

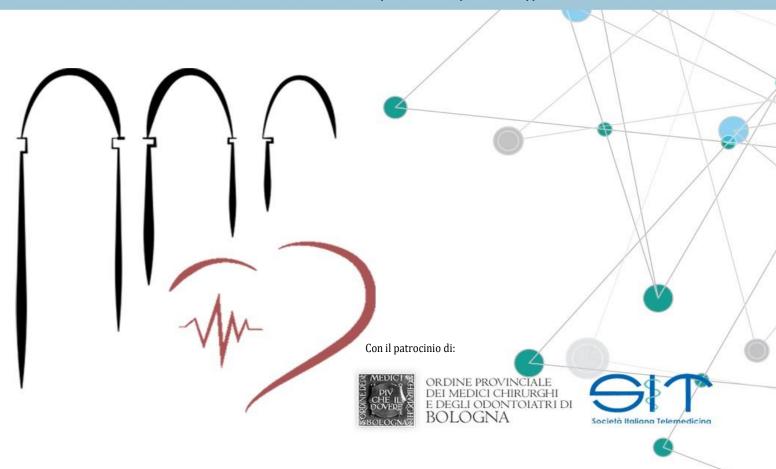
# CONGRESSO REGIONALE ANCE EMILIA ROMAGNA 2022

29 ottobre 2022

# "Il Cuore Sotto i Portici"

## **ABSTRACT**

Responsabile Scientifico Dr. Giuseppe Trisolino



La cardiologia è una disciplina in continua evoluzione e per questo la gestione della conoscenza richiede continui aggiornamenti, revisioni e proposte attraverso il confronto tra tutti gli attori impegnati nella "clinical governance" del paziente cardiopatico. Il 29 ottobre 2022 si è svolto il Congresso Regionale ANCE Emilia-Romagna il " *Cuore sotto i Portici*" che ha offerto, per il prestigio dei relatori, conclusioni chiare e condivise, atte a migliorare l'appropriatezza delle indagini diagnostiche, delle terapie, delle risorse e dei percorsi clinici e con il "take away" formidabile per essere messo in pratica nella quotidianità professionale del cardiologo clinico. Grazie alla disponibilità dei relatori, sono stati raccolti gli abstract delle presentazioni che qui vengono presentate con la certezza di offrire al lettore uno spunto di riflessione e aggiornamento.

Giuseppe Trisolino



## Congestive heart failure: should we look at from a different perspective?

## Alessandro Capucci

Ordinario di Malattie dell'Apparato Cardiovascolare Già Direttore della Clinica di Cardiologia Università Politecnica delle Marche, Ancona

#### Introduction

Most of the current heart failure prevention and management strategies are focused on decongestive therapy. Diuretics are the main tool to decongestion and the main parameters we consider to judge of their efficacy are symptoms improvement and weight loss. At present there are very few and mainly subjective clues that we may consider in order to establish when an effective optimal decongestion has been effectively reached even at hospital discharge. That may be the reason why often we are unable to obtain an effective decongestive state. In fact it has been observed that 40% of the pts admitted to hospital for HF are dismissed still in a congestive state. Of note, excessive diuretic therapy may reduce cardiac preload, thereby diminishing stroke volume and contributing to a lower perfusion state. About weight control we know that its sensitivity to predict HF is only 9%, even evaluated at home. Fifty per cent of the patients admitted for acute HF had a previous insignificant amount of weight gain. Furthermore recently experimental data suggests that fluid accumulation and venous congestion which can be quantified by the central venous pressure (1-2) are not simply consequences of poor cardiovascular function, but rather are fundamental prooxidant, pro-inflammatory, and hemodynamic stimuli that contribute to acute decompensation (ADHF). However, there remain several gaps in our knowledge about the biomechanically pathway of venous congestion inducing ADHF, likely mediated by vascular endothelium modification. This latter represents the largest endocrine/paracrine organ of the body which is able to switch its synthetic and endocrine phenotype from an inactive status to an active pro-oxidant, pro inflammatory, vasoconstrictive one's. Once "activated," the endothelium can promote additional congestion through humoral, renal, and cardiac mechanisms, resulting in a deleterious positive feedback loop that leads, over time, to overt decompensation in CHF patients .Moreover an hyperkinetic arrhythmia such as atrial fibrillation(AF) in 50% of cases associated with HF due to high mean generated heart rate can contribute greatly to congestion and failure. Several other factors predisposing to development of atrial fibrillation have also been identified in the LIFE study. Micro- and macroalbuminuria independently predict cardiovascular disease in some populations and losartan reduces albuminuria (3)

#### **Temporak association**

Numerous factors have been implicated for predisposing HF patients to AF. Both AF and HF share common risk factors such as hypertension and sleep apnea (5). The duration of HF was observed to be an independent risk factor for AF implying that susceptibility to AF increases with time spent in HF (6). The Mulisence study results consistently reflected this impact of HF on AF in a cohort of CRT indicated patients – baseline HF severity as reflected by NTproBNP and device measured S3 amplitude independently predicted the risk of a future 24-hour AF (7) Treatment of AF such as adequate rate and rhythm control is important from the perspective of managing HF risk. Guidelines recommend a combination of beta-blockers (or a non-dihydropyridine calcium channel antagonist) and digoxin for controlling resting and exercise heart rate. HF patients are typically on beta-blockers. Timely notification of AF onset may help initiate digoxin in a timely fashion. Recently, ablation was shown to improve HF outcomes in symptomatic AF patients with failed rhythm control strategy (4). However, the role of ablation therapy in early phases of AF (asymptomatic) to impact HF outcomes is not established yet.

#### A different therapeutic strategy

Rhythm control in patients with atrial fibrillation (AF) provides better symptom reduction, activity tolerance, and quality of life than does rate control alone. Among the possible therapies there is a specific role of the so called "Pill in the pocket strategy "(PITP) whose efficacy to convert AF to sinus rhythm (SR) was firslty theoretically thought in the eighties (8) and secondly demonstrated effective on the clinical basis in patients with preserved ejection fraction (9). After several demonstrations of safety and efficacy to convert AF to SR, PITP therapy with a class IC AAD might be therefore reasonable to be initiated in the out-of-hospital setting—after assuming that appropriate exclusion criteria—in selecting the patients to treat—that is, no associated ischemic or other structural heart disease, no sinus node or conduction system disease, and no Brugada syndrome- have been observed.(10).

## Venous congestion and prognosis

It has been shown how increase central venous pressure is associated with impaired renal function and independently related to all-cause mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease (2). In the GISSI-HF trial in pts with chronic HF it has been reported how increase estimated plasma volume was associated with worse clinical outcomes, independently of body weight changes. These scientific proven reported clues outline how venous congestion is an important negative component in HF and may be not directly dependent of the low cardiac output state; however evidence-based clinical and biochemical indicators of adequate decongestion are lacking thus vasodilators and diuretic dose adjustements are largely empirical so far. Animal models (11) have already shown how it is possible to reproduce that organ congestive experimental setting.

Developing reliable criteria and accurate methods for assessing the extent of congestion are therefore crucial. Early recognition of venous congestion through novel techniques such as bioimpedance measurements and remote monitoring of volume status has been reported to have clinical relevance (12).

## **Future directions:simple is better**

AH and HF have a basal role in worsening prognosis the next future will be to early recognise automatically HF clinical signs even before symptoms will appear and to allow treating AF as early as possible in order to impede failure progression therefore returning as early as possible to the basal condition. There are different possible strategies nowadays from drugs to ablation; the point will be to tailor the right therapy to the single patient.

- 1) Rosenkranz S et al Systemic consequences of pulmonary hypertension and right sided heart failure Circulation 2020; 141(8):678-693.
- 2) Damman K et al The kidney in heart failure: an update. Eur Heart J 2015;36(23):1437-1444.
- 3) Ibsen, H. et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy. J Hypertens 2004; 22:1805-1811
- 4) Marrouche NF, et al CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378:417–427.
- 5) Kotecha D, et al Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:2217–2228.
- 6) Benjamin EJ,et al. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1994;271:840–4.
- 7) Boehmer JP,et al. Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices: Results From the MultiSENSE Study. JACC Heart Fail. 2017;5(3):216-225.
- 8) Frabetti L, et al. Antiarrhythmic efficacy of propafenone: evaluation of effective plasma levels following single and multiple doses. Eur J Clin Pharmac 1986; 30: 665-671.
- 9) Capucci A, et al. <u>Effectiveness of loading oral flecainide for converting recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm in patients without organic heart disease or with only systemic hypertension.</u> Am J Cardiol 1992; 70:69-72.
- 10) Reiffel JA, Capucci A. "Pill in the Pocket" antiarrhythmic drugs for orally administered pharmacologic cardioversion of Atrial Fibrillation. Am J Cardiol 2021; 140:55-61.
- 11) Cops J et al. Selective abdominal venous congestion to investigate cardiorenal interactions in a rat model. PLoS One. 2018 May 29;13(5):e0197687.

12) F Gnanaraj J et al.The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome. Kidney Int. 2013	3
Mar;83(3):384-91.	

## L'imaging e le aritmie: un connubio imperfetto

#### Valeria Carinci

UOC Cardiologia, O. Maggiore, Bologna

In nessun campo della cardiologia, l'imaging può disattendere le aspettative come nel campo dell'aritmologia. Le aritmie in assenza di cardiopatia strutturale sono nella maggior parte dei casi definite benigne, ma 1) esistono disturbi elettrici primitivi 2) le tecniche di imaging presentano un potere di definizione talora insufficiente alle necessità 3) Le tecniche di imaging possono dare un'immagine, ma la diagnosi, intesa come valutazione di prognosi e terapia, è una sintesi complessa di più elementi. Di fronte a questi limiti, il cardiologo può ricorrere ai vecchi e fidati strumenti dell'ECG e della clinica.

## Casi clinici esplicativi:

- 1 Ragazza, 24 anni, viene soccorsa in stazione per arresto cardiaco e defibrillata in loco. All'arrivo in Pronto Soccorso evidenza di battiti ectopici ventricolari bigemini e polimorfi, per cui viene iniziata terapia beta bloccante ev. All'anamnesi plurimi episodi di pdc, improvvisi, in un caso in piscina con rianimazione cardiopolmonare. In famiglia uno zio e un cugino deceduti improvvisamente in giovane età. In considerazione dell'assenza di cardiopatia agli esami di imaging e della positività dell'Head up tilt test, tali episodi erano stati inquadrati come neurovegetativi. Episodi di pdc senza prodromi, da sforzo o emozioni con ECG completamente muto (talora PR corto) devono destare il sospetto di CPVT. La ragazza risulterà positiva per mutazione del gene RYR2 e proseguirà la sua terapia in beta bloccante non selettivo (propanololo 2 mg pro-Kg)<sup>1-3</sup>.
- 2 Uomo 52 anni portatore di ICD per arresto cardiaco extraospedaliero in assenza di cardiopatia strutturale (RMN negativa). Giunge alla nostra attenzione per tachicardie ventricolari ripetitive trattate con pacing anti-tachicardico. Si procede a studio elettrofisiologico, negativo per induzione di aritmie, e al termine a test farmacologico che risulta positivo per Brugada (derivazioni inferiori). Come coniugare la definizione di Brugada di channelopatia con un quadro di tachicardie ventricolari ripetitive, associazione peraltro già nota in letteratura? Dal lavoro di Nademanee sull'approccio ablativo nel Brugada, sappiamo che il Brugada ha un substrato strutturale modificabile. Recenti studi dimostrano la possibilità che il mappaggio elettroanatomico sia piu' sensibile nel rilevare l'alterazione microstrutturale del Brugada. In ultimo gli studi autoptici rivelano che nei cuori di pazienti deceduti con Brugada è presente una fibrosi diffusa, prevalente nel tratto di efflusso destro, come da cardiomiopatia microstrutturale. Questa nuova visione spiegherebbe le forti difficoltà degli score in uso di definire realmente i casi di Brugada ad alto rischio. Un'ipotesi è che la RMN classica, con la ricerca di macrocicatrici visibili con LGE, non sia in grado di visualizzare alterazioni microstrutturale da fibrosi diffusa, forse meglio identificabili con metodiche RMN diverse come T1 mapping post contrasto. Gli studi sono in corso<sup>3-8</sup>.
- 3 Uomo 48 anni, mentre corre in collina presenta un arresto cardiaco a coronarie indenni. Alla RMN si evidenzia una area mesocardica di depositi LGE in sede postero laterale. L'esame viene refertato con suggestivo di displasia aritmogena del ventricolo sinistro. Il sequenziamento genetico è negativo per geni legati alla displasia aritmogena. La familiarità è negativa. Il paziente continua attività sportiva ricreazionale e la cardiopatia non evolve nei 5 anni di follow up a disposizione. Probabilmente al giorno di oggi faremmo diagnosi di cicatrice del ventricolo sinistro. La stessa immagine, o similare, la possiamo riscontrare nella RMN di un paziente 44 enne, sportivo agonista,

che esegue la RMN per bassi potenziali all'ECG oppure nel padre 65enne di un giovane morto improvvisamente, che esegue stratificazione del rischio come familiare di probando. Tre casi che presentano un imaging similare ma con quadri clinici completamente diversi. Mai come nella diagnosi di cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro, la RMN può essere deludente: probabilmente un'unica etichetta raggruppa diagnosi diverse con imaging similare. Questo spiegherebbe la nostra difficoltà nella stratificazione prognostica di questa malattia, dove il semplice numero della frazione di eiezione è incapace di predire con accuratezza il rischio di morte improvvisa. Nel campo della cardiomiopatia aritmogena sembra promettente il mappaggio elettronataomico, per ora a scopo diagnostico per la migliore accuratezza, speriamo in futuro anche a scopo prognostico, per valutare con meno approssimazione l'indicazione al defibrillatore<sup>9-11</sup>. Abbiamo fornito tre esempi esplicativi di come l'imaging può essere falsamente tranquillizzante (channelopatie), inaccurato per inadeguata definizione (cardiopatie microstrutturali come il Brugada) o inconclusivo per scarsa specificità (cardiomiopatia aritmogena del ventricolo sinistro). In tutti i casi, l'ECG e la clinica dl paziente devono essere la chiave di interpretazione portante.

