centri negli Stati Uniti, Europa e Israele. I partecipanti allo studio sono stati randomizzati a ricevere una dose della terapia genica (n=121) o placebo (n=122) e sono stati seguiti per un periodo di almeno un anno.

L'endpoint primario di efficacia era rappresentato dal tempo alla comparsa di una recidiva di scompenso, definita come ricovero o trattamento ambulatoriale per un peggioramento dello scompenso cardiaco. L'endpoint secondario era il tempo alla comparsa del primo evento terminale, definito come morte per tutte le cause, trapianto di cuore o impianto di un device di supporto circolatorio meccanico (MCSD).

Dopo un follow-up medio di 17,5 mesi i pazienti trattati con la terapia genica non hanno mostrato miglioramenti né nell'endpoint primario, né dell'endpoint secondario rispetto al gruppo placebo. In particolare, sono stati registrati 104 recidive e 36 eventi terminali nel gruppo di trattamento e rispettivamente 128 e 29 eventi nel braccio placebo (HR 0,93, P = 0,81 e HR 1,27, P = 0,40 rispettivamente). Non sono stati invece segnalati eventi avversi.

La tecnica di trasferimento del gene SERCA2a ha dimostrato di essere efficace negli studi su animali e negli studi preliminari sull'uomo, ma lo studio CUPID-2 dimostra che questi risultati non sono applicabili nei pazienti dove è stato visto che l'aumento dell'attività dell'enzima SERCA2a non ha effetti sulla malattia.

"Sebbene i risultati preliminari nei modelli sperimentali e negli studi pilota sui pazienti scompensati avessero mostrato buoni risultati, spiega Greenberg, è possibile che il SERCA2a non rappresenti un target appropriato per trattare lo scompenso cardiaco nell'uomo e che i risultati favorevoli emersi dallo studio pilota fossero solo casuali. Nonostante i risultati promettenti degli studi preliminari, questo trattamento non è riuscito a ridurre né le recidive di scompenso acuto, né gli eventi terminali nel gruppo in studio e neppure nei sottogruppi prespecificati".

"Sebbene CUPID-2 non abbia centrato gli obiettivi principali, conclude Greenberg, lo studio risulta comunque importante e i suoi risultati serviranno come base per le ricerche future sulla terapia genica nello scompenso cardiaco".

Elisa Spelta

BLOCCO DELL'ALDOSTERONE DELUDE NELLO SCOMPENSO. STUDIO ALBATROSS

L'aggiunta alla terapia standard di antagonisti dei recettori per i mineralcorticoidi (MRA) non offre benefici nei pazienti colpiti da attacco cardiaco senza scompenso cardiaco. È uno dei risultati più rilevanti emersi dallo studio ALBATROSS, presentato al congresso annuale della Società europea di cardiologia (ESC) in corso a Londra.

Gli MRA inibiscono la ritenzione di sodio e l'escrezione di potassio e magnesio e pertanto «vi è un'indicazione per la terapia con questi farmaci nei pazienti con IM e scompenso cardiaco (HF)» ha ricordato Gilles Montalescot, dell'Institut de Cardiologie del Centre Hospitalier Universitaire Pitié-SalpêtriÐre di Parigi. «I nostri risultati suggeriscono che l'HF sia il principale fattore del favorevole effetto degli MRA precedentemente osservato nei pazienti IM. Nei soggetti IM senza HF non abbiamo notato alcun beneficio. Pertanto suggeriamo di rispettare l'attuale indicazione guidata dall'HF». Peraltro vi è il riscontro di un «potenziale beneficio sulla mortalità» derivante dal trattamento con MRA in uno specifico sottogruppo di pazienti con slivellamento del tratto ST (STEMI), nonostante questo risultato «debba essere interpretato con grande cautela» avverte Montalescot. Un riscontro, specifica, che dovrà essere valutato ulteriormente in trial adeguatamente dimensionati e specificamente dedicati a pazienti STEMI.

Il punto di partenza dello studio si è basato sull'assunto che, mentre lo spironolattone e l'eplerenone hanno dimostrato entrambi di ridurre la mortalità in pazienti IM con HF, poco è noto circa il trattamento con MRA in assenza di HF, lo scenario più frequente tra i pazienti ricoverati per IM. In particolare Montalescot ha ricordato che l'uso del blocco dell'aldosterone discende direttamente dal trial EPHESUS in cui il trattamento con eplerenone ha portato a una riduzione del 15% della mortalità rispetto al placebo in pazienti con HF andati incontro a un IM acuto in un periodo di 24 mesi.

Per questo motivo lo studio ALBATROSS (Aldosterone Lethal effects Blockade in Acute myocardial infarction Treated with or without Reperfusion to improve Outcome and Survival at Six months follow-up) ha valutato gli effetti di una terapia prolungata con MRA iniziata precocemente dopo l'insorgenza di IM in un'ampia popolazione, di cui il 92% non presentava HF. Lo studio ha incluso 1604 pazienti (sia STEMI sia NSTEMI) assegnati in modo randomizzato alla sola terapia standard (n=801) o con aggiunta di terapia MRA (n=802). La randomizzazione ha avuto luogo il più precocemente possibile, anche durante il trasporto in ambulanza, per consentire un trattamento precoce.

I pazienti inclusi nello studio avevano un'età media di 58 anni, La metà di essi era costituita da fumatori attivi, il 16% aveva ricevuto diagnosi di diabete, circa il 43% di ipertensione e solo all'1% in ogni braccio era stato diagnosticato HF. Dei pazienti inseriti nel gruppo trattamento standard 617 avevano ricevuto diagnosi di STEMI, mentre nel gruppo MRA la stessa diagnosi è stata posta in 612 pazienti. Più dell'80% degli arruolati sono stati sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI).

La terapia standard ha compreso le medicazioni intraospedaliere così come l'angiografia coronarica, il PCI e il by-pass aorto-coronarico. Il regime MRA è

consistito in un bolo endovenoso di canreonato di potassio (200 mg) seguito da una dose iniziale di 25 mg per os di spironolattone entro 12-24 ore e poi ogni giorno per 6 mesi. Lo spironolattone non è stato somministrato se le concentrazioni di potassio o creatinina non erano sotto controllo.
Dopo un follow-up mediano di 118 giorni, l'outcome primario – un composito di morte, arresto cardiaco rianimato, significativa aritmia ventricolare, indicazione per defibrillatore impiantabile o nuovo/peggiorato HF a 6 mesi – è occorso con un tasso simile nel gruppo trattamento e in quello controllo (rispettivamente 11,8% e 12,2%; hazard ratio [HR]: 0,97; P = 0,81). In ogni caso, in relazione all'outcome della sola mortalità, la terapia MRA ha diminuito la probabilità di morte nel sottogruppo STEMI dell'80% (n=1,229; HR: 0,20) ma non nei pazienti NSTEMI.

Occorre cautela nell'interpretare questi dati, ha ribadito Montalescot, poiché lo studio non era disegnato specificamente per valutare i pazienti STEMI. Peraltro, ha aggiunto, un potenziale beneficio di una precoce terapia MRA è plausibile in questi soggetti che sono «una popolazione più omogenea e con più acuta e severa ischemia miocardica rispetto alla popolazione NSTEMI».
Lo studio ALBATROSS, che rappresenta il più ampio studio sulla terapia MRA in pazienti IM senza HF, evidenzia anche la relativa sicurezza del regime MRA utilizzato. Gli eventi avversi sono risultati equamente distribuiti tra i due gruppi di studio e sebbene i tassi di iperkaliemia sono più comuni nel gruppo MRA rispetto a quello controllo, sono risultati inferiori rispetto a quanto precedentemente riportato.

«Nonostante un forte razionale preclinico e dati clinici favorevoli da registri e piccoli studi randomizzati, il trial ALBATROSS ha fallito nel dimostrare un beneficio dal blocco della cascata dell'aldosterone iniziato precocemente nell'IM, quando in genere l'HF non è presente» riassume Montalescot. «In ogni caso, questo stesso studio ha evidenziato la relativa sicurezza del blocco dell'aldosterone. Il riscontro di una ridotta mortalità nei pazienti STEMI necessita di conferme in trial specifici e, infine, i risultati dell'ALBATROSS non giustificano l'estensione del blocco aldosteronico ai pazienti IM senza HF».

Arturo Zenorini

Bibliografia

G. Montalescot, et al. Early aldosterone blockade in acute myocardial infarction: the randomised ALBATROSS Trial. ESC 2015 Aug 30, London. (2176)

FIBRILLAZIONE ATRIALE

- Esperti europei chiedono misure urgenti per ridurre impatto della FA 61
- Antidoti ai nuovi anticoagulanti orali. All'ESC ancora dati su idarucizumab 65
- Dati 'real life' confermano sicurezza rivaroxaban sul fronte dei sanguinamenti 68
- Apixaban, nuovi dati su fibrillazione atriale e aderenza al trattamento 70
- Ablazione transcatetere dell'auricola sinistra meglio di ablazione standard 72
- Warfarin ha un effetto anti demenza? 74
- Aggiunta di un defibrillatore al pacemaker, benefici incerti 75
- Infografica sul tromboembolismo venoso 79
- Infografica sull'embolia polmonare 80

ESPERTI EUROPEI CHIEDONO MISURE URGENTI PER RIDURRE IMPATTO DELLA FA

Dopo essere stati presentati per la prima volta a Bruxelles, in occasione della *Heart Rhythm Week* lo scorso mese di giugno, sono stati resi noti, in occasione dell'ultimo congresso ESC, i risultati del rapporto "the Future of Anticoagulation" (1), un progetto sostenuto da da Daiichi Sankyo Europe e realizzato da esperti pan-europei impegnati nella comprensione dei bisogni non soddisfatti nella fibrillazione atriale (FA), inclusi la gestione dell'anticoagulazione e l'impatto presente e futuro della malattia su pazienti, medici e sistemi sanitari nazionali.

L'implementazione e l'esecuzione dello studio sono stati affidati all' istituto di ricerca indipendente RAND Europe (una organizzazione no-profit avente lo scopo di migliorare le politiche e decisioni di interesse pubblico, attraverso la ricerca e l'analisi) in collaborazione con uno *Steering Committee* di esperti indipendenti. Il rapporto ha sottolineato la necessità di intraprendere azioni urgenti al fine di ridurre l'impatto potenziale della FA. Secondo alcune stime, infatti, l'invecchiamento della popolazione europea, *sic stantibus rebus*, potrebbe accompagnarsi a un raddoppiamento della prevalenza di FA nel 2060 (2).

FA: qualche dato epidemiologico

La FA rappresenta la forma più comune di aritmia cardiaca sostenuta (2) che colpisce quasi l'1,5-2% della popolazione nei Paesi sviluppati (3).
Un disordine del ritmo cardiaco può rimanere "silente", ovvero asintomatico e non scoperto per mesi o addirittura per anni (4). Tuttavia, le sue conseguenze possono essere molto pericolose ed essere associate a morbi- mortalità significative (5).

La FA, infatti, è stata associata ad un rischio 5 volte superiore di ictus (3) e 3 volte superiore di scompenso cardiaco (3). L'ictus causato da FA è di entità più severa ed è stato associato ad un rischio di morte elevato (32,8%) e ad una probabilità del 50% di rimanere disabili a 3 mesi dall'evento ictale (6). Pertanto, il numero crescente di adulti affetti da FA avrà rilevanti implicazioni in termini di salute pubblica in Europa nei decenni a venire.

SCARICA IL PDF

Professor Raffaele De Caterina

GUARDA L'INTERVISTA

Nonostante siano state sviluppate nuove terapie farmacologiche e nuove raccomandazioni europee per la diagnosi e il trattamento di questa condizione, ancora oggi la FA è sotto-trattata o non trattata del tutto in molti casi.

Obiettivi dello studio

Due gli obiettivi perseguiti nello studio:

- Sviluppare una base di riferimento sull'attuale gestione dell'anticoagulazione legata alla FA
- Proporre, grazie ad una più approfondita conoscenza, una serie di azioni da intraprendere oggi per migliorare le prospettive della futura gestione della patologia.

Metodologia di esecuzione dello studio

Sulla base dei due obiettivi sopra menzionati, il report ha focalizzato l'attenzione su 6 nazioni europee: Belgio, Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito (UK).

I ricercatori hanno condotto, inizialmente, un'analisi della più recente letteratura, delle linee guida cliniche europee aggiornate, e delle relazioni delle organizzazioni di pazienti e delle istituzioni nazionali dei sei Paesi coinvolti, a cui ha fatto seguito una serie di 60 interviste, a

professionisti sanitari, rappresentanti di pazienti e *policymakers/influencers*, allo scopo di raccogliere le varie prospettive sul panorama attuale e futuro della fibrillazione atriale. I risultati così ottenuti sono stati poi sottoposti ad analisi PESTLE, con l'esame dei fattori politici, economici, sociali, tecnologici, legali e ambientali, e infine incrociati con i trend demografici. L'analisi PESTLE è stata utile a sviluppare gli scenari futuri, affinati dagli input provenienti dallo *steering committee*.

Ciò ha portato all'elaborazione di una serie di **raccomandazioni a breve e lungo termine** per migliorare gli *outcomes* dei pazienti affetti da FA (tab.1 e tab.2)

Tabella 1 – Raccomandazioni a breve termine

1. Migliorare la consapevolezza dei rischi della FA sia nella popolazione che nella classe politica.
2. Incrementare la conoscenze sulla gestione della FA sia nei pazienti che nei professionisti della salute.
3. Mantenere il legame tra la ricerca sulla FA e i sistemi sanitari.

Tabella 2 – Raccomandazioni a lungo termine

1. Visione più lungimirante nelle decisioni di spesa relative a sensibilizzazione, conoscenza, cura e gestione al fine di migliorare gli esiti di salute.
2. Necessità di miglioramento continuo della stratificazione dei pazienti e della personalizzazione delle cure.
3. Incremento delle interazioni tra tutti i professionisti della salute coinvolti, a vario titolo, nella gestione della FA alla scopo di migliorare l'approccio complessivo alla cura del paziente.
4. Monitoraggio dello sviluppo di nuovi dispositivi e della disponibilità di nuovi dati provenienti dalla ricerca medica per massimizzate i benefici nella gestione della FA.

Professor John Camm

GUARDA L'INTERVISTA

Significato dello studio e delle raccomandazioni stilate nel rapporto

Come ha dichiarato ai nostri microfoni il professor John Camm, Decano del "the Future of Anticoagulation Steering Committee", Professore di Cardiologia Clinica presso la St. George's University of London e Professore di Cardiologia presso l' Imperial College di Londra: "...la peculiarità del rapporto consiste nel fatto che, diversamente dagli documenti precedenti, questo è specificamente destinato ai policymaker piuttosto che ai medici e ai professionisti sanitari. Pur alludendo, ovviamente, anche al lavoro e alla performance dei professionisti sanitari, il rapporto si rivolge, soprattutto, a coloro che devono decidere su come organizzare l'assistenza sanitaria e a chi gestisce i budget per questa assistenza e per decidere come ottenere i migliori risultati per le risorse impiegate. In questa relazione enfatizziamo la rilevanza del trattamento della FA e la grossa opportunità che una azione in questa direzione rappresenta verso la riduzione dell'ictus e l'aumento delll'aspettativa di vita."

In merito alle raccomandazioni a breve termine implementate per la gestione della FA, il professor Camm ha ricordato ai nostri microfoni come esse si articolino su 3 azioni principali: "...innanzitutto quella di cercare di convincere i policymaker ad investire di più nel settore della FA, in quanto è una delle patologie, tra quelle non infettive, che possono essere identificate e trattate con discreto successo. La seconda, invece,

consiste nella necessità fondamentale di educare la popolazione generale alla conoscenza della FA e delle complicanze ad essa associate affinché sia più consapevole e possa riconoscerne i sintomi (si pensi ad un'operazione banale come la misurazione del polso per autodiagnosticare l'eventuale presenza di una frequenza cardiaca anomala).

In questo modo, se ritengono di essere affetti da questa condizione e ne conoscono le problematiche connesse – aggiunge il professor Camm - possono parlarne più tempestivamente con il loro medico, che può così procedere a una più agevole identificazione (e conferma) del disordine del ritmo cardiaco e mettere in atto una gestione appropriata della condizione clinica. La terza azione, invece, presuppone l'implementazione continua della ricerca in materia di FA e la messa a punto di tutti quegli approcci che consentano una gestione positiva della malattia".

Le richieste dei pazienti europei affetti da Fibrillazione atriale

Anche i pazienti hanno avuto un ruolo determinante nella messa a punto di questo report. Come ha ricordato ai microfoni di PharmaStar Trudie Lobban, Founder & CEO della Atrial Fibrillation Association (AFA), un'importante associazione britannica di pazienti con fibrillazione atriale, che ha fatto parte dello Steering Committee del progetto e che ha contribuito alla stesura dell'Anticoagulation Report: "È necessario coinvolgere i decisori delle politiche sanitarie nella sensibilizzazione al problema della FA attraverso il miglioramento della conoscenza sulla malattia e rendendo possibile un ampliamento della platea di soggetti in grado di beneficiare delle terapie più appropriate per questa condizione".

Nicola Casella

Trudie Lobban

GUARDA L'INTERVISTA

Bibliografia

[1] Lichten, C., Castle-Clarke, S., Manville, C., Horvath, V., Robin, E., Krapels, J., Parks, S., Sim, M., van Zijverden, O., Chataway, J. (2015). The future of anticoagulation management in atrial fibrillation in Europe: An assessment of today's challenges with recommendations for the future. RAND Corporation. 2 June 2015.
[2] Krijthe, B.P., et al. 'Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union from 2000 to 2060.' European Heart Journal 2013; 34; (35): 2746–51.
[3] Camm, J.A., et al. 2012. '2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.' European Heart Journal 33: 2719–47.
[4] Camm, J.A., et al. 2010. 'Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC).' European Heart Journal. 2010;31:2369–429.
[5] Fumagalli S., et al. Characteristics, management and prognosis of elderly patients in the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. Aging Clin Exp Res 2012; 24: 517-523
[6] Lamassa M, et al. Characteristics, Outcome, and Care of Stroke Associated With Atrial Fibrillation in Europe Data From a Multicenter Multinational Hospital-Based Registry (The European Community Stroke Project). Stroke 2001;32:392–8.

Report sul futuro dell'anticoagulazione

RAND Europe Research Report

La Fibrillazione Atriale

rappresenta la forma più comune di aritmia cardica sostenuta[1] che colpisce quasi **l'1,5-2%** della popolazione nei **Paesi sviluppati**[2].

età 18% > 85

La prevalenza di FA **aumenta** con l'età ed **interessa** quasi il 18% della popolazione di ultra 85enni[3]

€26–30mld

Il **peso economico** totale della FA nell'UE è di **circa € 26-30 mld**.[3]

Nel **2050 si attende** che in alcuni paesi europei **quasi il 40%** della popolazione **sarà costituito** da **ultra 60enni**.[3]

40%

Si ipotizza che la prevalenza di FA negli individui adulti ultra55enni dell'UE **raddoppierà da 8,8 a 17,9 milioni**, tra il 2010 e il 2060.[1]

SCOPI ED OBIETTIVI

Gli scopi del report consistevano nel valutare la situazione attuale e le sfide da affrontare nella gestione della FA in Europa, e di ipotizzare possibili scenari di evoluzione della situazione attuale.
Il report ha focalizzato l'attenzione su 6 nazioni europee: **Belgio, Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito (UK)**.

I due principali obiettivi dello studio erano i seguenti

1. Sviluppare una medicina basata su prove di efficacia a partire dalla **gestione dell'anticoagulazione corrente nella pratica clinica** in questi 6 paesi
2. **Sviluppare** la comprensione delle **azioni** che possono essere intraprese già da oggi per migliorare **lo scenario futuro della gestione della FA.**

LA RICERCA

L'indagine condotta prevedeva una **rassegna sistematica globale della letteratura** supportata da **60 interviste** condotte a **professionisti della salute, rappresentanti dei pazienti, politici/consulenti** per valutare la situazione attuale e il futuro della gestione della FA.

I risultati sono stati analizzati sulla base dei **fattori PESTLE (politici, economici, sociali, tecnologici, legali, ambientali)** e dei trend di popolazione.

Ciò ha permesso lo sviluppo e l'esplorazione di scenari futuri, come pure l'implementazion di raccomandazioni a breve e a lungo termine.

Tutte le attività sopra citate sono state condotte grazie all'azione di feedback e di input di una **Steering Committee costituita da 10 esperti in Cardiologia e aree correlate** provenienti dai 6 paesi europei coivolti nella ricerca.
Lo studio si è focalizzato sul ruolo dell'anticoagulazione nella prevenzione degli ictus legati a FA in 6 paesi Europei: Belgio, Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito (UK)[3]

Approccio e metodi

Raccolta conoscenze esistenti → Ipotesi scenari futuri → Analisi della discussione sugli scenari futuri → Stesura report finale

- Valutazione rapida dell'evidenza
- Interviste
- Scenari
- Rapporto con la Steering Committee

Il futuro dell'anticoagulazione – International Steering Committee

La commissione, che rappresenta i punti di vista dei professionisti della salute e dei pazienti, ha guidato la ricerca, la considerazione sugli scenari futuri e la messa a punto delle raccomandazioni per migliorare la gestione futura della FA.[3]

Membri

- Prof John Camm (Chair)
- Trudie Lobban, AF Association
- Dr Jonathan Salter
- Dr Andrew Walker
- Prof Hans-Christoph Diener
- Prof Dr Andreas Goette
- Prof Reinhold Kreutz
- Prof Jean-Marc Davy
- Prof Raffaele De Caterina
- Prof Josep Brugada

LE SFIDE

Sfide immediate[3]

1. Scarsa considerazione della FA e del suo legame con il rischio di ictus, e difficoltà di finanziamento campagne di sensibilizzazione sul tema
2. Aumento della consapevolezza sia nei pazienti che nei professionisti della salute
3. Integrazione tra ricerca e pratica clinica

Sfide a lungo termine[3]

1. Dinamiche di spesa a breve termine associate alla consapevolezza sui rischi di FA, conoscenza della FA, cura e gestione
2. Differenze del profilo dei pazienti in termini di comorbidità e situazioni sociali
3. Barriere alla collaborazione tra i diversi professionisti della salute
4. Utilizzo efficace dei dati per una migliore gestione della FA

LE RACCOMANDAZIONI

Raccomandazioni immediate[3]

1. Migliorare la considerazione sui rischi della FA sia al pubblico che nella classe politica
2. Sostenere le conoscenze sulla gestione della FA sia nei pazienti che nei professionisti della salute
3. Mantenere il legame tra la ricerca sulla FA e i sistemi sanitari

Raccomandazioni a lungo termine[3]

1. Visione più lungimirante nelle decisioni di spesa relative a sensibilizzazione, conoscenza, cura e gestione al fine di migliorare gli esiti di salute
2. Necessità di miglioramento continuo della stratificazione dei pazienti e della personalizzazione delle cure
3. Incremento delle interazioni tra tutti i professionisti della salute coinvolti, a vario titolo, nella gestione della FA alla scopo di migliorare l'approccio complessivo alla cura del paziente
4. Monitorare lo sviluppo di nuovi dispositivi e la disponibilità di nuovi dati provenienti dalla ricerca medica per massimizzate i benefici nella gestione della FA

L'Iniziativa "The Future of Anticoagulation" ha avuto il supporto economico di Daiichi Sankyo Europe

[1] Krijthe, B.P., et al. 2013. 'Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union from 2000 to 2060.' European Heart Journal 34(35): 2746–51.

[2] Camm, J.A., et al. 2012. '2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation.' European Heart Journal 33: 2719–47.

[3] Lichten, C., Castle-Clarke, S., Manville, C., Horvath, V., Robin, E., Krapels, J., Parks, S., Sim, M., van Zijverden, O., Chataway, J. (2015). The future of anticoagulation management in atrial fibrillation in Europe: An assessment of today's challenges with recommendations for the future. Rand Corporation.

The Future of Anticoagulation

RAND EUROPE

ANTIDOTI AI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI. ALL'ESC ANCORA DATI SU IDARUCIZUMAB

All'ESC 2015 di Londra notevole risalto hanno avuto i risultati ottenuti con idarucizumab, anticorpo monoclonale in grado di antagonizzare rapidamente l'effetto anticoagulante di dabigatran consentendo ai pazienti trattati con questo anticoagulante di poter essere sottoposti entro 2 ore, in caso di emergenza, a intervento chirurgico. L'antidoto al nuovo anticoagulante orale (NAO) è il primo di una serie la cui valenza clinica è chiarita da **Giuseppe Di Pasquale**, direttore dell'Unità Operativa di Cardiologia dell'Ospedale Maggiore di Bologna e del Dipartimento Medico dell'Azienda USL di Bologna.

I NAO sicuramente costituiscono una rivoluzione nel trattamento della fibrillazione atriale (FA) per la prevenzione degli eventi tromboembolici e del tromboembolismo venoso. I loro vantaggi in termini di efficacia, sicurezza e praticità d'uso sono ben noti, ma una delle criticità (e probabilmente anche una remora per un utilizzo più ampio di questi nuovi farmaci) è stata fin dal momento della loro introduzione la mancanza dell'antidoto.

Una precisazione: vari anticoagulanti normalmente usati non hanno un antidoto

«In effetti l'antidoto costituisce una risorsa importante però su questo aspetto va fatta chiarezza perché anche per alcuni degli anticoagulanti di cui disponiamo oggi nella pratica clinica quotidiana l'antidoto non esiste, per esempio per l'eparina a basso peso molecolare, eppure viene utilizzata senza grandi problemi tutti i giorni, così come per il fondaparinux e la bivalirudina» afferma Di Pasquale. «Per l'eparina invece disponiamo di un antidoto efficace che è il solfato di protamina e, passando nel settore degli anticoagulanti orali, per il warfarin l'antidoto non è tanto costituito dalla vitamina K - che è molto lenta nell'azione - quanto dai concentrati di protrombina a 3 o 4 fattori che consentono di ottenere un reversal rapido dell'attività anticoagulante».

«Nella pratica clinica con il warfarin l'antidoto viene utilizzato soprattutto nelle emorragie cerebrali dove è possibile antagonizzarne l'effetto anche se in realtà si è visto che la prognosi del paziente con emorragia cerebrale in corso di warfarin non è molto diversa a seconda che si usi o meno l'antidoto» sottolinea il cardiologo. «In sintesi gli antidoti sono importanti ma per diversi degli anticoagulanti che usiamo tutti i giorni un antidoto efficace non esiste o se esiste non ha una ricaduta clinica importante, per lo meno nelle situazioni di emorragia più grave».

Dottor Giuseppe Di Pasquale

GUARDA L'INTERVISTA

Un dato di fatto dei NAO, aggiunge Di Pasquale, è che questi riducono il rischio di sanguinamenti ma soprattutto che i sanguinamenti sono meno severi e si è visto all'interno dello studio RE-LY che la mortalità a 30 giorni dei pazienti che hanno avuto sanguinamenti con il warfarin o con il dabigatran è stata più bassa nei pazienti che hanno avuto emorragie in corso di terapia con dabigatran. «È possibile ipotizzare che quella riduzione di circa il 10% di mortalità che si è osservata in tutti i trial con i NAO nella FA possa essere in parte dovuta alla riduzione dei sanguinamenti fatali soprattutto intracranici».

Nuove prospettive terapeutiche aperte dagli antidoti ai NAO

«Il problema della mancanza dell'antidoto è stato probabilmente enfatizzato ma oggi le cose stanno cambiando per le nuove prospettive terapeutiche grazie alla ricerca clinica» specifica Di Pasquale, che precisa: «l'antidoto nella pratica clinica può essere utile in due casi: quando si verificano emorragie gravi in corso di terapia anticoagulante (in particolare emorragie cerebrali e digestive) e in caso di necessità di effettuare un intervento chirurgico d'emergenza in un paziente trattato con anticoagulanti orali. Queste sono le 2 situazioni principali in cui ci si sente più tranquilli a poter disporre di un antidoto».

Gli antidoti di cui si dispone per il warfarin e quelli a breve disponibili per i NAO – puntualizza Di Pasquale - poiché non sono farmaci esenti da effetti indesiderati potendo indurre un rebound in termini di trombosi, sono da utilizzare solo in situazioni di emergenza: o emorragia grave infrenabile o impossibilità di posporre un intervento chirurgico che deve essere eseguito entro poche ore, mentre in altre situazioni non è consigliabile ricorrere all'antidoto.

Le tre principali linee di sviluppo degli antidoti ai NAO e lo stato registrativo

«Nel momento in cui sono entrati nella pratica clinica i NAO (dabigatran, inibitore diretto orale della trombina; rivaroxaban, apixaban e presto edoxaban, inibitori diretti orali del fattore X attivato) è iniziata un'importante ricerca clinica indirizzata allo sviluppo di antidoti» ricorda Di Pasquale. «La ricerca clinica si è orientata verso 3 direzioni. La prima è stata la sintesi di un antidoto per dabigatran, l'idarucizumab, frammento di anticorpo monoclonale che si lega al dabigatran capace di neutralizzare la sua attività anticoagulante molto rapidamente, e c'è stata un'importante sperimentazione su volontari umani, più di 200 soggetti, nei quali è stata dimostrata l'efficacia dell'antidoto».

Poi è stato sviluppato un altro antidoto, prosegue il cardiologo: l'andexanet alfa, che è una variante ricombinante del fattore X attivato capace di legarsi a tutti gli inibitori orali del fattore X attivato quindi rivaroxaban, apixaban ed edoxaban. Inoltre è in corso di sviluppo un terzo antidoto che si chiama aripazina, chiamato antidoto universale nel senso che è in grado di antagonizzare sia l'effetto degli inibitori diretti orali della trombina che del fattore X attivato, sia dell'eparina a basso peso molecolare, dell'eparina non frazionata e del fondaparinux. Le evidenze cliniche di efficacia però le abbiamo solo con l'anticorpo monoclonale per il dabigatran, ossia l'idarucizumab.

«Sotto il profilo della registrazione in questo momento abbiamo un solo antidoto che è stato sottomesso per l'approvazione e si tratta dell'idarucizumab antidoto del dabigatran. Nel mese di marzo è stata sottomessa la pratica di registrazione contemporaneamente all'FDA, all'EMA e all'Agenzia regolatoria canadese proprio sulla base dei risultati dello studio RE-VERSE AD che sono stati prima presentati e dopo pubblicati sul New England Journal of Medicine del mese di giugno» prosegue Di Pasquale. «Per gli altri farmaci invece il processo di registrazione non è stato ancora avviato perché è necessario che ci siano più dati sull'efficacia e la sicurezza di questi altri antidoti.

I dati pubblicati su NEJM relativi a idarucizumab

«L'idarucizumab era già stato testato su oltre 200 volontari sani dimostrando una capacità di neutralizzare in tempi brevi l'effetto anticoagulante orale del dabigatran. Mancava però una sperimentazione clinica e i risultati di questo studio di fase 3 RE-VERSE AD sono stati pubblicati il 22 giugno 2015 sul NEJM» specifica Di Pasquale. «Si tratta di uno studio importante che ha coinvolto un numero molto ampio di centri e si tratta di un'analisi preliminare (cioè di un interim analysis) ma i dati sono stati ugualmente accettati per la pubblicazione su una rivista prestigiosa proprio per l'importanza ai fini pratici di questi risultati, anche se lo studio continua arruolando un numero maggiore di pazienti». Il trial ha preso in considerazione una novantina di pazienti una parte dei quali (n=51) aveva avuto in corso di terapia con dabigatran un'emorragia grave (a livello intracranico oppure correlata a un trauma o gastrointestinale) e 36 pazienti invece avevano avuto invece la necessità di essere sottoposti a un intervento chirurgico urgente (per esempio interventi per fratture, colecistite acuta, appendicite acuta, dissezione aortica etc.) che non poteva essere dilazionato di almeno 8 ore e che richiedeva un'emostasi normale. Il protocollo di studio era molto semplice e prevedeva la somministrazione dell'antidoto in 2 somministrazioni endovenose in 2 boli di 2,5 g a 15 minuti di distanza.

«L'endpoint primario di questo studio era la valutazione della capacità di antagonizzare l'attività anticoagulante del farmaco attraverso la misurazione di alcuni parametri della coagulazione che per il dabigatran in particolare sono il tempo di trombina diluita e il tempo di ecarina, fino a 4 ore dopo la somministrazione dell'antidoto» specifica il cardiologo. «I risultati sono stati favorevoli nel senso che l'idarucizumab è stato in grado di antagonizzare completamente l'effetto anticoagulante del dabigatran nel giro di pochi minuti (già dopo il primo bolo) e la somministrazione dell'antidoto si è dimostrata sicura. Eventi tromboembolici si sono verificati complessivamente in cinque pazienti a distanza della somministrazione di idarucizumab, correlati alla mancata ripresa dell'anticoagulazione. Questa interim analysis ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza dell'antidoto e sulla base di questi dati è iniziato il processo di registrazione presso le autorità regolatorie con una procedura di fast track.

Nuove evidenze su idarucizumab presentate a Londra in chirurgia d'emergenza

In occasione del congresso della Società Europea di Cardiologia sono stati presentati con maggiori dettagli i risultati di quella parte dello studio RE-VERSE AD con idarucizumab che ha riguardato i pazienti che dovevano essere sottoposti a un intervento chirurgico di emergenza. «Quello che è stato visto in questo sottogruppo di pazienti» specifica Di Pasquale «è che quanti sono stati sottoposti a somministrazione dell'antidoto hanno avuto un effetto immediato dell'antagonizzazione dell'attività anticoagulante e hanno avuto la possibilità di essere operati entro 2 ore dalla somministrazione dell'antidoto, senza complicanze emorragiche fino a 24 ore dall'intervento».

In particolare in questi pazienti, che presentavano livelli di scoagulazione elevata al basale (misurata dal tempo di trombina diluita o dal tempo di ecarina) i risultati indicano che: la somministrazione di idarucizumab ha consentito di avviare rapidamente l'intervento chirurgico; il tempo mediano tra la somminis-

strazione di idarucizumab e l'intervento chirurgico è stato di sole 1,7 ore; nel 92% dei pazienti si è avuta coagulazione normale durante l'intervento.

«Questi sono dati di estremo interesse» commenta Di Pasquale «perché il dabigatran ha un'emivita breve, di circa 12 ore, del tutto sovrapponibile a quello degli altri NAO e, quindi, nella maggior parte dei casi è possibile andare a un intervento chirurgico attendendo 24 ore semplicemente con la sospensione del farmaco. Però possono esistere situazioni di emergenza nelle quali il paziente deve essere portato nel giro di pochissime ore in sala operatoria e i risultati dello studio RE-VERSE AD presentati a Londra hanno dimostrato la fattibilità di antagonizzare l'effetto anticoagulante del dabigatran e di portare a intervento il paziente entro 2 ore. Per quanto riguarda la mortalità: sono deceduti 6 pazienti a distanza di 2 giorni dall'intervento, ma si è trattato di una mortalità legata alla causa per cui il paziente era andato a intervento d'urgenza e non correlato alla somministrazione del farmaco».

Le reali applicazioni cliniche degli antidoti ai NAO

È prevedibile, dunque, che nel giro di un anno, forse meno, nel nostro Paese avremo la disponibilità di un antidoto per dabigatran. «Il mio parere» sostiene Di Pasquale «è che nella pratica clinica la necessità di dover ricorrere all'antidoto si verificherà veramente in pochissime situazioni che dovranno essere attentamente valutate. Sicuramente, però, sapere che l'antidoto esiste, è disponibile, è sicuro ed efficace incoraggerà molto di più l'utilizzo di questi farmaci per i quali una remora è stata proprio la mancanza dell'antidoto pur sapendo che tutti i giorni nella pratica clinica noi utilizziamo altri anticoagulanti come l'eparina a basso peso molecolare – per citarne uno tra i più utilizzati – per i quali un antidoto efficace non esiste».

«Quindi sicuramente potremo avere una maggiore tranquillità sull'utilizzo di questi farmaci soprattutto nei pazienti anziani e sicuramente, a mio parere, la situazione nella quale sarà più utile la disponibilità dell'antidoto è proprio la necessità di sottoporre un paziente a un intervento chirurgico d'emergenza, una situazione nella quale si faceva finora riferimento alle raccomandazioni della linea guida pratica dell'EHRA che per il dabigatran prevedeva anche la possibilità di ricorso all'emodialisi per l'eliminazione in circolo del farmaco. Dunque, per i pazienti in terapia con dabigatran nel giro di un anno sarà molto più agevole mandare il paziente in sala operatoria due ore dopo la somministrazione di idarucizumab».

Arturo Zenorini

Bibliografia

Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal. N Engl J Med, 2015;373(6):511-20.

J.H. Levy, P. Verhamme, F.W. Sellke, et al. Initial experience with idarucizumab in dabigatran-treated patients requiring emergency surgery or interventon: interim results from the RE-VERSE AD study. European Heart Journal, 2015; 36 (Abstract Supplement): 1043 [Abstract: P5967].

DATI ‘REAL LIFE’ CONFERMANO SICUREZZA RIVAROXABAN SUL FRONTE DEI SANGUINAMENTI

Le percentuali di emorragia maggiore nei pazienti con fibrillazione atriale in terapia anticoagulante per la prevenzione dell’ictus con l’inibitore orale del fattore Xa rivaroxaban, nella normale pratica clinica sono basse e omogenee rispetto a quelle riscontrate nello studio di fase III ROCKET AF.

Il dato emerge da due studi che nel complesso hanno coinvolto oltre 45.000 pazienti in Europa, Canada e Stati Uniti: lo studio XANTUS e uno studio di sorveglianza post-marketing sulla sicurezza, entrambi presentati a Londra durante i lavori del congresso della European Society of Cardiology (ESC). XANTUS è stato pubblicato in contemporanea anche online sullo European Heart Journal.

“Le evidenze provenienti da contesti ‘real life’ sono sempre più rilevanti per i clinici, in quanto completano ed ampliano quelle già acquisite nei trial” ha sottolineato il principal investigator dello studio XANTUS A. John Camm, della St George University di Londra.

“XANTUS è uno studio condotto in contesti real life che fa proprio questo. I suoi risultati infatti, dimostrano la sicurezza e l’efficacia di rivaroxaban in una popolazione di pazienti più ampia rispetto a quella dello studio ROCKET AF, nello specifico, pazienti a basso rischio di ictus, che tuttavia necessitano di terapia anticoagulante. XANTUS consente ai clinici di prescrivere con sicurezza rivaroxaban come opzione terapeutica efficace e generalmente ben tollerata in pazienti con fibrillazione atriale sia ad alto sia a basso rischio di ictus” ha aggiunto il professore.

I risultati di XANTUS confermano il favorevole rapporto rischio/beneficio di rivaroxaban nella prevenzione dell’ictus in pazienti con fibrillazione atriale, già dimostrato nello studio ROCKET AF. In questo trial, rivaroxaban aveva dimostrato di avere nel complesso un profilo simile a warfarin riguardo all’incidenza degli episodi emorragici, con percentuali significativamente inferiori per quelli più temuti, come le emorragie intracraniche e fatali, nonostante un aumento significativo dei sanguinamenti gastrointestinali.

Nello studio ROCKET AF, l’incidenza delle emorragie maggiori nei pazienti trattati con rivaroxaban era risultata pari a 3,6 ogni 100 anni-persona, mentre nello studio XANTUS è stata pari a 2,1 ogni 100 anni-persona.

Da segnalare, tuttavia, che i pazienti dello studio ROCKET AF erano soggetti a rischio di ictus da moderato a elevato (punteggio CHADS2 medio di 3,5, il 55% aveva già avuto un ictus), mentre quelli dello studio XANTUS erano in media a minor rischio (punteggio CHADS2 medio pari a 2, il 19% aveva avuto un ictus in precedenza).

Professor John Camm

GUARDA L’INTERVISTA

XANTUS è uno studio osservazionale prospettico internazionale, a singolo braccio, di fase IV, disegnato da Bayer HealthCare (azienda che sviluppa rivaroxaban in partnership con Janssen Pharmaceuticals) in accordo con l’Agenzia Europea del Farmaco, al fine di valutare la sicurezza e l’efficacia di rivaroxaban nella prevenzione dell’ictus in pazienti con fibrillazione atriale non-valvolare nella normale pratica clinica. Lo studio, il primo di tipo prospettico a valutare l’efficacia di un nuovo anticoagulante orale nella pratica clinica quotidiana, ha coinvolto 6784 pazienti arruolati presso 311 centri dislocati in Europa, Canada e Israele.

Di questi, 5336 sono stati trattati con 20 mg/die, 1410 con 15 mg/die e 35 con un altro dosaggio ancora. Tutte le decisioni in merito alla terapia e al dosaggio sono state prese a discrezione del medico curante e i pazienti sono stati seguiti per un massimo di un anno o fino a 30 giorni dall’interruzione anticipata della terapia. Gli eventi emorragici e tromboembolici maggiori sono stati giudicati da un comitato di valutazione indipendente in modo centralizzato.

Durante la sua presentazione, Camm ha spiegato che lo studio XANTUS fa parte di un programma più ampio, che comprende altri due studi: XANTUS EL e XANAP, il primo condotto in centri di America Latina, Sudamerica, Africa, Medio Oriente ed Europa orientale e il secondo nella regione Asia-Pacifico, entrambi non ancora conclusi.

Nello studio XANTUS, alla fine del periodo di osservazione, si è trovato che la maggior parte dei pazienti (96,1%) non aveva avuto episodi di emorragie maggiori, non era deceduto né aveva avuto un ictus o un embolia sistemica durante il trattamento con rivaroxaban.

I casi di emorragia maggiore verificatisi durante la terapia sono stati trattati nella maggior parte dei casi con procedure cliniche standard. Gli episodi di emorragia fatale sono stati pari a 0,2 eventi ogni 100 anni-persona, mentre quelli di emorragia in organo importante pari a 0,7 eventi ogni 100 anni-persona, tra cui quelli di emorragia intracranica (pari a 0,4 eventi ogni 100 anni-persona).

La mortalità dovuta a qualsiasi causa durante la terapia è stata pari a 1,9 eventi ogni 100 anni-persona. I decessi sono stati in tutto 118, dovuti per lo più a cause cardiovascolari (nel 49% dei casi), come lo scompenso cardiaco (24%), o a tumori (23%).

L'incidenza degli eventi tromboembolici è risultata bassa, con un totale di 108 eventi, tra cui 43 ictus (con un'incidenza pari a 0,7 eventi ogni 100 anni-persona) e 8 casi di embolia sistemica.

Gli autori hanno anche stratificato i risultati in funzione del dosaggio di rivaroxaban assunto dai pazienti. "Sia l'incidenza di ictus, embolia sistemica, TIA e infarto del miocardio, sia quella delle emorragie maggiori sia il tasso di mortalità sono sempre risultati inferiori nel gruppo trattato con 20 mg/die. Questo suggerisce che le decisioni prese dai medici per l'assegnazione del dosaggio potrebbero essere state basate su considerazioni cliniche diverse dalla compromissione della funzione renale" ha detto Camm.

Le percentuali di persistenza in trattamento dimostrano che la maggior parte dei pazienti di XANTUS (l'80%) ha continuato il trattamento durante l'anno dello studio, mentre dati recenti sugli antagonisti della vitamina K mostrano percentuali di persistenza in trattamento dopo un anno del 62%. La persistenza in trattamento è un parametro molto importante in quanto la sospensione della terapia anticoagulante può lasciare il paziente con fibrillazione atriale non protetto dal rischio di ictus.

Inoltre, il 75,1% dei pazienti ha riferito al proprio medico di essere 'molto soddisfatto' o 'soddisfatto' della propria terapia.
Il favorevole profilo di sicurezza di rivaroxaban è ulteriormente confermato dai risultati dello studio di sorveglianza post-marketing sulla sicurezza, anch'esso presentato in occasione del congresso europeo. In questo studio, che ha riguardato più di 39.052 pazienti, l'incidenza delle emorragie maggiori è stata pari a 2,9 ogni 100 anni-persona.

Si tratta di uno studio osservazionale statunitense retrospettivo quinquennale, attualmente in corso, disegnato da Janssen insieme al Ministero della Difesa statunitense e all'Health ResearchTx LLC (HRTX), d'intesa con la Food and Drug Administration, nell'ambito della richiesta di sorveglianza post-marketing, al fine di analizzare e riferire eventi emorragici maggiori, fattori di rischio associati ed esiti clinici correlati a emorragia in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare in terapia con rivaroxaban.

I ricercatori hanno analizzato i dati relativi al periodo compreso fra l'1 gennaio 2013 e il 31 marzo 2014, utilizzando i dati sanitari integrati del database del Ministero della Difesa statunitense. I casi di emorragia maggiore sono stati accertati utilizzando il validato algoritmo di Cunningham (2011), con una definizione di emorragia maggiore in linea ma non esattamente coincidente con quella utilizzata negli studi clinici, in quanto sono stati utilizzati dati sanitari retrospettivi.

XANTUS e lo studio di sorveglianza post-marketing sulla sicurezza fanno parte dell'ampio programma di valutazione di rivaroxaban, che comprende sia studi già completati, sia studi ancora in corso e, nel complesso, coinvolgerà oltre 275.000 pazienti in trial clinici e in studi osservazionali 'real life'.

Bibliografia

A.J Camm, et al. Low rates of bleeding and stroke in a real-world prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation. ESC 2015

Apixaban, nuovi dati su pazienti in fibrillazione atriale e su aderenza al trattamento

Appartenente alla categoria degli anticoagulanti orali di nuova generazione (NOAC), dal punto di vista farmacologico, apixaban è un inibitore orale diretto del Fattore Xa. Inibendo il Fattore Xa, una proteina chiave per la coagulazione del sangue, apixaban previene la produzione di trombina e la formazione di coaguli ematici.
Apixaban è stato approvato nel 2012 per la prevenzione dello stroke e del tromboembolismo venoso in pazienti adulti con FA non valvolare e uno o più fattori di rischio per lo stroke negli Stati Uniti, nell'Unione Europea (che include 28 Stati Membri), in Islanda, Norvegia, Giappone e numerosi altri Paesi del mondo.

Nel corso del congresso ESC, sono stati presentati nuovi dati relativi al trattamento dei pazienti affetti da FA e all'aderenza al trattamento con questo farmaco.

Apixaban e sanguinamenti minori: incidenza cumulativa minore rispetto a warfarina

I risultati di un'analisi secondaria dei dati del trial clinico randomizzato (studio ARISTOTLE) (1), hanno dimostrato che, nei pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA), il trattamento con warfarina si associa ad un tasso più elevato di emorragie minori rispetto a quanto osservato nei pazienti trattati con apixaban (2).
Ciò comporta un aumento del rischio di mortalità nei pazienti affetti da emorragie minori.
"La riduzione del rischio di emorragie maggiori rappresenta un obiettivo importante nell'utilizzazione della terapia antitrombotica – si legge nell'abstract del lavoro presentato al congresso."

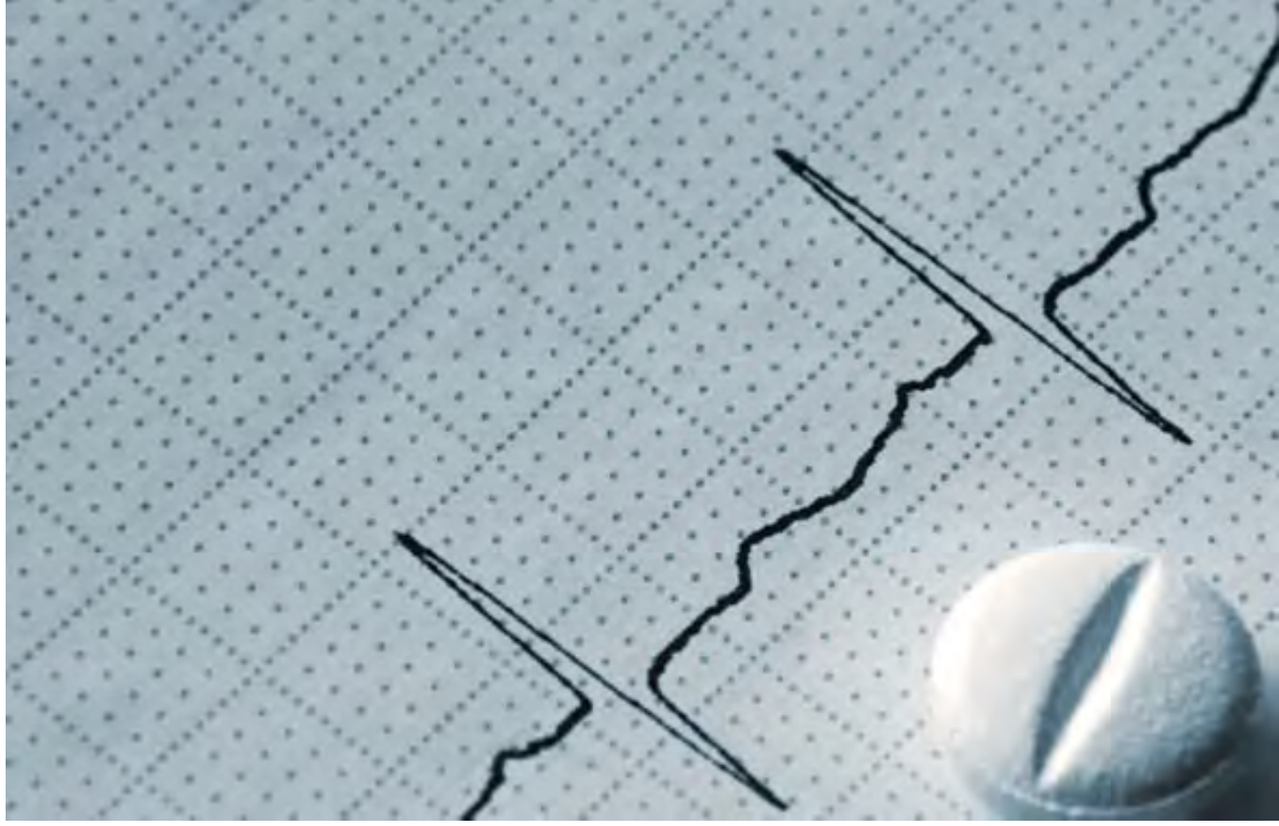
La limitata conoscenza sulle conseguenze delle emorragie minori ha sollecitato la messa a punto di questo studio, che ha descritto l'incidenza cumulativa e la localizzazione degli episodi emorragici minori, nonché la loro gestione, occorsi nello studio ARISTOTLE (*Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation*), un trial multicentrico di fase III condotto su 18.201 pazienti arruolati in 1034 centri di 39 Paesi su pazienti con FA e almeno un altro fattore di rischio cardiovascolare. In questo studio, che ha testato sequenzialmente la non inferiorità di apixaban, la sua superiorità, in termini di efficacia (end point composito di stroke ed embolismo, mortalità per tutte le cause) e sicurezza (sanguinamenti gastrointestinal superiori), i pazienti erano stati randomizzati a ricevere apixaban (n=9.120) 5 mg bid oppure warfarina (n=9.081) a dosi che venivano aggiustate per mantenere l'INR tra 2,0 e 3,0 per un tempo mediano di 22 mesi.
La rilevazione degli episodi di sanguinamento minore è stata effettuata in base ai criteri ISTH, includendo nel computo totale degli eventi sia il primo evento emorragico minore clinicamente rilevante che il primo evento emorragico non clinicamente rilevante, non preceduto da un evento emorragico maggiore.

I risultati dell'analisi hanno mostrato che gli episodi di sanguinamento minore erano 3 volte più frequenti di quelli di sanguinamento maggiore (12% [n=2.204] vs. 3,9% [n=692]). Come per gli episodi emorragici maggiori, anche gli episodi di sanguinamento minore sono stati meno frequenti nei pazienti trattati con apixaban (10,1% [918/9088]) anziché con warfarina (14,2% [n=1286/9052]), con una riduzione del rischio relativo pari al 34% (HR [apixaban vs. warfarin] 0,68 [95% CI 0,62–0,74]).
Le manifestazioni più frequenti di sanguinamento minore sono state: ematuria (16,4%), epistassi (14,8%), ematosi (11,5%) ed ecchimosi (10,1%).
Non solo: gli episodi emorragici minori clinicamente rilevanti sono risultati associati ad un incremento della morte per tutte le cause (HR 1,70 [1,32–2,18]).
Inoltre il ricorso a consulto medico o chirurgico è risultato più frequente nei

pazienti con emorragie minori in trattamento con apixaban vs warfarina (78,8% vs. 70,1%; P<0,0001) mentre, al contrario, la variazione del trattamento antitrombotico e la sospensione terapeutica definitiva del trattamento assegnato sono state più frequenti nei pazienti in trattamento con warfarina vs apixaban (58,6% vs 50% nel primo caso – P<0,0001; 5,1% vs 3,6% nel secondo – P = 0,102).
Nel complesso, i risultati di questa sottoanalisi del trial ARISTOTLE hanno mostrato come gli eventi emorragici minori siano comuni, associati con outcome avversi e meno frequenti con apixaban rispetto a warfarina.

Apixaban e aderenza al trattamento: flop programma di sensibilizzazione proattiva a 6 mesi

Deludenti a metà, invece, i risultati del trial AEGEAN (the Assessment of an Education and Guidance Programme for Eliquis Adherence in Non-Valvular Atrial Fibrillation) (3), un trial volto a valutare la capacità di un programma educazionale ad hoc nell'incoraggiare la compliance al trattamento con apixaban: i risultati a 6 mesi non hanno evidenziato differenze di compliance tra i pazienti avviati o meno (gruppo di controllo) al programma in questione, anche se l'adesione al trattamento è risultata pari all'88% in entrambi i gruppi, una stima di certo non trascurabile.
A differenza degli antagonisti della vitamina K, che hanno rappresentato fino ad ora il caposaldo della terapia anticoagulante orale (TAO), i NOAC non richiedono il monitoraggio regolare dei parametri coagulativi, il che, da un lato, se rappresenta un indubbio vantaggio, dall'altro, paradossalmente, può portare ad una scarsa aderenza a trattamento.
Di qui l'idea di mettere a punto programmi educativi ad hoc in grado di stimolare proattivamente l'adesione alla terapia.
Sulla base di questi presupposti è stato messo a punto il trial AEGEAN, che ha incluso pazienti con AF trattati con apixaban e li ha randomizzati ad un programma educazionale ad hoc (n=579) o a ricevere informazioni generiche sulla malattia e il suo trattamento (n=583). Outcome considerati nello studio erano rappresentati dall'aderenza (definita dall'assunzione del farmaco secondo la classica posologia "bis die", salvo dimenticanza occasionale di una dose) e dalla persistenza al trattamento (definita in base all'assenza di interruzioni della terapia per 30 giorni consecutivi) in un lasso di tempo pari a 6 mesi.
Nello specifico, il programma educazionale implementato includeva la somministrazione ai pazienti di un opuscolo informativo con informazioni sulla FA e la terapia anticoagulante per la prevenzione dello stroke, strumenti atti a ricordare la somministrazione (squilli al telefono, servizio di alert al cellulare), nonché l'accesso ad un'area virtuale in grado di favorire i rapporti a distanza con lo staff clinico dei reparti ospedalieri di riferimento.
L'aderenza al trattamento, invece, era misurata mediante un dispositivo elettronico in grado di registrare il consumo di pillole in tempo reale.
Come già anticipato, i risultati non hanno evidenziato un beneficio del programma educazionale su ciascuno degli outcome considerati.



A 24 settimane, infatti, l'aderenza al trattamento è stata pari all'88,5% nel gruppo di controllo e all'88,3% nel gruppo sottoposto ad intervento attivo, mentre la persistenza al trattamento è risultata pari, rispettivamente, al 90,5% e al 91,1%.
Per quanto i dati sull'aderenza e la persistenza del trattamento a 6 mesi siano molto lusinghieri, indipendentemente dall'osservanza o meno di programmi educazionali ad hoc, non si può escludere che questi 2 parametri possano ridursi nel tempo (oltre i 6 mesi). Di qui la necessità di prevedere trial con periodi di follow-up più lunghi.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Granger C, et al "Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation" N Engl J Med 2011; DOI: 10.1056/NEJMoa1107039. Leggi
2. Bahit C et al, "Less non-major bleeding with apixaban versus warfarin among patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial" ESC 2015. Abstract 1973
3. Montalescot G. Assessment of an education and guidance program for apixaban adherence in non-valvular atrial fibrillation: The randomized AEGEAN study. ESC 2015; Abstract 2191.

ABLAZIONE TRANSCATETERE DELL'AURICOLA SINISTRA MEGLIO DI ABLAZIONE STANDARD

L'ablazione transcatetere dell'appendice atriale (o auricola) sinistra nei pazienti a rischio di ictus dovuto a una fibrillazione atriale sembra proteggere meglio questi pazienti rispetto alle procedure di ablazione standard. Lo evidenziano i risultati dello studio BELIEF, presentati a Londra durante il congresso della società europea di cardiologia (ESC).

Infatti, la percentuale di pazienti senza recidive di fibrillazione atriale a 12 mesi è risultata del 56% nel gruppo sottoposto all'ablazione dell'auricola sinistra contro 28% in quello sottoposto alle procedure di ablazione convenzionali (P = 0,001).

Presentando i dati al congresso, Luigi Di Biase, dell'Albert Einstein College of Medicine del Montefiore Hospital di New York, ha detto che la percentuale di successo è migliorata quando i pazienti che hanno avuto una recidiva sono stati sottoposti a una seconda procedura che comprendeva l'ablazione dell'auricola sinistra. Il secondo intervento è stato eseguito in 27 pazienti originariamente sottoposti all'ablazione dell'auricola sinistra e 35 pazienti non sottoposti a questa procedura per il trattamento originale.

Dopo 24 mesi, il 76% dei pazienti sottoposti a una media di 1,3 procedure per isolare l'appendice atriale non avevano fibrillazione atriale contro il 56% dei pazienti che nel primo intervento erano stati sottoposti all'ablazione convenzionale (P = 0,003).

Lo studio ha coinvolto 173 pazienti, di cui 85 assegnati all'ablazione estesa standard più l'ablazione empirica dell'appendice atriale sinistra e 88 all'ablazione della vena polmonare più i trigger venosi non polmonari.

I partecipanti erano soggetti adulti affetti da fibrillazione atriale di lunga data refrattaria ai farmaci antiaritmici. L'endpoint primario dello studio era il manifestarsi di recidive di fibrillazione atriale di durata superiore a 30 secondi.

I pazienti avevano circa 64 anni e oltre l'80% erano uomini. L'indice medio di massa corporea era pari a 33 kg/m2. Circa il 68% del campione era iperteso e il 20% era diabetico.

Il ricovero in ospedale a seguito della procedura è stato necessario nel 25% dei pazienti sottoposti all'ablazione empirica dell'appendice atriale sinistra e nel 22% di quelli sottoposti alla procedura standard (P = 0,72).

"I risultati di questo studio randomizzato mostrano che, nei pazienti con fibrillazione atriale persistente di lunga data, sia dopo una prima procedura sia dopo una procedura ripetuta, l'isolamento empirico dell'appendice atriale sinistra aumenta la percentuale di pazienti liberi da aritmia atriale a lungo termine, senza aumentare le complicanze" ha detto Di Biase.

"Questo studio si è fondato sull'idea che la fibrillazione atriale sia innescata da aree dell'atrio sinistro giusto a fianco delle vene polmonari" ha commentato Jagmeet Singh, della Harvard University. L'esperto ha spiegato che in precedenza si riteneva che isolando la vena polmonare e altre aree si sarebbe completata l'ablazione dei trigger della fibrillazione.

"Tradizionalmente vengono sottoposte ad ablazione queste aree, non l'appendice atriale sinistra. Questo studio presuppone, invece, che l'appendice atriale sinistra possa agire da trigger per la fibrillazione atriale persistente" ha spiegato il professore.

"I dati suggeriscono che l'ablazione dell'appendice atriale sinistra abbia un valore aggiunto nei pazienti con fibrillazione atriale persistente" ha aggiunto Singh, sottolineando, tuttavia, che per avere una conferma dei risultati, questo studio dovrebbe essere replicato da altri centri.

Sebbene sia noto che l'appendice atriale sinistra può scatenare aritmie, c'è un dibattito aperto sul fatto che debba essere sottoposta regolarmente ad ablazione, ha detto l'esperto. Infatti, quest'appendice ha una contrattilità limitata e, se isolata, non avrebbe alcuna contrattilità. Da qui, la preoccupazione che il sangue possa raccogliersi e formare coaguli nell'appendice e potenzialmente causare eventi devastanti.

Lo specialista ha, comunque, sottolineato che i risultati ottenuti nei due gruppi sono stati paragonabili in termini di attività meccanica e che l'ablazione transcatetere dell'auricola sinistra non ha aumentato il rischio di ictus, un dato, questo, da lui definito "confortante".

Infatti, nel gruppo sottoposto all'isolamento dell'appendice atriale sinistra non ci sono stati episodi di ictus o attacco ischemico transitorio mentre si sono verificati quattro ictus nel gruppo sottoposto alle procedure convenzionali (P = 0,12).

Singh ha detto, infine, di ritenere i dati abbastanza convincenti, tanto che, di fronte a un paziente con fibrillazione atriale persistente e con appendice atriale sinistra da cui partono scariche all'origine dell'aritmia, proverà a isolare l'appendice atriale sinistra per vedere se si possono migliorare i risultati.

Bibliografia

L. Di Biase, et al. Effect of empirical left atrial appendage isolation on long-term procedure outcome in patients with long-standing persistent AF undergoing catheter ablation: results from the BELIEF randomized trial. ESC 2015.

WARFARIN HA UN EFFETTO ANTI DEMENZA?

Stando ai risultati di uno studio presentato nel corso dell'ultimo congresso ESC, il trattamento della fibrillazione atriale (FA) con farmaci anticoagulanti, finalizzato alla riduzione del rischio di ictus cerebrale, potrebbe avere anche benefici in termini di riduzione del rischio di demenza.
Lo studio ha ancora una volta confermato osservazioni presenti in letteratura che registrano una sottoutilizzazione della terapia con warfarin in popolazioni ad alto rischio.
"Da tempo la FA è stata associata in letteratura con la demenza indipendemente dallo stroke clinico – ricordano gli autori dello studio nell'abstract del loro lavoro presentato al congresso. - Si ipotizza che questo rischio possa essere modulato dalla tromboembolia cerebrale sub-clinica. La terapia anticoagulante (TAO) è raccomandata per prevenire la tromboembolia ma i suoi effetti sull'incidenza di demenza sono sconosciuti".
Di qui il razionale dello studio, avente l'obiettivo di verificare l'ipotesi di una capacità del warfarin di ridurre l'incidenza di demenza in presenza di AF mediante riduzione della tromboembolia cerebrale.
A tal scopo, i ricercatori hanno preso in esame i dati relativi a 1860 pazienti con FA diagnosticata dal 2004 al 2010, provenienti dal Rochester Epidemiology Project, un database clinico del Minnesota (USA).
La presenza di demenza a 6 mesi dalla diagnosi iniziale di FA era identificata utilizzando codici diagnostici.
I pazienti erano cosiderati "scoagulati" se erano stati trattati con warfarin entro 3 mesi dalla diagnosi di FA e quasi un paziente su due in trattamento rientrava in questa finestra terapeutica.
I pazienti considerati nello studio avevano un'età media di 71 anni e nella quasi totalità dei casi (95%) di etnia Caucasica. Circa nel 70% dei pazienti era stata posta diagnosi di ipertensione, mentre nel 23% dei pazienti era stata fatta diagnosi di diabete e nel 36% dei pazienti di coronaropatia.
L'otto per cento dei pazienti reclutati nello studio aveva diagnosi di arteriopatia periferica, il 18% aveva diagnosi di scompenso cardiaco, mentre il 13% dei pazienti era andato incontro a TIA o ad ictus cerebrale.
Su 1469 pazienti con punteggio CHA2DSa-VASc>2, solo il 47% (n=834) era in terapia con warfarin. Inoltre, i pazienti in TAO erano in prevalenza di sesso maschile ed affetti da ipertensione ed ictus in proporzione maggiore rispetto ai pazienti non trattati.
Dopo un follow-up medio di 4,3 anni, 198 pazienti (pari al 10,6% del campione) hanno sviluppato demenza. Inoltre, i ricercatori hanno documentato una riduzione del rischio relativo di demenza del 34% nei pazienti con FA trattati con warfarin rispetto ai pazienti non trattati [0,66 (0,47–0,91) P = 0,01].
L'incidenza di demenza in pazienti con FA trattati con warfarin è stata pari a

21,8 casi su 100 persone rispetto a 27,7 casi per 100 persone con FA non sottoposte a TAO.
Nel commentare i risultati, gli autori dello studio ipotizzano che "...l'anticoagulazione possa ridurre l'incidenza di demenza in presenza di FA mediante prevenzione dell'embolismo cerebrale silente. Tuttavia – concludono gli autori – in ragione della natura retrospettiva dello studio, non possono essere avanzate delle conclusioni sulle cause di quanto osservato. È necessaria, dunque, la messa a punto di nuovi studi in grado di suffragare il ruolo della TAO come opzione terapeutica in grado di prevenire la demenza in questi pazienti".

Nicola Casella

Bibliografia

Hu T et al. Warfarin Therapy Is Associated With Lower Risk of Dementia in Patients With Incident Atrial Fibrillation in a Community-Based Cohort. ESC 2015; Abstract 4984

AGGIUNTA DI UN DEFIBRILLATORE AL PACEMAKER, BENEFICI INCERTI

La maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco candidati per una terapia di resincronizzazione del ritmo cardiaco nella pratica clinica di routine probabilmente non beneficerebbero dell'aggiunta di un defibrillatore impiantabile a un pacemaker. A suggerirlo sono i risultati di risultati dello studio di coorte CERTITUDE, presentato a Londra in occasione del congresso della Società europea di cardiologia (ESC).

In CERTITUDE, la maggior parte dei decessi nei pazienti portatori di un pacemaker cardiaco sono stati legati prevalentemente a cause diverse dalla morte cardiaca improvvisa, che è la ragione principale per l'utilizzo di un defibrillatore impiantabile, ha spiegato l'autore senior dello studio, Jean-Yves Le Heuzey, cardiologo dell'ospedale George Pompidou e dell'Università René Descartes di Parigi, presentando i dati.

"I nostri risultati non devono essere interpretati come una generale assenza di beneficio del defibrillatore rispetto al pacemaker o viceversa. Piuttosto, abbiamo dimostrato che nei pazienti attualmente selezionati per l'impianto di un pacemaker nella popolazione francese, l'aggiunta di un defibrillatore potrebbe non aumentare in modo significativo la sopravvivenza. "Pertanto, i pazienti candidabili a una terapia di risincronizzazione cardiaca non dovrebbero automaticamente essere considerati come bisognosi di un defibrillatore" suggeriscono Le Heuzey e gli altri autori nell'articolo che è stato pubblicato online in concomitanza con la presentazione dello studio al congresso ESC.

I pazienti con scompenso cardiaco sono ad alto rischio di decesso dovuto a morte cardiaca improvvisa. Negli ultimi dieci anni, la terapia di resincronizzazione cardiaca e i defibrillatori impiantabili hanno migliorato notevolmente la prognosi.

Tuttavia, le attuali linee guida ESC sulla stimolazione cardiaca e sulla terapia di resincronizzazione cardiaca, risalenti al 2013, non danno raccomandazioni nette e "lasciano flessibilità al medico" circa l'impiego del pacemaker o del defibrillatore "perché non ci sono abbastanza evidenze provenienti da studi randomizzati e controllati a favore del fatto che quest'ultimo migliori la sopravvivenza più del pacemaker. La scelta tra pacemaker o defibrillatore rimane una questione controversa" ha detto Le Heuzey. Un studio randomizzato e controllato sarebbe l'unico modo per dirimerla, ma è improbabile che uno studio di questo tipo possa mai essere realizzato, ha osservato il cardiologo.