## Riferimenti bibliografici

- 1) Carinci V, Cardelli LS. et al. Cardiac Arrest in a Young Woman: A Near Miss Diagnosis. Am J Emerg Med. 2022 Oct; 60:226.e1-226.e4.
- 2) Stiles MK, Wilde AAM. et al. 2020 APHRS/HRS expert consensus statement on the investigation of decedents with sudden unexplained death and patients with sudden cardiac arrest, and of their families. Heart Rhythm. 2021 Jan; 18(1): e1–e50.
- 3) Nielsen JC, Lin Y-J. et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus on risk assessment in cardiac arrhythmias: use the right tool for the right outcome, in the right population. Europace 2020, 22, 1147-1148
- 4) Carinci V, Barbato G, Di Pasquale G. Sustained ventricular tachycardia and coved-type electrocardiogram in peripheral leads: a particularly malignant phenotype of Brugada syndrome? Europace. 2014 Oct;16(10):1507.
- 5) Nademanee K, Veerakul G. et al. Prevention of ventricular fibrillation episodes in Brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. Circulation. 2011 Mar 29;123(12):1270-9.
- 6) Letsas KP, Vlachos K. et al Right ventricular outflow tract electroanatomical abnormalities in asymptomatic and high-risk symptomatic patients with Brugada syndrome: Evidence for a new risk stratification tool? Rev Cardiovasc Med 2022 Jan 25;23(2):44
- 7) Miles C, Asimaki A. et al. Biventricular Myocardial Fibrosis and Sudden Death in Patients With Brugada Syndrome. JACC vol. 78, 15, 2021 october 12, 2021:1511–1521
- 8) Delise P, Allocca G. et al. Cardiac arrest and Brugada syndrome: Is drug-induced type 1 ECG pattern always a marker of low risk? Int J Cardiol. 2018 Mar 1; 254:142-145. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.10.118. Epub 2017 Nov 16. PMID: 29180267.
- 9) Corrado D, Perazzolo Marra M. et al. Diagnosis of arrhythmogenic cardiomyopathy: The Padua criteria. Int J Cardiol. 2020 Nov 15; 319:106-114. doi: 10.1016/j.ijcard.2020.06.005. Epub 2020 Jun 16. PMID: 32561223.
- 10) Cipriani A, Mattesi G. al. Cardiac magnetic resonance imaging of arrhythmogenic cardiomyopathy: evolving diagnostic perspectives. Eur Radiol. 2022 Jul 5. doi: 10.1007/s00330-022-08958-2. Epub ahead of print. PMID: 35788758.

11) Narducci ML, Scacciavillani R. et al. Combining 3-Dimensional Electroanatomic Mapping and Cardiac Magnetic Resonance: A New Tool for Arrhythmogenic Cardiomyopathy. JACC Case Rep. 2022 Sep 21;4(18):1200-1202. doi: 10.1016/j.jaccas.2022.07.021. PMID: 36213886; PMCID: PMC9537100

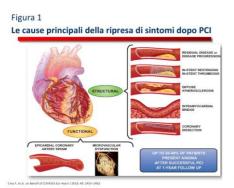
## Ripresa di angina dopo rivascolarizzazione: cosa pensare, cosa cercare, quando preoccuparsi?

#### Gianni Casella

UOC di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Azienda USL di Bologna - Bologna

La persistenza o la ripresa di angina dopo una rivascolarizzazione efficace con angioplastica o bypass aortocoronarico coinvolge circa il 20-40% dei pazienti ad un anno di distanza dalla procedura. Purtroppo, questo fenomeno ha molteplici cause (figura 1). Può esserne responsabile una rivascolarizzazione incompleta al momento della procedura stessa, più spesso è dovuta ad una progressione della malattia ateromasica o a stenosi non trattate a ridosso dello stent impiantato, o a dissezioni residue, trombosi. In alcuni casi è causata da una disfunzione del microcircolo, più raramente da uno spasmo coronarico. Da queste considerazioni iniziali si evince subito la necessità di conoscere bene il quadro anatomico precedente e le caratteristiche della rivascolarizzazione cui è stato sottoposto il paziente. Non da meno è fondamentale considerare anche il momento d'insorgenza dei sintomi. La ripresa di un dolore tipico, poco dopo la rivascolarizzazione, può essere causata da un problema peri-procedurale, non può essere tralasciato e va ristudiato con una coronarografia. Diverso è il caso del paziente che sviluppa sintomi a diversi mesi di distanza. In questi casi il ricorso ad un test di induzione dell'ischemia per confermarla e documentarne la sede e l'estensione può essere molto utile. l'opposto dello screening dell'ischemia pazienti Esattamente nei asintomatici rivascolarizzazione, non raccomandato dalle Linee Guida più recenti. Ritornando ai pazienti che sviluppano dolori toracici da sforzo qualche anno dopo una rivascolarizzazione, in questi casi è utile effettuare una semplice Prova da Sforzo, senza interrompere la terapia in corso, per confermare la genesi cardiaca dei sintomi. Se vogliamo essere più precisi e ne abbiamo la disponibilità sicuramente l'associazione di un test di imaging (scintigrafia miocardica o ecocardiogramma) al test ergometrico può aggiungere importanti indicazioni riguardo la sede e la quota di ischemia inducibile. Dove possibile occorrerebbe cercare sempre di utilizzare uno stress fisico in quanto risponde meglio alla nostra fisiologia ed è maggiormente in grado di evocare ischemia, numerosi sono infatti i falsi negativi quando utilizziamo lo stress farmacologico. Nei casi in cui l'ischemia sarà severa e a basso carico, vi sono indicazioni ad una nuova coronarografia (Figura 2). Nei pazienti con sintomi meno importanti, alta soglia ischemica e area ischemica limitata, il trattamento farmacologico ha buone prospettive. Ai beta-bloccanti possono essere associati altri farmaci quali l'ivabradina e la ranolazina. L'ivabradina agisce sulle correnti I<sub>f</sub> con effetto cronotropo negativo sul nodo senoatriale. In diversi studi ha evidenziato un effetto antianginoso simile a quello dell'atenololo o dell'amlodipina, ma non migliora la prognosi. La ranolazina invece è un inibitore delle correnti tardive del Na+ la quale facilita la riduzione del sovraccarico di calcio e di conseguenza l'ischemia. Anche in questo caso gli studi documentano una riduzione dell'angina sia quando utilizzato in monoterapia che in aggiunta a betabloccanti o calcio-antagonisti. Vi sono poi pazienti che nonostante molteplici rivascolarizzazioni e una terapia farmacologica piena, continuano a lamentare sintomi, la cosiddetta angina refrattaria. In questi casi esistono alcuni sistemi, molti dei quali ancora oggetto di studio, i quali hanno lo scopo di ridurre l'ischemia, migliorare il flusso di sangue all'area ischemica, favorire un post-condizionamento ischemico o una neuromodulazione attraverso tecniche diverse. Tra questi sistemi quello più promettente è il Reducer, uno stent impiantato nel seno coronarico allo scopo di determinarne un restringimento del seno e di conseguenza un incremento del gradiente delle pressioni venose. Questo ostacolo determinerebbe una ridistribuzione del flusso tra aree ischemiche e non ischemiche, tra

distretti subendocardici e subepicardici. Nei pazienti con un'estesa patologia della coronaria sinistra non più rivascolarizzabile il sistema (Figura 3) ha dimostrato efficacia nella riduzione dei sintomi, in assenza di un beneficio prognostico. In conclusione, la ricomparsa dei sintomi dopo una rivascolarizzazione non è rara, quando accade va valutata attentamente considerando le diverse eziopatogenesi. La gestione può spaziare dalla coronarografia in urgenza per i pazienti con sintomi importanti, a riposo, e a breve distanza dall'angioplastica, fino alla necessità di sottoporre il paziente a molteplici indagini quando il quadro clinico è più complicato. Nelle forme meno severe vi è ampio spazio alla terapia farmacologica, con particolare attenzione ad ivabradina e ranolazina. Utilizzabili in mono terapia o più spesso associate al beta-bloccante. Rimangono poi casi particolarmente refrattari nei quali è ipotizzabile un uso più ampio del Reducer.







#### Riferimenti

- 1. Crea F, et al. on Behalf of COVADIS Eur Heart J 2019; 40: 2455–2462
- **2.** Abbate A, et al. Eur Heart J 2007; 28:1057-1065
- 3) Knuti J, et al. Eur Heart J 2019: 0; 1-71
- 4. Verheye S, et al. N Engl J Med 2015; 372:519

## Nutraceutici ipolipemizzanti: effetto cosmetico o altro?

## Arrigo F.G. Cicero

Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Alma Mater Studiorum Università di Bologna IRCCS AOU S. Orsola di Bologna