Tuttavia, ha osservato Le Heuzey, nonostante la mancanza di prove, il defibrillatore impiantabile è ampiamente utilizzato, specie negli Stati Uniti, dove, probabilmente, a più del 90% dei pazienti che necessitano di una resincronizzazione cardiaca viene impiantato questo device anziché un pacemaker.

"Se una percentuale così alta di utilizzo dei defibrillatori rispetto ai pacemaker sia giustificata oppure no è una domanda importante a cui rispondere in termini di costi e di complicanze correlate al dispositivo" ha sottolineato Le Heuzey. "Un danneggiamento del device, shock inappropriati e il rischio di infezione sono problemi reali che impattano sulla qualità della vita e, forse, anche sulla sopravvivenza. Ma il modo ideale per rispondere a questa domanda è uno studio randomizzato e controllato in cui si confrontino direttamente il pacemaker e il defibrillatore, che dovrebbe essere ampio, costoso ed è improbabile che sia mai realizzato".

Gli obiettivi di CERTITUDE erano valutare in che misura i pazienti a cui è impiantato un pacemaker differiscono da quelli in cui è impiantato un defibrillatore nella pratica clinica corrente e anche vedere se nel gruppo dei portatori di pacemaker ci fossero soggetti che avrebbero potuto giovarsi di un defibrillatore impiantabile.

Lo studio, prospettico, ha coinvolto 1705 pazienti reclutati in 41 centri in tutta la Francia nell'arco di 2 anni, a partire dal gennaio 2008. Di questi, al 31% è stato impiantato un pacemaker e al 69% un defibrillatore.

I dati mostrano che i pazienti sottoposti all'impianto di un pacemaker erano significativamente più anziani rispetto a quelli in cui si è impiantato un defibrillatore (75,9 anni contro 65,6; P < 0,0001), in misura minore uomini (69,5 contro 80,8%; P < 0,0001) e più sintomatici (percentuale di pazienti in classe NYHA III/IV 88 contro 80%, P = 0,002); inoltre, avevano significativamente meno probabilità di avere una malattia coronarica (40,7% contro 49,3%; P = 0,003), più probabilità di avere intervalli QRS più ampi (161 ± 29 contro 155 ± 26 msec; P = 0,002) e fibrillazione atriale (38,7 contro 22,1%; P < 0,0001), e in maggior numero presentavano almeno due comorbidità (16,9% contro 12,9%; P = 0,04).

L'analisi delle cause di morte è stata eseguita dopo 2 anni di follow-up; un lasso di tempo, ha ammesso Le Heuzey, relativamente breve. A quel punto, 267 dei 1611 pazienti per i quali erano disponibili dati di follow-up completi erano deceduti e il tasso di mortalità complessiva è risultato pari a 8,4% per 100 anni-paziente per l'intera coorte.

Il tasso grezzo di mortalità è risultato più alto tra i portatori di pacemaker rispetto ai portatori di defibrillatore: 13,1% contro 6,5% per 100 anni-paziente (RR 2,01; IC al 95% 1,56-2,58; P < 0,0001). Tuttavia, quando gli autori sono andati ad analizzare più da vicino le cause della morte, non hanno trovato alcuna differenza significativa tra i due gruppi nel numero di casi di morte cardiaca improvvisa (RR 1,57; IC al 95% 0,71-3,46; P = 0,42) e nessuna differenza significativa quando hanno eseguito un'analisi sulle cause specifiche di decesso.

"Analizzando le cause della morte, la ragione principalmente responsabile del rischio quasi raddoppiato di decesso nel gruppo portatore del pacemaker è stata un aumento della mortalità cardiovascolare non dovuta a morte cardiaca improvvisa" ha detto Le Heuzey. "Ciò potrebbe indicare che la mortalità in eccesso è stata dovuta soprattutto a scompenso cardiaco progressivo e ad altri eventi non cardiovascolari" ha aggiunto il cardiologo.

"Nel complesso, il 95% della mortalità in eccesso tra i portatori del pacemaker non è dipesa dalla morte cardiaca improvvisa" scrivono Le Heuzey e i colleghi, sottolineando che ciò "suggerisce che la presenza di un defibrillatore di backup probabilmente non sarebbe stata di beneficio in termini di miglioramento della sopravvivenza per questi pazienti".

Dunque, cosa devono fare i medici? Per rispondere, Le Heuzey ha fatto riferimento alla tabella 17 delle linee guida europee, in cui sono indicati i fattori a favore del pacemaker e quelli a favore del defibrillatore. Ad esempio, il pacemaker potrebbe essere una scelta favorevole in un paziente con scompenso cardiaco avanzato o uno con grave insufficienza renale o in dialisi. Altre comorbidità importanti o fragilità o la presenza di cachessia potrebbero far virare la scelta verso una terapia di resincronizzazione cardiaca senza un defibrillatore. D'altra parte, i fattori che favoriscono l'impiego di un defibrillatore includono una speranza di vita di più di 1 anno, una malattia stabile e di moderata gravità (classe NYHA II) o un rischio basso o moderato di cardiopatia ischemica, senza comorbidità.

Inoltre, ha concluso il cardiologo, "i nostri risultati suggeriscono che i pazienti selezionati per l'impianto di un pacemaker nella pratica clinica di routine non beneficerebbero dell'aggiunta di un defibrillatore. Ciò indica che si potrebbe ridurre il numero di impianti dei defibrillatori, riducendo, di conseguenza, i costi e le complicanze correlate".

Scompenso cardiaco, telemonitoraggio dell'impedenza intratoracica non migliora la sopravvivenza

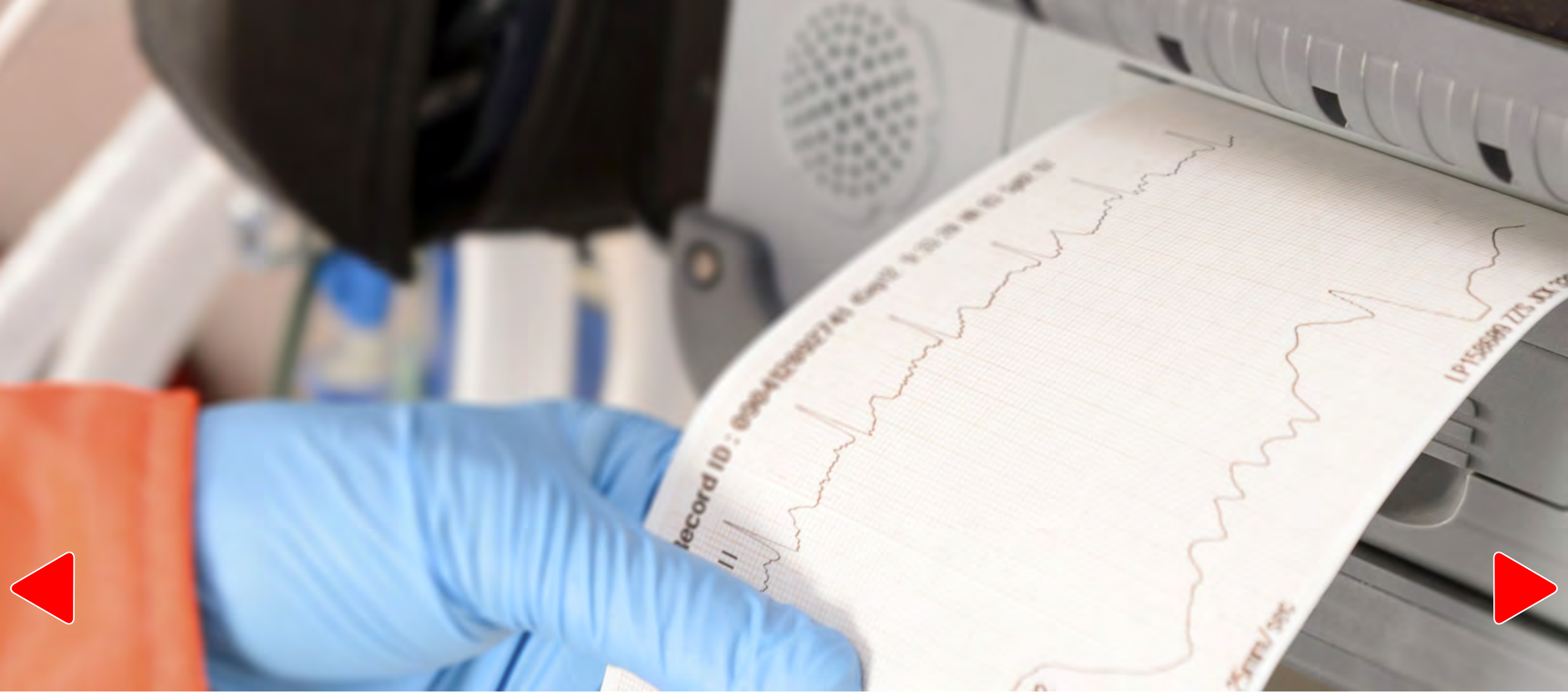
I pazienti con scompenso cardiaco portatori di un defibrillatore impiantabile in grado di monitorare il livello dei fluidi e avvertire in automatico il medico quando il liquido si accumula nei polmoni e si supera una certa soglia non hanno mostrato un miglioramento dei risultati - meno ricoveri per cause cardiovascolari o una sopravvivenza superiore - durante un follow up medio di 23 mesi rispetto ai pazienti trattati in modo standard, stando ai risultati dello studio randomizzato OptiLink HF.

"Questo approccio di telemedicina non si è dimostrato superiore a quello standard nel prevenire i decessi o i ricoveri per cause cardiovascolare" ha detto il primo autore dello studio, Michael Böhm, dell'Universitarie des Saarlandes di Homburg/Saar, in Germania) riassunto, presentando i risultati durante il lavori del congresso europeo di cardiologia, a Londra.

"I dati evidenziano le sfide e gli ostacoli coinvolti nel telemonitoraggio dello scompenso cardiaco con un defibrillatore impiantabile " ha osservato Böhm.

"Visto l'impatto considerevole dello scompenso, le potenzialità di migliorare la gestione dei pazienti con scompenso cardiaco tramite telemonitoraggio sono notevoli" ha affermato lo specialista, osservando nel contempo, tuttavia, che nel loro studio "il telemonitoraggio mediante defibrillatore impiantabile non ha aumentato gli interventi appropriati, nonostante i pazienti e i medici fossero stati ampiamente istruiti al riguardo".

"Nello scompenso cardiaco, il sovraccarico di fluidi nei polmoni ha luogo ore, giorni, e potenzialmente settimane prima che si sviluppino i segni e sintomi dello scompenso stesso" ha detto il cardiologo, spiegando il razionale del trial.



Böhm e i colleghi hanno quindi provato a valutare se rilevare precocemente un accumulo di liquidi intratoracico, utilizzando un sistema che trasmette un allarme al medico quando i fluidi polmonari del paziente superano una certa soglia, avrebbe permesso di ridurre la mortalità e i ricoveri per cause cardiovascolari nei pazienti con scompenso cardiaco cronico.

Il sistema consisteva, appunto, in defibrillatori impiantabili speciali in grado di trasmettere in automatico avvisi al medico e al paziente quando rilevano un aumento dei liquidi nei polmoni. L'avviso viene trasmesso dal device per via telematica a un monitor collegato a Internet.

Lo studio, condotto tra il 2008 e il 2012 in 37 centri tedeschi, ha coinvolto in totale 1002 pazienti ai quali sono stati impiantati questi defibrillatori, di cui 505 con il sistema di trasmissione automatica dell'avviso attivata e 497 con il sistema spento (trattamento standard).

I pazienti avevano tutti uno scompenso cardiaco in classe NYHA 2 o 3 e una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) ≤35%, come richiesto dalle linee guida SCD-HeFT ed ESC linee guida del 2008 per ritenere indicato l'impianto di questi dispositivi.

Inoltre, i pazienti dovevano anche essere ad alto rischio di scompenso, cioè dovevano aver subito un ricovero per insufficienza cardiaca negli ultimi 12 mesi o aver richiesto un aumento del trattamento diuretico, o un aumento del BNP o dell'NT-pro BNP negli ultimi 30 giorni. Sono stati, invece, esclusi i soggetti con insufficienza renale, malattia polmonare ostruttiva cronica o di altri fattori che influenzano l'impedenza.

"In caso di allarme, il medico chiamava il paziente, lo sottoponeva a un questionario e aumentava le terapie, se necessario. Applicando un rigoroso algoritmo, il curante sceglieva poi se visitare il paziente o farlo ricoverare in ospedale e avviare le cure del caso" ha spiegato Böhm.

Durante il periodo dello studio ci sono stati 1748 superamenti della soglia de livello dei fluidi che hanno innescato un allarme. Tre quarti di questi avvisi (il 76%) sono stati trasmessi con successo dal defibrillatore del paziente al medi-

co, mentre il restante 24% non è stato trasmesso al medico perché il paziente era già in ospedale o in vacanza senza il monitor oppure non era online.

Nel 30% dei casi di trasmissione dell'avviso avvenuta con successo i medici sono intervenuti, nella maggior parte dei casi variando la terapia farmacologica. Nel 70% dei casi in cui non è stato fatto alcun intervento medico, il motivo era che, sebbene l'avviso indicasse un superamento della soglia dei fluidi, questo non è stato considerato tale da richiedere un intervento clinico perché il paziente non aveva indicato segni o sintomi visibili di peggioramento dello scompenso, ha spiegato Böhm.

"Uno dei messaggi di questo studio è che il telemonitoraggio dipende da molteplici fattori e la riuscita della trasmissione del segnale dipende dall'aderenza dei pazienti e dei medici" ha detto il cardiologo. Inoltre, ha aggiunto, "ho parlato con alcuni colleghi, che sono abituati a trattare segni e sintomi, come gli edemi declivi e la dispnea. Quando i pazienti riferivano di non averli, molti non intervenivano".

Analogamente, Karl Swedberg, dell'Università di Göteborg, Svezia, invitato a discutere lo studio, ha sottolineato l'importanza di cercare i sintomi quando si progetteranno i prossimi studi di interventi guidati dalla telemedicina nello scompenso cardiaco.

Dopo 18 mesi di follow-up, gli autori non hanno trovato alcuna differenza significativa tra i due gruppi in termini di endpoint primario, che era rappresentato da una combinazione dei decessi dovuti a qualsiasi causa e dei ricoveri per cause cardiovascolari, né alcuna differenza significativa nei singoli componenti dell'endpoint.

Uno di questi due eventi si è verificato in 227 pazienti (il 45%) del gruppo di intervento contro 239 (il 48,1%) del gruppo di controllo (HR 0,87; IC al 95% 0,72-1,04; P = 0,13). Inoltre, ci sono stati rispettivamente 59 decessi (l'11,7%) contro 63 (il 12,7%) (HR 0,89; IC al 95% 0,62-1,28; P = 0 ,52) e 214 ricoveri per cause cardiovascolari (il 42,4%) contro 221 (il 44,5%) (HR 0,89; IC al 95% 0,73-1,08; P = 0,22).

Nessuna differenza significativa di questo outcome anche nei diversi sottogruppi studiati (età <65 vs > 65; genere; malattia cardiovascolare ischemica vs non ischemica, classe NYHA 2 vs classe NYHA 3, storia o meno di fibrillazione atriale e CRT-D vs ICD).

"Gli ostacoli al telemonitoraggio dello scompenso mediante un defibrillatore impiantabile identificati nello studoo OptiLink HF probabilmente sarebbero ancora più pronunciati in un contesto clinico di vita reale" ha osservato, infine, Böhm, sottolineando nuiovamente che un miglioramento dei risultati richiederebbe una migliore aderenza del paziente, che dovrebbe essere sempre online.

Bibliografia

E. Marijon, et al. Causes-of-death analysis of patients with cardiac resynchronization therapy: an analysis of the CeRtiTuDe cohort study Eur Heart J. 2015; doi: 10.1093/eurheartj/ehv455.

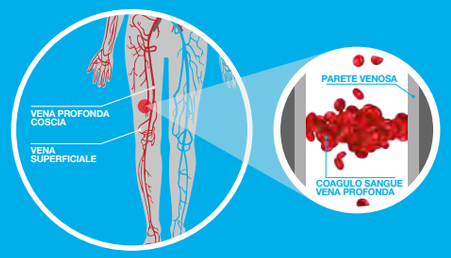
M. Bohem, et al. Effect of implanted device-based impedance monitoring with telemedicine alerts on mortality and morbidity in heart failure: results from the OptiLink HF study. ESC 2015.

Tromboembolismo venoso

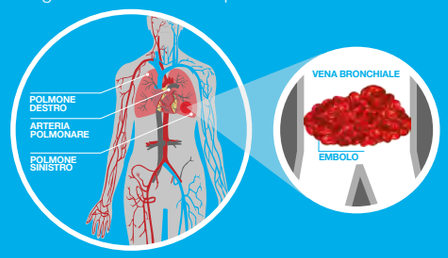
Una delle cause principali di morbilità a livello globale

Con il termine TEV si indicano due condizioni correlate[2]

Trombosi venosa profonda (TVP)
Presenza di coagulo all'interno di una vena profonda, solitamente della gamba[3]



Embolia polmonare (EP)
Parte del coagulo all'interno vena profonda si distacca dalla sua sede e forma emboli al polmone, ostruendo le arterie polmonari, dando luogo ad una condizione potenzialmente letale[2,4]



Stima della Mortalità annuale legata a TEV in Europe[5]

Superiore al doppio della mortalità europea ascrivibile a più cause messe assieme (carcinoma della mammella, della prostata, HIV e incidenti)[6]

Il rischio di TEV raddoppia ogni 10 anni dopo i 50 anni di età[7]

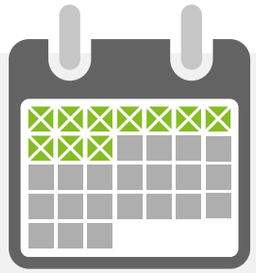
1. **La TVP può dar luogo ad EP[7] o a sindrome post-trombotica** (dolore a lungo termine, prurito, tumefazione, e problemi della pelle)[8]
2. L'EP può portare ad ipertensione polmonare cronica e persino a **morte improvvisa**[4]
3. La prevenzione è il fattore chiave per la riduzione della mortalità

La maggior parte delle TEV sono asintomatiche e la loro prima manifestazione può essere fatale[2]

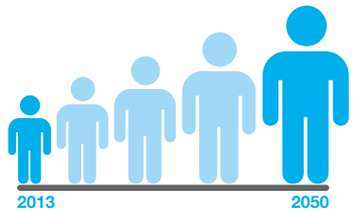
Esiste un certo numero di complicanze associate con la TVP e l'EP

Anche in presenza di un frequente monitoraggio, i pazienti in terapia con VKA (es: warfarina) trascorrono **circa il 40%** del tempo di trattamento al di fuori del range terapeutico[9]

Gli anticoagulanti, che prevengono la formazione di coaguli sanguigni, sono comunemente utilizzati per trattare la TEV e prevenire gli eventi tromboembolici



Il 30% dei soggetti a cui è stata diagnosticata TEV muore entro un mese dalla diagnosi[10]



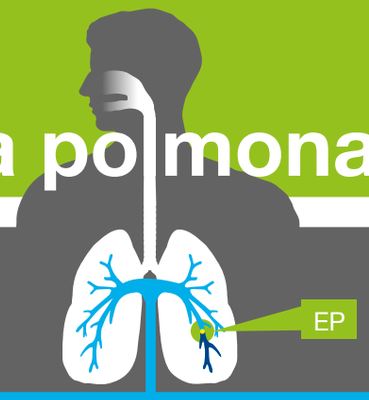
La TEV è un problema crescente di salute pubblica: stando ad alcune stime, la sua incidenza è destinata a raddoppiare nel 2050[11]

Si stima che il costo totale annuo della TEV sia pari in Europa a 3 miliardi di euro[6]

Bibliografia

1 Bramlage, P., Pittrow, D. & Kirch, W. Current concepts for the prevention of venous thromboembolism. European Journal of Clinical Investigation. 2005;35(1):4–11.
2 NHS Choices (2014) Deep vein thrombosis. Available at: http://www. nhs.uk/conditions/Deep-vein-thrombosis/Pages/Introduction.aspx. Accessed June 2014.
3 Cleveland Clinic (2011) Deep Vein Thrombosis (DVT). Available at: http://my.clevelandclinic.org/disorders/blood_clots/hic_deep_vein_thrombosis_dvt.aspx. Last accessed July 2014
4 Ozaki, A. Cleveland Clinic (2014). Venous thromboembolism. Available at: http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/disease-management/cardiology/venous-thromboembolism/#s0010. Last accessed June 2014.
5 Cohen, A. T. et al. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thrombosis and Haemostasis. 2007;756–764: doi:10.1160/TH07.
6 The Coalition to Prevent VTE. Available at: http://www.coalition- topreventvte.org/INDEX_CFM/T/THE_BURDEN_OF_VTE/VID/DCD0A03F_1422_16B3_78E0B9EB0571.HTM. Last accessed July 2014.
7 Zagaria, M. Venous Thrombosis: Pathogenesis and Potential for Embolism. US Pharm. 2009;34:22-24.
8 Kahn, S. R. How I treat post thrombotic syndrome. Blood. 2009;114:4624–31.
9 Van der Hulle, T. et al. Effectiveness and safety of novel oral antico- agulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost. 2014 Mar;12(3):320-8.
10 Beckman, MG., Critchley, SE., Hooper, WC., Grant, AM., Kulkarni, R. CDC Division of Blood Disorders: public health research activities in venous thromboembolism. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2008;28:394–5.
11 Deitelzweig, S. B., Johnson, B. H., Lin, J. & Schulman, K. L. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections. American Journal of Hematology. 2011;86:217–20.

Embolia polmonare



Che cosa è l'embolia polmonare??

L'EP (embolia polmonare) è l'ostruzione delle arterie polmonari causato, generalmente, da un coagulo di sangue proveniente da un altro distretto corporeo

Quali sono i fattori di rischio?

- Anamnesi familiare
- Cancro e terapie associate
- Ormoni per il controllo delle nascite o per la menopausa
- 50+ Età pari o superiore a 50 anni
- Etnia Africana o Caucasica
- Obesità
- Gravidanza e parto
- Fumo

Segni e sintomi comuni:

- Respiro affannoso ad insorgenza improvvisa (broncospasmo) e inspiegabile
- Dolore toracico
- Tosse con sangue nell'espettorato

L'EP rende conto di quasi:

10% di tutte le morti intraospedaliere a livello globale

ma solo

1% di tutti i ricoveri ospedalieri

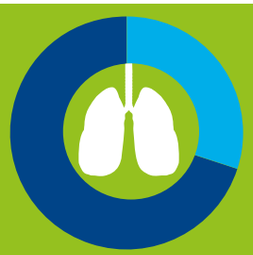
Come si fa diagnosi di embolia polmonare?

Il medico può fare diagnosi di EP mediante CTPA (angiografia polmonare tomografica computerizzata) che consente di visualizzare l'embolo o tramite test di ventilazionie/perfusione (V/P scan) nei pazienti che non possono effettuare la CTPA.

I numeri da conoscere:

La morte improvvisa rappresenta il primo sintomo in quasi un quarto (25%) dei pazienti affetti da EP

Secondo stime USA, l'incidenza annuale di EP si attesta è pari ad 1 su 100 persone di età pari o superiore ad 80 anni



Oltre il 30% delle persone affette da EP è destinata a morire ad un mese dalla diagnosi se non trattata in maniera opportuna

Ogni anno, 300.000 persone negli USA e 370.000 persone nell'UE muoiono di TVP/EP.

INFARTO ACS

- Nuove linee guida ESC per gestione dei pazienti ACS - NSTEMI 82
- Curare la fibrillazione atriale nel mondo reale: al via i registri ETNA 85
- Trial PEGASUS: quali sono le implicazioni nella pratica cardiologica? 86
- Ticagrelor, all'ESC conferme da 4 sottoanalisi dal PEGASUS-TIMI 54 88
- Ticagrelor, somministrato in ambulanza riduce eventi ischemici dopo angioplastica 91
- Prolungare o meno bivalirudina dopo l'angioplastica? 93
- Dapt dopo lo stent, qual è la durata ottimale? 95
- Infarto, nuovo test rapido riduce i tempi per valutazione di triage dolore toracico 98
- Ciclosporina pre-Pci delude nell'infarto Stemi 99
- Rimodellamento post-Stemi, delude matrice artificiale riassorbibile 101
- Stent Des superiori ai metallici anche nello Stemi 103

NUOVE LINEE GUIDA ESC PER GESTIONE DEI PAZIENTI ACS - NSTEMI

Arrivano dalla capitale britannica, dove si è svolto il congresso annuale dell'ESC (*European Society of Cardiology*), le nuove linee guida sulla gestione dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (*non S-T elevation acute coronary syndrome, NSTE-ACS*). Abbiamo posto qualche domanda ai coordinatori del nuovo documento di indirizzo, i professori Marco Roffi, direttore del Servizio di Emodinamica al Policlinico Universitario di Ginevra (CH) e Carlo Patrono, farmacologo all'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Aspetti diagnostici e organizzativi della ACS

Per valutare appieno l'importanza delle nuove linee guida, conviene seguire il percorso clinico del paziente che si presenta in Pronto Soccorso con segni e sintomi tipici. Quali sono quindi i criteri più aggiornati per porre o escludere una diagnosi di sindrome coronarica acuta? Risponde il professor **Marco Roffi**, responsabile dell'Emodinamica presso l'Ospedale Universitario di Ginevra: «La diagnosi si basa su tre elementi ben distinti: la presentazione clinica del paziente, l'elettrocardiogramma (ECG) e il dosaggio plasmatico della troponina ultrasensibile. Per quanto riguarda la presentazione clinica, il paziente con ACS si può presentare come del tutto asintomatico oppure, al capo opposto, può avere avuto un arresto cardiaco o ancora essere in stato di shock cardiogeno. Nelle linee guida 2015 l'ECG si conferma alla base della diagnosi, soprattutto in caso di infarto miocardico con sopraelevamento del tratto ST. Le nuove linee guida assegnano sempre all'ECG il ruolo diagnostico principale, tanto che, in presenza di un sopraelevamento del tratto ST, si raccomanda una riperfusione immediata. L'ECG può essere però del tutto normale e a questo punto, per porre o escludere una diagnosi di ACS, diventa dirimente il dosaggio plasmatico della troponina ultrasensibile.

Nuovo algoritmo per la troponina ultrasensibile

Proprio sul dosaggio di questo biomarcatore le nuove linee guida 2015 portano le novità più importanti in tema di diagnosi. Cosa è cambiato? «Se le linee guida 2011 già includevano la valutazione della troponina ultrasensibile» risponde ancora Roffi «quel documento ne raccomandava una prima misurazione al momento della presentazione del paziente in Pronto Soccorso e la successiva dopo tre ore. Il nuovo algoritmo suggerisce invece la seconda misurazione un'ora sola dopo la precedente. Questo nuovo algoritmo può ridurre i tempi per confermare o escludere una diagnosi di infarto miocardico nel Dipartimento di Urgenza-Emergenza – con vantaggio per il paziente e per il Dipartimento stesso – e permette una diagnosi più precoce nei pazienti che arrivano con un infarto di piccole dimensioni».

Professor Carlo Patrono

GUARDA L'INTERVISTA

Come scegliere la strategia terapeutica

Riprende Roffi: «Anche in questo ambito le nuove linee guida presentano novità, classificando i pazienti in rischio ischemico molto elevato, elevato, intermedio e basso. Si classificano a rischio molto elevato i pazienti con un'ischemia miocardica resistente ai farmaci, quelli che hanno avuto un arresto cardiaco e quelli che sono in shock cardiogeno. Questi pazienti necessitano una riperfusione immediata, vale a dire entro due ore. I pazienti a rischio elevato richiedono una coronarografia e, se necessario, una rivascolarizzazione entro 24 ore. Nel caso dei pazienti a rischio intermedio per la coronarografia sono disponibili 72 ore, mentre per i pazienti a basso rischio si può optare per uno studio non invasivo».

Che fare se non è disponibile l'emodinamica?

Le nuove linee guida definiscono anche i criteri di presa in carico da parte dei centri sprovvisti di emodinamica. In questo caso, si raccomanda per i pazienti a rischio molto elevato un transfert immediato verso un centro dotato di emodinamica; in caso di rischio elevato il transfert deve avvenire entro il giorno stesso; se il rischio è intermedio si possono attendere uno o due giorni, mentre per il paziente a basso rischio

non è necessario un trasferimento e si può procedere con uno studio non invasivo nella sede di prima ospedalizzazione.

Quale ruolo per gli stent?

Spiega ancora Roffi: «Per la malattia coronarica stabile è già stato definito che lo stent medicato è superiore a quello metallico semplice. Adesso anche per la grande maggioranza dei pazienti ACS si considera lo stent a rilascio di farmaco superiore a quello metallico "nudo". Le nuove linee guida aprono addirittura la porta agli stent medicati nei pazienti ad alto rischio emorragico: il documento del 2011 raccomandava l'impiego di uno stent standard, mentre le nuove linee guida affermano che si può valutare l'opzione dello stent medicato di nuova generazione anche nei pazienti ad alto rischio emorragico, come quelli trattati con doppia antiaggregazione solo per un mese».

Gli antiaggreganti piastrinici

Per quanto concerne la terapia antiaggregante piastrinica, il professor **Carlo Patrono** sottolinea le novità rispetto alle linee guida del 2011: «Anni fa si suggeriva di iniziare una doppia terapia antipiastrinica con acido acetilsalicilico e un bloccante del recettore dell'ADP non appena posta la diagnosi. Le odierne linee guida rivisitano profondamente tale "pretrattamento", scegliendo di non raccomandare l'impiego di prasugrel perché uno studio di confronto ha dimostrato che il suo impiego non riduce le complicazioni ischemiche, mentre aumenta quelle emorragiche. Per quanto riguarda clopidogrel e ticagrelor, le nuove linee guida non si schierano, dal momento che questi due farmaci non sono stati studiati adeguatamente in questa indicazione; il curante può quindi considerarsi libero di impiegarli o meno in ogni singolo caso clinico».

Quale durata per la terapia?

Precisa Patrono: «La raccomandazione standard è protrarla per dodici mesi, tuttavia le nuove linee guida introducono due nuove raccomandazioni, per quanto di classe inferiore a quella della terapia standard di un anno, prevedendo un approccio personalizzato al doppio antiaggregante. In particolare: nei pazienti ritenuti ad alto rischio emorragico si suggerisce di considerare una doppia terapia antiaggregante più breve (3-6 mesi), basata essenzialmente su una metanalisi di sette studi che hanno messo a confronto la durata standard di 12 mesi con una durata più breve; questa metanalisi suggerisce una riduzione di circa il 40% delle complicazioni emorragiche gravi. Poi è introdotta una nuova raccomandazione a considerare una terapia protratta oltre l'anno nei pazienti ritenuti a maggiore rischio ischemico. Le nuove linee guida enfatizzano tuttavia la necessità che il cardiologo ponderi con attenzione rischio ischemico ed emorragico di ogni singolo paziente».

Dice ancora Patrono sulla durata massima della duplice terapia antipiastrinica: «La durata massima studiata in un trial clinico randomizzato è di circa tre

Professor Marco Roffi

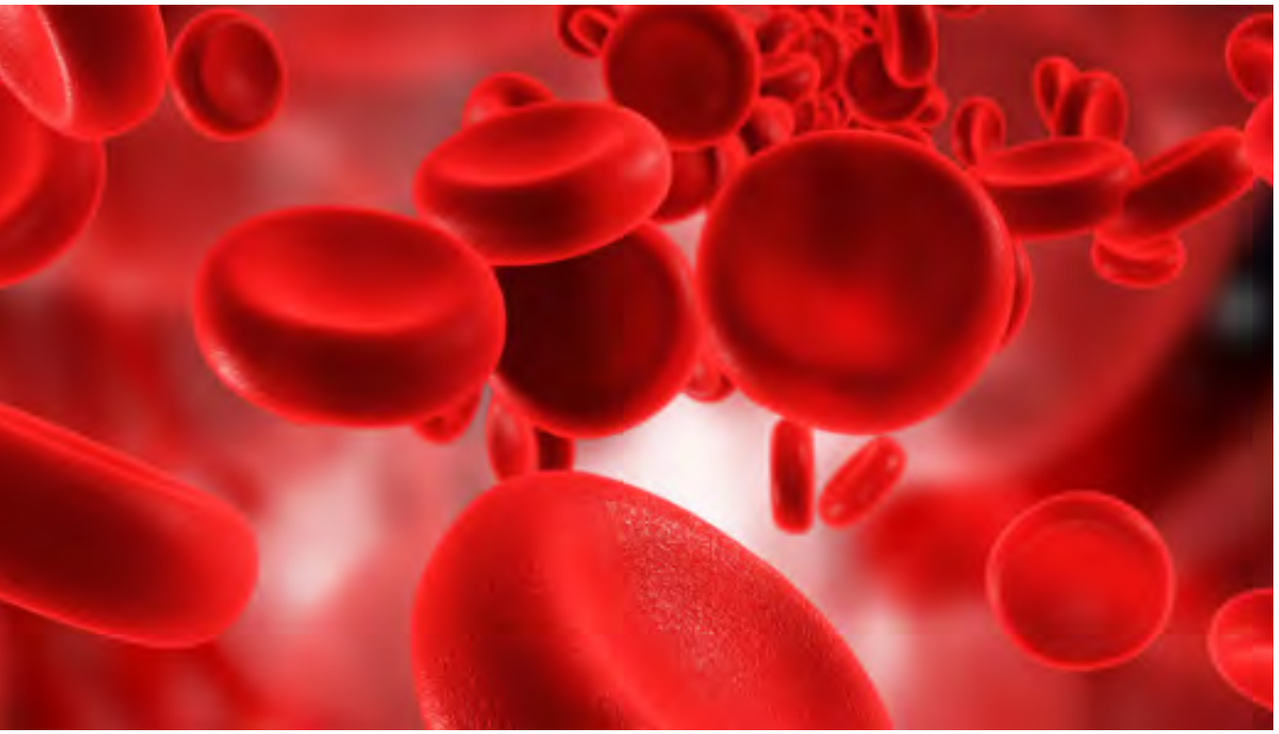
GUARDA L'INTERVISTA

anni. Inoltre il recente studio PEGASUS, che ha testato l'aggiunta di ticagrelor alla terapia standard in confronto a placebo nel lungo termine, ha dimostrato l'ulteriore vantaggio di mantenere la doppia antiaggregazione per tre anni».