Negli ultimi decenni abbiamo assistito ad un crescente interesse da parte della comunità scientifica per l'impiego di integratori ad azione ipocolesterolemizzante in prevenzione cardiovascolare, arrivando ad essere citati nelle linee guida ESC/EAS (dall'edizione del 2011 in avanti) e da altri documenti di indirizzo internazionali. Gli integratori ipocolesterolemizzanti si distinguono grossolanamente sulla base del meccanismo d'azione in inibitori della sintesi epatica del colesterolo (es.: riso rosso fermentato, frazione polifenolica del bergamotto), inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo (es.: fibre solubili, fitosteroli, alcuni ceppi probiotici) ed induttori dell'escrezione per via biliare del colesterolo (es.: berberina, estratti di carciofo). Gli integratori commerciali spesso associano uno o più ingredienti con meccanismo d'azione diverso per sfruttarne una presumibile (non sempre dimostrata) azione additiva. Il riso rosso fermentato è uno degli integratori più impiegati in Italia. Viene prodotto a partire dal riso comune fermentato da un battere specifico (usualmente il Monascus purpureus) con produzione di un pigmento rosso e di sostanze statino-simili. Il suo principio attivo principale, la monacolina K, ha infatti struttura chimica identica a quella della lovastatina (salvo il fatto che la monacolina K si presenta in rapporto variabile fra forma acida e lattonica, dove la prima agisce direttamente sulla HMGCoA reduttasi, mentre la seconda, identica alla lovastatina, è un profarmaco che richiede attivazione a livello epatico). L'analogia strutturale con la lovastatina ne spiega l'efficacia ipocolesterolemizzante e la dimostrazione di effetti statino-simili (es.: riduzione dei livelli plasmatici di proteina C reattiva, di altri marcatori infiammatori, miglioramento della reattività endoteliale, etc.). Per lo stesso motivo, pazienti risultati in precedenza intolleranti a basse dosi di statina potrebbero manifestare eventi avversi muscolari anche col riso rosso fermentato. ii L'Agenzia Europea per la Sicurezza Alimentare è in procinto di proibire la commercializzazione di integratori che contengano più di 3 mg di monacoline per dose giornaliera a seguito di rari casi di eventi avversi (segnalati, ma di dubbia correlazione causale). iii Dati interessanti esistono per la frazione polifenolica del bergamotto, ma l'effetto ipocolesterolemizzante sembra molto variabile a seconda del tipo di estratto testato. Fra gli inibitori dell'assorbimento intestinale del colesterolo, i più studiati sono gli steroli vegetali o fitosteroli, in grado di inibire l'attività della Niemann-Pick C1-Like 1 protein avendo analogia strutturale col colesterolo. Sono prodotti altamente sicuri per dosi comprese fra 800 mg e 3 gr, tanto da poter essere somministrati anche in età pediatrica ed in corso di gravidanza, in quanto fisiologicamente non assorbiti dall'intestino (tranne che nel rarissimo caso di sitosterolemia familiare, malattia autosomica recessiva che interessa meno di un soggetto su 1 milione). iv Fra le fibre alimentari, quelle col maggiore effetto ipocolesterolemizzante sembrano essere i beta-glucani dell'avena. L'effetto ipocolesterolemizzante di alcuni lactobacilli (es.: Lactobacillus plantarum LDL®) che adsorbirebbero sulla loro superficie il colesterolo presente nel lume intestinale è di interesse ma ancora da definire per entità e durata. La berberina è un alcaloide estremamente amaro estraibile da diverse piante medicinali (in primis quelle del gruppo Berberis) che funge da inibitore naturale di PCSK9 attivo alla dose di 500 mg/die, dotato anche di blanda azione euglicemizzante ed insulino-sensibilizzante. La tollerabilità è molto buona, salvo intolleranza intestinale in soggetti predisposti. vi L'effetto ipocolesterolemizzante dei singoli integratori più venduti in Italia è riassunto in tabella 1. L'associazione precostituita più studiata clinicamente è quella del riso rosso fermentato (con 3 mg di monacolina/die) e berberina (500 mg/die). 7 L'integratore nutrizionale si presta alla gestione delle ipercolesterolemie lievi-moderate in pazienti con basso rischio cardiovascolare aggiunto e, in pazienti statino-intolleranti in prevenzione primaria con indicazione al trattamento statinico. Il paziente ideale è il giovane con colesterolemia subottimale nel quale si vuole ridurre il carico di esposizione life-time ad LDL, perseguendo l'assioma "the sooner, the better". In altre parole, gli integratori presenti sul mercato possono essere utili in pazienti che, seguendo uno stile di vita il più possibile ottimizzato, abbiano la necessità di ridurre la propria colesterolemia di un 10-20%. Mancano dati long-term a supporto di questo tipo di approccio in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari, al momento solo estrapolabile sulla base della relazione chiara fra riduzione della colesterolemia LDL e riduzione del rischio di eventi. vii

Tabella 1 – Effetto dei principali integratori ipocolesterolemizzanti sulla colesterolemia LDL (mod. da ref I)

Integratore (non associato ad altri componenti)	Effetto atteso
Riso rosso fermentato (titolazione in monacolina K 2.9-	- 10-15%
3 mg)	- 8-12%
Fitosteroli/Fitostanoli	- 8-12%
Fibra d'avena	- 5-8%
Lactobacilli	- 10-15%
Berberina	- 10-12%
Frazione polifenolica del bergamotto	- 10-12%
Estratto standardizzato di carciofo	

## Bibliografia

\_

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Cicero AF, Colletti A, Bajraktari G, Descamps O, Djuric DM, Ezhov M, Fras Z, Graham IM, Katsiki N, Langlois M, Panagiotakos DB, Paragh G, Mikhailidis DP, Mitchenko O, Paulweber B, Pella D, Pitsavos C, Reiner Z, Ray KK, Rizzo M, Sahebkar A, Serban MC, Sperling LS, Toth PP, Vinereanu D, Vrablík M, Wong ND, Banach M. on behalf of the International Lipid Expert Panel (ILEP). SLIPID-lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. Nutr Rev. 2017;75(9):731-767. doi: 10.1093/nutrit/nux047.

ii Cicero AF, Fogacci F, Zambon A. Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar. J Am Coll Cardiol. 2021; 77(5):620-628. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.056.

iii EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, Filipič M, Frutos MJ, Galtier P, Gott D, Gundert-Remy U, Kuhnle GG, Lambré C, Leblanc JC, Lillegaard IT, Moldeus P, Mortensen A, Oskarsson A, Stankovic I, Waalkens-Berendsen I, Woutersen RA, Andrade RJ, Fortes C, Mosesso P, Restani P, Pizzo F, Smeraldi C, Wright M. Scientific opinion on the safety of monacolins in red yeast rice. EFSA J. 2018;16(8):e05368. doi: 10.2903/j.efsa.2018.5368.

<sup>&</sup>lt;sup>iv</sup> Poli A, Marangoni F, Corsini A, Manzato E, Marrocco W, Martini D, Medea G, Visioli F. Phytosterols, Cholesterol Control, and Cardiovascular Disease. Nutrients. 2021;13(8):2810. doi: 10.3390/nu13082810.

<sup>&</sup>lt;sup>v</sup> Hui S, Liu K, Lang H, Liu Y, Wang X, Zhu X, Doucette S, Yi L, Mi M. Comparative effects of different whole grains and brans on blood lipid: a network meta-analysis. Eur J Nutr. 2019;58(7):2779-2787. doi: 10.1007/s00394-018-1827-6.

<sup>&</sup>lt;sup>vi</sup> Ye Y, Liu X, Wu N, Han Y, Wang J, Yu Y, Chen Q. Efficacy and Safety of Berberine Alone for Several Metabolic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. Front Pharmacol. 2021;12:653887. doi: 10.3389/fphar.2021.653887.

vii Cicero AFG, Fogacci F, Stoian AP, Vrablik M, Al Rasadi K, Banach M, Toth PP, Rizzo M. Nutraceuticals in the Management of Dyslipidemia: Which, When, and for Whom? Could Nutraceuticals Help Low-Risk Individuals with Non-optimal Lipid Levels? Curr Atheroscler Rep. 2021;23(10):57. doi: 10.1007/s11883-021-00955-y.

## Dalle statine all'acido Bempedoico un'alternativa o un continuum terapeutico.

## Sergio D'Addato

Ambulatorio dislipidemie Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche- Università di Bologna IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna

L'ipercolesterolemia rappresenta uno dei principali fattori di rischio per l'aterosclerosi e quindi per le malattie cardiovascolari. Le linee guida internazionali suggeriscono di raggiungere livelli di colesterolo LDL molto bassi in particolare in soggetti in prevenzione secondaria e con altri fattori di rischio. Il limite di 55 mg/dl di LDL per questi pazienti è condiviso da tutte le società scientifiche. Il raggiungimento di tale livello può essere sicuramente ambizioso specie se i livelli di partenza sono elevati. I dati dello studio DA VINCI (Bilato Rev. Cardiovasc. Med. 2022; 23(5): 156) ci dimostrano che i soggetti che raggiungono il target di LDL sono tra i soggetti a rischio Rischio basso il 63% (95% CI 56–70); tra i soggetti a Rischio moderato il 75% (95% CI 73–78); tra i soggetti Rischio alto il 63% (95% CI 59-67); tra i soggetti a Rischio molto alto il 39% (95% CI 37-41). Questo dimostra come la gran parte di chi ha bisogno di raggiungere livelli bassi di LDL non raggiunge tale obiettivo. Lo studio Santorini (in corso di pubblicazione) ha arruolato 9044 pazienti a rischio alto o molto alto con necessità di terapia ipolipemizzante. Di questi soggetti il 77% avevano una malattia cardiovascolare e il 23% no. Il 15,7% dei primi e il 73.9% dei secondi erano ad alto rischio. Mentre ad altissimo rischio erano 1'84.2% dei primi e il 26% dei secondi. Per quanto riguarda la terapia ipolipemizzante Il 53 % dei soggetti era in monoterapia (prevalentemente statine) e il 25.6% in terapia di Associazione (prevalentemente statine + ezetimibe). Al fine di raggiungere il target di LDL le line guida EAS/ESC del 2019 raccomandano il raggiungimento della terapia massimale tollerata con statine prima di iniziare una terapia di Associazione. Questo però può rappresentare un problema in quanto, ci possiamo trovare di fronte a pazienti intolleranti alla terapia (circa il 10% dai dati di real life). Quindi non si possono usare statine al massimo dosaggio. A questo punto le linee guida consigliano una terapia di associazione indicando una sequenza di associazione da prima con Ezetimibe e quindi con inibitori del PCSK9. Lo scorso 2021 su European Heart Journal (Ray K et al, European Heart Journal -(2021) 00, 1-4 doi: 10.1093/eurheartj/ehab718) veniva pubblicato un position paper in cui veniva considerata la possibilità di iniziare una terapia di associazione (statine + Ezetimibe) come primo step di intervento nei soggetti a rischio alto. Per i soggetti a rischio molto alto veniva indicata una triplice terapia che comprendeva statine, ezetimbe e inibitori del PCSK9. Il passaggio successivo per i soggetti a rischio elevato era l'aggiunta di inibitori di PCSK9. Per entrambe le categorie se ancora non si fosse stato raggiunto il target terapeutico sarebbe stato suggerito l'ulteriore aggiunta di acido Bempedoico. Queste raccomandazioni sono riprese anche dall'ESC sempre del 2021 (Eur Heart J, Volume 42, Issue 3, 14 January 2021, Pages 253–256). Dove tra I farmaci utilizzabili viene inserito oltre all'acido Bempedoico anche l'Inclisiran. Anche l'ANMCO (Colivicchi F et al, J Cardiovasc Med 2021 Mar 1;22(3):162-171) riprende queste indicazioni aggiungendo la possibilità di utilizzo del Ac. Bembpedoico anche nei soggetti intolleranti alla statine, in associazine con Ezetimibe. L'associazione Acido Bembpedoico e ezetimibe può portare ad una riduzione dei livelli di LDL fino ad un 36% (Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardiol. 2020 ;27(6):593-603). Inoltre l'associazione di Acido Bempedoico e Statine in particolare atorva e rosuva, secondo un modello di predizione permetterebbe di ottenere una riduzione di LDL con il dosaggio minimo di statina pari alla riduzione che si può ottenere con il dosaggio massimo di statina (Jadhav SB et al, *European Heart Journal - Cardiovascular Pharmacotherapy*, pvab064). L'elemento distintivo dell'acido bempedoico è il suo meccanismo di azione che lo vede protagonista a monte dell'HMG-CoA reduttasi, inibendo l'ATP CITRATO LIASI (ACLY), in questo modo come nel caso delle statine, bloccando la sintesi del colesterolo epatico si riduce la disponibilità di colesterolo che porta ad un up-regulation dei recettori LDL con conseguente clearance del LDL ematico (from Pinkosky et al. *Nature Communications*. 2016; 7:13457). Questo meccanismo è dimostrato additivo anche in studi mendeliani (Ference BA, et al, N Engl J Med. 2019;380:1033–1042) Questa inibizione avviene nel fegato e non nel muscolo, questo eviterebbe i problemi muscolari delle statine (Pinkosky S et al. *Nat Commun*. 2016;7:13457). I principali effetti collaterali sono legati ad un aumento lieve dell'acido urico circa 0.8 mg/dl e della creatinina circa 0.05 mg/dl dati derivati dallo studio CLEAR HARMONY OLE in corso di pubblicazione

## Take home message:

LDL- colesterolo rappresenta la causa delle malattie cardiovascolari.

Il trattamento delle ipercolesterolemie è indiscutibile.

Il raggiungimento del Goal terapeutico può essere difficile.

La terapia di associazione, anche precoce, di agenti ipolipemizzanti rappresenta una valida opzione terapeutica.