Ma allora, perché non adottare in ogni caso una terapia standard di tre anni? «Perché nel singolo paziente va attentamente valutato il bilancio tra potenziali benefici in termini di riduzione di eventi ischemici» risponde il farmacologo romano «e potenziali danni in termini di aumento di eventi emorragici».
Quale il ruolo di cangrelor, farmaco introdotto dalle nuove linee guida? «Durante le procedure di rivascolarizzazione cangrelor rappresenta una nuova opzione terapeutica per la terapia endovenosa e può essere considerato un'alternativa ad altre strategie. In questa condizione si ridimensiona anche il ruolo dei bloccanti della glicoproteina 2B3A, quindi cangrelor trova ulteriore spazio in queste condizioni».

Pazienti NSTE-ACS+AF.

Una condizione molto particolare è quella dei pazienti portatori di una duplice cardiopatia: ACS e fibrillazione atriale, che li costringe ad assumere tre farmaci, cioè la "classica" duplice terapia antiagreggante più un anticoagulante. Le nuove linee guida non li dimenticano: «Per questi pazienti suggeriamo» spiega Patrono »un approccio basato su un algoritmo che parte dalla strategia terapeutica decisa per ogni singolo caso (invasiva o non invasiva) e dal relativo rischio emorragico va-



Professor Francesco Romeo

GUARDA L'INTERVISTA

lutato in base al punteggio "Score has bled". Secondo la strategia terapeutica e il rischio emorragico, si prevede quindi una terapia duplice o triplice; nel secondo caso, è prevista una durata fino a un mese o fino a tre mesi secondo che il rischio emorragico sia alto, basso o intermedio; dopo il primo o il terzo mese si suggerisce una doppia terapia con un singolo antiaggregante e un anticoagulante fino a 12 mesi».

Approccio radiale vs. approccio femorale

Le nuove linee guida NSTE-ACS raccomandano inoltre in questi pazienti, con il massimo grado di evidenza, l'approccio radiale anziché quello femorale per l'esecuzione del cateterismo coronarico, sia nel caso venga eseguito per una "semplice" coronarografia sia per un'angioplastica con o senza applicazione di uno stent in metallo semplice o medicato. Riprende il professor Roffi: «Una metanalisi aggiornata comprensiva dello studio MATRIX dimostra una significativa riduzione delle complicazioni emorragiche maggiori, dei decessi, degli infarti miocardici, degli ictus e della mortalità per tutte le cause associati con l'accesso radiale in confronto a quello femorale. Pertanto si raccomanda che i centri chiamati a trattare i pazienti ACS procedano a una transizione dall'approccio transfemorale a quello transradiale. La professionalità acquisita nell'accesso transfemorale dev'essere però conservata, poiché tale accesso è indispensabile per un'ampia varietà di procedure, come il posizionamento di un contropulsatore aortico, l'esecuzione di interventi per la correzione di cardiopatie strutturali e le procedure di rivascolarizzazione periferica».

Documenti di accompagnamento

Concludono in sintonia Roffi e Patrono: «Insieme con le linee guida vere e proprie, l'ESC pubblica tre documenti "di accompagnamento" con domande e risposte su diagnosi e valutazione del rischio, terapia antitrombotica e rivascolarizzazione coronarica nei pazienti NSTE-ACS. Le linee guida si basano su ampi studi di popolazione, mentre i documenti di accompagnamento forniscono informazioni dettagliate, basate sulle linee guida, sulla gestione di specifici gruppi di pazienti. Così, le odierne linee guida sono l'informazione basata sull'evidenza più aggiornata per i medici su come porre diagnosi e trattare i loro pazienti con NSTE-ACS».

Pietro Amante

CURARE LA FIBRILLAZIONE ATRIALE NEL MONDO REALE: AL VIA I REGISTRI ETNA

I dati clinici provenienti dalla vita reale, cioè dalla normale pratica prescrittiva del medico, sono sempre più importanti. Una conferma in tal senso ci viene dall'avvio dei nuovi registi **ETNA** (**Edoxaban Treatment in routiNe clinical prActice**), i due studi non interventistici sull'uso di edoxaban nel "mondo reale", che coinvolgeranno oltre **15mila pazienti** europei affetti da fibrillazione atriale (FA) e/o tromboembolismo venoso (TEV), con un follow up fino a 4 anni. L'annuncio è stato a Londra dove è in corso il congresso annuale della Società Europea di cardiologia (ESC).

A spiegare nei dettagli l'originalità e il razionale dei due nuovi studi durante i simposi è stato **Jan Steffel**, Co-direttore dell'unità di elettrofisiologia e dispositivi invasivi, Dipartimento di Cardiologia del Policlinico di Zurigo:

"L'obiettivo del programma ETNA è dimostrare che gli ottimi risultati del trial ENGAGE AF-TIMI 48, su cui si basa l'approvazione di edoxaban, possono essere replicati nella pratica clinica quotidiana e nel mondo reale. Non a caso – ha concluso Steffel – oltre ai dati su efficacia e sicurezza del farmaco, i registri raccoglieranno feedback basati su altri importanti parametri quali, ad esempio, la soddisfazione di medici e pazienti e l'utilizzo delle risorse nei sistemi sanitari dei Paesi che lo adottano".

La corposa mole di dati provenienti dal mondo reale sarà raccolta su un totale di circa 30.000 pazienti provenienti da tutto il mondo, di cui 15.700 arruolati in 12 Paesi europei, e creerà un'utile guida al miglior uso di edoxaban, un inibitore selettivo orale del fattore Xa in monosomministrazione giornaliera, che nel giugno 2015 la Commissione Europea ha approvato per la prevenzione dell'ictus e dell'embolismo sistemico in pazienti adulti con FANV che presentano uno o più fattori di rischio, quali insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione, età uguale o superiore a 75 anni, diabete mellito e precedenti di ictus o attacchi ischemici transitori, così come per il trattamento e la prevenzione delle recidive di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare, nei pazienti adulti.

In Europa, i due studi di sicurezza post-approvazione non interventistici (PASS), saranno condotti su pazienti che già ricevono edoxaban secondo le indicazioni approvate, con un follow up fino a 4 anni. Per il registro ETNA-AF-Europe, che analizza il trattamento con l'anticoagulante in monosomministrazione giornaliera per la prevenzione dell'ictus nella fibrillazione atriale non valvolare, i dati saranno raccolti su 13.000 pazienti presenti in 1450 centri distribuiti in 12 Paesi europei.

Per il registro **ETNA-VTE** sul trattamento con edoxaban in monosomministrazione giornaliera per tromboembolismo venoso acuto, saranno invece arruolati 2700 pazienti in 660 centri distribuiti in 11 Paesi europei.

L'obiettivo primario dello studio **ETNA-AF-Europe** è raccogliere dati dal mondo reale sulla sicurezza di edoxaban riguardo gli eventi emorragici, inclusi emorragie intracraniche, gli eventi avversi correlati all'uso del farmaco che coinvolgono fegato e cuore, e la mortalità per qualunque causa nei pazienti affetti da FANV trattati con edoxaban. Inoltre, verranno effettuate analisi di sottogruppi in popolazioni specifiche di pazienti, come soggetti che presentano compromissione epatica o renale.

Gli obiettivi secondari dello studio includono la valutazione degli effetti di l farmaco su eventi clinici rilevanti, quali ictus, eventi embolici sistemici, eventi cardiovascolari maggiori e ospedalizzazione a seguito di problemi cardiovascolari.

ETNA-AF-Europe raccoglierà ulteriori dati sulla base di altri parametri di valutazione quali il Resource Utilization and Patient Reported Outcomes (PRO) ed il Montreal Cognitive Assessment (MoCA).

L'obiettivo primario del registro ETNA-VTE-Europe è la quantificazione della frequenza totale di recidive di TEV in un periodo complessivo di 18 mesi, su pazienti non selezionati affetti da TEV acuto, nelle forme di embolia polmonare o trombosi venosa profonda. Allo stesso tempo il registro raccoglierà dati di sicurezza su eventi emorragici, altri eventi rilevanti dovuti all'uso del farmaco, e mortalità (a seguito di TEV o di qualunque causa). Inoltre, saranno condotte analisi di sicurezza in sottopopolazioni predeterminate di pazienti, come ad esempio quelli che presentano danni epatici e renali.

Gli obiettivi secondari includono la valutazione degli effetti del farmaco su outcome rilevanti quali eventi cardiovascolari maggiori e ospedalizzazione per cause cardiovascolari. Anche questo registro raccoglierà ulteriori dati del mondo reale sulla base del PRO e della presenza di sindrome post-trombotica (PTS).

TRIAL PEGASUS: QUALI SONO LE IMPLICAZIONI NELLA PRATICA CARDIOLOGICA?

All'ESC 2015 di Londra ampio risalto hanno avuto una serie di comunicazioni riguardanti ticagrelor, antiaggregante piastrinico inibitore del recettore P2Y12. In particolare ci si è soffermati ad analizzare in dettaglio quanto emerso dallo studio PEGASUS, pubblicato di recente sul *New England Journal of Medicine*.
Da tutte queste informazioni **Diego Ardissino**, Direttore della Cardiologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma ricava quelle che possono maggiormente influire sulla pratica clinica di un cardiologo ospedaliero.

«La terapia antitrombotica nella gestione delle sindromi coronariche acute (ACS) ha subito in questi ultimi anni un'evoluzione veramente significativa che ha influenzato in maniera importante la prognosi dei malati» afferma Ardissino «e già sapevamo ormai da 14 anni, ai tempi della presentazione dei risultati dello studio CURE, che la doppia antiaggregazione piastrinica (DAPT) nelle ACS era più efficace della semplice antiaggregazione piastrinica ottenuta con il solo acido acetilsalicilico (ASA). All'epoca però avevamo a disposizione un solo farmaco inibitore del recettore P2Y12 da affiancare all'ASA, il clopidogrel».

La DAPT e il bilancio tra vantaggio ischemico e rischio emorragico

«A partire dal 2008/9 si sono invece rese disponibili altre molecole quali prasugrel e ticagrelor che hanno evidenziato come si potessero ottenere risultati migliori rispetto al clopidogrel» riprende Ardissino. «Questo aspetto migliorativo non deve essere inteso in termini assoluti, nel senso che si ottiene una riduzione degli eventi ischemici che però è accompagnata da un aumento delle complicanze emorragiche».
Il bilanciamento tra questi due aspetti è comunque a vantaggio del paziente, sottolinea il cardiologo, e sta alla bravura del medico selezionare in modo personalizzato tra le diverse molecole disponibili il trattamento migliore per il singolo paziente. Non è infatti usando il farmaco più potente che si ottengono i maggiori vantaggi per il paziente. O meglio, si ottengono vantaggi ma si deve pagare un prezzo più alto.
«Fatta questa premessa, occorre dire che un caposaldo sull'avanzamento del trattamento con DAPT è stato ottenuto con lo studio PLATO con il quale, arruolando pazienti con ACS ad elevato rischio compresi i pazienti già in trattamento con clopidogrel e pazienti che erano naïve da ogni trattamento con farmaci inibitori del recettore P2Y12, si è dimostrato che c'è una riduzione dell'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus rispetto al trattamento con clopidogrel + ASA. Inoltre si è ottenuta non solo una riduzione significativa di mortalità cardiovascolare ma anche una riduzione di mortalità globale e, attualmente, è molto difficile ottenere dagli studi clinici riduzioni significative di mortalità globale: si tratta dunque di un risultato eccezionale».

Dottor Diego Ardissino

I tre quesiti fondamentali che la DAPT pone al cardiologo

«Le domande che i cardiologi si pongono sono fondamentalmente tre: 1) come faccio a scegliere il farmaco da dare? 2) Quando devo iniziare a somministrarlo? Prima dell'angiografia coronarica o al tempo dell'angiografia coronarica? 3) Per quanto tempo lo devo dare?» riassume Ardissino. «Rispetto a quale farmaco utilizzare, come detto prima, la regola è il bilanciamento tra il rischio ischemico e quello emorragico che, peraltro, tendono purtroppo ad andare uniti. Una volta ottenuto questo si può optare per il farmaco più appropriato per quel singolo individuo, sapendo che clopidogrel è il meno potente, prasugrel e ticagrelor sono molto più potenti, prasugrel deve essere utilizzato solo dopo l'esame angiografico prima di fare l'angioplastica mentre ticagrelor può essere utilizzato "upstream", cioè molto precocemente, quando il paziente è ancora in unità coronarica o in Pronto Soccorso e non si conosce l'anatomia dell'albero coronarico».

Riguardo l'upstream e il downstream, afferma il cardiologo, alcune informazioni sono presenti in letteratura - nello studio ACCOAST - che ha valutato come prasugrel dato prima non sia di fatto migliore rispetto a un trattamento eseguito downstream, dopo che si è eseguita l'angiografia e si è constatata la necessità di un trattamento percutaneo di rivascolarizzazione.

Un discorso a parte riguarda la durata dell'antiaggregazione. «Nella comunità dei cardiologi su questo punto esistono fondamentalmente due opposte tendenze» spiega Ardissino. «La prima rappresentata soprattutto dagli emodinamisti i quali tendono a dimostrare che anche con stent medicati e in condizioni di elevato rischio come ACS c'è la possibilità di fare un trattamento con DAPT

per un periodo limitato e che questa limitazione non costituisce un handicap per la prognosi del paziente. Ci sono invece altri cardiologi, prevalentemente di estrazione clinica, che hanno cercato di dimostrare nello studio PEGASUS che il prolungamento della DAPT o l'instaurazione di una DAPT dopo averla sospesa, comunque porta un vantaggio al paziente».

Le conclusioni dello studio PEGASUS e le analisi di sottopopolazioni

«Premesso che lo Studio PEGASUS si è rivolto a una categoria di pazienti con esiti di infarto miocardico a elevato rischio, va detto che proprio l'elevato rischio è la categoria che potenzialmente può beneficiarsi di più di un trattamento con doppia antiaggregazione prolungata. Lo studio PEGASUS ha dimostrato che tutti e due i dosaggi di ticagrelor (sia 90 mg bis/die sia 60 mg bis/die) sono di fatto efficaci nel ridurre l'endpoint primario di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ictus in una popolazione di infartuati a elevato rischio» prosegue il clinico.

Il problema sta nel prezzo biologico da pagare. «Effettivamente c'è, tra il guadagno ischemico e il peggioramento emorragico, una differenza: per 10.000 pazienti trattati per un anno si risparmiano 40 eventi ischemici (morte cardiovascolare, infarto miocardico, ictus) e si paga il prezzo di un incremento di 30 eventi emorragici (emorragie maggiori, ma non mortali né emorragie intracraniche). A conti fatti si ha una utilità clinica per la dose di 60 mg mentre non si ha un vantaggio rilevante per quella da 90 mg» sottolinea Ardissino.
Sono state inoltre analizzate alcune sottopopolazioni dello studio PEGASUS in cui si riteneva i pazienti potessero trarre massimo beneficio. «SI pensava che andando a cercare i soggetti con insufficienza renale si sarebbe trovato un guadagno. In effetti in valore assoluto questo è vero, ma la riduzione relativa di rischio confrontata tra chi aveva l'insufficienza renale e chi non l'aveva è risultata sostanzialmente differente per cui l'NNT è più favorevole nei pazienti con insufficienza renale ma non è legato a un apparente un meccanismo fisiopatologico». Esistono altre sottopopolazioni in studio ma le analisi sono appunto ancora in corso. «Si sa già che i risultati in ogni caso non saranno dirimenti o tali da condizionare comportamenti da tradurre nelle linee guida, ma costituiranno ipotesi che potranno essere generate e quindi vagliate».

La ricaduta clinica più rilevante del trial PEGASUS: la decisione sul prolungamento della DAPT

«Le recenti linee guida dell'ESC sul trattamento antitrombotico delle ACS con una classe di raccomandazione 2b e un livello di evidenza A dicono che prolungare la DAPT con P2Y12 potrebbe essere utile nei soggetti a elevato rischio ischemico il cui rischio emorragico è comunque basso» ricorda Ardissino. «E questo è mio avviso il punto saliente. Fino a ieri il cardiologo poteva in alcuni casi non sentirsi a proprio agio nell'interrompere la terapia medica con DAPT (per esempio perché la procedura di rivascolarizzazione percutanea era stata complicata o era stato applicato uno stent all'ultimo vaso rimasto aperto o al tronco comune, o era stata eseguita una procedura con tanto metallo all'interno delle coronarie) e tale disagio era dovuto alla mancanza di dati EBM. Oggi, invece, il clinico ha a disposizione i dati dello studio PEGASUS i quali lo rassicurano sul fatto che almeno al dosaggio di 60 mg di ticagrelor esiste un beneficio clinicamente rilevante e che è traducibile nella pratica clinica».
«In termini pratici» ribadisce Ardissino «quando il cardiologo rivedeva il paziente dopo 1 anno, ossia quando cessa l'aspetto obbligatorio della DAPT, poteva chiedersi se proseguire oltre l'anno o sospendere la DAPT e lasciare il soggetto solo in ASA. In particolare, di fronte a condizioni cliniche del paziente (o procedurali) a elevato rischio, il cardiologo non si sentiva confidente a sospendere la DAPT e fino a ieri la proseguiva senza il supporto EBM. Ora, basandosi sui risultati dello studio PEGASUS, è consapevole che tra la riduzione degli eventi ischemici e l'aumento degli eventi emorragici c'è comunque un guadagno clinico nell'uso prolungato della DATP con ASA e ticagrelor nei pazienti a elevato rischio che hanno avuto un episodio di ACS».

Arturo Zenorini

Bibliografia

Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. N Engl J Med, 2015;372(19):1791-800. Leggi

TICAGRELOR, ALL'ESC CONFERME DA 4 SOTTOANALISI DAL PEGASUS-TIMI 54

Al momento delle giornate congressuali della Società Europea di Cardiologia (ESC 2015), a Londra, i risultati definitivi dello studio PEGASUS-TIMI 54 erano stati già pubblicati da qualche mese sul *New England Journal of Medicine*. Ciò non ha impedito che fossero presentati all'evento molti altri dati relativi a questo farmaco, ricavati da una serie di sottoanalisi del medesimo studio, i quali hanno fornito informazioni utili per la clinica attraverso lo studio di specifiche sottopopolazioni di pazienti coinvolti nel trial.

In particolare, le sottoanalisi presentate al Congresso hanno affrontato diverse tematiche: il momento della di sospensione di ticagrelor nei pazienti con pregresso infarto del miocardio; gli effetti dell'antitrombotico negli uomini e nelle donne; l'efficacia relativa della dose da 60 mg bid rispetto a quella standard, da 90 mg bid; l'efficacia di ticagrelor in pazienti di diversa funzionalità renale.

I - L'uso prolungato dell'antitrombotico o la sua ripresa dopo sospensione: quando e perché

La sottoanalisi relativa al PEGASUS-TIMI 54 presentata da Marc P. Bonaca, del Brigham and Women's Hospital, si è soffermata sull'efficacia e il rischio ischemico di ticagrelor in relazione al tempo di sospensione dell'inibitore P2Y12 in soggetti con pregresso infarto miocardico.

Il dato di partenza era l'evidenza che, in 21.162 pazienti stabili con pregressa storia di IM di 1-3 anni più almeno un fattore di rischio aterotrombotico e randomizzati in doppio cieco a placebo oppure ticagrelor a 60 o 90 mg bid, a un follow-up di 36 mesi dalla randomizzazione, nel confronto tra i 2 gruppi ticagrelor che non avevano interrotto la terapia e il gruppo placebo, le percentuali di un endpoint composito di morte cardiovascolare, IM o ictus, erano rispettivamente 7,8% (sia a 60 che a 90 mg dell'inibitore P2Y12) e 9,0%.

In particolare, spiega Bonaca, il PEGASUS-TIMI 54, studiando soggetti stabili dopo 1-3 anni dall'IM, si è soffermato su soggetti che avevano da poco smesso l'inibizione P2Y12 oppure che l'avevano sospesa da vari anni e ha valutato in questo range di possibilità l'effetto di una ripresa del trattamento con ticagrelor. «Secondo altri studi vi può essere un precoce rischio ischemico dopo la discontinuazione P2Y12, mentre soggetti liberi da eventi in monoterapia con acido acetilsalicilico (ASA) per più di 1 anno sono di fatto a basso rischio di futuri eventi ischemici». Questo il background.

Le ipotesi da verificare, per Bonaca e colleghi, erano due. Se in pazienti con sospensione dell'inibizione P2Y12 al momento della randomizzazione o poco prima: 1) poteva esserci un rischio ischemico superiore rispetto a soggetti sopravvissuti liberi da eventi in monoterapia con ASA per un periodo prolungato, 2) se potesse derivare una riduzione particolarmente robusta del rischio ischemico con ticagrelor rispetto al placebo.

A tal fine i soggetti studiati sono stati suddivisi in categorie predeterminate di sospensione di inibizione P2Y12 rispetto alla randomizzazione (</=30 giorni, da >30 giorni a 1 anno, > 1 anno). L'analisi comparativa del rischio nel gruppo placebo rispetto a quelli ticagrelor è stata aggiustata per le differenze al basale e gli stessi confronti sono stati randomizzati per bilanciare le caratteristiche basali.

«Nel 94% dei casi il motivo della sospensione dell'antiaggregante è stata una raccomandazione del medico curante» sottolinea Bonaca. Da varie analisi effettuate, è emerso che gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) nei pazienti randomizzati a placebo variano a seconda del momento della sospensione dell'inibitore P2Y12, attestandosi nella classe >1 anno a 6,9%, in quella 30 mesi-</=1 anno a 8,7% in quella </=30 giorni (9,9%).

In ogni caso, si nota nel confronto a 3 anni tra MACE nel gruppo placebo e in quelli ticagrelor con sospensione del trattamento </=30 giorni dalla randomizzazione un vantaggio per il farmaco (8,0% a 60 mg bid e 7,4 % a 90 mg bid) rispetto al placebo (9,9%): una differenza particolarmente evidente nei primi 90 giorni dalla randomizzazione.

«I pazienti che hanno sospeso di recente l'inibizione P2Y12 sono a più alto rischio di eventi ischemici rispetto a quanti sono rimasti stabilmente esclusi dalla terapia per un periodo prolungato di tempo. Quest'ultimo gruppo ha di fatto dimostrato di essere a basso rischio in monoterapia con ASA e che vi può essere un rischio precoce dovuto allo smascheramento di un potenziale trombotico» osserva Bonaca.

«Esiste una gamma di benefici tratti dall'inibizione P2Y12 a lungo termine» prosegue «compresi tra un beneficio particolarmente robusto per quanti continuano il trattamento o lo riprendono dopo una breve interruzione (</=30 giorni), anche in caso di IM avvenuto più di 2 anni prima, da un lato, e dall'altro all'assenza di benefici nei pazienti che sono già risultati liberi da eventi in monoterapia con ASA per più di anno».

In conclusione, chiarisce Bonaca, continuando l'inibizione P2Y12 oltre 1 anno dall'infarto miocardico si ottiene un robusto beneficio sotto il profilo ischemico mentre la ripresa di un'inibizione P2Y12 in pazienti già stabili con solo ASA per più di un anno non sembra determinare vantaggi e aumenta invece i sanguinamenti. «Sono in corso ricerche basate su fattori clinici, biochimici e genetici che permetteranno di precisare in modo prospettico le popolazioni di pazienti ottimale per una terapia a lungo termine» aggiunge.

II - Efficacia e sicurezza di ticagrelor simile nelle donne e negli uomini

Un altro sottostudio del PEGASUS-TIMI 54, condotto da un gruppo internazionale di ricercatori sotto la guida di Michelle L. O'Donoghue del Brigham and Women's Hospital di Boston, ha analizzato l'efficacia e la sicurezza di ticagrelor nelle donne rispetto agli uomini con precedente IM (2).

Partendo dai dati noti relativi allo scopo e ai metodi dello studio, si è precisato che il 24% dei pazienti arruolati (n=5.060) era di genere femminile. «Nel braccio placebo» specificano gli autori «il rischio globale di morte cardiovascolare, IM o ictus è risultata generalmente simile nelle donne rispetto agli uomini (Hr: 1,01; P=0,92). A 3 anni, la curva di Kaplan-Meier relativa all'incidenza di ictus tendeva però a essere superiore nelle donne (+0,9%; P=0,057) mentre il tasso dell'IM risultava numericamente inferiore (-0,4%; P=0,37)».
Nei due bracci pooled di ticagrelor, invece, si è rilevata una riduzione del rischio dell'endpoint primario di grado simile sia nelle donne sia negli uomini (P di interazione= 0,84) ma è sembrato avere un maggiore effetto nella riduzione dell'ictus nelle donne 8p di interazione= 0,03). L'incidenza del sanguinamento maggiore TIMI è stata simile nei due sessi (Hr: 0,91) e il rischio relativo di sanguinamento con ticagrelor vs placebo è apparso simile indipendentemente dal genere del paziente (P di interazione=0,93.

«In conclusione» affermano O'Donoghue e colleghi «in pazienti con pregresso IM l'incidenza complessiva di eventi cardiovascolari e sanguinamenti è risultata simile negli uomini e nelle donne. Dunque, l'efficacia e la sicurezza di ticagrelor è simile indipendentemente dal genere del paziente».

III – Elevati livelli di inibizione piastrinica anche con la dose inferiore a quella standard

Nel trial PEGASUS TIMI-54, come detto, sono stati utilizzati, in aggiunta ad ASA, due dosaggi di ticagrelor (90 mg bid [dose standard] e 60 mg bid) e si è visto come entrambi si siano dimostrati in grado di ridurre il tasso di eventi ischemici rispetto al placebo. Non era stata mai studiata con precisione la farmacocinetica (PK) e la farmacodinamica della dose da 60 mg bid e caratterizzata con precisione la differente capacità di inibizione piastrinica della dose da 60 mg rispetto a quella da 90 mg. A questo si è rivolto un sottostudio (3) condotto sotto la guida di Robert F. Storey, dell'Università di Sheffield (UK).
Il team internazionale ha preso in considerazione 180 pazienti coinvolti nello

studio che avevano ricevuto ticagrelor per più di 4 settimane, effettuando un prelievo ematico al mattino prima della dose di mantenimento e nuovamente 2 ore dopo la somministrazione della dose. Sono stati quindi misurati i livelli plasmatici di ticagrelor mediante test VerifyNow P2Y12 e aggregometria a trasmissione di luce (LTA).

«I livelli plasmatici di ticagrelor sono risultati approssimativamente più bassi di un terzo con i 60 mg rispetto ai 90 mg (post-dose: 448 vs 717 ng/ml, P<0,001)» affermano Storey e colleghi. «Entrambe le dosi hanno comunque raggiunto elevati livelli di inibizione piastrinica pre e post dose, con una leggera variabilità usando i 60 mg. Un'elevata reattività piastrinica, misurata con il VerifyNow, è apparsa rara con il 60 mg pre-dose (3,5%) e assente post-dose. La reattività piastrinica pre- e post-dose misurata mediante LTA è stata numericamente ma non significativamente inferiore con la dose da 90 mg rispetto a quella da 60 mg».

Ticagrelor 60 mg bid – è la conclusione dell'analisi – ha conseguito elevati livelli di inibizione piastrinica in quasi tutti i pazienti, con coerenza di effetti simile rispetto ai 90 mg bid. «Questi risultati» commentano gli autori «ci aiutano a capire l'efficacia della dose inferiore di ticagrelor nello studio PEGASUS-TIMI 54».

IV – Ridotta funzione renale: persiste il vantaggio per il rischio ischemico, simile il rischio emorragico

È stato dimostrato che i pazienti con ridotta funzione renale (RF) hanno un maggiore rischio ischemico ed emorragico, sollevando la questione del rapporto rischio/beneficio di una terapia antitrombotica in questo sottogruppo di pazienti. Giulia Magnani, del Brigham and Women's Hospital di Boston, e colleghi, hanno valutato tale rischio nel PEGASUS-TIMI 54 e se il profilo di ticagrelor venisse modificato dalla RF.

Nel trial i pazienti in dialisi erano stati esclusi. In ogni caso erano disponibili i valori di creatinina sierica nel 99% dei pazienti (n=20.898) al basale. Nel complesso, 4.849 pazienti avevano un tasso stimato di filtrazione glomerulare (eGFR) <60 mL/minuto. Raggruppando tutti i bracci si è rilevata una relazione inversa tra eGFR e rischio di malattia cardiovascolare, IM e ictus, in cui i pazienti con grave disfunzione renale mostravano un rischio 5 volte superiore rispetto a quelli con RF normale (HR= 5,14; P-trend<0,0001).

La riduzione relativa del rischio di eventi ischemici con ticagrelor è apparsa simile in base alla categoria di eGFR. Il rischio relativo di sanguinamenti maggiori TIMI è apparsa simile nelle arie categorie di RF (p-trend=0,4) ma, in ogni caso, i sanguinamenti minori sono aumentati con il peggioramento della RF (P-trend=0,007). Non si è avuta eterogeneità nel rischio di sanguinamento con ticagrelor in base alla RF.

«Nei pazienti con storia di IM nel trial PEGASUS-TIMI 54» riassumono gli autori «il peggioramento della RF si è associato a un aumentato rischio di eventi ischemici ma a un rischio simile di rischio di sanguinamento maggiore TIMI. I pazienti con disfunzione renale non allo stadio finale possono avvantaggiarsi di un favorevole profilo beneficio-rischio dal trattamento a lungo termine con ticagrelor, con una maggiore riduzione del rischio assoluto per gli eventi ischemici pur mantenendo un simile aumento di rischio assoluto per i sanguinamenti maggiori TIMI».

Arturo Zenorini

Bibliografia

[1] Bonaca MP. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior MI: insights from PEGASUS-TIMI 54.

[2] O'Donoghue ML, Bonaca MP, Magnani G, et al. The efficacy and safety of ticagrelor in women versus men with a prior myocardial infarction: insights from the PEGASUS-TIMI 54 trial. (P3317)

[3] Storey RF, Angiolillo DJ, Bonaca MP, et al. Ticagrelor 60 mg twice-daily provides effective platelet inhibition in patients with prior myocardial infarction: the PEGASUS-TIMI 54 platelet function substudy. (P3318)

[4] Magnani G, Sabatine MS, Bhatt DL, et al. Efficacy and safety of ticagrelor for long-term secondary prevention of atherothrombotic events in relation to renal function: insights form the PEGASUS-TIMI 54 trial. (P3032)

TICAGRELOR, SOMMINISTRATO IN AMBULANZA RIDUCE EVENTI ISCHEMICI DOPO ANGIOPLASTICA

I risultati di una sottoanalisi dello studio **ATLANTIC** (*Administration of Ticagrelor in the cath Lab or in the Ambulance for New ST elevation myocardial Infarction to open the Coronary artery*) (1) hanno dimostrato che ticagrelor, un potente antagonista del recettore ADP P2Y12, somministrato in ambulanza (trattamento pre-ospedaliero) in pazienti con STEMI (Infarto miocardico acuto, con sopraslivellamento del tratto ST) è in grado di ridurre gli eventi ischemici entro le prime 24 ore dall'intervento di angioplastica coronarica, suffragandone il beneficio del trattamento intra-ospedaliero.

Tali risultati sono stati resi noti al recente congresso annuale ESC tenutosi a Londra, a 12 mesi di distanza dalla pubblicazione dei risultati dello studio ATLANTIC (2) che avevano dimostrato come il trattamento intra-ospedaliero con il farmaco, pur essendo sicuro in termini di safety, non era in grado di migliorare la riperfusione delle coronarie ostruite prima dell'angioplastica rispetto al trattamento intra-ospedaliero eseguito nel laboratorio di emodinamica. Lo studio, però, aveva notato anche come il trattamento precoce (pre-ospedaliero) con ticagrelor potesse essere in grado di prevenire la trombosi dello stent (riduzione del tasso di trombosi dello stent post-procedurale – una seria complicanza iatrogena - a 30 giorni dall'esecuzione dell'intervento di angioplastica).

"Partendo dall'ipotesi: 1) di un mancato effetto della somministrazione pre-ospedaliera di ticagrelor sulla riperfusione coronarica prima dell'intervento di angioplastica in ragione del breve tempo medio di trasferimento (31 minuti); 2) di una manifestazione più tardiva degli effetti del farmaco – ad esempio dopo l'esecuzione dell'intervento di angioplastica – con il nuovo studio abbiamo voluto verificare l'impatto della somministrazione pre-ospedaliera di ticagrelor nel corso delle prime 24 ore dall'esecuzione dell'intervento di angioplastica – ha affermato il professor Montalescot , capo del Dipartimento di Cardiologia presso l'Ospedale Pitié-Salpétrière di Parigi nel corso della presentazione dello studio ATLANTIC-H24 al congresso".

Lo studio ATLANTIC (2) era uno studio randomizzato, multicentrico, in doppio cieco, controllato vs placebo, nel corso del quale 1862 pazienti con STEMI erano stati randomizzati al trattamento pre- o intra-ospedaliero con una dose di carico di ticagrelor pari a 180 mg.

Lo studio ATLANTIC-H24 ha focalizzato l'attenzione su 1629 pazienti dello studio ATLANTIC che erano stati sottoposti ad intervento di angioplastica coronarica, valutando la reattività piastrinica, la riperfusione coronarica (mediante TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction - di grado 3 e risoluzione uguale

o superiore del 70% del sopraslivellamento-ST) e alcuni endpoint clinici nel corso delle prime 24 ore dall'intervento di angioplastica coronarica.

I risultati a 24 ore hanno documentato una riduzione dell'endpoint composito di morte, infarto del miocardio, trombosi dello stent, ictus o rivascolarizzazione urgente con il trattamento pre-ospedaliero con ticagrelor (10,4% vs 13,7%; P = 0,0389) come pure di alcuni endpoint individuali quali la trombosi dello stent (P = 0,0078) e l'infarto del miocardio (P = 0,0311).

Tutti gli endpoint considerati nello studio, eccezion fatta per la mortalità (1,1% vs 0,2%; P = 0,0477) hanno beneficiato del trattamento pre-ospedaliero con ticagrelor. Lo studio, invece, non ha documentato l'esistenza di differenze relative agli eventi emorragici.

"Questo risultato è molto importante – ha sottolineato il professor Montalescot – dal momento che ticagrelor è necessario nell'angioplastica coronarica primaria ma la sua somministrazione precoce (prima dell'ospedalizzazione) potrebbe avere un impatto nella prevenzione degli eventi ischemici che si palesano nel corso delle prime 24 ore dall'esecuzione dell'intervento di angioplastica".

Lo studio ha mostrato anche che i tassi di riperfusione coronarica sono numericamente migliori con il trattamento pre-ospedaliero con ticagrelor: in particolare, il grado di risoluzione uguale o superiore del sopraslivellamento-ST è risultato significativamente maggiore nel gruppo trattato con il farmaco in ambulanza (mediana=75% vs 71,4%; P = 0,049).

Nel commentare questo risultato, il professor Montalescot ha affermato che : "I dati disponibili mostrano come la somministrazione pre-ospedaliera appaia in grado di migliorare la riperfusione coronarica e suffragare l'ipotesi secondo la quale i benefici della somministrazione del farmaco un ambulanza si manifestano solo dopo intervento di angioplastica coronarica".

In conclusione "...lo studio ATLANTIC-H24 ha dimostrato come i benefici della somministrazione di ticagrelor in ambulanza si palesino nel corso delle prime 24 ore dall'intervento di angioplastica coronarica. - ha affermato il professor Montalescot nel corso delle battute finali del suo intervento di presentazione. - L'osservazione di differenze in termini di reattività piastrinica e immediata riperfusione post-angioplastica è risultata associata a riduzione degli endpoint ischemici."

Di qui il suggerimento per il clinico di prendere in considerazione la possibilità di somministrare ticagrelor prima dell'ospedalizzazione per esecuzione di intervento di angioplastica primaria allo scopo di migliorare gli outcome post-procedurali.

Nicola Casella

Bibliografia

1. Montalescot G et al. Effect of pre-hospital ticagrelor in STEMI patients in the first 24 hours after primary PCI: The ATLANTIC-H24 analysis. ESC 2015; Abstract 3914

2. Leggi

PROLUNGARE O MENO BIVALIRUDINA DOPO L'ANGIOPLASTICA?

Nei pazienti con sindrome coronarica acuta (SCA), prolungare l'infusione di bivalirudina per diverse ore dopo il completamento dell'angioplastica (PCI) non ha ridotto l'incidenza di una combinazione di endpoint ischemici e emorragici nello studio MATRIX, pubblicato da poco sul New England Journal of Medicine e presentato in contemporanea al congresso europeo di cardiologia, a Londra.

Presentando i risultati, il primo autore dello studio Marco Valgimigli, del Centro Cardiovascolare Svizzero di Berna, ha spiegato, tuttavia, che un'analisi esplorativa non randomizzata suggerisce che prolungando l'infusione con una dose più alta si possono ottenere risultati migliori.

Il confronto tra prolungamento della bivalirudina e arresto dell'infusione al termine della PCI è una delle tre questioni affrontate dallo studio MATRIX, ed è quella di cui si è parlato a Londra. Un'altra era definire quale sia l'accesso migliore per la PCI tra radiale e femorale, e il trial ha mostrato che il primo è preferibile. L'obiettivo principale, tuttavia, era stabilire se sia meglio utilizzare eparina o bivalirudina come antitrombotico di scelta, ma il trial non ha dato una risposta univoca a questa domanda, in quanto i due agenti hanno mostrato effetti simili sull'outcome primario.

Lo sottolinea anche Peter Berger (del North Shore-Long Island Jewish Health System di Great Neck, nello stato di New York) nell'editoriale che accompagna lo studio. Berger conclude, infatti, che da MATRIX non emerge un chiaro vincitore dal confronto dei due antitrombotici, così come dal confronto tra le due modalità di somministrazione di bivalirudina.

Per quest'ultimo confronto, gli sperimentatori hanno esaminato 3610 pazienti con SCA, di cui 1188 trattati con bivalirudina solo durante la PCI e 1799 sia durante sia dopo la procedura.

Il farmaco è stato somministrato in accordo con le indicazioni della scheda tecnica, con un bolo di 0,75 mg/kg seguito immediatamente da un'infusione di 1,75 mg/kg per ora fino al completamento della PCI.

Per i pazienti sottoposti all'infusione prolungata, la dose post-PCI poteva essere la dose piena per un massimo di 4 ore oppure una dose ridotta di 0,25 mg/kg per ora per almeno 6 ore, a discrezione dei medici curanti. Circa un terzo dei pazienti di questo gruppo è stato trattato con la prima modalità e i restanti due terzi con la seconda.

L'outcome primario per quanto riguarda il confronto bivalirudina-eparina era l'incidenza degli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE, dati dall'insieme di decessi, infarti del miocardio e ictus) e degli eventi clinici avversi netti (sanguinamenti maggiori più MACE). Invece, l'outcome primario del confronto tra le due modalità di somministrazione era l'incidenza dell'insieme delle rivascolarizzazioni urgenti del vaso target, delle trombosi dello stent definite e degli eventi clinici avversi netti.

L'incidenza dei MACE nel gruppo trattato con bivalirudina non è risultata significativamente inferiore rispetto a quella registrata nel gruppo trattato con eparina ed è stata rispettivamente del 10,3% contro 10,9% (RR 0,94; P = 0,44).

Inoltre, l'infusione prolungata di bivalirudina dopo la PCI non ha mostrato di ridurre in modo significativo rispetto a quella terminata alla fine della procedura gli eventi inclusi nell'endpoint primario, la cui incidenza complessiva è stata rispettivamente dell'11% contro 11,9% (RR 0,91; P = 0,34).

Il prolungamento dell'infusione con bivalirudina non ha ridotto in modo significativo nemmeno l'incidenza dei componenti contenuti nell'endpoint combinato presi singolarmente. Per esempio, l'incidenza dei decessi è risultata rispettivamente pari all'1,6% contro 1,8% (P = 0,53), quella degli infarti del miocardio pari all'8,6% in entrambi i gruppi (P = 0,99) e quella degli ictus pari allo 0,3% contro 0,4 (P = 0,79).

Valgimigli ha detto che la questione se sia meglio prolungare o interrompere l'infusione di bivalirudina dopo la PCI rimane aperta; pertanto, "i medici dovranno decidere sulla base del rischio ischemico ed emorragico dei singoli pazienti e, forse, del tipo di sindrome coronarica acuta, della tempistica della dose di carico e del tipo di inibitori orali del recettore P2Y12".

Tuttavia, un'analisi esplorativa nella quale si sono confrontati i due diversi dosaggi utilizzati per l'infusione prolungata ha dato risultati interessanti, evidenziando outcome molto migliori non pazienti sottoposti all'l'infusione con il dosaggio più alto di bivalirudina.

Nel gruppo sul quale è stata fatta tale analisi, l'incidenza dell'outcome primario è stata dell'11,9% nei pazienti trattati con la dose più bassa di bivalirudina, 4,4% in quelli trattati con la dose più alta e 14,7% in quelli non sottoposti all'infusione prolungata; inoltre, l'incidenza dei decessi è stata rispettivamente dell'1,8%, 0,8% e 1,8%, quella delle trombosi definite dello stent del 2,1%, 0,2% e 0,7% e quella dei sanguinamenti (BARC 3 o 5) dell'1,4%, 0,3% e 1,8%.

Valgimigli ha, comunque, invitato a interpretare con cautela i dati di quest'ultima analisi, in quanto l'assegnazione ai due diversi dosaggi di bivalirudina post-PCI non è avvenuta in modo randomizzato, ma a discrezione degli sperimentatori. "Tuttavia, tenendo conto di questa cautela, quel che abbiamo visto è che il dosaggio più alto potrebbe ridurre in modo significativo il rischio di trombosi dello stent, senza aumentare l sanguinamenti, il che potrebbe essere coerente con i dati dello studio EUROMAX" ha detto l'autore.

"L'ipotesi di partenza era che prolungando l'infusione si sarebbe ottenuta una riduzione delle complicanze trombotiche senza aumentare il rischio di sanguinamento, ma nell'analisi principale ciò non si è visto. Tuttavia, pensiamo che la dose più alta potrebbe aver funzionato meglio, visto che ha dato un'inibizione completa del pathway della trombina" ha aggiunto.

Valgimigli ha anche detto che d'ora in avanti, nella sua pratica clinica, non utilizzerà più bivalirudina a basso dosaggio. "Se la utilizzerò, prolungherò l'infusione per qualche ora alla dose piena" ha affermato lo specialista.

Pamela Douglas, della Duke University di Durham, ha definito i dati interessanti, specie quelli dell'analisi esplorativa, ma ha precisato che, per quanto la dose più alta sembri buona, è difficile dire qualcosa di definitivo sulla base di questi dati, non randomizzati.

Riguardo al fatto che bivalirudina non abbia mostrato di offrire benefici rispetto all'eparina in termini di outcome primario, secondo l'esperta il dato suggerisce che bivalirudina non è necessaria. Tuttavia, ha aggiunto, "se dovessi utilizzarla, visti i risultati di quest'analisi esplorativa, continuerei ad utilizzarla alla dose più alta".

Valgimigli ha infine spiegato che ulteriori dati sull'effetto del prolungamento dell'infusione con bivalirudina dopo la PCI arriveranno dallo studio VALIDATE HEART, un trial svedese nel quale si sta confrontando eparina non frazionata con bivalirudina, e nel quale tutti i pazienti trattati con bivalirudina sono sottoposti a infusione prolungata con il dosaggio pieno fino alla fine della fiala. "Penso che questo studio sarà molto importante per confermare i nostri risultati" ha dichiarato l'autore.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

M. Valgimigli, et al. Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; doil:10.1056/NEJMoa1507854.

Slide

DAPT DOPO LO STENT, QUAL È LA DURATA OTTIMALE?

Quanto a lungo va proseguita la doppia terapia antiaggregante dopo l'impianto di uno stent medicato? Questione ampiamente dibattuta, alla quale anche uno studio appena presentato al congresso della European Society of Cardiology (ESC), a Londra, non ha dato una risposta chiara.

Il lavoro in questione, un trial randomizzato multicentrico francese chiamato OPTIDUAL, non ha mostrato alcuna differenza significativa nell'incidenza dell'endpoint primario combinato, rappresentato dagli eventi avversi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori (MACCE, l'insieme di decessi per qualsiasi causa, infarti, ictus e sanguinamenti maggiori) tra i pazienti sottoposti alla doppia terapia antiaggregante con aspirina e clopidogrel per 12 mesi e quelli che l'hanno proseguita per 4 anni.

Tuttavia, un'analisi post hoc ha mostrato una forte tendenza verso una riduzione degli eventi ischemici nel gruppo sottoposto alla terapia prolungata, senza alcun aumento del rischio di sanguinamenti maggiori.

Secondo gli autori, il 'take home message' dello studio è che prolungare la doppia terapia antiaggregante oltre i 12 mesi attualmente raccomandati è un'opzione che "dovrebbe essere presa in considerazione " nei pazienti a basso rischio di sanguinamento.

"Dati l'assenza di danno e il segnale di un possibile beneficio del prolungamento della doppia terapia antiaggregante emersi nello studio OPTIDUAL, e i risultati di studi randomizzati precedenti in cui si era valutata la durata della doppia terapia antiaggregante, un prolungamento della doppia terapia antiaggregante al di là dei 12 mesi dovrebbe essere preso in considerazione in pazienti non ad alto rischio sanguinamento ai quali è stato impiantato uno stent medicato e nei quali per 12 mesi non si sono verificati eventi" ha detto il primo autore del lavoro Gérard Helft, dell'Hôpital Pitié-Salpêtrière di Parigi, presentando i dati. Il cardiologo ha comunque ammesso che decidere se prolungare o meno la doppia terapia antiaggregante o sospendere clopidogrel dopo 12 mesi e proseguire con la sola aspirina rimane difficile e che la decisione va ponderata caso per caso.

Il trial ha coinvolto 1385 pazienti reclutati in 58 centri, nei quali erano stati sottoposti ad angioplastica coronarica (PCI) con posizionamento di almeno uno stent medicato per una coronaropatia stabile o una sindrome coronarica acuta.

Dopo l'angioplastica, tutti i pazienti hanno fatto la doppia terapia antiaggregante per un anno, dopodiché sono stati assegnati in modo casuale al prolungamento della doppia terapia antiaggregante o all'assunzione della sola aspirina per ulteriori 36 mesi.

I numeri non mostrano nessuna differenza significativa tra i due gruppi per quanto riguarda l'endpoint primario. Infatti, l'incidenza dei MACCE, è risultata del 5,8% nel gruppo sottoposto alla doppia terapia antiaggregante prolungata e 7,5% in quello che l'ha fatta per i canonici 12 mesi, per poi proseguire con la sola aspirina (P = 0,17).

L'incidenza dei decessi non ha mostrato differenze significative nei due gruppi ed è stata rispettivamente del 2,3% contro 3,5% (P = 0,18). La terapia prolungata non sembra quindi associata ad alcun aumento apparente della mortalità complessiva.

Tuttavia, gli autori hanno trovato una riduzione borderline, ma non statisticamente significativa, negli outcome ischemici (un outcome post-hoc rappresentato dall'insieme di decessi, infarti e ictus) nel gruppo sottoposto alla doppia terapia antiaggregante prolungata. L'incidenza di questo outcome, infatti, è risultata rispettivamente del 4,2% contro 6,4% (P = 0,06).

Inoltre, non si è visto alcun aumento dei sanguinamenti maggiori, che hanno avuto un'incidenza identica - 2% - in entrambi i gruppi (P = 0,95). Helft stesso ha ricordato, tuttavia, che la popolazione studiata era a basso rischio di sanguinamento e che lo studio non aveva la potenza statistica adeguata per escludere un aumento del rischio di sanguinamento come quello emerso nello studio DAPT. Ha quindi invitato a guardare ai dati con una certa cautela.

Il cardiologo ha anche specificato che i risultati sono stati coerenti anche nei diversi sottogruppi previsti tra il protocollo, tra cui quelli legati all'indicazione per la PCI e, soprattutto, il tipo di stent. Nello studio OPTIDUAL, ha aggiunto, alla maggior parte dei pazienti è stato impiantato uno stent di seconda generazione; solo in un terzo dei casi si sono impiegati stent di terza generazione. Tuttavia, ha osservato, "non credo che il messaggio del trial sarebbe diverso considerando solo i pazienti trattati con stent di terza generazione, perché il tasso di trombosi dello stent è risultato molto basso, circa lo 0,3-0,4%".

Lo studio OPTIDUAL è stato disegnato come uno studio di superiorità, e sebbene non sia riuscito a dimostrare la superiorità della doppia terapia antiaggregante prolungata rispetto a quella per 12 mesi "i risultati sono in linea con i dati recenti sugli outcome ischemici del più ampio studio DAPT, presentato lo scorso anno, per quanto riguarda il valore del prolungamento della doppia terapia antiaggregante dopo il posizionamento di uno stent medicato" ha osservato Helft..

"Non è emerso alcun danno apparente e il segnale post-hoc di efficacia sui MACE è coerente con il beneficio emerso nello studio DAPT. Pertanto, OPTIDUAL aggiunge nuove evidenze di un beneficio offerto dal prolungamento della doppia terapia antiaggregante dopo l'impianto di uno stent nei pazienti in cui per 12 mesi non ci sono stati eventi" ha aggiunto l'autore.

Il professore ha poi sottolineato che la durata ottimale della doppia terapia antiaggregante dopo PCI con impianto di stent medicato "è uno dei temi più caldi in cardiologia interventistica. Il ricorso alla doppia terapia antiaggregante è di fondamentale importanza per la prevenzione della trombosi dello stent coronarico, ma la durata ottimale del trattamento rimane altamente dibattuta. Si tratta di un problema clinico importante, dati il gran numero di pazienti sottoposti a quest'intervento, i costi e i rischi della terapia antiaggregante, le conseguenze potenzialmente fatali della trombosi dello stent e i potenziali benefici della terapia antiaggregante nella prevenzione degli outcome ischemici, al di là della trombosi dello stent".

Lars Wallentin, dell'ospedale di Uppsala, in Svezia, discussant designato dello studio, ha sottolineato che una recente metanalisi di tutti i dati relativi alla doppia terapia antiaggregante per un anno confrontata con la doppia terapia antiaggregante di durata superiore mostra che la terapia prolungata riduce gli infarti e le trombosi dello stent, ma a prezzo di un aumento dei sanguinamento e, pare, di un aumento della mortalità non cardiovascolare.

"Anche se i risultati di OPTIDUAL confermano e rafforzano quelli di DAPT per quanto riguarda la riduzione degli eventi ischemici, lo studio non ha affrontato la questione della sicurezza, dei sanguinamenti e della mortalità" ha detto lo specialista. Riguardo al fatto che il tasso di eventi ischemici nello studio OP-

TIDUAL sia risultato molto basso (un tasso annuale di decessi infarti e ictus pari allo 0,9%), ha osservato che i pazienti studiati erano a rischio molto basso e quindi non vi è un gran bisogno di una terapia antiaggregante prolungata in questa popolazione.

Secondo l'esperto è necessaria una migliore stratificazione del rischio dopo la rivascolarizzazione "in modo da poter selezionare la popolazione che può beneficiare maggiormente di una doppia terapia antiaggregante prolungata". Dato che al momento non esistono strumenti validati per questo, Wallentin ne ha auspicato lo sviluppo sulla base di criteri clinici, dati di imaging che mostrino l'entità della malattia coronarica e dati su biomarker cardiaci, renali e dell'infiammazione.

I dati di OPTIDUAL hanno suscitato ampio dibattito e reazioni contrastanti. Per esempio, Elliot Antman, del Brigham and Women Hospital di Boston, ha detto che lo studio offre "un altro elemento di prova a favore della terapia prolungata." Il cardiologo ha aggiunto che la principale domanda senza risposta ora è se la terapia prolungata sia ancora necessaria con gli stent medicati di terza generazione, che comportano un rischio di trombosi dello stent inferiore. Tuttavia, ha detto che nella sua pratica clinica, fintanto che un paziente ha un basso rischio di sanguinamento, anche in caso di utilizzo di stent di terza generazione opterà per la terapia prolungata al fine di prevenire gli eventi trombotici correlati a lesioni coronariche distanti dallo stent.

Lars Ryden, del Karolinska Institute di Stoccolma, ha espresso, invece, opinioni molto critiche sullo studio, di cui, a suo parere, gli autori avrebbero sopravvalutato i risultati. Secondo lui, OPTIDUAL non ha fornito informazioni che lo convincano a continuare a trattare i pazienti per più di 12 mesi e ha sottolineato che l'endpoint primario non ha mostrato una differenza significativa tra le due modalità di trattamento, standard e prolungata.

Inoltre, ha detto di non condividere l'idea che lo studio OPTIDUAL rafforzi i risultati dello studio DAPT a favore della terapia prolungata, per il semplice fatto che, secondo lui, nemmeno lo studio DAPT è davvero convincente.

Da notare che lo studio OPTIDUAL stato interrotto prima del previsto a causa della mancanza di fondi. A tale proposito, Wallentin ha osservato che è stata una circostanza "sfortunata", ma non così rara e ha ricordato che spesso i trial clinici sospesi anticipatamente hanno dato esiti non conclusivi, così come quelli di dimensioni troppo contenute, quelli in cui si verificano pochi eventi e quelli con una potenza statistica inadeguata.

In conclusione, il cardiologo ha sottolineato come ci sia bisogno di rafforzare i network e le risorse per fare studi indipendenti di dimensioni adeguate, e ciò sarà possibile, a suo dire, solo se gli studi clinici saranno integrati con la pratica di routine e il supporto dei registri.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

G. Helft, et al. The OPTIDUAL trial: 12 vs 48 months of clopidogrel after drug-eluting stent placement. ESC 2015.

Slide

INFARTO, NUOVO TEST RAPIDO RIDUCE I TEMPI PER VALUTAZIONE DI TRIAGE DOLORE TORACICO

Stando ai risultati di uno studio tedesco presentato in occasione dell'ultimo congresso ESC tenutosi quest'anno a Londra, i pazienti che arrivano in Pronto Soccorso riferendo dolore toracico presuntivo di infarto acuto del miocardio (AMI) possono essere sottoposti a valutazione triage più velocemente e in modo più sicuro grazie ad un nuovo test con cut-offs rivisitati.
Lo studio BACC (The Biomarkers in Acute Cardiovascular Care), questo l'acronimo del nuovo studio presentato al Congresso, suggerisce un nuovo algoritmo in grado di ridurre sia la mortalità che i tempi di triage ad un'ora, rispetto alle canoniche tre ore necessarie con l'approccio attuale.
"Esiste un bisogno urgente di processi decisionali rapidi per questa popolazione crescente di pazienti – ha dichiarato il professor Dirk Westermann, del Centro Cardiologico Universitario di Amburgo e del Centro Tedesco di Ricerca Cardiovascolare, autore principale dello studio."
"L'impiego di questo algoritmo in pazienti con sospetto di AMI consente una rapida ed accurata esclusione o conferma di questo sospetto, consentendo dimissione ospedaliera in sicurezza o, al contrario, un rapido inizio del trattamento. Tale algoritmo potrebbe essere applicabile alla pratica clinica senza perdere sicurezza diagnostica".
Nei pazienti con sospetto di AMI, le LG attuale raccomandano l'analisi dei livelli di troponina I cardiaca – un marker di necrosi dei miociti – direttamente all'accettazione in reparto di Medicina d'Urgenza e poi 3 ore più tardi, per determinare se tale livello suggerisce la necessità di ricovero o dimissione ospedaliera.
Ciò implica che i pazienti devono rimanere in ospedale per almeno 3 ore prima di ricevere una diagnosi, con aggravio di spese sanitarie.
" Inoltre – ha ricordato il professor Westermann – i livelli di troponina I sono attualmente considerati anomali se al di sopra del 99esimo percentile relativo ad una popolazione di riferimento sana – 27 ng/L in questo caso".
Oggi, tuttavia, nuovi saggi ad elevata sensitività possono dare risultati in tempi ridotti ed essere in grado di individuare innalzamenti minimi di troponina I che potrebbero essere importanti per la valutazione del rischio CV.
Lo studio BACC ha incluso 1045 pazienti (età media= 65 anni) con dolore toracico acuto presuntivo di AMI, presentatisi all'accettazione del reparto di Medicina d'Urgenza del policlinico universitario di Amburgo.
I pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a valutazione mediante ricorso al saggio standard di 3 ore o a quello, più rapido, di un'ora.
In base all'approccio di valutazione standard, è stata posta diagnosi di AMI in 184 pazienti che sono rimasti in ospedale, mentre gli altri sono stati dimessi.
Tutti i pazienti dello studio sono stati, successivamente, seguiti per 6 mesi.
Mettendo a confronto i risultati di entrambi i saggi nella coorte di pazienti, i ricercatori hanno calcolato che il miglior valore di cut-off di troponina I valido per escludere AMI era pari a 6 ng/L - "ben al di sotto del valore raccomandato pari a 27 ng/L".
Successivamente è stata verificata la rilevanza clinica di questo nuovo valore di cut-off per predire eventi CV utilizzando i dati dello studio BiomarCaRE – uno degli studi più ampi ad aver incluso la misurazione dei livelli di troponina I in più di 75.000 individui provenienti dalla popolazione generale.
I dati dello studio BiomarCaRE hanno confermato che, quando i soggetti provenienti dalla popolazione generale presentavano livelli di troponina I superiori a 6 ng/L, questi erano a maggior rischio di mortalità/morbilità CV, mentre i pazienti con livelli al di sotto di questo valore soglia potevano essere tranquillamente dimessi e tornare a casa.
"Tali risultati documentano come innalzamenti anche impercettibili dei livelli di troponina I siano importanti predittori di malattia CV – ha dichiarato il professor Westermann. - Allo stesso tempo, l'utilizzo di un valore di cut-off molto basso per la dimissione ospedaliera di pazienti con sospetto di AMI è sicuro, dal momento che questi pazienti presentano il più basso rischio possibile di eventi futuri".
I ricercatori hanno successivamente applicato i nuovi valori di cut-off alla coorte di soggetti dello studio BAAC e hanno osservato che la mortalità sarebbe stata più bassa se i pazienti fossero stati sottoposti a triage con il nuovo algoritmo rispetto all'approccio standard di 3 ore.
Non solo: "I risultati hanno mostrato che l'adozione dell'approccio standard sottostimava il rischio in molti pazienti, con conseguente innalzamento della mortalità. Inoltre – ha aggiunto il professor Westermann – l'impiego del saggio rapido dovrebbe aver ridotto il consumo di risorse sanitarie, rendendo possibile una diagnosi più veloce e un miglior trattamento".
Il nuovo algoritmo proposto ha un valore predittivo negativo del 99,7% ad un'ora e del 100% dopo 3 ore.
"Pertanto – ha concluso il professor Westermann – il nostro algoritmo ha identificato tutti i pazienti a rischio. Ciò suggerisce che l'utilizzo di cut-offs diversi da quelli suggeriti dalle LG può migliorare la sicurezza dei pazienti dimessi e tornati a casa."

Bibliografia

Neumann JT et al. Accurate and Rapid Diagnosis of Myocardial Infarction Using a High-Sensitivity Troponin I 1-Hour Algorithm. ESC 2015; Abstract 1161

CICLOSPORINA PRE-PCI DELUDE NELL'INFARTO STEMI

Nei pazienti sottoposti a intervento coronarico percutaneo (PCI) per le forme più gravi di attacco cardiaco, come un infarto miocardico con sovraslivellamento ST (STEMI), la precedente somministrazione di ciclosporina non migliora gli outcomes clinici e, in particolare, il danno da riperfusione e il rimodellamento avverso ventricolare sinistro.

Non sono quelli sperati dai ricercatori i risultati del trial CIRCUS, presentati ieri a Londra durante i lavori del congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC 2015) e pubblicati in contemporanea sul New England Journal of Medicine.

In particolare nello studio CIRCUS (1) è emerso che, dando il farmaco immunosoppressore al paziente prima del PCI, non si determina alcun impatto su un endpoint composito di morte per tutte le cause, ricovero per (o per peggioramento di) scompenso cardiaco o rimodellamento avverso a 1 anno del ventricolo sinistro (definito come aumento di almeno il 15% del volume telediastolico).

«Siamo molto sorpresi e delusi» ha ammesso il ricercatore principale, Michel Ovize, dell'Università Claude Bernarde di Lione (Francia). «Esistono prove consistenti che la ciclosporina può ridurre la dimensione dell'infarto e migliorare la funzione cardiaca, e in precedenza abbiamo pubblicato un trial di fase II di piccole dimensioni (2) indicativo della capacità della ciclosporina di ridurre la dimensione dell'infarto in pazienti STEMI». Ma il trial CIRCUS (Does Cyclosporine Improve Clinical Outcome in ST Elevation Myocardial Infarction Patients), di fase III e con un campione più vasto, non ha confermato questi dati «e la ragione di questa differenza non è chiara» afferma Ovize.

Nello studio, multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, 970 pazienti (da Belgio, Francia e Spagna) con STEMI acuto anteriore sottoposti a PCI entro 12 ore dall'insorgenza dei sintomi e con completa occlusione della arteria coronaria bersaglio hanno ricevuto prima della ricanalizzazione un'iniezione endovenosa in bolo di ciclosporina (alla dose di 2,5 mg per kg di peso corporeo) o un placebo.

In totale, 395 pazienti sono stati assegnati al gruppo ciclosporina e 396 a quello placebo: di tutti si sono resi disponibili i dati per la valutazione dell'outcome primario a 1 anno. L'età media degli arruolati era di 60 anni e la maggioranza di essi (84% nel gruppo placebo e 80% nel gruppo controllo) di genere maschile.

A 1 anno, il tasso di outcome primario si è attestato a 59% nel gruppo ciclosporina e a 58,1% in quello placebo (odds ratio [OR]: 1,04; P = 0,77). Il farmaco immunosoppressore non ha ridotto l'incidenza dei singoli componenti separati dell'outcome primario o di altri eventi, compresi reinfarto, angina instabile e ictus. Non si sono rilevate differenze significative tra i due trattamenti anche sotto il profilo della sicurezza.

La ciclosporina era considerata un buon candidato per prevenire il danno da riperfusione in quanto inibisce l'apertura del poro di transizione della permeabilità mitocondriale (PTP) che si ritiene agisca da mediatore del danno. In modelli animali, la ciclosporina ha dimostrato di conseguire questo risultato ma Jerry B. Michel, della Scott & White Healthcare di Temple (Texas) ha sottolineato che «gli animali non sviluppano l'infarto del miocardio o l'aterosclerosi come gli umani».

«Lo STEMI anteriore nel real-life è molto differente da quello dei modelli animali e, per di più, il trattamento dei pazienti è molto cambiato dai nostri studi precedenti» conviene Ovize. «Un trattamento mirato al danno da riperfusione per ridurre la dimensione dell'infarto rimane una grande sfida per i cardiologi interventisti che si fanno carico di pazienti STEMI il cui rischio cardiovascolare rimane troppo elevato».

In conclusione, nei pazienti con STEMI anteriore avviati a PCI primario, la somministrazione endovenosa di ciclosporina non ha portato a migliori outcome clinici rispetto al placebo e non è risultata in grado di prevenire il rimodellamento avverso ventricolare sinistro a 1 anno. «Un paziente su 4 è deceduto o è stato ricoverato per scompenso cardiaco nonostante avesse ricevuto le cure

mediche ottimali» aggiunge Ovize. «Nonostante i risultati del trial CIRCUS, il concetto del danno da riperfusione è clinicamente importante. L'impatto sull'outcome clinico degli incoraggianti trial di fase II devono comunque essere considerati».
«Sfortunatamente è un altro esempio di sacrificio all'altare della riperfusione miocardica. C'è già una lunga lista di trattamenti che hanno fallito nonostante promettenti risultati in piccoli studi di fase II». Critica la posizione anche di Sanjay Rajagopalan, della University of Maryland School of Medicine di Baltimora. «Occorre un reale cambio di paradigma nella nostra concezione del ruolo delle terapie citoprotettive aggiuntive per la prevenzione della lesione da riperfusione».
È stato fatto notare anche che, nel trial CIRCUS, è stata usata un'altra formulazione di ciclosporina rispetto a quella del precedente studio di fase II e che questo potrebbe avere influito sugli outcomes. Sul punto Ovize ha risposto che è improbabile sia questa la causa della differenza dei risultati. Ce ne possono essere molte altre.
La più probabile, sostiene, è di carattere pratico: la ristrettezza della finestra temporale terapeutica. «Sappiamo che dobbiamo effettuare l'iniezione prima della riperfusione e il danno inizia entro un minuto dalla riperfusione stessa».
Secondo alcuni, comunque, è troppo presto per considerare chiusa la via della ciclosporina e che possa appunto trattarsi di mettere a punto una corretta formulazione.

Arturo Zenorini

Bibliografia

Cung T-T, Morel O, Cayla G, et al. Cyclosporine before PCI in Patients with Acute Myocardial Infarction. N Engl J Med, 2015 Aug 30. [Epub ahead of print]. Leggi.
Piot C, Croisille P, Staat P, et al. Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction. N Engl J Med, 2008;359(5):473-81. Leggi.

RIMODELLAMENTO POST-STEMI, DELUDE MATRICE ARTIFICIALE RIASSORBIBILE

Risultati deludenti per lo studio PRESERVATION I, presentato in una delle sessioni Hot Line del congresso della Società europea di cardiologia, a Londra. In questo studio, un materiale sperimentale noto come matrice cardiaca bioassorbibile (BCM) che va iniettato attraverso la coronaria per prevenire il rimodellamento cardiaco nei pazienti che hanno avuto un infarto non ha mostrato effetti significativi rispetto a un placebo.

L'esito del trial è stato definito al contempo "un po' sorprendente e deludente" dal Uwe Zeymer, dell'Institut für Herzinfarktforschung di Ludwigshafen, in Germania, durante la sua presentazione alla platea londinese.

"Dati i risultati incoraggianti ottenuti in alcuni studi sperimentali e in uno studio pilota precedente sull'uomo, che avevano mostrato un mantenimento delle dimensioni del ventricolo sinistro dopo l'infarto, ci aspettavamo di trovare una riduzione dell'allargamento del ventricolo sinistro e un miglioramento dei sintomi clinici rispetto al controllo trattato con soluzione salina" ha detto Zeymer.

La BCM è una miscela liquida di alginato di sodio e gluconato di calcio che è biologicamente e immunologicamente inerte e non viene metabolizzata. Può essere iniettata nell'arteria coronaria durante l'angioplastica (PCI) nei pazienti colpiti da infarto.

Il liquido fluisce nel cuore, dove reagisce con il calcio ionizzato che si raccoglie nel muscolo cardiaco danneggiato, formando un idrogel flessibile e riassorbibile che rimpiazza la matrice extracellulare degradata e aumenta lo spessore della cicatrice, riducendo lo stress di parete. Questo gel agisce quindi come un'impalcatura flessibile, o "matrice", che sostiene il cuore durante la riparazione e poi si dissolve, ha spiegato il cardiologo. In seguito alla normalizzazione dei livelli extracellulari di calcio, infatti, la BCM diventa nuovo fluida e viene escreta attraverso i reni.

Diversi studi su modelli animali e uno studio pilota sull'uomo hanno mostrato che l'iniezione di BCM impedisce in modo consistente il rimodellamento del cuore, cioè quell'insieme di cambiamenti della forma, delle dimensioni e della struttura del muscolo cardiaco che si verificano dopo un infarto e la procedura di distribuzione ha dimostrato di essere sicura, senza alcuna differenza nell'incidenza degli eventi ischemici o aritmici rispetto al placebo, ha osservato Zeymer.