L'acido Bempedoico rappresenta un continuum e un opzione terapeutica

## Ricerca di ischemia inducibile o valutazione anatomica delle coronarie nella pratica clinica?

#### Giuseppe Di Pasquale

Editor Giornale Italiano di Cardiologia; Coordinamento di rete cardiologica e chirurgica cardiovascolare regione Emilia Romagna

La ricerca dell'ischemia inducibile mediante test ECG da sforzo o stress imaging (ecocardiografia da stress, scintigrafia miocardica da sforzo o stress farmacologico) ha costituito nelle ultime quattro decadi la stella polare nella gestione del paziente con sospetta malattia coronarica (CAD). Tre erano le certezze che per tanti anni hanno guidato la nostra pratica clinica: (i) l'ischemia inducibile è un indice surrogato affidabile della presenza di una stenosi coronarica; (ii) la ricerca dell'ischemia è fondamentale per identificare i pazienti con stenosi coronarica severa; (iii) il trattamento dell'ischemia ha un importante impatto prognostico. Le linee guida ESC 2019 sulle sindromi coronariche croniche hanno rivoluzionato l'approccio tradizionale dando una raccomandazione di classe I (livello di evidenza B) alla valutazione anatomica delle coronarie mediante la TAC coronarica per la diagnosi della CAD nei pazienti sintomatici (1). Contemporaneamente le linee guida hanno declassato le indicazioni al test ECG da sforzo per il quale la raccomandazione è diventata di classe IIb (livello di evidenza B) per il rule-in e il rule-out della CAD in caso di non disponibilità dell'imaging coronarico non invasivo. La valorizzazione della TAC coronarica come test diagnostico di elezione è in relazione alla documentata accuratezza diagnostica della TAC coronarica dimostrata da numerosi studi (2). Questo cambio di paradigma impone un ripensamento di quelle che per lungo tempo erano state le granitiche certezze del cardiologo clinico.

#### Relazione tra ischemia inducibile e stenosi coronarica anatomica

Uno studio condotto negli USA tra il 2004 e il 2008 in 663 ospedali su quasi 400.000 pazienti senza CAD nota sottoposti a coronarografia diagnostica elettiva ha dimostrato che l'ischemia inducibile ai test non invasivi non discrimina i pazienti con coronaropatia ostruttiva (3). Il risultato dei test non invasivi per la ricerca di ischemia non migliorava infatti in modo sostanziale la capacità predittiva di CAD ostruttiva rispetto al Framingham risk score, ai fattori di rischio clinici e ai sintomi. Uno studio recente eseguito attraverso i registri danesi che ha incluso 23.759 pazienti sintomatici sottoposti a TAC coronarica ha dimostrato che è il burden di aterosclerosi coronarica e non la stenosi coronarica di per sè, il principale predittore del rischio di eventi cardiovascolari e morte (4). In questo studio i pazienti con un burden comparabile di aterosclerosi calcifica, valutata attraverso il calcium score coronarico, hanno avuto un rischio simile di eventi cardiovascolari indipendentemente dalla presenza o assenza di vasi coronarici con lesioni ostruttive.

## Relazione tra trattamento dell'ischemia e prognosi

Per lungo tempo siamo vissuti con la convinzione che andasse perseguito il trattamento dell'ischemia mediante rivascolarizzazione coronarica chirurgica o percutanea per ridurre il rischio di infarto miocardico e morte cardiovascolare. Già lo studio COURAGE circa 15 anni fa aveva dimostrato in uno trial clinico randomizzato su 2287 pazienti che nei soggetti con CAD stabile documentata mediante test ECG da sforzo o stress imaging e con almeno una stenosi coronarica > 80% la strategia invasiva di rivascolarizzazione mediante angioplastica coronarica (PCI) non riduce il rischio di morte, infarto miocardico o altri eventi cardiovascolari maggiori in aggiunta alla terapia medica ottimale (5). Il trial ISCHEMIA pubblicato nel 2020 ha confermato i risultati del COURAGE su una più ampia casistica di 5179 pazienti paucisintomatici con ischemia moderata-

severa al test ECG da sforzo o alla scintigrafia miocardica da sforzo randomizzati a strategia invasiva (coronarografia e rivascolarizzazione quando fattibile) o ad una strategia iniziale conservativa di terapia medica da sola e coronarografia in caso di inefficacia della terapia medica. In un follow-up mediano di 3.2 anni non sono state riscontrate differenze significative per l'occorrenza dell'endpoint primario costituito da morte cardiovascolare, infarto miocardico, ospedalizzazione per angina instabile, scompenso cardiaco o arresto cardiaco resuscitato (16.4% nel braccio strategia invasiva vs 18.2.% nel braccio strategia conservativa) (6). Un'interessante analisi successiva dello studio ISCHEMIA è andata a valutare gli outcome in relazione alla severità della CAD e alla severità dell'ischemia (7). Non è stata riscontrata un'associazione significativa tra la severità dell'ischemia classificata come severa, moderata o lieve-assente e gli outcome (morte per tutte le cause, infarto miocardico, endpoint composito primario). Al contrario la severità della CAD classificata come malattia ostruttiva di 1, 2 o 3 vasi ± stenosi severa del ramo interventricolare anteriore prossimale è risultata significativamente associata con gli outcome. Lo studio ISCHEMIA rinforza pertanto il crescente consenso che l'ischemia inducibile è un marker surrogato subottimale della severità della CAD e che l'imaging anatomico, preferibilmente eseguito attraverso la TAC coronarica, fornisce una maggiore informazione diagnostica e consente una migliore stratificazione del rischio nei pazienti con CAD aterosclerotica (8). Due sono gli studi principali che hanno valutato l'utilizzo della TAC coronarica in alternativa alla valutazione non invasiva tradizionale. Lo studio scozzese SCOT-HEART che ha arruolato 4146 pazienti con angina stabile randomizzati a standard care o standard care più TAC coronarica ha dimostrato che l'utilizzo della TAC coronarica in aggiunta allo standard care ha comportato una significativa riduzione del 41% dell'endpoint primario (morte per cause coronariche o infarto miocardico non fatale) in un follow-up di 5 anni (9). Al contrario lo studio nord-americano PROMISE su oltre 10.000 pazienti sintomatici con sospetta CAD a rischio intermedio non ha dimostrato un miglioramento dell'endpoint primario con l'utilizzo della TAC coronarica rispetto ai test funzionali come scintigrafia miocardica o eco-stress in un follow-up di 2 anni (10). Una possibile spiegazione per i risultati discordanti di questi due studi è costituita dal fatto che nello studio scozzese la prevalenza di soggetti a basso rischio era di 8 volte superiore: 20% contro 2.5% dello studio americano. Infine lo studio DISCHARGE recentemente pubblicato ha dimostrato che in pazienti con angina stabile e probabilità pretest intermedia di CAD il rischio di eventi avversi cardiovascolari (morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o stroke non fatale) in un follow-up di 3.5 anni è simile nei pazienti randomizzati all'utilizzo della TAC coronarica rispetto a quelli randomizzati alla coronarografia invasiva come iniziale test diagnostico per guidare il trattamento (11).

#### Indicazioni per la pratica clinica

E' possibile che in un futuro non lontano la TAC coronarica possa diventare il test diagnostico di scelta per tutti i pazienti con sospetta CAD. Questo è già oggi realtà in alcuni centri di eccellenza dove la TAC coronarica viene utilizzata come test diagnostico iniziale seguito dallo stress imaging in caso di riscontro di CAD ≥ 50% (12). Un'affascinante prospettiva futura grazie alla disponibilità di tecnologia avanzata ed elevata competenza degli operatori è l'utilizzo della TAC coronarica come "1-stop-shop" nello screening, diagnosi, decision making e planning del trattamento (2). Attraverso software dedicati è infatti possibile effettuare in modo non invasivo mediante la TAC anche una valutazione funzionale coronarica (fractional flow reserve - FFR, tradizionalmente effettuata in corso di coronarografia invasiva attraverso apposite guide di flusso inserite nel vaso coronarico), la perfusione miocardica con l'iperemia (microcircolazione) e l'anatomia della placca coronarica

(composizione tissutale, morfologia, lesioni ad alto rischio). Nella nostra realtà nazionale l'accessibilità della TAC coronarica è purtroppo ancora limitata e disomogenea. Lo studio START condotto dall'ANMCO negli anni 2016-2017 con l'inclusione di 5070 pazienti con CAD stabile arruolati in 183 unità operative cardiologiche ha evidenziato che la TAC coronarica trova impiego in meno del 3% dei pazienti e il test ECG da sforzo è ancora il test diagnostico più frequentemente utilizzato (13). In considerazione di queste limitazioni, in accordo con le linee guida ESC 2019 sulle sindromi coronariche croniche, nei pazienti con angina e/o dispnea e sospetta CAD l'approccio diagnostico iniziale dovrebbe essere scelto in base alla probabilità clinica di CAD ostruttiva stimata in base alle tabelle di Diamond e Forrester recentemente aggiornate (1). La TAC coronarica trova indicazione preferenziale nei pazienti con bassa probabilità clinica di CAD; i test non invasivi per l'ischemia sono indicati nei pazienti con alta probabilità clinica di CAD e quando si vuole valutare anche la vitalità miocardica; andrebbero infine avviati direttamente alla coronarografia invasiva i pazienti con alta probabilità clinica di CAD e sintomi severi (angina tipica a bassa soglia di esercizio) e quelli con associata disfunzione ventricolare sinistra.

#### Conclusioni

In conclusione, la TAC coronarica al momento attuale rappresenta il test di scelta nei pazienti con bassa probabilità di CAD, nei quali il test ECG da sforzo fornisce spesso risultati falsi positivi o dubbi che portano all'esecuzione di coronarografie evitabili. Esistono purtroppo limiti della TAC coronarica legati alla qualità delle immagini che non sempre consente di valutare l'entità di una stenosi. Inoltre, la presenza di stenosi in assenza di valutazione funzionale non è sempre in grado di chiarire una possibile origine coronarica dei sintomi. L'accessibilità alla TAC coronarica è ancora limitata e il livello tecnologico è spesso subottimale. E' auspicabile che le ingenti risorse economiche stanziate dal PNRR per l'ammodernamento del parco tecnologico e digitale ospedaliero consenta in pochi anni di superare queste criticità. Va infine sottolineato che l'interpretazione dell'imaging coro-TAC richiede elevata competenza e un'integrazione multiprofessionale tra radiologo e cardiologo esperto di imaging multimodale e che questa integrazione esiste attualmente soltanto in poche realtà.

- 1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J 2020; 41:407-477.
- 2. Serruys PW, Hara H, Garg S, et al. Coronary computed tomographic angiography for complete assessment of coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2021; 78:713-736.
- **3.** Patel MR, Peterson ED, Dai D et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. Engl J Med 2010; 362:886-895.
- 4. Mortensen MB, Dzaye O, Steffensen FH et al. Impact of plaque burden versus stenosis on ischemic events in patients with coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2020; 76:2803-2813.
- 5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease,. N Engl J Med 2007; 356:1503-16.
- 6. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR et al. for the ISCHEMIA Research Gruop. N Engl J Med 2020; 382:1395-1407.
- 7. Reynolds HR, Shaw LJ, Min JK et al. Outcomes in the ISCHEMIA trial based on coronary artery disease and ischemia severity. Circulation 2021; 144:1024-1038.
- 8. Newby DE, Williams MC, Dweck MR. Forget ischemia: it's all about the plaque. (Editorial). Circulation 2021; 144:1039-1041.

- 9. The SCOT-HEART Investigators. Coronary CT angiography and 5-year risk of myocardial infarction. N Engl J Med 2018; 379:923-33.
- 10. Douglas PS, Hoffman U, Patel MR et al., for the PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. N Engl J Med 2015;372:1291-300
- 11. The DISCHARGE Trial Group. CT or invasive coronary angiography in stable chest pain. N Engl J Med 2022; 386:1591-602
- 12. Baggiano A, Italiano G, Guglielmo M et al. Changing paradigm in the diagnosis of ischemic heart disease by multimodality imaging. J Clin Med 2022, 11, 477.
- 13. De Luca L, Temporelli PL, Lucci D et al., on behalf of the START Investigators. Current management and treatment of patients with stable coronary artery diseases presenting to cardiologists in different clinical contexts: a prospective, observational, nationwide study. Eur J Preventive Cardiology 2018; 25:43-53.