Per confermare questo dato su scala più ampia, Zeymer e i colleghi hanno coinvolto 303 pazienti (provenienti da Australia, Belgio, Canada, Francia, Germania, Israele, Polonia, Spagna e Stati Uniti) che avevano avuto un grosso infarto STEMI ed erano stati per questo sottoposti con successo a PCI, e li hanno arruolati in uno studio prospettico, randomizzato e in doppio cieco. Da 2 a 5 giorni dopo l'intervento, i partecipanti sono stati sottoposti a un'iniezione intracoronarica di 4 ml del materiale sperimentale o di un placebo salino e la deposizione è avventura tramite un catetere dedicato prossimale allo stent impiantato nell'arteria interessata dall'infarto.

L'età media del campione era di circa 58 anni, l'80% era rappresentato da uomini, il 92-93% aveva avuto un infarto anteriore. Nel gruppo trattato con il gel sperimentale, tuttavia, la frazione di eiezione del ventricolo sinistro basale era più bassa (33,9% contro 35,4%), mentre la dimensione dell'infarto (stimata mediante risonanza magnetica o SPECT) era significativamente maggiore (36% contro 29,4%). Di conseguenza, anche i livelli di NT-pro-BNP erano più alti nel gruppo trattato con la BMC (499,9 contro 376,1).

Dopo 6 mesi di follow-up, gli sperimentatori hanno trovato in entrambi i gruppi un aumento dell'indice di volume telediastolico sinistro (LVEDVI), una misura ecocardiografica del rimodellamento, la cui variazione rispetto al basale rappresentava l'endpoint primario del trial; tuttavia, non hanno evidenziato alcuna differenza significativa tra i due gruppi riguardo a questo endpoint né dopo 6 mesi né dopo 12.

Inoltre, i gruppi non hanno mostrato differenze significative in tutti gli endpoint secondari, tra cui il punteggio del Kansas City Cardiomiopatia Questionnaire (KCCQ), la variazione del punteggio del test della distanza percorsa a piedi in 6 minuti (6MWT), la variazione della classe funzionale NYHA, l'incidenza dei ricoveri per cause cardiovascolari, la mortalità e la combinazione dei decessi, degli episodi di scompenso cardiaco non fatali e dei ricoveri per cause cardiovascolari.

Il principale endopoint relativo alla sicurezza era rappresentato dalla combinazione dei decessi per cause cardiovascolari, gli infarti acuti del miocardio, le rivascolarizzazioni, le trombosi dello stent, le aritmie e le rotture del miocardio. "Anche per quanto riguarda questo endpoint non abbiamo trovato differenze significative tra i due gruppi né a 6 né a 12 mesi" ha riferito Zeymer.

Inoltre, ha aggiunto, non si sono viste differenze significative all'Holter in termini di aritmie o ischemia.

Il tasso di abbandono è risultato simile nel gruppo trattato con la sostanza sperimentale e in quello di controllo (4% contro 6%) e non si sono trovate differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza degli eventi avversi gravi.

Il cardiologo ha dunque concluso che "la BMC è risultata ben tollerata rispetto al placebo" e che "la procedura invasiva di deposizione del gel comporta alcuni rischi, che però nello studio PRESERVATION I si sono rivelati minimi". Tuttavia, ha aggiunto, "in pazienti con un grosso infarto STEMI non ha impedito il rimodellamento del ventricolo sinistro rispetto al trattamento di controllo né il manifestarsi dello scompenso cardiaco".

Zeymer ha citato diverse ragioni plausibili per spiegare le discrepanze tra i dati ottenuti sull'animale e i risultati dello studio e come mai non si siano ottenuti risultati migliori con la BCM. Tra queste, per esempio, l'aver selezionato pazienti con un infarto troppo esteso, senza alcuna possibilità di prevenire il rimodellamento. "Il nostro campione conteneva pazienti con un grosso infarto e si sa che un infarto esteso è associato a ostruzione microvascolare ed edema, che potrebbero aver impedito alla BCM di arrivare al miocardio infartuato" ha detto il cardiologo. Altra possibilità, la tempistica dell'intervento, che potrebbe essere stato eseguito troppo tardi.

Pertanto, ha affermato, "sono necessari ulteriori studi per determinare quali siano il momento e la popolazione bersaglio ottimali per questa terapia innovativa". Tra le altre direzioni in cui potrebbe dirigersi la ricerca nel futuro ha poi citato lo sviluppo di una migliore tecnologia di deposizione del gel e la combinazione di questo trattamento con l'iniezione di cellule staminali.

A discutere lo studio, gli organizzatori del congresso hanno invitato M Claeyes, della clinica universitaria di Anversa, in Belgio, il quale si è complimentato con gli autori per aver effettuato questo studio "elegante, in cui si è testato un concetto del tutto nuovo nella prevenzione del rimodellamento post-infarto".

Lo specialista ha sottolineato come ci sia ancora un chiaro bisogno di metodi di prevenzione efficaci del rimodellamento ventricolare post-infarto, come dimostrato anche da uno degli studi presentati al congresso, CIRCUS, su quasi 1000 pazienti, in cui il 40% del campione ha mostrato di essere a rischio di rimodellamento dopo l'angioplastica. "Il tentativo di rimpiazzare la matrice extracellulare perduta e interferire con la fibrosi è uno di questi metodi" ha detto.

Quanto alle possibili spiegazioni per i risultati negativi, l'esperto si è detto concorde con quelle proposte da Zeymer. "I pazienti dello studio pilota avevano una funzione ventricolare sinistra più conservata. Potrebbe essere che la concentrazione di questa matrice sia risultata troppo bassa per poter aumentare lo spessore della cicatrice in presenza di un grosso infarto" come quello dei pazienti dello studio PRESERVATION I, ha osservato l'esperto.

Inoltre, ha citato altre possibilità. Per esempio, ha aggiunto, "non siamo sicuri quanto effettivamente la BCM si sia fissata al tessuto infartuato - questo è un punto cruciale - e non abbiamo idea di quali siano le percentuali di riassorbimento di questa matrice artificiale nell'uomo".

Infine, ha detto, "è possibile che la sola strategia di fornire un supporto meccanico non sia sufficiente per bloccare il rimodellamento ventricolare e che sia necessaria una rigenerazione più attiva del miocardio". A questo proposito, ha osservato che la BMC potrebbe essere un veicolo perfetto per la somministrazione e il mantenimento in situ delle cellule staminali.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

U. Zeymer, et al. PRESERVATION I: bioabsorbable cardiac matrix for the prevention of remodeling of the ventricle after large ST-segment elevation myocardial infarction. ESC 2015

STENT DES SUPERIORI AI METALLICI ANCHE NELLO STEMI

L'utilizzo di stent medicati (DES) nei pazienti con infarto miocardico con sopralivellamento del tratto ST (STEMI) ha mostrato di migliorare l'outcome a 5 anni rispetto all'utilizzo degli stent tradizionali (BMS). Questi risultati derivano dall'analisi dei dati dello studio EXAMINATION (Everolimus-Eluting Stents Versus Bare-Metal Stents in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction).

Lo studio EXAMINATION ha arruolato, dal 208 al 2010, 1498 pazienti con STEMI sottoposti ad angioplastica primaria (pPCI)e li ha randomizzati 1:1 a ricevere uno stent a rilascio di everolimus (EES) (751 pazienti) oppure un BMS (747 pazienti). L'endpoint era un composito di morte per ttte le cause, infarto miocardico e nuova rivascolarizzazione.

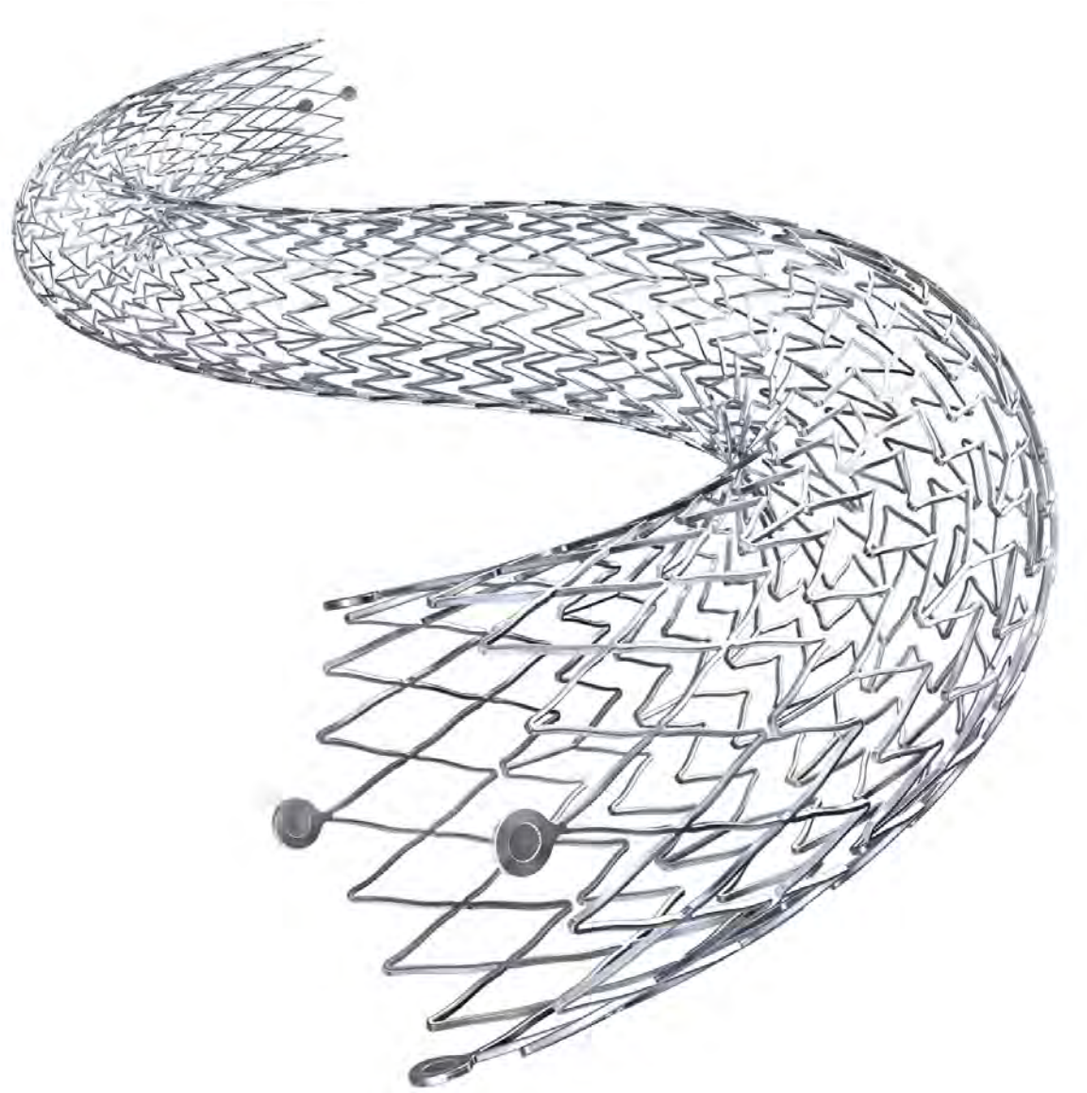
Dopo un follow up di 5 anni l'endpoint primario si verificava meno frequentemente nei pazienti trattati con EES rispetto a quelli trattati con BMS (21,6±1,5% vs. 26,0±1,6%; P = 0,03). L'endpoint composito orientate sul dispositivo di morte cardiac, rivascolarizzazione della lesione target e rivascolarizzazione del vaso target era significativamente ridotto con l'utilizzo di EES (11,9%±1,2% vs. 15,5±1,3%; P = 0,04). Si osservava inoltre una riduzione seppur non statisticamente significativa delle trombosi di stent definite o probabili nel gruppo EES (2,1±0,5% vs. 3,1±0,6%; P = 0,17).

L'analisi a lungo termine di follow up dei dati dello studio EXAMINATION conferma quindi quanto emerso alle analisi effettuate dopo un anno e dopo due anni. Ciò che emerge è una superiorità clinica dei DES, nello specifico dei EES, rispetto ai BMS. La superiorità degli stent medicate, e ancor più di quelli di nuova generazione, rispetto ai BMS in termini di restenosi è ormai nota da tempo e si conferma anche nel contest degli STEMI. Con i primi DES uno dei timori era invece quello delle trombosi di stent tardive, problema che si è invece ridotto con i nuovi DES. Nonostante ciò rimanevano nella pratica clinica alcuni timori nell'utilizzo di DES in un contesto di elevato burden trombotico, ma questo trial ha mostrati la sicurezza e l'efficacia degli EES nello STEMI.

Oramai i dati di sicurezza ed efficacia dei DES di nuova generazione sono tali che questi sembrano rappresentare la prima scelta nella maggior parte delle situazioni cliniche affrontate tutti i giorni. A ciò si aggiunge una sicurezza in termini di trombosi di stent anche con brevi durate di doppia terapia antiaggregante con gli stent di ultima generazione (seppur la durata ottimale della duplice terapia sia ancora oggetto di numerosi studi).

Per concludere, i dati a 5 anni dello studio EXAMINATION sembrano indicare che i DES (in questo caso EES) dovrebbero diventare la prima scelta anche in corso di STEMI.

Alessandro Durante



MORTE CARDIACA IMPROVVISA

➔ Nuove linee guida ESC sulla prevenzione della morte cardiaca improvvisa 105

NUOVE LINEE GUIDA ESC SULLA PREVENZIONE DELLA MORTE CARDIACA IMPROVVISA

È un evento che riguarda ogni anno circa 60mila italiani, 300mila europei e altrettanti statunitensi Quello della morte improvvisa cardiaca è un fenomeno tutt'altro che infrequente verso cui è necessaria l'adozione di strategie volte a limitare il dato epidemiologico. Un passo avanti in questo senso è stato fatto a Londra durante il congresso della Società Europea di Cardiologia (ESC) con la presentazione delle nuove linee guida sulla gestione dei pazienti con aritmie ventricolari e sulla prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

Primo firmatario del nuovo documento che recepisce e articola da un punto di vista pratico le ultime acquisizioni fisiopatologiche e terapeutiche in questo ambito è la professoressa **Silvia Priori**, Dipartimento di Cardiologia e Medicina Molecolare IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Università di Pavia.

"Si definisce morta cardiaca improvvisa quel decesso che avviene entro un'ora dall'inizio dei sintomi in una persona precedentemente non riconosciuta come a rischio di un'aritmia fatale", spiega la professoressa Priori. "La morte improvvisa avviene a causa o di una bradiaritmia vale a dire un rallentamento della frequenza fino alla asistolia, quindi all'incapacità del cuore di avere una attivazione elettrica o per la situazione opposta, in cui il cuore batte a una frequenza elevatissima (300-350 bpm) situazione che non consentendo un apporto di ossigeno ai tessuti conduce all'asistolia e al decesso".

Defibrillatori impiantabili con cateteri sottocutanei e defibrillatori indossabili

Per interrompere il processo cardiaco che è iniziato con un'aritmia veloce è necessaria una scarica elettrica cioè l'intervento dei rianimatori con il defibrillatore. "Questo è il punto chiave che rende vulnerabile la gestione di questi pazienti perché il tempo a disposizione è estremamente limitato: ogni minuto di ritardo nel soccorso di una persona in arresto cardiaco si perde il 10% di pazienti con la possibilità di avere un recupero cerebralmente integro (time is brain) – sottolinea Priori -. Di norma nell'adulto ci sono al massimo dieci minuti per soccorrere una persona che sviene con un arresto cardiaco. Nei bambini i tempi sono un po' più lunghi, di qualche minuto probabilmente per un minor metabolismo dell'ossigeno".

Le ultime linee guida sulla morte improvvisa erano del 2006, il che imponeva la necessità di colmare circa dieci anni di gap conoscitivi. Un periodo che ha visto molte innovazioni tecnologiche recepite dal nuovo documento. Queste innovazioni sono rappresentate dai nuovi defibrillatori impiantabili o indossabili e riguardano sostanzialmente i pazienti sopravvissuti a un arresto cardiaco o che siano a elevato rischio di arresto cardiaco come soggetti con pregresso infarto, con scompenso cardiaco o con aritmie ventricolari in atto. "Il defibrillatore è la risorsa che abbiamo a disposizione per prevenire la morte improvvisa dato che l'impianto di questo device permette di incidere in maniera decisiva sul gap di tempo a disposizione per salvare una persona", dice la ricercatrice pavese. "Attualmente con i defibrillatori osserviamo alcuni problemi soprattutto legati agli effetti collaterali dei cateteri intracavitari, come le possibili rotture e infezioni, complicanze che limitano un po' le possibilità di allargare le indicazioni. Nelle nuove linee guida è stato incorporato per la prima volta l'uso di un nuovo tipo di defibrillatore sottocutaneo che ha cioè i cateteri posizionati sotto la cute. Questa è soprattutto una speranza soprattutto per i pazienti più giovani, che potrebbero avere un defibrillatore più tollerabile e quindi più compatibile con un'attività fisica e una qualità della vita migliore".

Professoressa Silvia Priori

GUARDA L'INTERVISTA

Altro approccio di nuova frontiera per i pazienti a rischio di morte improvvisa per un periodo breve della loro vita come per esempio le donne con cardiomiopatia post-gravidica o i pazienti in attesa di trapianto cardiaco, è rappresentato da un defibrillatore indossabile, costituito da una specie di giubbotto in grado di erogare una scarica defibrillante al bisogno. "Il

vantaggio è quello di una dismissione del device una volta risolto il periodo critico della malattia che ha reso necessaria l'adozione di questo strumento", afferma Priori, che ricorda anche un altro punto. "Abbiamo definito in maniera più chiara, cercando di aumentare l'aderenza alle linee guida, quando ricorrere al defibrillatore in base alle funzione contrattile, cioè la capacità del cuore di contrarsi, nei pazienti dopo l'infarto miocardico. È stata in particolare stabilito che nei pazienti in cui a distanza di 6-12 settimane dall'infarto nonostante la migliore terapia medica la funzione contrattile non risulti adeguata, si debba considerare l'impianto del device"

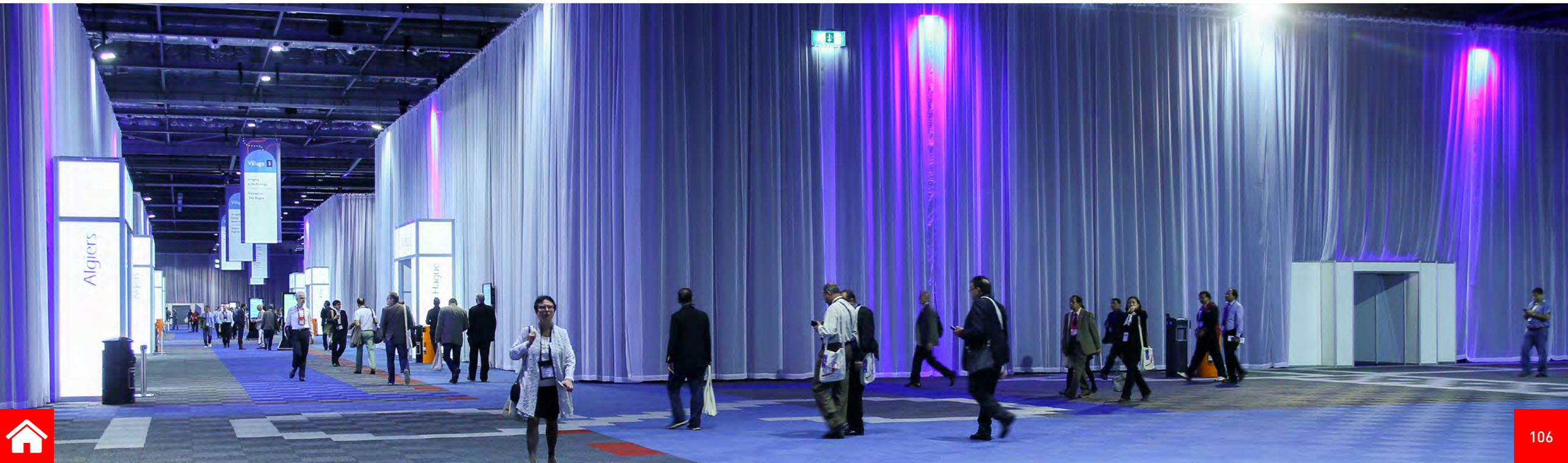
Il valore dell'autopsia in caso di morte improvvisa cardiaca

Altro aspetto inserito in queste nuove linee guida, non presente nelle precedenti, riguarda l'importanza dell'autopsia nei soggetti giovani con morte improvvisa inspiegabile. Un'importanza legata alla possibilità di individuare cluster di familiari a rischio. "Il nuovo documento vuole cioè educare i medici al concetto che l'autopsia non è solo una curiosità di ricerca, ma un atto medico che serve alla famiglia per elaborare meglio il decesso e fornire informazioni su un potenziale rischio per i familiari", chiarisce la specialista. "Bisogna ricordare, infatti, che la morte improvvisa ha un andamento familiare: alcuni studi hanno dimostrato che una persona in cui sia dimostrabile una storia familiare di morte improvvisa nel ramo materno o paterno ha un rischio di arresto cardiaco di una vota e mezza superiore a un soggetto che non ha questa familiarità, ma se la storia familiare riguarda entrambi i rami della famiglia, il rischio corso è di dieci volte superiore. Avere nella raccolta anamnestica la consapevolezza della presenza di morte improvvisa nella famiglia è importante e in questo senso diventa fondamentale l'esame autoptico per chiarire le cause del decesso improvviso".

Nuovi criteri diagnostici sul QT lungo e corto

Le linee guida gettano nuova luce anche sulla gestione delle aritmie ventricolari, in particolare sindrome del QT lungo, del QT corto, di Brugada, blocco di branca sinistro. Novità che riguardano la diagnosi e la terapia.

"Per la sindrome del QT lungo sono cambiati i criteri diagnostici, che oggi sono più conservativi", approfondisce la professoressa. "Prima si ponevano indicazioni all'approfondimento diagnostico in caso di un intervallo QT superiore a 460 msec. Le muove linee guida restringono i criteri e raccomandano di indagare con procedure di secondo e terzo livello i pazienti in cui, in assenza di sincopi, l'intervallo QT sia superiore a 480 msec. Una differenza che a prima vista sembrerebbe poco significativa ma che in realtà sottende un numero di casi che non necessitano ulteriori indagini molto alto". Nel caso siano presenti sincopi va mantenuto il valore soglia di 460 msec.
Analogamente, anche per la sindrome del QT corto si è ristretta la finestra diagnostica: mentre prima si doveva indagare un soggetto con QT inferiore a 360 msec, adesso la raccomandazione riguarda i pazienti con intervallo QT inferiore a 340 msec, in assenza di sintomi o storia familiare. Tutto questo nell'ottica di evitare inutili invii in certi terziari e ottimizzare così le risorse.
"Anche per la sindrome di Brugada rispetto al 2006 sono stati modificati i criteri diagnostici", ricorda Priori. "Il sopraslivellamento del tratto ST all'elettrocardiogramma, che prima doveva essere presente in due derivazioni su tre, oggi viene considerato indicativo anche se presente in una sola derivazione, ma sempre maggiore di 2 mm. La novità più importante è che invece di registrare le derivazioni in V1 e V2 in quarto spazio intercostale, adesso si raccomanda di registrare l'ECG in quarto, terzo e secondo spazio in ragione di una possibile variabilità anatomica che potrebbe dare falsi negativi nelle persone



con tratto di efflusso del ventricolo destro più spostato verso l'alto". Insomma un cambiamento nel modo di fare diagnosi che rappresenta quindi un aspetto importante da fare conoscere.

Nuova vita a due vecchi farmaci antiaritmici

Ma le novità non interessano solo la diagnosi. "Abbiamo inserito due nuove raccomandazioni sui farmaci per il trattamento delle aritmie ventricolari", riporta la cardiologa. "Nella tachicardia catecolaminergica, quando il beta-bloccante non risulti sufficiente, invece di passare direttamente al defibrillatore si aggiunge la flecainide, vecchio antiaritmico che ha dimostrato una notevole efficacia nel ritardare l'uso del defibrillatore. Nel QT lungo di tipo 3 viene invece raccomandata la mexiletina, altro farmaco datato, che si è vista essere in grado di accorciare l'intervallo QT. Non ci sono ancora dati su hard endpoint come la mortalità, però da un punto di vista elettrico è significativo l'accorciamento del QT, che comunque è un importante fattore di rischio". Al proposito l'Italia si caratterizza come un paese particolarmente attento a rendere disponibili queste terapie. "L'AIFA dopo avere ascoltato la nostra presentazione ha deciso in tempi molto rapidi di approvare l'uso di questi due farmaci con le indicazioni prima ricordate, risolvendo così la problematica di un uso off-label".

Ulteriore evoluzione rispetto alle vecchie linee guida riguarda l'aspetto del complesso ventricolare rapido (QRS) nel blocco di branca sinistro. "Nei pazienti con scompenso cardiaco i dati dello studio MADIT-CRT evidenziano in modo forte come il blocco di branca sinistro risponda molto bene alla terapia di resincronizzazione", spiega Priori. "Ora, si è notato che va considerato anche l'allargamento del QRS, che è un indice di dissincronia: più è ampia la durata, maggiore è la dissincronia I pazienti con un blocco di branca sinistro maggiore di 150 msec hanno un beneficio maggiore dalla CRT rispetto a quelli con durata maggiore di 120 msec. A questo punto si è posto il problema di quelli con blocco di branca destro o blocco di branca non qualificato: cosa conta di più? La lunghezza del QRS o la sede del blocco? La maggior parte degli autori concorda oggi che il blocco di branca sinistro sia quello che risponde meglio alla CRT per cui le nuove linee guida danno una raccomandazione di classe I alla CRT nei pazienti con blocco di branca sinistro e QRS maggiore di 150 msec".

Bibliografia

2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death
Leggi

IPERTENSIONE

- Attenti al caffè negli ipertesi: aumenta gli eventi cardiovascolari 109
- Il nuovo antiscompenso LCZ696 ok anche contro ipertensione e rigidità arteriosa 111
- Ipertensione resistente, spironolattone più efficace come aggiunta alla terapia tripla 113
- Riposino pomeridiano, ecco come tenere a bada la pressione arteriosa 117

ATTENTI AL CAFFÈ NEGLI IPERTESI: AUMENTA GLI EVENTI CARDIOVASCOLARI

La notizia non farà piacere alle persone ipertese che amano il caffè. Una ricerca italiana presentata al congresso europeo di cardiologia (ESC), a Londra, evidenzia, infatti, che il consumo di questa bevanda è associato a un aumento del rischio di eventi cardiovascolari (soprattutto infarti) nei giovani adulti (soggetti tra i 18 e i 45 anni) con ipertensione lieve.

In particolare, il lavoro – uno studio prospettico durato 12 anni, al quale hanno partecipato 17 centri e più di 1200 pazienti – ha trovato un rischio quadruplicato nei forti bevitori di caffè e triplicato nei bevitori moderati. Inoltre, i dati suggeriscono che l'effetto della bevanda sugli eventi cardiovascolari potrebbe essere mediato, almeno in parte, dai suoi effetti a lungo termine sulla pressione sanguigna e il metabolismo del glucosio.

In conferenza stampa, il primo firmatario del lavoro, Lucio Mos, cardiologo dell'ospedale di San Daniele del Friuli (Udine), ha spiegato che gli effetti cardiovascolari e metabolici a lungo termine del consumo di caffè nei pazienti con ipertensione sono ancora dibattuti.

Nel loro studio, chiamato HARVEST, Mos e i colleghi hanno quindi cercato di valutare se il consumo di caffè abbia un qualche effetto sul rischio di eventi cardiovascolari e se l'eventuale associazione sia mediata da effetti sulla pressione arteriosa e sul metabolismo del glucosio.

La ricerca ha coinvolto 1201 pazienti non diabetici di età compresa tra 18 e 45 anni, che presentavano ipertensione in stadio 1 (pressione sistolica compresa tra 140 e 159 mmHg e/o diastolica compresa tra 90 e 99 mmHg) non trattata.

Il consumo di caffè è stato classificato in base al il numero di tazze di caffè (non decaffeinato) bevute ogni giorno e i partecipanti sono stati suddivisi in tre gruppi: non bevitori, bevitori moderati (da una a tre tazze al giorno) e forti bevitori (quattro o più tazze al giorno).

Nel campione studiato, il 26,3% dei pazienti non beveva caffè, il 62,7% era un bevitore moderato e il 10% un forte bevitore. Inoltre, i bevitori di caffè erano più anziani e con un indice di massa corporea superiore rispetto a coloro che non ne bevevano.

Le analisi hanno evidenziato una relazione lineare tra consumo di caffè e rischio di ipertensione tale da dover essere trattata, relazione risultata statisticamente significatività nel caso dei forti bevitori.

Dato che i pazienti ipertesi finiscono spesso per sviluppare diabete di tipo 2, il team italiano ha esaminato anche l'effetto a lungo termine del consumo di caffè sul rischio di sviluppare prediabete, trovando una relazione lineare e un aumento del 100% del rischio di prediabete nei forti bevitori della bevanda rispetto ai non bevitori.

Tuttavia, è emerso che il rischio di prediabete correlato al consumo di caffè differiva in base al genotipo del gene CYP1A2, da cui dipende il fatto di essere metabolizzatori lenti o veloci della caffeina. Il rischio di prediabete, infatti, è risultato aumentato in modo significativo solo nei metabolizzatori lenti, con un hazard ratio (HR) pari a 2,78 (IC al 95% 1,32-5,88, P = 0,0076) per i forti bevitori di caffè.

"Bere caffè aumenta il rischio di prediabete nei giovani adulti con ipertensione che sono metabolizzatori lenti della caffeina" ha detto Mos in conferenza

stampa, aggiungendo che questi soggetti "sono più esposti agli effetti negativi della caffeina sul metabolismo del glucosio. Il rischio è ancora maggiore se sono in sovrappeso o obesi, e se sono forti bevitori di caffè. Pertanto, l'effetto del caffè sul rischio di sviluppare prediabete dipende dalla quantità di caffè bevuta ogni giorno e dal background genetico".

Durante i 12,5 anni di follow-up, riferiscono gli autori, ci sono stati 60 eventi cardiovascolari, di cui circa l'80% infarti e il restante 20% comprendente ictus, arteriopatia periferica e insufficienza renale. In base all'analisi multivariata (che ha tenuto conto di altri fattori legati allo stile di vita, età, sesso, morbilità cardiovascolare dei genitori, indice di massa corporea, colesterolo totale, pressione arteriosa ambulatoriale nelle 24 ore, frequenza cardiaca ambulatoriale nelle 24 ore e variazioni del peso corporeo durante il follow-up), il consumo di caffè è risultato un fattore predittivo indipendenti di eventi cardiovascolari sia nei forti bevitori (HR 4,3; IC al 95% 1,3-13,9) sia nei bevitori moderati (HR 2,9; IC al 95% 1,04-8,2).

Includendo nell'analisi multivariata anche lo sviluppo successivo di prediabete, l'associazione tra consumo di caffè e rischio di eventi cardiovascolari è risultata al limite della significatività per i forti bevitori della bevanda (HR 3,2; IC al 95% 0,94-10,9) e non più significativa per i bevitori moderati (HR 2,3; IC al 95% 0,8-6,5).

"Il nostro studio dimostra che vi è un'associazione lineare tra caffè e un aumento del rischio di eventi cardiovascolari nei giovani adulti con ipertensione lieve" ha concluso Mos. "Questo rapporto sembra essere almeno parzialmente mediato dall'effetto a lungo termine del caffè sulla pressione sanguigna e sul metabolismo del glucosio. Pertanto, questi pazienti devono essere consapevoli del fatto che bere caffè può aumentare il rischio di sviluppare un'ipertensione più grave e diabete in età avanzata e dovrebbero ridurre al minimo il consumo giornaliero della bevanda".

Bibliografia

L. Mos, et al. Long term cardiovascular and metabolic effects of coffee consumption in young hypertensive subjects: results from HARVEST study. ESC 2015; abstract P899.

IL NUOVO ANTISCOMPENSO LCZ696 OK ANCHE CONTRO IPERTENSIONE E RIGIDITÀ ARTERIOSA

LCZ696, una combinazione di valsartan/sacubitril approvata circa 2 mesi fa dall'Fda per il trattamento dello scompenso cardiaco, potrebbe anche essere un trattamento potente per l'ipertensione sistolica isolata, il driver numero uno dell'ictus, ed essere utile in particolare per ridurre la rigidità arteriosa nell'anziano. A suggerirlo sono i risultati di PARAMETER (Prospective Comparison of an Angiotensin-Receptor Neprilysin Inhibitor With an Angiotensin-Receptor Blocker Measuring Arterial Stiffness in the Elderly), un trial multicentrico internazionale presentato al congresso della società europea di cardiologia (ESC), a Londra.

In questo studio, il nuovo farmaco ha mostrato di ridurre in modo significativo la pressione sistolica aortica, il polso pressorio e la pressione sistolica brachiale dopo 12 settimane di trattamento rispetto al bloccante dei recettori dell'angiotensina (ARB) olmesartan in pazienti che avevano sia ipertensione sistolica isolata sia un aumentato polso pressorio.

I dati, ha dichiarato il primo autore dello studio, Bryan Williams, dello University College di Londra, mostrano " effetti nuovi e benefici" di LCZ696, "che potrebbero consentire una maggiore protezione contro la cardiopatia, l'ictus e lo scompenso cardiaco rispetto alle strategie terapeutiche attualmente disponibili".

Il cardiologo ha poi sottolineato che "un risultato importante e senza precedenti di questo studio è che LCZ696 anche avuto un effetto particolarmente potente sulla riduzione della pressione arteriosa notturna, che è un forte fattore predittivo del rischio cardiovascolare".