#### FANS e Cuore un Matrimonio delicato

#### Nazzarena Malavolta

Spec. Reumatologia

Casa di Cura Madre F. Toniolo - Bologna

Le malattie muscolo-scheletriche rappresentano un grave onere per la salute pubblica e i Farmaci Antinfiammatori Non Steroidei (FANS) sono tra i farmaci più comunemente usati per trattarle. Infatti, per la loro attivita' antinfiammatoria, analgesica, antipiretica, questi farmaci sono ampiamente utilizzati nel trattamento del dolore, della febbre, nelle malattie reumatiche, nell'artrosi e nella dismenorrea. Uno studio italiano datato 2006 (1), ci fornisce un importante dato epidemiologico: Il 65% di persone va in ambulatorio medico per un qualche tipo di dolore. Le varie Linee Guida (NICE, OARSI, NDMG) riportano che i FANS orali rimangono il pilastro della gestione farmacologica della osteoartrosi e il loro utilizzo è fortemente raccomandato. Le dosi devono essere le più basse possibili e il trattamento con FANS deve essere effettuato per il più breve tempo possibile; gli oppiacei e il paracetamolo hanno un effetto significativamente più ridotto sul dolore da artrosi del ginocchio o dell'anca e sulla funzionalità fisica, con un aumento del rischio di reazioni avverse rispetto ai FANS orali e topici (2). Con la scoperta del meccanismo d'azione dell'aspirina da parte di Sir John Vane (Premio Nobel 1982), è aumentata nel corso degli anni la comprensione dei FANS, aumentando così anche la capacità di sviluppare nuovi farmaci antinfiammatori. Sir Vane ha proposto l'inibizione dose-dipendente della biosintesi della prostaglandina come meccanismo d'azione dell'aspirina e di tutti i farmaci antinfiammatori non steroidei. Egli per primo ha dimostrato che l'inibizione della sintesi delle prostaglandine, giustifica in modo soddisfacente la proprieta' antinfiammatoria dell'aspirina e dei farmaci simili. Dall'introduzione degli inibitori selettivi della cicloossigenasi-2 (COX-2) (o Coxib), e' sempre molto vivace il dibattito sulla loro sicurezza, soprattutto dopo il ritiro del rofecoxib avvenuta per la sua tossicità cardiovascolare, la sicurezza di questi agenti è diventata oggetto di controversie e confusione. Le attuali evidenze disponibili suggeriscono che sia i FANS tradizionali che i Coxib aumentano il rischio di tossicità gastrointestinale e cardiovascolare; tuttavia, con un'adeguata valutazione del rischio, questi pericoli possono essere limitati. Inoltre, le formulazioni e i sistemi di somministrazione delle nuove molecole mirano a migliorarne l'efficacia e ridurre la tossicità associata ad essi. Abbiamo gia' detto che i FANS sono farmaci che agiscono inibendo le ciclossigenasi 1 e 2 e la ciclossigenasi 2 è quella maggiormente coinvolta nel dolore infiammatorio. Agire su questi enzimi ha come obiettivo inibire la sintesi di prostaglandine. Gran parte dei FANS tradizionali inibisce maggiormente, a dosi terapeutiche, la COX-2 rispetto alla COX-1, tranne naprossene, ibuprofene e ketoprofene. I FANS inibiscono gli isoenzimi della ciclossigenasi COX1 e COX2 con vari gradi di specificità per l'isoforma COX2. Le Cellule endoteliali sono indicate come fonte di prostacicline (PGI2) e le piastrine di trombossano A2 (TXA2). L'inibizione della COX-2 sopprime la PGI2 dipendente dalla produzione di COX-2 nelle cellule endoteliali, che ha solo un effetto marginale sull'equilibrio antitrombotico netto a causa dell'importanza della COX-1 come fonte di PGI2 nello stato di normalita'. Nel contesto dell'aterosclerosi, tuttavia, la COX-2 svolge un maggiore ruolo come fonte di PGI2 e viene prodotto più TXA2; quindi, l'inibizione della COX-2 ha un effetto più marcato sull'equilibrio prostanoide, favorendo la produzione di TXA2 e promuovere trombosi piastrinica-dipendente (3). I mitocondri svolgono un ruolo importante nella generazione dei ROS (Reactive Oxygen Species) indotti dai FANS seguiti da stress ossidativo e infine malattie Cardiovascolari (CVD). Infatti, è la produzione di ossidanti reattivi mitocondriali indotta da FANS che porta alla patologia cellulare. In Italia abbiamo FANS tradizionali che non sono selettivi per una COX come ibuprofene, diclofenac, ketoprofene, abbiamo un unico Coxib selettivo sulla ciclossigenasi 2 cioè l'etoricoxib e poi abbiamo un gruppo di farmaci che agiscono preferenzialmente sulla COX 2, ma anche in parte sulla COX1, come celecoxib e nimesulide. La selettività per COX-1 e COX-2 può essere correlata al profilo di tollerabilità del farmaco. Progetto SOS del 2012 (4) commissionato da EMA e finanziato dalla Commissione Europea, ha messo insieme i dati raccolti da 7 database di 4 paesi Europei che ha attinto a un bacino di circa 35 milioni di soggetti, e l'obiettivo e' stato quello di stimare il rischio (Odds Ratio) associato all'uso corrente o recente di FANS di infarto del miocardio, di insufficienza cardiaca, di attacco ischemico acuto (ictus). È stato osservato un rischio statisticamente più elevato di Insufficienza Cardiaca in associazione con l'utilizzo corrente di alcuni FANS (ketorolac, etoricoxib, indometacina, rofecoxib, piroxicam, diclofenac, nimesulide, ibuprofene e naprossene) rispetto ad altri; Ketorolac è risultato il FANS con rischio di insorgenza di IMA più elevato. Altri FANS come indometacina, diclofenac, piroxicam, ibuprofene, naprossene, meloxicam, nimesulide, etoricoxib, rofecoxib e celecoxib sono associati ad un aumento del rischio di IMA. Ricordiamo che Ibuprofene si lega allo stesso binding dell'aspirina, quindi somministrato in associazione vi e' perdita dell'attività antipiastrinica dell'aspirina e aumento del rischio aterotrombotico. Oltre all' ibuprofene anche altri FANS come naproxene, nimesulide, oxaprozin, piroxicam e dipirone inibiscono l'azione dell'aspirina; si ipotizza che il ketoprofene si leghi ad un binding diverso da quello dell'aspirina all'interno dell'enzima COX. Altri studi hanno permesso di chiarire che il rischio cardiovascolare non è limitato alla COX-2 selettivita' ma estesa anche ai FANS non selettivi. Ad oggi, sebbene è riportato un profilo di rischio cardiovascolare meno favorevole per il diclofenac rispetto ad altri FANS tra cui il ketoprofene, i meccanismi attraverso i quali i questi farmaci inducono eventi avversi cardiovascolari non sono del tutto chiari. Per comprendere meglio gli effetti indipendenti dalla COX-2 che tengono conto degli effetti collaterali cardiovascolari, e' stato condotto uno studio (5) dove sono stati confrontati gli effetti di Ketoprofene e Diclofenac in cardiomiociti umani immortalati differenziati; Ketoprofene non ha mostrato effetti tossici nei vari tempi di osservazione e alle concentrazioni considerate, Diclofenac ha comportato una significativa riduzione dose-dipendente della vitalità cellulare, senza alcuna correlazione al tempo di esposizione. Il trattamento con diclofenac ha comportato un forte aumento dell'attività delle caspasi 3/7, in particolare dopo 10 h di trattamento, rispetto al ketoprofene. Nonostante entrambi i farmaci inducano l'aumento della produzione di ROS, diminuzione del potenziale della membrana mitocondriale e modulazione dell'attività del proteasoma, l'esposizione al Diclofenac mostrava una marcata alterazione di questi parametri intracellulari, con apoptosi, diminuendo il proteasoma 26S DC e questo scenario potrebbe dipendere dal sovraccarico intracellulare di proteine ossidate. I dati supportano l'ipotesi che i cardiomiociti umani immortalati esposti al ketoprofene siano sottoposti a eventi stressanti tollerabili, mentre l'esposizione al diclofenac provochi la morte cellulare; sia ketoprofene che diclofenac causano aumento dei ROS, riducendo la funzionalità mitocondriale e la modulazione dell' attività proteasomiale, Diclofenac causa una marcata alterazione di questi parametri cellulari portando a morte cellulare; Le cellule trattate con Ketoprofene riescono a neutralizzare i livelli di stress. Alcune considerazioni finali: i FANS sono il gruppo di farmaci più prescritti, soprattutto nei pazienti anziani e i principali eventi avversi sono GI e CV. Gli agenti selettivi COX-2 sono più sicuri per il tratto gastrointestinale, ma hanno un profilo CV peggiore. Il naprossene sembra più sicuro per il sistema CV, ma è uno dei FANS con tossicità gastrointestinale più elevata confrontato con gli altri. La coterapia con l'aspirina riduce i benefici gastrointestinali degli agenti selettivi COX-2 e con ibuprofene e naprossene si può trascurare l'effetto antipiastrinico dell'aspirina. La coterapia con PPI riduce il rischio di complicanze gastrointestinali superiori ma non inferiori, e sembra indurre disbiosi nell'intestino tenue, che può essere implicata nel danno indotto da FANS. Celecoxib, un agente selettivo della COX-2, sembra più sicuro sia per il tratto gastrointestinale superiore che inferiore. La prescrizione del tipo e della dose di FANS deve essere individualizzata in base alla stratificazione del rischio CV e gastrointestinale dei pazienti.

- 1-Studio IPSE (Italian Pain reSEearch), 2006
- 2-Bruno R da Costa et al. 2021
- 3-Antman EM et al Circulation 2007
- 4-SOS Final report 2012
- 5- Brandolini L et al: Sci Rep 2020

## Cardiotossicità da immunoterapia: passato, presente e...futuro. Gli effetti avversi cardiologici degli inibitori dei check-point immunitari

#### Antonella Mirri

Cardiologia IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna

Lo sviluppo dell'immunoterapia come trattamento oncologico è frutto di un lungo percorso: dal XIX secolo all'inizio degli anni 2000 è stata perfezionata la teoria dell'immunosorveglianza con la formulazione dell'ipotesi dell'immunoediting del cancro. La conoscenza dei suddetti meccanismi molecolari e immunologici è stata il presupposto fondamentale per lo sviluppo di un'immunoterapia specifica, con la messa a punto di anticorpi monoclonali specifici per i checkpoint immunitari CTLA-4, PD-1 e PD-L1, in grado di bloccare il relativo pathway di segnalazione, con dimostrata efficacia antineoplastica (1). Gli inibitori dei check-point immunitari (ICI) hanno un significativo effetto antitumorale, che porta buone notizie per il trattamento di molti tumori refrattari o avanzati, attualmente un numero crescente di indicazioni è stato posto ed un numero crescente di pazienti viene sottoposto a tali terapie. A causa del loro peculiare meccanismo d'azione, gli ICI possono rendersi responsabili di eventi avversi immuno-correlati (irAEs, immune-related adverse events) come esito di una risposta immunitaria disregolata e non selettiva verso il tumore (2). La cardiotossicità è relativamente rara, ma, quando si verifica clinicamente, è spesso grave e potenzialmente fatale. Le principali manifestazioni includono: miocardite, dislipidemia, aritmie (bradi e tachiaritmie), pericardite, scompenso cardiaco, disfunzione ventricolare sinistra non infiammatoria, vasculiti e coronaropatia (3) (Figura 1 da Agmon et al. The Potential Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors J. Clin. Med. 2022, 11, 865).

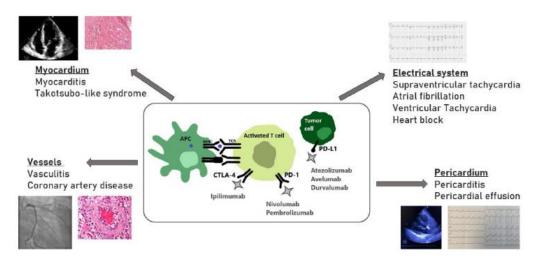
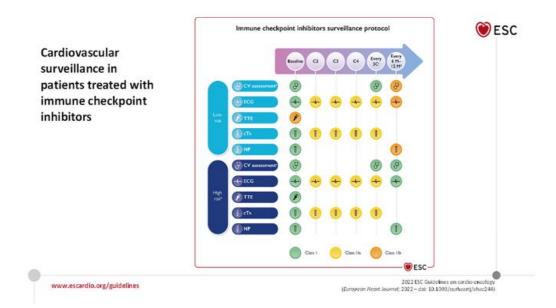


Figure 1. Potential cardiotoxicity of the immune checkpoint inhibitors. APC- antigen presenting cell; CTLA-4- cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; MHC- major histocompatibility complex; PD-1- programmed cell death protein 1; PD-L1- programmed death ligand 1; TCR- T cell receptor.

La manifestazione più rilevante di tossicità cardiovascolare è la miocardite. L'esatta incidenza di miocardite da ICI non è del tutto nota: nei primi studi clinici non era previsto un programma specifico di monitoraggio di biomarcatori o imaging per la rilevazione degli eventi avversi cardiovascolari.