È particolarmente incoraggiante, ha rimarcato, che una singola dose del farmaco al mattino - la posologia raccomandata per lo scompenso è due volte al giorno - abbia fornito una riduzione della pressione arteriosa nelle 24 ore. Quest'effetto notturno suggerisce che il farmaco potrebbe essere utile anche per quei pazienti la cui pressione arteriosa non cala durante il sonno, sintomo che aumenta il rischio di ictus.

Inoltre, ha aggiunto Williams, nuovi studi di risonanza magnetica "ci permetteranno di confermare se le variazioni impressionanti osservate in questi pazienti siano associate oppure no a un effetto diretto sullo spessore e la funzionalità dell'aorta".

Lo studio PARAMETER ha coinvolto 454 pazienti anziani (età media: 68 anni) ad alto rischio di scompenso cardiaco perché avevano sia ipertensione sistolica (≥ 150 mmHg), sia un elevato polso pressorio (>60 mmHg), che è dato dalla differenza tra le letture della pressione sistolica e diastolica.

Un valore elevato del polso pressorio è associato all'irrigidimento delle arterie legato all'età, ha spiegato Williams. "Via via che le arterie si irrigidiscono, la pressione in aorta (vicino al cuore) aumenta più rapidamente rispetto alla pressione brachiale, ed è per questo che volevamo capire se LCZ696 fosse più efficace nel ridurre questa pressione rispetto a un ARB".

LCZ696 è il capostipite di una nuova classe di farmaci, quella degli inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina (ARNI) e ha un meccanismo d'azione unico: si ritiene riduca il carico di lavoro sul cuore scompensato, stimolando la capacità di recupero del muscolo cardiaco. In particolare, fa leva sulle difese naturali dell'organismo contro lo scompenso cardiaco, agendo in modo da aumentare i livelli di natriuretici e di altri peptidi vasoattivi endogeni e inibire al tempo stesso il sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS).

I partecipanti allo studio, arruolati presso 48 centri di 12 Paesi, sono stati assegnati in rapporto 1:1 al trattamento con LCZ696 200 mg una volta al giorno oppure olmesartan 20 mg per 4 settimane, seguite da una titolazione forzata con un raddoppio della dose iniziale per altre 8 settimane. Nelle successive 40 settimane, gli sperimentatori potevano aggiungere farmaci aggiuntivi se i pazienti non raggiungevano i target di valori pressori.

L'outcome primario era la riduzione rispetto al valore basale dopo 12 settimane di trattamento della pressione sistolica aortica centrale (CASP), mentre tra i vari outcome secondari figuravano la riduzione rispetto al basale dopo 12 settimane del polso pressorio aortico centrale (CPP), della pressione arteriosa brachiale e della pressione sistolica (SBP) centrale e brachiale ambulatoriale nelle 24 ore.

Dopo 12 settimane, il gruppo trattato con LCZ696 ha mostrato una riduzione della CASP superiore di 3,7 mmHg rispetto al gruppo trattato con olmersartan (-12,6 mm Hg contro -8,9, P = 0,01) e una riduzione del CPP superiore di 2,4 mm Hg (-6,4 contro -4 mm Hg; P = 0,01.

Inoltre, i pazienti trattati con il farmaco sperimentale hanno ottenuto dopo 12 settimane una riduzione della SBP brachiale di 4,1 mmHg aggiuntivi rispetto a quelli trattati con il sartano (-13,7 mm Hg contro -9,9, P = 0,02). Questo risultato è apparso più pronunciato durante il periodo notturno e Williams ha ribadito che questa è stata una piacevole sorpresa. "Si sa che nei pazienti ipertesi la notte è un momento in cui si ha un aumento del rischio cardiovascolare" ha affermato l'autore.

Dopo un anno (52 settimane), nel gruppo trattato con l'ARNI, di nuovo, si sono osservate riduzioni superiori rispetto al gruppo trattato con l'ARB della CASP, del CCP e della SBP brachiale.

Quando i ricercatori hanno valutato il ricorso a farmaci antipertensivi aggiuntivi, hanno visto che il 68% dei pazienti trattati con LCZ696 hanno potuto continuare con la monoterapia dopo le prime 12-24 settimane contro il 53% nel gruppo trattato con olmesartan. Inoltre, una quota significativamente superiore di pazienti del gruppo trattato con il sartano ha dovuto aggiungere altri antipertensivi (amlodipina e idroclorotiazide) (P = 0,002).

Infine, in un'analisi esplorativa della velocità dell'onda di polso carotido-femorale, che è un indice della rigidità arteriosa, è emersa una tendenza verso un miglioramento maggiore nel sottogruppo di pazienti trattati con LCZ696 con i valori basali più alti della rigidità arteriosa (indicati da valori basali elevati della velocità dell'onda di polso). "Ciò è coerente con la nostra ipotesi che la riduzione maggiore della pressione aortica ottenuta con LCZ696 sia legata a un miglioramento della funzione delle arterie irrigidite dei pazienti anziani" ha commentato Williams.

Sul fronte della sicurezza, ha riferito il professore, entrambi i trattamenti sono risultati estremamente ben tollerati e non sono emersi segnali di preoccupazione né differenze significative tra i due gruppi nei parametri chiave, tra cui i decessi, eventuali eventi avversi, eventi avversi gravi o interruzioni dovute a un qualsiasi evento avverso.

"PARAMETER è il primo studio randomizzato ad aver dimostrato la capacità di LCZ696 di ridurre in modo significativo la pressione centrale e il polso pressione rispetto a un ARB nei pazienti anziani ad alto rischio con ipertensione sistolica e un polso pressorio elevato". Inoltre, "i risultati suggeriscono che il nuovo farmaco potrebbe fornire un vantaggio terapeutico rispetto a quanto ottenibile con il solo blocco del con sistema renina-angiotensina-aldosterone" ha concluso Williams.

A discutere lo studio gli organizzatori hanno chiamato Milton Packer, che ha iniziato il suo discorso dicendosi sorpreso dell'invito, in quanto, ha affermato, "sono la persona con il maggior conflitto di interessi in quest'aula". Packer è stato infatti il principal investigator dello studio PARADIGM, il trial registrativo che ha fruttato a LCZ696 l'approvazione come farmaco anti-scompenso da parte dell'Fda, finanziato da Novartis.

Lo specialista ha aggiunto, provocatoriamente, di non sapere nulla di ipertensione e ha suggerito che la riduzione della prassione arteriosa dimostrata da LCZ696 nello studio PARAMETER probabilmente non sia così signficativo come la questione - centrale - dell'inibizione della neprilisina, responsabile dei benefici sul cuore scompensato.

Clyde Yancy, della Northwestern University, Feinberg School of Medicine di Chicago, nonché ex presidente della American Heart Association, ha fatto, invece commenti decisamente più positivi dello studio PARAMETER.

"La riduzione sia della pressione arteriosa sia del polso pressorio è di notevole interesse, in quanto il polso pressorio è notoriamente un fattore di rischio indipendente di eventi vascolari nei pazienti anziani e rappresenta una sfida per il trattamento di ipertensione sistolica nell'anziano".

Inoltre, ha aggiunto l'esperto, "in precedenza non avevamo a disposizione agenti in grado di ridurre efficacemente il polso pressorio. Quest'effetto, unito a quello di riduzione della pressione arteriosa, potrebbe effettivamente essere di importanza clinica".

Tuttavia, Yancy ha anche osservato che LCZ696 è gravato dal rischio di angioedema. "Eliminando il rischio di angioedema, si potrebbe anche creare una nuova ed efficace classe di farmaci per trattare l'ipertensione, soprattutto l'ipertensione sistolica negli anziani" ha concluso il cardiologo.

Bibliografia

B. Williams et al. Principal results of the Prospective comparison of Angiotensin Receptor neprilysin inhibitor with Angiotensin Receptor blocker MEasuring arterial sTiffness in the eldERly (PARAMETER) Study. ESC 2015.

IPERTENSIONE RESISTENTE, SPIRONOLATTONE PIÙ EFFICACE COME AGGIUNTA ALLA TERAPIA TRIPLA

Nei pazienti con ipertensione resistente, cioè una pressione scarsamente controllata nonostante il trattamento con una combinazione di tre farmaci, il diuretico spironolattone aggiunto alla terapia tripla già in atto non solo ha portato a una riduzione significativa della pressione sistolica, ma si è dimostrato anche significativamente più efficace rispetto ad altri due antipertensivi. È questo il risultato dello studio PATHWAY-2, tra i più rilevanti presentati a Londra durante i lavori del congresso della European Society of Cardiology (ESC); un trial che, a detta non solo degli autori, ha implicazioni molto importanti e dovrebbe portare a un cambiamento delle linee guida e della pratica clinica.

In questo studio, infatti, l'aggiunta di spironolattone alla terapia con un ACE-inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina (ARB), un calcioantagonista e un diuretico tiazidico ha portato a riduzioni superiori della pressione arteriosa sistolica rispetto all'aggiunta del betabloccante bisoprololo, dell'alfa bloccante doxazosina o di un placebo.

I risultati del trial suggeriscono che spironolattone "è stato il chiaro vincitore del confronto e dovrebbe essere il farmaco di prima scelta per il trattamento aggiuntivo dell'ipertensione resistente" ha affermato Brian Williams, dello University College London e membro del British Hypertension Society Research Network, che ha coordinato lo studio.

Pienamente concorde anche **Giuseppe Mancia**, past president Società Europea dell'Ipertensione, invitato a discutere lo studio. "Non potrebbe essere più chiaro che spironolattone è risultato indiscutibilmente il vincitore, distanziando di gran lunga, di diversi mm Hg i confronti, con una differenza che è significativa non solo dal punto di vista statistico, ma anche dal punto di vista clinico" ha detto l'esperto italiano.

"Se consideriamo la pressione raggiunta con queste diverse opzioni terapeutiche, la sistolica media domiciliare nel gruppo trattato con spironolattone è risultata pari a 134,9 mm Hg, un valore appena al di sotto del target di 135 mm Hg. Siamo riusciti a controllare un'ampia quota di pazienti definiti in precedenza con ipertensione incontrollabile" ha spiegato il professore.

E ancora, ha sottolineato "questi risultati hanno ampia rilevanza e applicabilità a livello internazionale".
"Nello studio PATHWAY -2 spironolattone è stato il trattamento di gran lunga più efficace per abbassare la pressione rispetto a bisoprololo o doxazosina e il trial suggerisce che la causa predominante di ipertensione resistente sia la ritenzione di sodio, anche tra i pazienti già in trattamento con un diuretico. Questo dato permette di stabilire, per la prima volta, una chiara gerarchia per il trattamento farmacologico dell'ipertensione resistente, di cui si dovrebbe tenere conto nelle future linee guida nella pratica clinica a livello globale" ha ribadito Williams.

Professor Giuseppe Mancia

"Non potrei essere più concorde sul fatto che questi dati avranno implicazioni importanti per le linee guida e la pratica clinica e penso che d'ora in avanti la scelta del quarto farmaco potrà basarsi su dati scientifici e non dovrà più essere empirica come in passato e che la definizione di ipertensione resistente nelle linee guida andrà cambiata" ha commentato Mancia.

Anche Williams, nella sua presentazione, ha anche rimarcato che, alla luce dei risultati di questo studio, d'ora in avanti non si dovrebbe diagnosticare un'ipertensione resistente a meno che la pressione sistolica rimanga elevata nonostante il trattamento con la terapia antipertensiva standard più spironolattone.

Nella popolazione ipertesa, in generale, circa un individuo su 10 ha un'ipertensione resistente ai farmaci, cioè una pressione non controllata nonostante il trattamento con almeno tre antipertensivi. "Queste persone sono a rischio particolarmente alto di eventi cardiovascolari per via degli effetti dell'esposizione a lungo termine all'ipertensione e del fatto che molti presentano comorbilità come il diabete e la nefropatia cronica" ha spiegato Williams.

In conferenza stampa, l'autore ha spiegato che le linee guida americane ed europee, così come quelle di altri Paesi, hanno convenuto negli ultimi anni sul

fatto che il trattamento generale raccomandato in questi pazienti sia la triplice combinazione di un ACE inibitore o un ARB, un calcioantagonista e un diuretico. Prima dello studio PATWAY-2, tuttavia, non si sapeva quale fosse il farmaco aggiuntivo più appropriato nei pazienti con ipertensione non controllata e "si è diffusa sempre più la percezione che il controllo della pressione arteriosa nei pazienti con ipertensione resistente fosse un obiettivo fuori dalla portata delle terapie farmacologiche esistenti" ha aggiunto il professore. "Tuttavia, PATHWAY-2 mostra che il controllo è possibile nella maggior parte dei casi, utilizzando un farmaco che è disponibile da molti decenni"

Anche se la patogenesi dell'ipertensione resistente è poco conosciuta, una delle ipotesi possibili è che potrebbe essere correlata alla ritenzione di sodio, conseguenza della riduzione delle dosi di diuretici avvenuta negli ultimi anni.

In più, ha spiegato Williams, dati provenienti da studi non randomizzati hanno suggerito che spironolattone potrebbe essere di beneficio in questi pazienti, dato che l'ipertensione resistente è caratterizzata da livelli plasmatici anormalmente bassi di renina ed è noto che c'è una correlazione negativa tra livelli plasmatici di renina e carico di sodio.

Nello studio PATHWAY-2, Williams e i colleghi hanno quindi provato a valutare se una terapia diuretica aggiuntiva con spironolattone sia più efficace nella riduzione della pressione arteriosa rispetto al trattamento con altri due antipertensivi che hanno diversi meccanismi d'azione: doxazosina, che agisce riducendo la resistenza arteriosa, e bisoprololo, che riduce la gittata cardiaca.

Il trial ha coinvolto 314 pazienti con ipertensione resistente, già trattati con la dose massima tollerata di una combinazione di un ACE inibitore o un ARB, un calcioantagonista e un diuretico tiazidico. La pressione non controllata è stata definita come una pressione sistolica ambulatoriale da seduti pari a 140 mm Hg o superiore per i pazienti non diabetici o 135 mm Hg o più per i pazienti diabetici e una pressione sistolica domiciliare pari a 130 mm Hg per tutti i pazienti.

In aggiunta alla triplice terapia antipertensiva in atto, i partecipanti sono stati assegnati al trattamento in sequenza con spironolattone (25-50 mg), bisoprololo (5-10 mg), doxazosina (4-8 mg a rilascio modificato) e placebo con un ordine casuale, per 12 settimane per ogni ciclo. Non è stato fatto alcun washout tra un ciclo e l'altro e la pressione arteriosa è stata misurata sia in ambulatorio sia a domicilio per 4 giorni consecutivi al basale e dopo 6 e 12 settimane di ciascun ciclo di trattamento.

L'end-point primario era la media della pressione sistolica domiciliare per ciascuno dei trattamenti, mentre la sistolica ambulatoriale era un endpoint secondario.

Al basale, la pressione media domiciliare era pari a 147,6/84,2 mm Hg e quella ambulatoriale pari a 157/90 mm Hg. Complessivamente, spironolattone è il farmaco con cui si è ottenuta la riduzione maggiore della pressione sistolica rispetto al basale: 12,8 mm Hg dopo 12 settimane di trattamento (tabella 1); ancora superiore la riduzione osservata della pressione ambulatoriale: circa 20 mm Hg.

Tabella 1.
Pressione sistolica domiciliare raggiunta con i diversi trattamenti (mm Hg)

Trattamento	Pressione sistolica domiciliare (mm Hg)	Variazione rispetto al basale (mm Hg)
Spironolactone	134,9	-12,8
Doxazosin	139,0	-8,7
Bisoprolol	139,4	-8,3
Placebo	143,6	-4,1

Inoltre, nella popolazione studiata, spironolattone ha portato a una riduzione significativa della pressione domiciliare superiore rispetto al placebo (con una differenza pari a 8,70 mm Hg; P <0,001), ma anche rispetto a doxazosina (con una differenza pari a 4,03 mmHg; P <0,001) e bisoprololo (con una differenza pari a 4,48 mmHg; P < 0,001) così come rispetto alla riduzione media ottenuta con doxazosina e bisoprololo (con una differenza pari a 4,26 mmHg; P < 0,001) (tabella 2).

Tabella 2
Differenza nella pressione sistolica domiciliare nei confronti tra spironolattone e gli altri trattamenti

Confronti	Home systolic blood pressure difference (mm Hg)	P
Spironolactone contro placebo	-8,70	< 0,001
Spironolactone contro doxazosina	-4,03	< 0,001
Spironolactone contro bisoprolola	-4,48	< 0,001
Spironolactone contro media bisoprololo/doxazosina	-4,26	< 0,001

Nel complesso, quasi tre quarti dei pazienti con pressione arteriosa non controllata hanno ottenuto un miglioramento notevole della pressione arteriosa con spironolattone e quasi il 60% ha raggiunto il target di controllo pressorio (P < 0,001). Spironolattone è risultato il farmaco migliore nella riduzione della pressione arteriosa nel 60% dei pazienti, mentre bisoprololo e doxazosina sono risultati i migliori solo nel 17% e 18%, rispettivamente.

"Alla fine dello studio, nonostante questi soggetti fossero ritenuti con ipertensione incontrollabile, con spironolattone siamo riusciti a raggiungere il controllo pressorio quasi nel 60% del campione" ha detto Williams. Al contrario, solo il 42% dei pazienti trattati con doxazosina e il 44% di quelli trattati con bisoprololo hanno raggiunto il target dei 135 mm Hg, ha aggiunto l'autore.

Le misurazioni ambulatoriali hanno rispecchiato quelle domiciliari salvo per il fatto che nelle prime si è visto un grosso effetto placebo, non riscontato in quelle effettuate a domicilio.

"Questo è il primo studio in cui si è utilizzata la pressione domiciliare anziché quella ambulatoriale come outcome primario in questi pazienti" ha osservato Williams, aggiungendo che ciò non solo riduce l'effetto placebo, ma può ridurre o eliminare anche il problema della cosiddetta 'ipertensione da camice bianco'. Anche Mancia ha sottolineato positivamente questa novità. "Apprezzo molto questa scelta in quanto per gli studi sugli antipertensivi la pressione domiciliare, rispetto a quella convenzionale ha un grosso valore: è più vicina a quel che accade nella 'real life', ha una riproducibilità maggiore e ha dimostrato in diversi studi di avere un valore prognostico maggiore".

Nel complesso, non è emerso alcun segnale di sicurezza diverso con spironolattone rispetto agli altri due farmaci di confronto. "Il vantaggio offerto da spironolattone non ha comportato il pagamento di un prezzo in termini di effetti collaterali, il profilo di sicurezza e tollerabilità è risultato buono e non si è osservata un'iperkaliemia clinicamente rilevante" ha commentato Mancia. Sia lui sia Williams hanno però raccomandato di monitorare i livelli sierici di potassio e la funzione renale nei pazienti sottoposti a un trattamento prolungato. L'autore anche ricordato che negli uomini trattati per periodi lunghi si verifica ginecomastia in circa il 6% dei casi; tuttavia, ha aggiunto, nello studio PATHWAY2 la durata del trattamento è stata troppo breve per valutare l'incidenza di quest'effetto collaterale.

In ogni caso, l'effetto benefico della pressione arteriosa in una popolazione di pazienti difficili da trattare è indiscutibile, ha detto Williams. "Il risultato in favore di spironolattone è inequivocabile".

I dati fanno rimettere in discussione il concetto secondo cui l'ipertensione resistente non può essere trattata adeguatamente con terapie farmacologiche e suggeriscono che i trattamenti ad azione natriuretica sono probabilmente i più efficaci, in quanto promuovono l'escrezione di sodio" ha concluso l'autore.

Nella sua discussione, Mancia ha anche sottolineato positivamente diversi punti di forza dello studio, tra cui il disegno randomizzato, in doppio cieco, con potenza statistica adeguata alle differenze di pressione arteriosa scelte, il fatto di aver confrontato tre farmaci ampiamente usati nel trattamento dell'ipertensione resistente, ma, soprattutto, il disegno crossover e, come già ricordato, la scelta di valutare la riduzione della pressione domiciliare come endpoint.

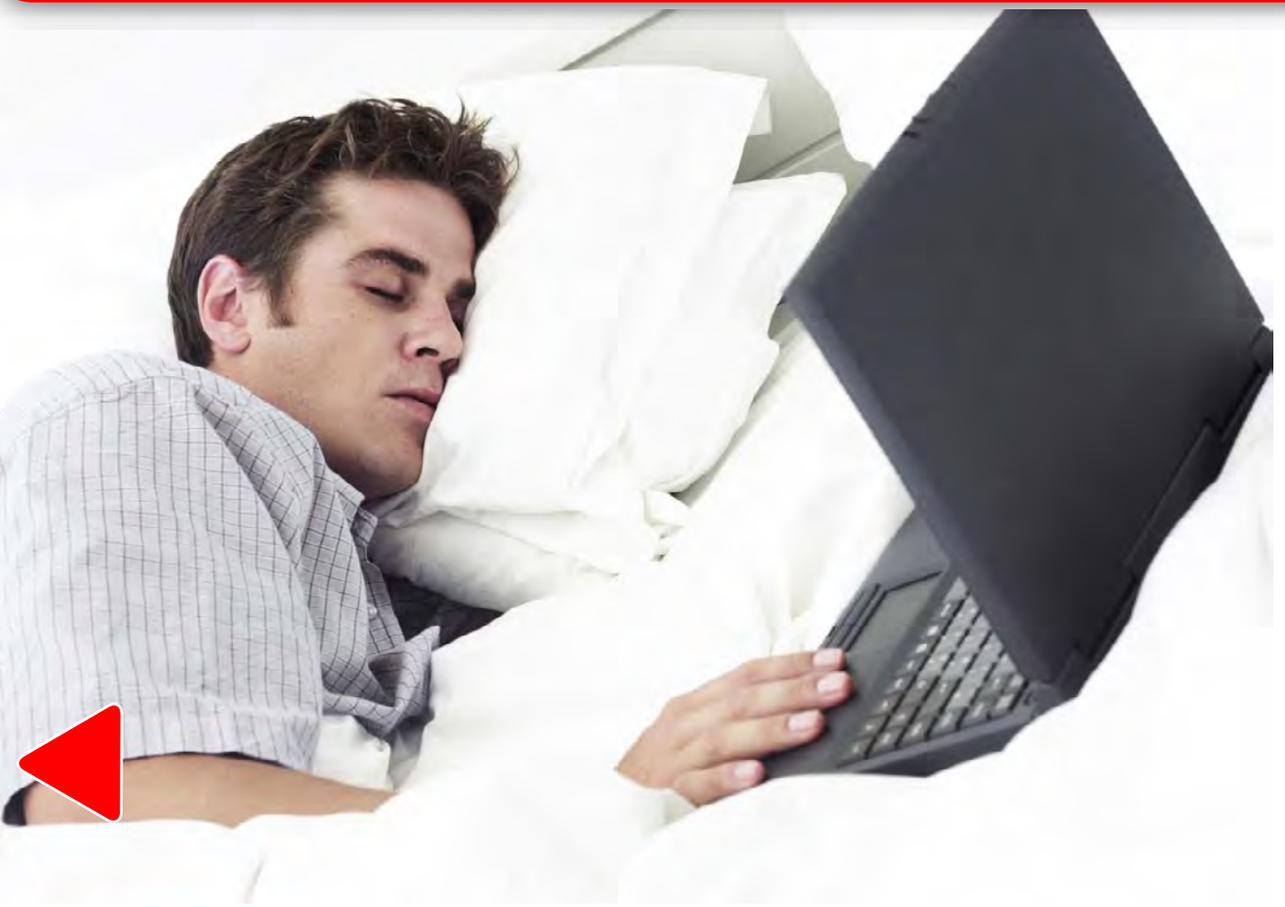
"Il disegno crossover è estremamente impegnativo per i pazienti e gli sperimentatori e non è molto usato perché implica un rischio di dropout elevato. Tuttavia, se va bene, come in questo caso, può rendere molto più affidabili le differenze osservate tra i trattamenti rispetto agli studi a gruppi paralleli perché il confronto è fatto all'interno degli individui" ha sottolineato l'opinion leader italiano.

E ancora, Mancia ha fatto notare che la durata del trattamento, 3 mesi, "garantisce l'assenza di un effetto 'carry over', che a volte è un elemento di debolezza degli studi con disegno crossover".

Bibliografia

B. Williams, et al. The principal results of the Prevention And Treatment of Hypertension With Algorithm based therapY (PATHWAY) - Optimal treatment of drug resistant hypertension - PATHWAY 2. ESC 2015.

RIPOSINO POMERIDIANO, ECCO COME TENERE A BADA LA PRESSIONE ARTERIOSA



Battaglia vinta per gli amanti del siesta pomeridiana. Il riposino post pranzo, infatti, abbassa i livelli di pressione sanguigna e, con molta probabilità, consente di diminuire l'assunzione di farmaci anti-ipertensivi nei soggetti ipertesi. Questo è quanto mostrato da uno studio condotto da ricercatori greci e presentato come poster durante il 9^ congresso dell'ESC (Società Europea di cardiologia) da poco conclusosi a Londra.
Il sonnellino pomeridiano rappresenta un'abitudine che oggigiorno è quasi un privilegio a causa del maggior carico di lavoro e l'intensa routine quotidiana. Illustri personaggi politici internazionali non desideravano essere disturbati in orari post pranzo, tra questi ricordiamo Winston Churchill e Margaret Thatcher. Lasciando da parte gli aneddoti e considerando dati scientifici, secondo diversi studi fare una pausa nell'arco della giornata lavorativa fa bene a cervello, memoria e intelligenza, oltre ad esserci una protezione per cuore e arterie e una diminuzione della percentuale di rischio di tumore. Non dimentichiamo che durante il sonnellino pomeridiano gli ormoni dello stress nel sangue si riducono e ciò è tutto a favore della nostra salute. Questi e altri benefici generati dal riposino sono stati mostrati anche in una review del 2009, pubblicata sul Journal of Sleep Research.

Un recente studio del 2013 (Kurdziel et al) ha evidenziato i vantaggi derivanti dal pisolino principalmente sulla memoria e l'apprendimento nei bambini in età prescolare, soprattutto per i bambini abituati ad effettuarlo, indipendentemente dall'età. Lo studio ha mostrato anche che le perdite di prestazioni, quando i bimbi vengono privati di questa "pausa", non vengono recuperate durante il successivo sonno durante la notte.

I dati sull'effetto del sonno pomeridiano sulla pressione sanguigna sono invece un pochino contraddittori, per cui la domanda che si sono posti i ricercatori dell'Asclepion Voulas Hospital di Atene è stata la seguente: "il riposino pomeridiano è solo un'abitudine oppure può essere utile per il nostro organismo anche un termini di miglioramento della pressione arteriosa?"

Questo studio ha avuto, quindi, lo scopo di valutare l'effetto del sonnellino pomeridiano su livelli di pressione sanguigna in pazienti ipertesi.
Sono stati a tal fine studiati, in modo prospettico, 386 pazienti (200 maschi e 186 femmine di età media 61,4 ± 11,9) con ipertensione arteriosa. In tutti i pazienti, è stata quantificato la durata del riposo pomeridiano (in minuti), la pressione sanguigna misurata nello studio del medico (office BP), il monitoraggio ambulatoriale della pressione arteriosa (Ambulatory blood pressure monitoring – ABPM), la velocità dell'onda di polso (PWV), le abitudini di stile di vita, le caratteristiche antropometriche, l'augmentation index ed è stata eseguita una valutazione doppler standard e doppler tissutale ecocardiografico.

I risultati hanno mostrato che i pazienti che avevano un regolare sonnellino pomeridiano avevano livelli significativamente più bassi di PWV (9,29±1,64 m/sec vs 10,41±2,27 m/sec, P <0,05), una più bassa ABPM diurna (126,18 ±10,25 vs mmHg vs 131,45±13,21 mmHg, P <0,05) e notturna (114,97±11,23 mmHg vs 122,56±15,13 mmHg, P <0,005) e una diminuita ABPM media sistolica (124,27±10,2 mmHg vs 130±12,93 mmHg, P <0,05), così come una diminuzione del diametro dell'atrio sinistro (39,17±4,63 mm vs 41,6±4,89 millimetri, P <0,05), in confronto ai pazienti ipertesi senza riposo pomeridiano.
Non è stata osservata alcuna differenza nei livelli di pressione arteriosa sistolica (office 138,1±16,6 mmHg vs 141,1±30,6 mmHg, P = ns). Inoltre, la durata del riposino era altamente associata con la gravità dell'ipertensione arteriosa. L'aumento (in minuti) del sonnellino pomeridiano è stato associato con il grado diminuzione dell'ipertensione (-16,22 ± 6,25, [95% CI] 28,51- 3,93, P <0,05), della ABPM sistolica diurna (-1,03 ± 0,21, [95% CI] -1,44-0,61, P <0,001), della ABPM media sistolica (-0,96 ± 0,21, [95% CI] -1,38 a -0,53, P <0,001) e con un aumento dello stato di dipping (16,61 ± 5,73, [95%CI] 5,33-27,9, P <0,005). I

pazienti dippers presentavano in media 16,6 minuti in più di riposino rispetto ai non-dippers. Il dipping è la fisiologica riduzione dei valori pressori, mentre si definisce dippers un paziente in cui la pressione sistolica media notturna si riduce tra il 10 ed il 20 % rispetto alla media diurna.
Il dr Manolis Kallistratos, cardiologo dell' Asklepieion Voula General Hospital e autore dello studio, ha evidenziato: "Anche se la riduzione media della BP sembra bassa, va ricordato che la riduzione di 2 mmHg di pressione sistolica può ridurre il rischio di eventi cardiovascolari fino al 10%."

Fattori di confondimento come età, sesso, indice di massa corporea, fumo, sale, alcol, attività fisica e assunzione di caffè non hanno influenzato i risultati sopra descritti.
Il dr. Kallistratos ha precisato: "Il nostro studio dimostra che, non solo è il sonno di mezzogiorno è associato a pressione sanguigna più bassa, ma anche che chi riposa più a lungo è ancora più avvantaggiato. Abbiamo anche trovato che i pazienti ipertesi che riposavano nel pomeriggio assumevano un minor numero di farmaci antipertensivi rispetto a quelli che non dormivano. "
In conclusione, concedersi una pausa pomeridiana riposando un po' è un toccasana per la salute del nostro cuore e più lungo è tale riposino maggiori sono gli effetti benefici sulla pressione arteriosa sistolica. Come ha sottolineato il dr. Kallistratos: "Abbiamo scoperto che il sonno dopo il pranzo è associato a più bassa pressione sanguigna nelle 24 ore, una maggiore caduta della BP nella notte, e a meno danni alle arterie e il cuore. Più lungo è il sonno, più bassi sono i livelli di pressione sistolica e, probabilmente, sono necessari un minor numero di farmaci per abbassare anti-ipertensivi. "

Emilia Vaccaro

Bibliografia

M.S. Kallistratos et al. Association of midday naps occurrence and duration with bp levels in hypertensive patients. A prospective observational study. Abstract: P906
Kurdziel L. et al Sleep spindles in midday naps enhance learning in preschool children. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Oct 22;110(43):17267-72. doi: 10.1073/pnas.1306418110. Epub 2013 Sep 23. Leggi.
Stickgold R, Walker MP. Sleep-dependent memory consolidation and reconsolidation. Sleep Med. 2007;8(4):331–343. Leggi.

ENDOCARDITE

Nuove linee guida ESC su endocardite infettiva 120

NUOVE LINEE GUIDA ESC SU ENDOCARDITE INFETTIVA

In concomitanza con i lavori del congresso ESC 2015, la Società Europea di Cardiologia ha pubblicato sulla rivista **European Heart Journal** e annunciato in sede congressuale le nuove linee guida per la diagnosi dell'endocardite infettiva (IE) (1). Per la prima volta, le LG su questa condizione clinica hanno enfatizzato il ruolo dell'*imaging* nella diagnosi.

"Mentre le precedenti LG del 2009 (2) si erano focalizzate sull'ecocardiografia, le nuove LG hanno documentato un ruolo rilevante di altre tecniche di *imaging* quali la PET-CT (*Tomografia ad emissione di positroni*) – ha affermato al congresso il dr. Gilber Habib, portavoce della Task Force responsabile dell'implementazione di questa LG".

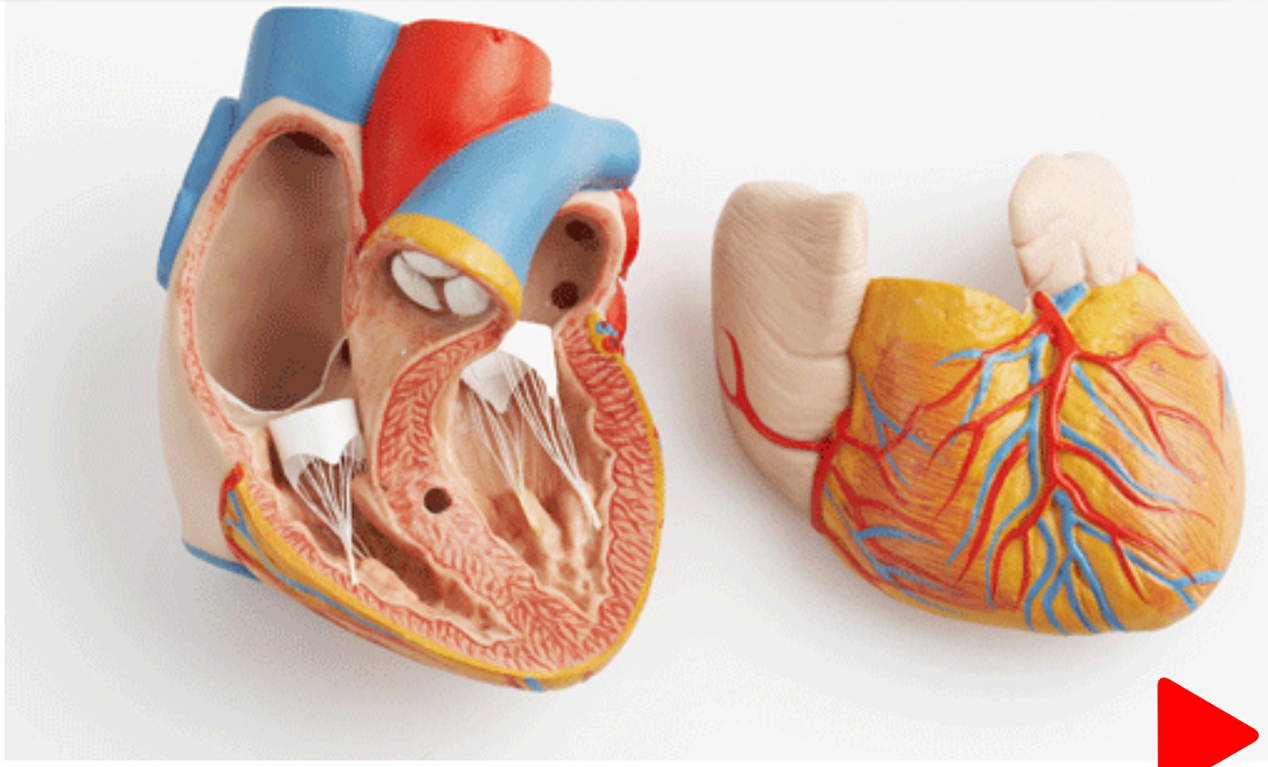
Nonostante i recenti miglioramenti nella gestione, l'IE resta una condizione letale associata ad una mortalità elevata e a complicanze di entità severa. Le LG del 2009 avevano introdotto concetti importanti quali la profilassi antibiotica per i pazienti a rischio più elevato, un focus sulle IE acquisite in ospedale e idenficato la cronologia migliore per il ricorso alla chirurgia.

Le nuove LG riconoscono, per la prima volta, la necessità di un approccio collaborativo tra medici, cardiologi, chirurghi e specialisti di malattie infettive, raccomandando la formazione di opportuni team di lavoro, costituiti dalle figure professionali sopra menzionate, operanti in centri di riferimento, in grado, cioè, di avere accesso immediato alle procedure diagnostiche necessarie e alla chirurgia cardiaca.

"Un approccio multidisciplinare come quello descritto è necessario nel trattamento dei pazienti con IE – ha sottolineato il dottor Habib. - Nel nostro centro abbiamo dimostrato come l'adozione di questo approccio abbia ridotto in maniera drastica la mortalità ad un anno dal 18,5% all'8,2% in pazienti con IE. La gestione del paziente da parte di un team dedicato all'endocardite in un centro di riferimento rappresenta una delle più raccomandazioni più importanti delle nuove LG".

Novità nella diagnosi di IE

Nelle nuove LG, la colonna portante dei criteri diagnostici di IE è ancora costituita dai criteri modificati di Duke (Endocardite "Certa", "Possibile" o "Esclusa"). La Task Force, tuttavia, ha proposto l'aggiunta di due ulteriori criteri principali di *imaging*: l'individuazione di lesioni paravalvolari mediante CT cardiaca e "un'anomala attività in corrispondenza del sito di una protesi valvolare rilevata mediante PET/CT o SPECT/CT"



Profilassi antibiotica

Per quanto le nuove LG non abbiano modificato le indicazioni di profilassi antibiotica rispetto a quelle del 2009, l'argomento è stato oggetto di forte discussione tra gli estensori delle nuove LG. Uno dei principali cambiamenti introdotti dalle LG nel 2009 consisteva nella riduzione del bacino di utenti da destinare alla profilassi antibiotica in ragione della mancanza di prove scientifiche reali della sua efficacia e dei rischi (ridotti) di anafilassi e (potenzialmente maggiori) di antibiotico-resistenza. Pertanto la profilassi antibiotica era raccomandata solo nei pazienti a rischio elevato di IE sottoposto a procedure odontoiatriche a rischio. Inoltre, le LG consideravano la buona igiene orale e il controllo periodico della salute dei denti avere un ruolo più importante nella riduzione del rischio di IE.

"Recenti pubblicazioni – ha ricordato il dr. Habib – hanno fatto sospettare che l'incremento di incidenza di IE rispetto alle LG del 2009 fosse dovuto ad una riduzione della profilassi antibiotica. Tuttavia, le evidenze di questa osservazione sono state considerate dalla Task Force di livello molto basso per modificare le LG del 2009. Pertanto – ha aggiunto il dr. Habib – le LG attuali continuano a raccomandare la profilassi antibiotica solo nei pazienti a rischio più elevato – pur ammettendo che ...sono necessari ulteriori studi, auspicabilmente randomizzati, per rispondere a questa domanda molto difficile".

Per questa ragione si legge che "...le LG 2015 si focalizzano sulla prevenzione (precoce) piuttosto che sulla profilassi per prevenire nuovi casi, soprattutto nelle IE acquisite in ospedale."

Pazienti a rischio

Stando, quindi, alle LG 2015, la profilassi antibiotica dovrebbe essere considerata solo nei pazienti a rischio più elevato di IE, ovvero:

1) in pazienti con protesi valvolare, comprese quelle transcatetere, o con materiale protesico utilizzato per la riparazione di valvole cardiache*
2) pazienti con IE precedente*
3) pazienti con malattia cardiaca congenita*
   a) malattia cardiaca congenita cianotica
   b) malattia cardiaca congenita riparata con materiale protesico se collocato per via chirurgica o mediante tecniche percutanee, fino a 6 mesi dall'esecuzione della procedura o a vita al permanere di shunt residuo o di rigurgito valvolare

**Classe raccomandazione II a = Peso dell'evidenza/opinione a favore dell'efficacia dell'intervento*
Livello evidenza C = Consenso opinione tra esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi, registri

Inoltre, la profilassi antibiotica non è raccomandata in presenza di altre forme di malattia valvolare o cardiaca congenita*.
**Classe raccomandazione III = Evidenza o consenso generale sull'inutilità (e la possibile nocività) del trattamento*
Livello evidenza C = Consenso opinione tra esperti e/o piccoli studi, studi retrospettivi, registri

Le LG congiunte AHA/ACC (3) raccomandavano la profilassi antibiotica in pazienti sottoposti a trapianto cardiaco che sviluppano valvulopatia cardiaca, ma la Task Force ESC non ha ritenuto opportuno raccomandare questa misura in ragione delle scarse evidenze scientifiche disponibili a riguardo.

Le LG 2015 raccomandano una scrupolosa igiene dentale e cutanea, la disinfezione delle ferite, l'eradicazione batterica e sconsigliano l'assunzione di antibiotici "fai-da-te". Piercing e tatuaggi andrebbero evitati come pure andrebbe limitato l'impiego di cateteri da infusione e di procedure invasive potenzialmente a rischio (odontoiatriche, del tratto respiratorio, gastrointestinali o uro-genitali, della pelle o dei tessuti molli).

Infine, sul fronte della terapia antibiotica, le LG 2015 forniscono informazioni dettagliate sul trattamento antibiotico per ogni tipo di microrganismo e situazione.

Alla fine della sua presentazione, il dr. Hahib ha così concluso: "L'endocardite è una malattia in evoluzione ancora associata ad una mortalità elevata (10-26% della mortalità intra-ospedaliera). È nostro auspicio che le nuove LG aiutino i medici a focalizzarsi sulla prevenzione piuttosto che sulla profilassi per ridurre l'incidenza di IE, in particolare quelle nosocomiali. La mortalità può essere ridotta grazie ad una gestione multidisciplinare di questa condizione in appositi centri di riferimento. Pertanto invitiamo i medici a sottoporre i loro pazienti con IE a valutazione chirurgica precoce il più presto possibile".

Nicola Casella

Bibliografia

1. Habib G et al. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Eur Heart J. 2015 Aug 29. pii: ehv319. Leggi.
2. Habib G et al. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. Eur Heart J. 2009 Oct;30(19):2369-413. Leggi.
3. Nishimura RA et al. ACC/AHA 2008 Guideline update on valvular heart disease: focused update on infective endocarditis: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol. 2008 Aug 19;52(8):676-85. Leggi.

ARITMIA CARDIACA

- Antiaritmici in aggiunta all’ablazione, nessun impatto su recidive di FA 123
- Nuovo pacemaker senza fili sicuro ed affidabile per almeno 6 mesi 124

ANTIARITMICI IN AGGIUNTA ALL'ABLAZIONE, NESSUN IMPATTO SU RECIDIVE DI FA

L'aggiunta per 90 giorni di farmaci antiaritmici in pazienti affetti da fibrillazione atriale (FA), già sottoposti ad ablazione transcatetere a radiofrequenza, non è in grado di ridurre gli episodi recidivanti di aritmia ad un anno.
Queste le deludenti conclusioni del trial EAST-AF (the Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use after Catheter Ablation for Atrial Fibrillation), presentato a Londra nel corso dell'ultimo congresso ESC.
Lo studio ha documentato, infatti, solo un beneficio temporaneo della terapia farmacologica, in quanto l'effetto scompare immediatamente con la sospensione del trattamento.
Ciò, dunque, implica l'inutilità di far seguire, nella pratica clinica comune, una terapia a base di farmaci antiaritmici ad un intervento di ablazione transcatetere.
L'ablazione con radiofrequenza eseguita intorno alle vene polmonari, nota come isolamento delle vene polmonari (IVP), rappresenta un'opzione di trattamento non farmacologico standard nella FA. Il rischio di episodi recidivanti post-intervento, però, rappresenta un'evenienza piuttosto comune.

In uno studio precedente era stato dimostrato come un trattamento con farmaci antiaritmici di breve durata (6 settimane) dopo IVP per FA parossistica fosse in grado di ridurre il tasso di recidive precoci di aritmia rispetto a soggetti sottoposti solo a IVP. Tuttavia, il beneficio del trattamento farmacologico tendeva a scomparire subito dopo la sospensione dei farmaci.

Obiettivo del trial EAST-AF è stato quello di verificare se un periodo di trattamento più lungo potesse essere in grado di estendere i benefici dei farmaci oltre la loro sospensione.
A tal scopo, lo studio ha reclutato 2044 pazienti (aventi un'età media di 63 anni), provenienti da 19 centri cardiologici dislocati sul territorio del Giappone, che erano stati sottoposti per la prima volta ad ablazione transcatetere per FA.
Questi sono stati randomizzati, secondo uno schema 1:1, al trattamento con farmaci antiaritmici (n=1.016) o a placebo (n=1.022) per i 90 giorni successivi all'ablazione.

L'endpoint primario dello studio era rappresentato dalle aritmie di durata superiore a 30 secondi o necessitanti di ablazione ripetuta, ospedalizzazione, cardioversione o terapia con farmaci antiaritmici da 3 mesi ad un anno dall'ablazione.
Durante il periodo di esecuzione dello studio è stato osservato che, mentre il tasso di recidive di aritmie precoci era significativamente inferiore nel gruppo sottoposto a terapia farmacologica con farmaci antiaritmici rispetto al gruppo di controllo (41% vs 47,9%, rispettivamente; P = 0,013), il beneficio scompariva con l'interruzione dei farmaci.

I risultati ad un anno hanno documentato un tasso di incidenza libero da recidive pari al 69,5% nel gruppo trattato con farmaci antiaritmici e del 67,8% nel gruppo di controllo, con assenza di differenze significative tra i 2 gruppi (HR corretto= 0,93; IC95%= 0,79-1,09; P = 0,38).
Inoltre, i risultati sono rimasti pressochè immutati in tutti i sottogruppi previsti dal protocollo, includendo i pazienti con FA parossistica vs quelli con FA persistente o di lunga durata.

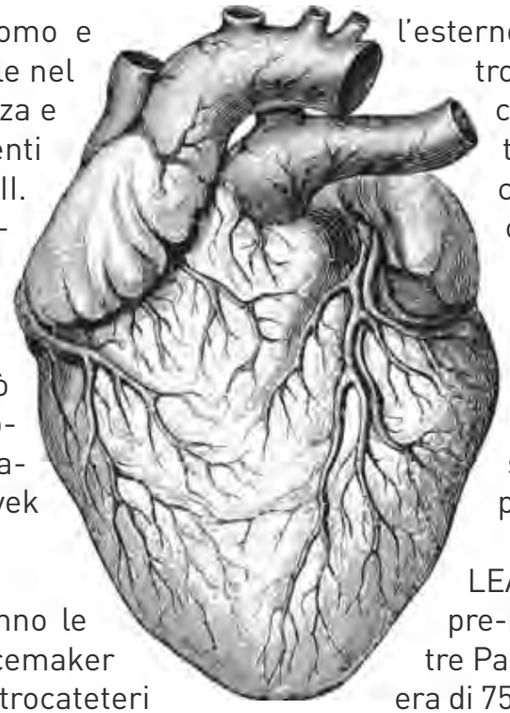
In conclusione, i risultati del trial mostrano come "l'impiego a breve termine dei farmaci antiaritmici per 90 giorni post-ablazione transcatetere di FA riduca l'incidenza di episodi recidivanti di aritmia nel corso del trattamento farmacologico, ma non sia in grado di migliorare gli outcome clinici nel lungo termine".

Bibliografia

Kaitani K. Efficacy of Antiarrhythmic Drugs Short-Term Use After Catheter Ablation for Atrial Fibrillation (EAST-AF) trial. ESC 2015; Abstract 2184.

NUOVO PACEMAKER SENZA FILI SICURO ED AFFIDABILE PER ALMENO 6 MESI

Un pacemaker cardiaco 'leadless', completamente autonomo e senza alcun elettrocatetere, impiantato per via transfemorale nel ventricolo destro del cuore, ha mostrato "una buona sicurezza e un funzionamento affidabile" nella maggior parte dei pazienti durante i primi 6 mesi di follow-up nello studio LEADLESS II. Il trial è stato presentato a Londra durante i lavori del congresso della società europea di cardiologia e pubblicato in contemporanea sul New England Journal of Medicine.



I risultati suggeriscono il dispositivo è efficace e sicuro, e può servire come alternativa ai tradizionali pacemaker transvenosi nei pazienti in cui è indicata una stimolazione monocamerale permanente, ha detto l'autore principale dello studio, Vivek Reddy, della Mount Sinai School of Medicine di New York.

Reddy ha spiegato che i pacemaker cardiaci 'leadless' hanno le potenzialità per superare molte delle complicanze dei pacemaker transvenosi convenzionali, tra cui le infezioni, e che gli elettrocateteri transvenosi sono considerati il tallone d'Achille dei dispositivi tradizionali, perché sono particolarmente suscettibili di complicanze.

"Molti pensano che i pacemaker convenzionali, essendo in uso da così tanto tempo, siano relativamente sicuri, ma in effetti non sono esenti da complicanze" ha rimarcato l'autore, ricordando i risultati dello studio FOLLOWPACE, un trial olandese del 2012 su oltre 1500 pazienti, nel quale l'incidenza delle complicanze, sia acute sia croniche, è risultata sostanziale (rispettivamente 10-15% e 9-10%).

Il pacemaker 'leadless' impiegato nello studio, tuttavia, ha una storia travagliata. Uno studio osservazionale post-marketing europeo è stato interrotto nel 2014 dopo la segnalazione di sei casi di perforazione, di cui due fatali. All'epoca dei fatti, il produttore (St. Jude Medicals) ha detto che i problemi erano legati all'inesperienza dell'operatore e alla selezione dei pazienti. Lo studio è stato interrotto di nuovo all'inizio di quest'anno, ancora una volta a causa di perforazioni, ma St Jude ha comunicato di averlo riavviato all'inizio dell'estate.

Il pacemaker 'leadeless' è un dispositivo intracardiaco del tutto autonomo, che racchiude in sé l'elettronica, la batteria al litio e gli elettrodi, in un volume di 1 cm3. Viene posizionato in modo mininvasivo nel ventricolo destro per via transcatetere con approccio venoso femorale e non ha alcuna comunicazione con l'esterno. Questo ovvia al problema della flessione ripetuta dell'elettrocatetere e dei potenziali danni che esso può subire a ogni ciclo cardiaco. L'eliminazione della tasca del dispositivo e del cavo transvenoso potenzialmente minimizza anche alcune complicanze a lungo termine osservate con i pacemaker tradizionali, come il rigurgito della valvola tricuspide e la tromboembolia attraverso un forame ovale pervio, spiegano gli autori sul Nejm,

Reddy ha spiegato che la fattibilità dell'impianto del pacemaker 'leadless' è stata dimostrata nel precedente studio LEADLESS, il primo sull'uomo, su 33 pazienti e pubblicato nel 2014 su Circulation, mentre nello studio LEADLESS II, molto più ampio, sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia del dispositivo.

LEADLESS II è uno studio prospettico, non randomizzato, di pre-marketing, che ha coinvolto 526 pazienti arruolati in 56 centri di tre Paesi (Stati Uniti, Canada e Australia). L'età media dei partecipanti era di 75,8 anni, circa il 64% erano uomini e quasi il 90% erano bianchi. Il 40% aveva una storia di malattia coronarica, il 14% un'insufficienza cardiaca e circa il 75% una storia di aritmia sopraventricolare. Tutti i pazienti avevano indicazione per una stimolazione ventricolare monocamerale permanente.

L'endpoint primario di efficacia era una soglia di stimolazione (≤ 2,0 V a 0,4 ms) e un sensing (onda R ≥ 5,0 mV o ≥ valore dell'impianto) clinicamente accettabili a 6 mesi, mentre l'endpoint primario di sicurezza era l'assenza di effetti avversi gravi del dispositivo nello stesso arco di tempo.

Sui 300 soggetti inclusi nell'analisi primaria intention-to-treat (ITT), il 90% ha raggiunto una soglia di stimolazione accettabile (IC al 95% 86,0-93,2; P = 0,007), mentre l'obiettivo da raggiungere era almeno l'85%, e il 93,3% ha raggiunto un endpoint primario di sicurezza accettabile, mentre l'obiettivo era almeno l'86%; inoltre, il device è stato impiantato con successo nel 95,8% dei pazienti dell'intero campione e nel 96,3% di quelli della popolazione ITT).

L'incidenza degli eventi avversi gravi legati al dispositivo è stata del 6,7% in 6 mesi. Tra le complicanze ci sono state la perforazione cardiaca (nell'1,3% dei pazienti), la dislocazione del dispositivo con recupero percutaneo (1,7%), e un aumento della soglia di stimolazione tale da rendere necessario un recupero percutaneo e il posizionamento di un nuovo pacemaker 'leadless' (1,3%). Invece, non si sono verificate infezioni.

"Dopo le prime due settimane praticamente non ci sono stati più eventi avversi" ha riferito Reddy.

L'autore ha anche sottolineato che, nei casi in cui ciò si è reso necessario (7), il dispositivo ha dimostrato di poter essere recuperato, con una percentuale di successo del 100%.

Nell'intero campione ci sono stati in tutto 28 decessi (il 5,3%) durante il follow-up e, di questi, 19 (il 68%) si sono verificati entro 6 mesi dall'impianto.

Una sottoanalisi in cui sono state valutate le complicanze in relazione all'esperienza del medico suggerisce che "è prevedibile che l'incidenza degli eventi avversi gravi legati al dispositivo migliori all'aumentare dell'esperienza degli operatori. Tranne uno, nessuno degli altri aveva alcuna esperienza pregressa di impianto di questo dispositivo" ha osservato Reddy.

In effetti, quando i casi sono stati stratificati valutando quante complicanze si sono avute nei primi 10 impianti e quante negli impianti successivi eseguiti dallo stesso operatore, si è visto che gli eventi avversi gravi legati al dispositivo procedurali erano passati dal 6,8% al 3,6% (P = 0,6), i tassi di dislocazione del dispositivo dall'1,3% allo 0% (P = 0,9) e i tassi di perforazione cardiaca dall'1,5% all'1,8% (P = 0,6).

Nello studio, Reddy e i colleghi hanno provato anche a stimare la longevità della batteria, osservando il comportamento elettrico nei primi 6 mesi di impiego e facendo una proiezione sulla base di questo. "In questo modo, abbiamo stimato una durata della batteria nella nostra coorte di circa 15 anni".

"Questi dati multicentrici rappresentano la più ampia popolazione di pazienti a cui sia stato impiantato un pacemaker 'leadless' e, come tali, forniscono indicazioni uniche circa la sua efficacia e sicurezza" ha concluso Reddy. Inoltre, ha aggiunto l'autore, "se interpretati tenendo conto che la maggioranza degli operatori non aveva alcuna esperienza precedente nell'impianto della nuova tecnologia, questi risultati forniscono evidenze a sostegno dell'applicabilità di questo device nella pratica clinica".

Il cardiologo ha spiegato che sono necessarie ancora alcune migliorie tecniche prima che questo dispositivo possa rimpiazzare completamente i pacemaker convenzionali bicamerali. "Per il momento è adatto solo per la stimolazione monocamerale" ha sottolineato. Tuttavia, Reddy ha anche segnalato che si sta sviluppando la comunicazione da dispositivo a dispositivo e si è detto convinto che questa tecnologia rappresenti la direzione futura in cui andranno i pacemaker.

Commentando lo studio, Jagmeet Singh, della Harvard University e del Massachusetts General Hospital, di Boston ha osservato che "un'incidenza degli

eventi avversi del 6,7% in 6 mesi è alta, ma, allo stesso tempo, per qualcosa di così nuovo e dirompente come questo device, è un dato abbastanza buono, perché solo circa l'1% dei pazienti ha avuto perforazioni cardiache e questa complicanza può verificarsi anche impiantando i pacemaker cardiaci convenzionali".

"Questi risultati sono certamente abbastanza interessanti considerando che si tratta di un primo utilizzo e penso che possano delineare un spostamento del paradigma su come la tecnologia di pacemaker si evolverà in futuro" ha proseguito l'esperto. "Siamo ancora all'inizio e ci sono ancora molte domande senza risposta; tuttavia, penso che ci sarà un ampio mercato per i pacemaker monocamerali 'leadless' nel futuro" ha aggiunto.

Una delle questioni importanti aperte, secondo lo specialista, è quella della durata del funzionamento del dispositivo nel cuore. "Quanto tempo potrà funzionare prima di doverlo sostituire? La loro longevità stimata è di circa 9-10 anni. A quel punto, sarà un grosso problema decidere se rimuoverlo e sostituirlo o se ci sia spazio per aggiungerne un altro" ha sottolineato Singh.

Su questo punto si è soffermato anche Reddy nella sua conclusione. "Che fare una volta che la batteria si è esaurita? Il dispositivo può essere recuperato dopo un anno, ma non si sa se ciò sia possibile dopo 5, 10 o 15" ha osservato.

Altro aspetto controverso è anche quando impiantare il dispositivo. "Se lo impiantiamo in un paziente giovane, è probabile che debba essere sottoposto a diversi impianti nel corso della sua vita. Se lo impiantiamo in un paziente anziano, saremo poi in grado di recuperarlo in un secondo momento in un paziente di 10 anni più vecchio? Non conosciamo ancora le risposte a queste domande " ha detto il cardiologo.

Alessandra Terzaghi

Bibliografia

V. Reddy, et al. Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker. N Engl J Med. 2015; doi: 10.1056/NEJMoa1507192.

VARIE

➔ Troppe ore davanti alla tv aumentano rischio embolia polmonare fatale 128

TROPPE ORE DAVANTI ALLA TV AUMENTANO RISCHIO EMBOLIA POLMONARE FATALE

Riflettori puntati sui telespettatori. Secondo una nuova ricerca del Dipartimento di Medicina Sociale dell'Università di Osaka in Giappone, la visione prolungata (5 o più ore) della televisione comporterebbe un raddoppio del rischio di embolia polmonare fatale. Il confronto erano soggetti che passavano un tempo inferiore alle 2 ore e mezza giornaliere davanti al piccolo schermo. Lo studio è stato presentato al congresso ESC 2015, conclusosi a Londra la scorsa settimana.

"L'embolia polmonare è una malattia grave, a volte fatale che comporta problemi vascolari ai polmoni ed è caratterizzata dall' improvvisa comparsa di sintomi come dolore toracico o difficoltà di respirazione. La malattia è causata da un'ostruzione delle arterie polmonari da parte di coaguli di sangue, generalmente formati nei vasi delle gambe. I fattori di rischio includono il cancro, riposo a letto prolungato o seduti e l'uso di contraccettivi orali ", ha evidenziato Toru Shirakawa, borsista presso il Dipartimento di Medicina Sociale dell'Università di Osaka.

Circa un terzo delle persone che soffrono di embolia polmonare e non ricevono una diagnosi né una terapia adeguata non sopravvive. Se questa patologia è diagnosticata e curata tempestivamente, tuttavia, la percentuale diminuisce considerevolmente.

Gli emboli si formano quasi sempre nelle vene profonde delle gambe, ma possono anche provenire da altre parti dell'organismo, si va quindi incontro alla trombosi venosi profonda, o più semplicemente trombosi.

I casi di embolia polmonare isolata sono rari, in genere sono presenti diversi emboli. Il tessuto polmonare non riceve più sostanze nutritive dall'arteria ostruita e quindi i polmoni avranno più difficoltà a fornire ossigeno al resto dell'organismo.

L'embolia polmonare si verifica quasi sempre in contemporanea con la trombosi venosa profonda, quindi alcuni medici identificano le due patologie con il termine "tromboembolia venosa".

Shirakawa, ha dichiarato: "L'associazione tra seduta prolungata ed embolia polmonare è stata riportata soprattutto tra i soggetti che si nascondevano nei rifugi antiaerei a Londra durante la seconda guerra mondiale. Al giorno d'oggi, un volo di lungo raggio in un posto in classe economica è una causa ben nota di embolia polmonare ed è denominata 'sindrome da classe economica'."

"L'attuale studio-ha proseguito Shirakawa- è il primo sulla valutazione prospettica dell'associazione tra visione prolungata della televisione ed embolia polmonare fatale. Lo studio ha incluso 86.024 partecipanti (36.007 uomini e 50.017 donne) di età compresa tra i 40 e i 79 anni.

Tutti i soggetti hanno completato un questionario autosomministrato con incluse le informazioni sul tempo di visione media giornaliera della televisione. Questa valutazione era parte del più ampio studio JACC, iniziato tra il 1988 e il 1990.

Lo studio Japanese Collaborative Cohort Study (JACC Study) è un grande studio volto a indagare come lo stile di vita individuale influenza la mortalità e la morbilità nel cancro. Tale studio è partito nel 1988 su circa 120.000 uomini e donne giapponesi, di età compresa tra i 40 ei 79. Le domande riguardavano i loro stili di vita, tra cui la visione televisiva media giornaliera all'inizio dello studio, e poi nei follow up fino al 2009 o al loro decesso.

Nel braccio dello studio presentato a Londra, i partecipanti sono stati seguiti per una media di 18,4 anni e l'eventuale decesso per embolia polmonare è stato identificato dai certificati di morte.

Il tempo di visione della televisione ha permesso la suddivisione dei partecipanti in tre gruppi: meno di 2,5 ore, da 2,5 a 4,9 ore e 5 o più ore al giorno; tale tempo è stato quindi collegato al pericolo di decesso per embolia polmonare, dopo aggiustamento per età al basale, sesso, storia di ipertensione, storia di diabete, abitudine al fumo e al bere, indice di massa corporea, passeggiate e abitudini sportive ed eventuale stato di menopausa.

L'analisi dei risultati ha mostrato che durante il periodo di follow-up ci sono stati 59 morti per embolia polmonare.

Le persone il cui tempo medio di visione televisiva corrispondeva a più di cinque ore al giorno avevano il doppio del rischio di embolia polmonare fatale rispetto a coloro che la guardavano per meno di due ore e mezza al giorno (hazard ratio [HR]=2,38).

L'associazione è stata più evidente nelle persone sotto i 60 anni di età in cui guardare la televisione per più di cinque ore al giorno era associato ad un rischio sei volte più elevato di embolia polmonare fatale rispetto a coloro che la guardavano per meno di due ore e mezza (HR=6,49).

"Abbiamo dimostrato che la visione televisiva prolungata può essere un comportamento a rischio di decesso per embolia polmonare", ha sottolineato Shirakawa. "l'immobilità delle gambe durante la visione della televisione può spiegare in parte tale constatazione. Per prevenire il verificarsi dell' embolia polmonare, si consiglia lo stesso comportamento preventivo usato contro la sindrome da classe economica. Vale a dire, fare una pausa, alzarsi e camminare per la stanza durante la visione televisiva. Inoltre, è importante bere acqua per prevenire la disidratazione. "

Quest'ultima infatti fa in modo che il sangue si addensi più facilmente.
"Nell'epoca della tecnologia dell'informazione, è diffuso l'uso di dispositivi multimediali visivi come i personal computer o smartphone. Anche il giocare per lungo tempo al computer è stato associato a decesso per embolia polmonare, ma per nostra conoscenza non è ancora mai stato pubblicato uno studio sull'uso prolungato di smartphone. "

In conclusione, come ha precisato l'autore: "È fondamentale che la gente sia consapevole del rischio di embolia polmonare da lunga immobilità delle gambe. Sono necessarie, inoltre, ulteriori ricerche per valutare i rischi di un uso prolungato delle nuove tecnologie sulla morbilità e mortalità per questa evenienza. "

Emilia Vaccaro

Bibliografia

P2686 ESC 2015. SHIRAKAWA T. Watching television and mortality from pulmonary embolism among middle-aged Japanese men and women: the JACC study

UN SALUTO DA LONDRA...

ARRIVEDERCI A ROMA PER ESC 2016

ARRIVEDERCI A ROMA PER ESC 2016

Sarà Roma ad ospitare la prossima edizione del congresso annuale della Europea Society of Cardiology, il più grande al mondo in questo settore della medicina.

La Società Europea di Cardiologia, attualmente presieduta dal portoghese Prof. Fausto Pinto, e che conta 56 società nazionali e 36 società affiliate, terrà il suo congresso 2016 a Roma.

L'evento si svolgerà presso la nuova Fiera, dal 27 al 31 agosto.

Con i suoi oltre 30 mila partecipanti e l'elevato contenuto scientifico in campo, questa manifestazione è diventata la "vetrina cardiologica" più importante al mondo.

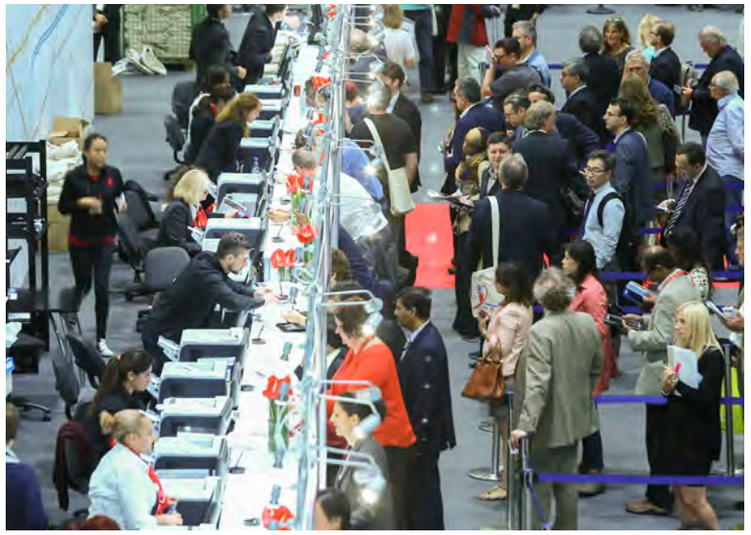
In occasione dell'Esc, a Londra, ci siamo fatti raccontare qualche anteprima dal professor **Francesco Romeo**, presidente della Società Italiana di Cardiologia.

Il professore ci ha manifestato la sua grande felicità per questo risultato, cui ha lavorato per anni, facendo notare come, nonostante il nostro Paese da anni contribuisca ad accrescere il patrimonio culturale, sociale ed economico della comunità cardiologica europea, ancora non era stato designato come sede per il congresso.

Giocando in casa, la comunità cardiologica italiana darà sicuramente un contributo scientifico di altissimo livello a questa edizione del congresso, per assicurare la buona riuscita scientifica ed organizzativa.

Professor Francesco Romeo

GUARDA L'INTERVISTA



CLICCA QUI PER VEDERE LA FOTOGALLERY CON LE OLTRE 100 IMMAGINI DELL'ESC.

PHARMASTAR

www.pharmastar.it
Registrazione al Tribunale di Milano
n° 516 del 6 settembre 2007

EDITORE

MedicalStar
Via San Gregorio, 12 - 20124 Milano
info@medicalstar.it - www.medicalstar.it

DIRETTORE RESPONSABILE

Danilo Magliano

PROGETTO E GRAFICA

Francesca Bezzan
www.franbe.it

AVVERTENZE PER I LETTORI

Nessuna parte di questa pubblicazione può essere copiata o riprodotta anche parzialmente senza l'autorizzazione dell'Editore.

L'Editore declina ogni responsabilità derivanti da errori od omissioni in merito a dosaggio o impiego di medicinali o dispositivi medici eventualmente citati negli articoli e invita il lettore a controllare personalmente l'esattezza delle informazioni, facendo riferimento alla bibliografia relativa.

HANNO COLLABORATO ALLO SPECIALE ESC 2015

Pietro Amante

Vera Caroppo

Nicola Casella

Alessandro Durante

Elisa Spelta

Alessandra Terzaghi

Emilia Vaccaro

Arturo Zenorini

SEGUICI SU

ISCRIVITI ALLA NEWSLETTER

REDAZIONE@PHARMASTAR.IT

PHARMASTAR

il Giornale on-line sui Farmaci

WWW.PHARMASTAR.IT

ISTRUZIONI

Questo è un PDF interattivo. Per una corretta visualizzazione seguire queste semplici istruzioni.

- Aprire questo documento esclusivamente con Adobe Reader. Per chi non lo avesse già installato sul proprio computer, lo può scaricare da questo link.
- La presentazione si aprirà automaticamente in modalità "Schermo intero", per uscire da questa modalità premere Esc dalla tastiera.
- Per navigare nella presentazione servirsi delle frecce rosse presenti nella parte inferiore dello schermo. Per muoversi tra le diapositive si possono anche usare le frecce da tastiera.

LEGENDA PULSANTI

LINK A PAGINA TWITTER

LINK A PAGINA FACEBOOK

VISUALIZZA UN VIDEO

SCORRI UNA GALLERIA FOTOGRAFICA

TORNA ALL'INIZIO