L'impiego di ICI nella pratica clinica ed una maggiore consapevolezza da parte del personale sanitario riguardo la potenziale cardiotossicità di questi farmaci, hanno determinato nel tempo un incremento delle segnalazioni di miocardite. Ad esempio, in una serie di 964 pazienti trattati con ICI dal 2013 al 2017 presso il Massachussetts General Hospital, l'incidenza di miocardite è stata pari al 1,14%, arrivando fino al 2,4% nei pazienti trattati con associazione anti-PD1/anti-CTLA-4. La miocardite si manifesta in genere precocemente in corso di trattamento con ICI. La maggior parte dei pazienti sviluppa miocardite entro i primi cicli di terapia, con un tempo mediano all'insorgenza della miocardite compreso tra i 17 e i 65 giorni dall'inizio del trattamento. In circa il 50% dei casi, la miocardite può associarsi ad altri eventi avversi immuno-correlati, principalmente miosite. La presentazione clinica della miocardite è assai eterogenea e varia da incrementi isolati della troponina a quadri clinici caratterizzati da scompenso cardiaco acuto, shock cardiogeno, insufficienza multiorgano ed aritmie ventricolari. La miocardite è gravata da una elevata mortalità. L'eventualità di miocardite fatale pone il problema di come gestire il rischio cardiovascolare in terapia con ICI senza limitare l'uso di tali farmaci salvavita. In letteratura non è, ad oggi, disponibile una chiara linea condivisa di monitoraggio cardiovascolare in corso di terapia con ICI. Le ultime linee guida ESC sulla cardiotossicità propongono un monitoraggio di ECG e troponina nelle prime 12 settimane di trattamento (4). Per ridurre i problemi interpretativi della troponina, un dosaggio seriale di CPK potrebbe valutare l'associazione con una eventuale miosite, effetto avverso neurologico frequentemente associato alla miocardite (5). Nei casi di miocardite si ha un aumento della troponina e un ECG anormale (89%). La LVEF è normale nel 30-50% dei casi. La RMN e la biopsia cardiaca sono i test non invasivi gold standard per la diagnosi di miocardite. L'ecocardiogramma non fa parte della sorveglianza routinaria dei pazienti in trattamento con ICI, ma uno studio ecocardiografico completo con valutazione del global longitudinal strain dà informazioni aggiuntive: in presenza di normale frazione di eiezione, un GLS ridotto è indice di disfunzione sistolica subclinica e si associa ad una prognosi infausta (6). La gestione ottimale della miocardite associata a ICI non è ancora chiara, ma l'interruzione temporanea o permanente della terapia con ICI e l'immunosoppressione con steroidi ad alte dosi sono le pietre miliari del trattamento (4-7-8). In caso di sospetta miocardite è raccomandata l'interruzione del trattamento e in caso di risoluzione del quadro andrà collegialmente valutata la reintroduzione dell'ICI in base al rischio/beneficio del trattamento in casi sospetti, ma non confermati. Nei casi di miocardite fulminante o non fulminante la terapia con metilprednisolone 500-1000 mg i.v. in bolo una volta al giorno per i primi 3-5 giorni dovrebbe essere iniziato appena possibile, una volta che la diagnosi è considerata probabile, per ridurre MACE compresa la mortalità. Sono riportati in letteratura dati estremamente limitati su altri approcci terapeutici per il trattamento dei pazienti con miocardite da ICI resistente ai corticosteroidi comprendenti farmaci immunosoppressori di seconda linea (8). Si lascia ad una discussione multidisciplinare la decisione se riavviare il trattamento ICI, esite infatti eterogenicità di comportamenti. Il re-challenge dipende da vari fattori, tra cui la gravità della miocardite ICI-associata (fulminante vs. non fulminante vs. asintomatico), oncologia alternativa, opzioni di trattamento, metastatico vs. adiuvante/neoadiuvante, indicazione a ridurre la terapia da due farmaci ICI a uno solo. Tuttavia, bisogna notare che la familiarità dei cardiologi con questa forma di cardiotossicità è ancora poco diffusa e che il percorso diagnostico non è ancora univoco e standardizzato. In conclusione, la terapia con ICI sta sicuramente rivoluzionando la storia naturale di molti tumori, tuttavia, per la presenza di effetti cardiotossici anche fulminanti, ogni cardiologo deve essere preparato a riconoscerla e a trattarla. Nel frattempo, la scienza avanza e nuove immunoterapie sono pronte a partire (es. CAR-T, vaccini...).



- 1 Renrick AN, Dunbar ZT, Shanker A. Update on the current revolution in cancer immunotherapy. Immunotherapy. 2019;11(1):15–20.
- 2. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. J. B. A. G. Haanen1, F. Carbonnel2, C. Robert3, K. M. Kerr4, S. Peters5, J. Larkin6 & K. Jordan7, on behalf ofthe ESMO Guidelines Committee Annals of Oncology 28 (Supplement 4): i119–i142, 2017doi: 10.1093/annonc/mdx225
- 3. Inbar Nardi Agmon 1,2, Osnat Itzhaki Ben Zadok and Ran Kornowski The Potential Cardiotoxicity of Immune Checkpoint Inhibitors J. Clin. Med. 2022, 11, 865. https://doi.org/10.3390/jcm11030865
- 4. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS): Developed by the task force on cardio-oncology of the European Society of Cardiology (ESC) Alexander R Lyon, Teresa López-Fernández, Liam S Couch, Riccardo Asteggiano, Marianne C Aznar, Jutta Bergler-Klein, Giuseppe Boriani, Daniela Cardinale, Raul Cordoba, Bernard Cosyns ... European Heart Journal, ehac244, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244
- 5. How to Monitor Cardiac Complications of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy Paolo Spallarossa, Matteo Sarocchi, Giacomo Tini, Eleonora Arboscello, Matteo Toma, Pietro Ameri and Italo Porto Front. Pharmacol. 11:972. doi: 10.3389/fphar.2020.00972
- 6. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors S. Mahmood, MD et al J Am Coll Cardiol. 2018 April 24; 71(16): 1755–1764. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.037.
- 7. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update Bryan J. Schneider, MD1; Jarushka Naidoo, MD2,3; Bianca D. Santomasso, MD, PhD4; Christina Lacchetti, MHSc5...et al J Clin Oncol 39:4073-4126. © 2021 by American Society of Clinical Oncology
- 8. Linee guida GESTIONE DELLA TOSSICITÀ DA IMMUNOTERAPIA Edizione 2021 AIOM

## Valutazione della cardiopatia ischemica. Maschi e femmine per me pari sono?

## Elisa Lodi<sup>1</sup>, Maria Grazia Modena <sup>1,2</sup>

Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, AOU Policlinico di Modena <sup>1</sup> Centro P.A.S.C.I.A.

(Programma Assistenziale Scompenso cardiaco, Cardiopatie dell'Infanzia e A rischio) <sup>2</sup>

È stato ampiamente dimostrato che la prevalenza e l'incidenza delle malattie cardiovascolari (MCV) aumentano con il progredire dell'età in entrambi i sessi. Tuttavia, dal momento che la spettanza di vita è maggiore nel sesso femminile, la proporzione di donne con MCV è in progressivo aumento. Tra i soggetti di età compresa fra 35-55 anni, la prevalenza di coronaropatia è più bassa nelle donne rispetto agli uomini, anche se questa differenza scompare nell'età avanzata. La maggiore incidenza e prevalenza nella terza età spiega perché le donne colpite da infarto miocardico hanno meno probabilità di sopravvivere rispetto agli uomini. L'impatto dei tradizionali fattori di rischio risulta essere differente nei due sessi, contribuendo anch'esso a determinare una maggior mortalità nelle donne. Partendo da tali evidenze, è diventata sempre crescente la necessità di individuare ulteriori marker di rischio CV e di creare score di rischio che potessero valutare in modo più accurato il profilo di rischio CV nel sesso femminile. In numerosi trial clinici fra i fattori di rischio tipici del sesso femminile (in aggiunta a quelli tradizionali) è stata dimostrata l'utilità del dosaggio dei livelli di proteina C reattiva (PCR), compresa quella ad alta sensibilità (hs-PCR), che risultano significativamente più elevati (infatti il sesso femminile presenta una frequenza di malattie infiammatorie e autoimmunitarie dalle 2 alle 50 volte superiore rispetto agli uomini e la placca aterosclerotica risulta essere costituita in larga parte da cellule infiammatorie)[Rizzo Corrado Coppola et al, 2009]. La presenza di malattia autoimmune, con quadri differenti per le varie fasce d'età, può essere considerato un segno di aterosclerosi preclinica o di cardiopatia ischemica in atto, come riportato nel "Documento sulla prevenzione dell'infarto nella donna" della Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare [1].

#### Aterosclerosi e fattori ad essa correlati nelle malattie autoimmuni

Malattia	Evidenze disponibili	Fattori coinvolti
Artrite reumatoide	Elevata prevalenza di coronaropatia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo)	Elevata prevalenza di fattori di rischio classici per aterosclerosi. Metotrexate (incrementa l'omocisteina plasmatica). Terapia con corticosteroidi o FANS
Lupus eitematosus sistemicus	Elevata prevalenza di coronaropatia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (alcuni studi ecografici su IMT a livello carotideo, calcio coronarico e scintigrafia miocardica)	Elevata prevalenza di fattori di rischio classici per aterosclerosi, terapia con corticosteroidi, presenza di aPLS
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi (aPLS)	Trombofilia, incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo) elevata prevalenza di aPLs in pazienti con malattia microvascolare, presenza di aPLS predittiva di futura malattia cardiovascolare nella popolazione generale	Trombofilia e ruolo proaterogenetico diretto dell'aPLs
Sclerodermia (Sclerosi sistemica)	Elevata prevalenza di malattia microvascolare. Pochi gli studi sull'aterosclerosi	Incremento dello stato di stress ossidativo, presenza di anticorpi anti-cellule endoteliali
Vasculiti sistemiche	Incremento dell'aterosclerosi subclinica (studi ecografici su IMT a livello carotideo nella granulomatosi di Wegener). Poco studiate altre malattie.	Flogosi vascolare cronica , lesività diretta su macro- e microvasi
Sindrome di Sjogren	Suggerita, non provato definitivamente l'elevato rischio cardiovascolare	Sconosciuti

Tabella 1. La donna presenta un aumentato rischio di malattie autoimmuni, che predispongono all'aterosclerosi anche attraverso fattori di rischio ad essa correlati. IMT: spessore intima-media. aPLs: anticorpi antifosfolipidi. (1,4,5)

La diversa incidenza delle malattie cardiovascolari ed in particolare della cardiopatia ischemica dipende anche dal diverso meccanismo fisiopatologico che è alla base. Nel sesso maschile la formazione della placca aterosclerotica inizia a rendersi evidente verso i 30 anni circa. A partire da questa età, vari studi anatomo-patologici segnalano nell'uomo placche aterosclerotiche coronariche in fase di avanzata maturazione. Invece, per quanto riguarda il sesso femminile, lo studio Framingham ha dimostrato come sia presente uno scarto di circa 10-20 anni per quanto riguarda il picco di incidenza di cardiopatia ischemica. Infatti, nella donna la formazione della placca aterosclerotica non ha inizio, salvo eccezioni, prima della menopausa in quanto è protetta durante la vita fertile dal cosiddetto "ombrello estrogenico" creato dagli ormoni sessuali. Considerando che la placca aterosclerotica impiega dai 15 ai 25 anni per creare nell'arteria un restringimento emodinamicamente significativo, questo spiega perché nel sesso maschile le sindromi coronariche acute insorgano in media a partire dai 50 anni, mentre nelle donne questo avviene circa 15-20 anni dopo. Tuttavia, nel sesso femminile, il venir meno dell'effetto protettivo che gli estrogeni svolgono fino al momento della menopausa, determina una più rapida progressione della malattia coronarica. Questo è dovuto ad un impatto più tardivo dei fattori di rischio tradizionali nella donna, che trovano un apparato cardiovascolare "non precondizionato", ossia non adattato, che spesso risponde all'insulto ischemico con lo sviluppo di insufficienza ventricolare sinistra o di rottura di cuore. Diversa è la condizione della donna in età fertile, nella quale la sindrome coronarica acuta (e talvolta la morte improvvisa come sua prima manifestazione) può dipendere da due meccanismi: dalla cosiddetta disfunzione microvascolare o dalla formazione della placca aterosclerotica. Infatti, le donne in età fertile (35-54 anni) presentano con maggior frequenza una coronaropatia di tipo non ostruttivo. Anche il diabete mellito di tipo 2 annulla l'effetto endotelio-attivo, ipolipemizzante e ipoglicemizzante degli estrogeni determinando quindi un aumento del burden aterosclerotico, prevalentemente nei vasi di piccolo calibro con conseguente aumento del rischio di morte cardiovascolare nella donna rispetto agli uomini e coronaropatia multivasale a "rami secchi". Esistono poi due condizioni peculiari del sesso femminile, la dissezione spontanea di un'arteria coronarica e la sindrome di Tako-Tsubo. La prima condizione è caratterizzata da un fenomeno di dissecazione spontanea di una coronaria (tipicamente la discendente anteriore), gravata da un'elevata mortalità e tipica della donna giovane. In un quarto dei casi si verifica nella donna fertile e in gravidanza. La sindrome di Tako-Tsubo o "apical ballooning" è una condizione patologica tipica della donna in post-menopausa, coesiste sovente ipertensione e si verifica spesso in seguito ad un forte stress fisico o emotivo non solo negativo (lutto, parto, terremoto, vincita a una lotteria). Il ventricolo sinistro all'ecocardiografia o all'angiografia assume la forma di un'ampolla a causa di un eccessivo rilascio catecolaminico con spasmo del tratto medio della coronaria discendente di sinistra. (1,3).

Figura 1. Donna ipertesa, anni 68. Ventricolografia. Si osserva un profilo ventricolare a vaso, tipico della Sindrome di Tako-Tsubo,dal nome del recipiente usato in Giappone per catturare il polpo,a cui assomiglia il cuore in questa condizione.

La placca femminile presenta una significativa ipercellularità con caratteristiche di iperplasia neointimale e una quota nettamente inferiore di tessuto fibroso denso, rispetto a quella maschile. Inoltre, anche il meccanismo di rottura è differente: si ha erosione degli strati superficiali della placca aterosclerotica che attiva in tale sede un'importante reazione infiammatoria. All'erosione può conseguire embolizzazione distale e successiva disfunzione del microcircolo coronarico. Tuttavia, è stato dimostrato che le donne in età fertile presentano con maggior frequenza sindrome coronarica acuta con evidenza angiografica di coronarie epicardiche esenti da placche determinanti stenosi angiograficamente significative spesso associata a preservata funzione ventricolare sinistra (50% dei casi) piuttosto che una coronaropatia ostruttiva. Questo è da imputare alla cosiddetta "disfunzione microvascolare. Il quadro clinico sostenuto dalla malattia del microcircolo è nota anche come "Sindrome X o angina microvascolare", ed è caratterizzata da dolore da sforzo, modificazioni del segmento S-T concomitanti, ed assenza di stenosi critiche coronariche alla angiografia, come ampiamente dimostrato dallo studio Wise [2]. Il diverso meccanismo fisiopatologico che è alla base della formazione della placca aterosclerotica nei due sessi è anche responsabile della diversa presentazione clinica della sindrome coronarica acuta. Da anni è noto come la prevalenza di angina risulta essere dell'11-27% più alta nelle donne sotto i 65 anni rispetto a quelle di età superiore ai 75 anni. Infatti, le prime riferiscono dolore non tanto a livello toracico quanto a livello interscapolare e lombare e più spesso si presentano con sintomi vaso-vagali, astenia profonda, nausea e vomito. Anche i fattori psicosociali possono influenzare sia l'insorgenza che il decorso clinico delle coronaropatie. La depressione è più frequente nelle donne ed interessa circa il 40% di coloro che hanno avuto un infarto; inoltre determina un aumento del rischio cardiovascolare di circa il 50%. Quindi può essere considerata un importante fattore di rischio per eventi cardiaci avversi e un forte predittore di non aderenza alla terapia medica. Lo stesso vale per il disturbo d'ansia e lo stress post traumatico (3,4). Per concludere la risposta al quesito iniziale è: NO, si tratta di "infarti" diversi per fisiopatologia, esordio, natura della placca, clinica, fattori di rischio e prognosi e ci sarà ancora molto molto da scrivere

Box 1: Infarto Miocardico: Differenze di genere, anatomiche, fisiopatologiche e cliniche

	Donna	Uomo
Arterie coronariche e cuore	Calibro minore, pareti più sottili. Massa e volume minori	Maggiori
Fenotipo di placca	Più giovane, con minor quantità di tessuto fibroso, ipercellularità di tipo infiammatorio	Maggior quantità di tessuto fibroso, racconta una storia più lunga di aterosclerosi
Epoca di insorgenza	Inizio più tardivo di aterosclerosi coronarica sintomatica	Inizio più precoce, di circa 15-20 anni, spesso silente in fase precoce
Protezione ormonale	E'dimostrata: gli estrogeni modulano la funzione endoteliale vascolare e il metabolismo glico-lipidico	Assente; effetti non dimostrati del testosterone, i pochi dati depongono per un'azione pro-aterogena
Perdita della protezione ormonale	Dimostrata con l'insorgenza della menopausa	Nessun ruolo dimostrato in relazione all'andropausa

Fattori di Rischio Cardiovascolari	Classici. Peculiari: gestosi gravidica, diabete in gravidanza. Sindrome dell'ovaio policistico, malattie autoimmuni, disendocrinopatie	Classici
Evento acuto (infarto e morte improvvisa)	Per erosione di placca	Per rottura di placca
Dissezione coronarica spontanea	Relativamente frequente in età fertile e in gravidanza	Rara o assente
Sindrome di Tako- Tsubo	Relativamente frequente nella donna in post-menopausa, da stress psichico o fisico	Rara
Disfunzione endoteliale	Causa dimostrata di angina micro- vascolare e ipotetica condizione prodromica alla coronaropatia conclamata	Non identificabile nella storia della malattia
Sintomi	Atipici: dolore irradiato alle spalle e alla schiena, dispnea, nausea, astenia	Tipici
Prognosi	Negativa in età precoce e tardiva	Indipendente dall'età, ma migliorata da un approccio diagnostico - terapeutico codificato.

- 1. M.G. Modena, M. Volpe. Prevenzione dell'Infarto del Miocardio nella Donna. Documento SIPREC 2010.
- 2. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, Johnson BD,
- Sopko G, Bairey Merz CN. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. Results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. J Am Coll Cardiol 2010;55: 2825–2832.
- 3. Maria Grazia Modena, Daniele Pettorelli , Giulia Lauria , Elisa Giubertoni , Erminio Mauro, Valentina Martinotti . Gender Differences in Post-Traumatic StressBiores Open Acces. 2017 Feb 1;6(1):7-14.
- 4. Elisa Lodi, Letizia Reggianini, Maria Grazia Modena. Gender gap in risk factor control of coronary patients: impossible to close? Eur J Prev Cardiol. 2022 Mar 11;29(2):340-343
- 5. Maria Grazia Modena, Letizia Reggianini, Alberto Carollo, Omar Stefani, Elisa Lodi.
- Gender difference in cardiovascular risk factors. Ital J Gender-Specific Med 2020; 6(3): 118-125
- 6. Lodi E, Carollo A, Modena MG, et al. Hypertension and Pharmacological Therapy in Women. High Blood Pressure; Cardiovascular Prevention, 2018, Volume 25, Number 2, Page 147.
- 7. Lodi E; Carollo A; Modena MG. Metabolic Syndrome: Gender Differences. Women's Health Science Journal. 1:5(2018), pp. 1-3.

## Cardiopatia ischemica: l'ultima indicazione rimasta per il test da sforzo?

#### Andrea Pozzati

UOS Cardiologia, Ospedale Dossetti, Valsamoggia, Bologna

L'indicazione principale del test da sforzo è la diagnosi di cardiopatia ischemica da almeno 50 anni. Tuttavia l'avvento delle tecnologie che consentono un imaging della circolazione coronarica ha ridimensionato la diffusione del test come primo step nell'algoritmo diagnostico. Le linee-guida ESC del 2019 classificano l'angina stabile tra le sindromi coronariche croniche e propongono un percorso diagnostico-terapeutico incentrato sul riconoscimento o esclusione della patologia coronarica ostruttiva. Il test ergometrico viene indicato come il metodo prioritario per una corretta gestione, attraverso informazioni che si articolano di fatto su 2 livelli in sequenza progressiva: la diagnosi di patologia coronarica (ostruttiva o meno); e la stratificazione prognostica. Attualmente i test non-invasivi funzionali devono essere integrati con quelli anatomici, basati su un imaging diretto dell'aterosclerosi coronarica. Storicamente i test funzionali sono stati utilizzati per valutare le conseguenze emodinamiche di una stenosi coronarica, sulla base di alterazioni ecgrafiche del tratto ST (test ergometrico), difetti di perfusione (scintigrafia miocardica/ SPECT) o anomalie cinetiche regionali (ecocardio) in condizioni di stress farmacologico o sforzo fisico. Il presupposto teorico è che l'ischemia sia un surrogato della gravità dell'aterosclerosi coronarica e possibilmente il rischio di eventi sia parzialmente correlato al grado e all'estensione dell'ischemia. Le evidenze scientifiche di questi ultimi anni indicano una certa superiorità della TC coronarica nell'identificare o escludere una ostruzione coronarica. L'accuratezza diagnostica è comparabile all'angiografia coronarica, con una sensibilità del 90% e un valore predittivo negativo che si avvicina al 100%. Al contrario ECG stress e SPECT offrono una minore accuratezza nel rilevare o escludere una stenosi coronarica significativa. In particolare, un test funzionale anormale talora non si associa a lesioni critiche all'angiografia coronarica (fino al 50% dei casi nei grandi registri). Questa osservazione non sorprende poiché la relazione tra ischemia e grado di ostruzione dei vasi epicardici è piuttosto labile, visto che l'ischemia può derivare da cause diverse dalla stenosi coronarica, quali la disfunzione del microcircolo e la vasocostrizione. In sintesi, le Linee Guida Europee raccomandano un approccio diagnostico da adattarsi alle singole caratteristiche ed un conseguente percorso terapeutico differenziato. Nonostante tali raccomandazioni, il comportamento nella realtà clinica può risultare differente e, spesso, determinato dalle modalità operative del contesto lavorativo in cui si opera.

#### Bibliografia

ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. European Heart Journal 2019 Aug 31.

#### La terapia antitrombotica nel paziente con fibrillazione atriale e sindrome coronarica cronica.

## Andrea Rubboli

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale S. Maria delle Croci, Ravenna

Nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) e malattia coronarica le raccomandazioni relative alla terapia antitrombotica sono oggigiorno definitive. In particolare, tanto l'indicazione ad una doppia terapia (DAT) con anticoagulante orale diretto (DOAC) e clopidogrel per 6-12 mesi preceduta da un breve (< 1 settimana) periodo di tripla terapia (TAT) con DOAC, aspirina e clopidogrel, quanto quella a una monoterapia con DOAC a tempo indeterminato dopo i primi 6-12 mesi sono presentate con una classe di raccomandazione I nelle principali linee guida (1). Tuttavia, mentre tale classe di raccomandazione si basa su un livello di evidenza A per il primo periodo, in considerazione dei risultati dei 4 studi randomizzati PIONEER AF-PCI, RE-DUAL PCI, AUGUSTUS e ENTRUST AF-PCI con rivaroxaban, dabigatran, apixaban e edoxaban rispettivamente, per il periodo a lungo termine il livello di evidenza è B, derivato cioè da un singolo studio randomizzato o da ampi studi non randomizzati (1). Fino a tempi del tutto recenti non erano disponibili studi dedicati al confronto fra anticoagulazione orale vs. antiocoagulazione orale e aspirina nei pazienti con FA e sindrome coronarica cronica, generalmente intesa come > 1 anno da un evento coronarico acuto e/o angioplastica coronarica (PCI). Alcuni registri osservazionali avevano però consistentemente mostrato come la terapia combinata si associasse ad un incremento significativo (di circa 50-80%) di sanguinamenti maggiori o clinicamente significativi vs. la monoteraoia, in assenza di benefico relativo a eventi cardiaci avversi maggiori o infarto miocardico o ictus/tromboembolismo o morte cardiovascolare o morte per tutte le cause (2). Più recentemente, un'analisi dei registri PREFER-in-AF e PREFER-in-AF PROLONGATION relativa a 1085 pazienti con FA in terapia anticoagulante orale con storia di infarto miocardico e/o PCI ha confermato una maggiore incidenza (di oltre il doppio) di emorragie maggiori, ma anche di sindrome coronarica acuta, con la terapia combinata vs. la monoterapia (3). Il primo studio prospettico randomizzato condotto in pazienti con FA e precedente (> 1 anno) PCI è stato l'OAC-ALONE trial (4). Si trattava di uno studio multicentrico, in aperto, di non-inferiorità che confrontava la monoterapia con anticoagulante orale (DOAC nel 25% dei casi) vs. terapia combinata con anticoagulante orale e singolo antiaggregante piastrinico (aspirina nel 85% dei casi) (4). Lo studio prevedeva l'arruolamento di 2000 pazienti ma è stato interrotto prematuramente per difficoltà nel reclutamento dopo l'inclusione di soli 696 pazienti (4). Per tale motivo, lo studio non è risultato conclusivo anche se non ha mostrato differenze significative tra i due regimi di trattamento relativamente sia all'end-point (primario) di efficacia (morte totale, infarto miocardio e stroke/tromboembolismo) che a quello (secondario) combinato di benefico clinico netto

(morte totale, infarto miocardio, stroke/tromboembolismo ed emorragia maggiore) (4). Il successivo studio A-FIRE è stato condotto in Giappone in pazienti con FA e precedente (> 1 anno) PCI/bypass aortocoronarico (71/11% dei casi rispettivamente) o documentata coronaropatia all'angiografia senza necessità di rivascolarizzazione) (5). Anch'esso era uno studio multicentrico, in aperto, di noninferiorità in cui la monoterapia con rivaroxaban veniva confrontata con la combinazione di rivaroxaban e singolo antiaggregante piastrinico (aspirina nel 70% dei casi) (5). Anche lo studio A-FIRE è stato interrotto prematuramente, in questo caso per un eccesso di mortalità nel braccio in terapia combinata, dopo l'inclusione tuttavia di 2236 pazienti che sono stati seguiti per una mediana di 24 mesi (5). Nel braccio monoterapia l'incidenza dell'end-joint di efficacia (morte totale, infarto miocardico, angina instabile richiedente rivascolarizzazione, stroke tromboembolismo) è risultata non-inferiore, mentre l'end-point di sicurezza (sanguinamenti maggiori) è risultato significativamente inferiore (5). La performance subottimale della combinazione di anticoagulazione orale e singolo antiaggregante piastrinica vs. anticoagulante orale è stata successivamente confermata da una metanalisi che ha incluso 7 studi (tra cui i due randomizzati precedenti) per un totale di 11070 pazienti, nella quale l'hazard ratio per emorragie maggiori ed eventi cardiovascolari maggiori avversi è stato rispettivamente 1.62 (1.40-1.86) e 1.14 (0.97-1.34) (6). In conclusione, nel paziente con FA e sindrome coronarica cronica la terapia antitrombotica con il migliore rapporto rischio/beneficio è rappresentata dalla singola anticoagulazione orale, preferibilmente con DOAC, come si può evincere dall'evidenza oggi disponibile che seppur non particolarmente ampia è senz'altro solida.

- 1. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J. 2021 Feb 1;42(5):373-498.
- 2. Rubboli A. Oral anticoagulation alone for concomitant stable coronary artery disease and atrial fibrillation: A definitive strategy? Int J Cardiol. 2018 Aug 1;264:95-96.
- 3. Patti G, Pecen L, Lucerna M.et al.Outcomes of anticoagulated patients with atrial fibrillation treated with or without antiplatelet therapy A pooled analysis from the PREFER in AF and PREFER in AF PROLONGATON registries. Int J Cardiol. 2018 Nov 1; 270:160-166.
- 4. Matsumura-Nakano Y, Shizuta S, Komasa A et al. OAC-ALONE Study Investigators. Open-Label Randomized Trial Comparing Oral Anticoagulation With and Without Single Antiplatelet Therapy

- in Patients With Atrial Fibrillation and Stable Coronary Artery Disease Beyond 1 Year After Coronary Stent Implantation. Circulation. 2019 Jan 29;139(5):604-616.
- 5. Yasuda S, Kaikita K, Akao M. et al. AFIRE Investigators. Antithrombotic Therapy for Atrial Fibrillation with Stable Coronary Disease. N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12):1103-1113.
- 6.Ullah W, Sattar Y, Shaukat M. at al. Safety and efficacy of anticoagulant monotherapy in atrial fibrillation and stable coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2020 Nov; 81:54-59

## ICD nell'anziano, una decisione difficile. Se e quanto l'età deve condizionarne l'impianto

## **Biagio Sassone**

Università degli Studi di Ferrara

Direttore della Cardiologia Provinciale dell'Azienda USL Ferrara

Si stima che nella popolazione mondiale siano 4.5 milioni all'anno i decessi per morte cardiaca improvvisa (MCI). In Italia si contano circa 60.000 casi di MCI all'anno, con un'incidenza di 1 caso ogni 1.000 abitanti/anno, che può arrivare fino 8 casi ogni 1.000 abitanti/anno nei pazienti portatori di una cardiopatia. Da oltre 25 anni, il defibrillatore impiantabile (ICD) è il trattamento più efficace per la prevenzione della MCI in pazienti ad alto rischio. Tuttavia, sebbene i core trial dell'ICD in prevenzione primaria abbiano documentato una riduzione della mortalità del 23%-55%, rimangono alcuni dubbi sulla reale efficacia nei pazienti anziani perché poco rappresentati. In effetti, l'età mediana dei pazienti arruolati era 63-67 anni, e solo l'11% aveva > 75 anni. Il censimento dell'Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione relativo all'anno 2020 mostra che in Italia l'età mediana dei pazienti sottoposti ad un primo impianto di ICD in prevenzione primaria è 71 anni, e il 25% ha più di 77 anni. Quindi, i risultati dei core trial potrebbero riferirsi a pazienti poco rappresentativi di quelli realmente sottoposti ad impiantato di ICD nel mondo reale. In un'analisi post-hoc del MADIT-II (ICD in prevenzione primaria nella cardiopatia post-infartuale con frazione d'eiezione del ventricolo sinistro ≤30%), sebbene l'ICD avesse ridotto del 67% l'incidenza di MCI nei pazienti > 75 anni, l'impatto sulla mortalità totale era risultato marginale. Questi risultati sono stati recentemente confermati dallo studio DANISH che ha valutato l'impatto dell'ICD in prevenzione primaria sulla mortalità nel lungo termine (9.5 anni) in pazienti con scompenso cardiaco cronico a genesi non-ischemica. In questo studio, sebbene l'ICD avesse ridotto la MCI, non sono emersi benefici in termini di sopravvivenza nei pazienti > 70 anni. Risultati simili derivano dai grandi trial sull'uso dell'ICD in prevenzione secondaria, dove l'evento aritmico che ha determinato l'indicazione all'impianto dell'ICD nei pazienti > 75 anni è risultato un marker prognostico piuttosto che un target terapeutico. Infatti, il 20% dei pazienti è morto entro un anno dall'evento aritmico e nel 75% la causa è stata di natura non cardiaca. Tuttavia, il declino del beneficio dell'ICD sulla sopravvivenza con l'avanzare dell'età, documentato nei grandi trial e nei registri, non è plausibile solo biologicamente. La correlazione inversa tra l'avanzare dell'età al momento dell'impianto e l'impatto dell'ICD sulla sopravvivenza è spiegata principalmente dal crescente contributo che hanno le cause di morte di natura non-aritmica negli anziani. A questo aspetto si correla fortemente, in maniera indipendente e statisticamente significativa, sia ad un più frequente trattamento farmacologico subottimale che ad un maggior numero di comorbidità documentate nei pazienti anziani. Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia sulla prevenzione della morte improvvisa considerano la possibilità di non impiantare un ICD in prevenzione primaria in relazione all'età avanzata del paziente – ma senza specificare un valore soglia d'età - e alla presenza di comorbidità, sebbene con un livello di raccomandazione debole (IIb, B). Nella pratica clinica, la scelta di impiantare un ICD in un paziente anziano, in particolar modo se in prevenzione primaria, dovrebbe tener conto non solo l'età ma anche della presenza di comorbidità che possano contribuire ad aumentare il rischio di mortalità per cause non-aritmiche.

- 1. Proclemer A, Zecchin M, Zanotto G, et al. Registro Italiano Pacemaker e Defibrillatori Associazione Italiana di Aritmologia e Cardiostimolazione. Report 2020. G Ital Cardiol 2022;23(4):309-313
- 2. Huang DT, Sesselberg HW, McNitt S, et al. Improved survival associated with prophylactic implantable defibrillators in elderly patients with prior myocardial infarction and depressed ventricular function: a MADIT-II substudy. J Cardiovasc Electrophysiol 2007; 18:833-838
- 3. Yafasova A, Butt JH, Elming MB, et al. Long-Term Follow-Up of DANISH (The Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure on Mortality) Circulation 2022; 145:427–436
- 4. Healey JS, Hallstrom AP, Kuck KH, et al. Role of the implantable defibrillator among elderly patients with a history of life-threatening ventricular arrhythmias Eur Heart J 2007; 28:1746-1749
- 5. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of Implantable Cardioverter-Defibrillator Use in Patients With Comorbidities. Results from a Combined Analysis of 4 Randomized Clinical Trials.J Am Coll Cardiol HF 2014;2:623–629
- 6. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. Eur Heart J 2022;43(40):3997-4126

## Aspirina in prevenzione primaria. Ora finalmente è tutto chiaro?

### Alessandro De Lorenzis, Gianfranco Tortorici

U.O. Cardiologia Bentivoglio (Bologna)

L'efficacia della terapia antiaggregante con basse dosi di aspirina nella prevenzione secondaria degli eventi cardiovascolari è supportata da oltre 200 studi che hanno coinvolto più di 200 000 pazienti. Al contrario, il ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria è un tema dibattuto da oltre 30 anni in quanto le evidenze a favore di un suo utilizzo non ci forniscono una chiara ed univoca indicazione. Infatti, se i vantaggi nel contesto della prevenzione secondaria superano nettamente il rischio di sanguinamento, nella prevenzione primaria il suo utilizzo non è sempre favorevole e dipende anche dalla stima del rischio cardiovascolare della popolazione nella quale viene utilizzata. Al fine di cercare di superare i dubbi e fornire maggiori certezze sull'utilizzo dell'aspirina in prevenzione primaria, nel 2018 vengono pubblicati 3 grossi trial clinici randomizzati di confronto tra il dosaggio 100 mg/die di aspirina versus placebo, confrontando diverse categorie di pazienti a rischio cardiovascolare. Il primo di questi studi, l'ARRIVE [1] (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events), ha arruolato oltre 12.000 soggetti (donne > 60 anni, uomini > 55 anni) senza storia di malattia cardiovascolare e diabete, con un profilo di rischio cardiovascolare di grado moderato. In un follow up mediano di 5 anni non si è dimostrata una differenza statisticamente significativa tra aspirina e placebo nella riduzione dell'endpoint primario, quest'ultimo consistente in un composito di morte cardiovascolare, infarto del miocardio o angina instabile, ictus o ischemia cerebrale transitoria. Di contro, in assenza di un vantaggio in termini di prevenzione degli eventi cardiovascolari, vi è stato un aumento di circa il doppio dei sanguinamenti soprattutto gastrointestinali nel gruppo trattato con aspirina. In questo studio, sebbene fossero stati arruolati pazienti considerati a rischio moderato con una stima di eventi attesi a 5 anni del 15 %, il numero registrato nel gruppo placebo è stato di circa il 4 %, evidenziando come gli score che vengono ancora attualmente utilizzati e che sono stati validati su una popolazione ormai datata e non adeguatamente trattata per la riduzione degli altri fattori di rischio, quali ipercolesterolemia e ipertensione arteriosa, determinino una sovrastima del rischio cardiovascolare atteso e non consentano quindi di stratificare nella maniera corretta i pazienti ai quali destinare la terapia con aspirina. Contemporaneamente allo studio precedente veniva presentato l'ASCEND [2] (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes), che aveva in oggetto di studio una popolazione di oltre 15000 pazienti diabetici senza precedenti eventi cardiovascolari. L'endpoint primario (infarto del miocardio, ictus ischemico o ischemia cerebrale transitoria e morte cardiovascolare) risultava avere riduzione significativa del 12% nei pazienti diabetici trattati con aspirina rispetto al placebo, ma era associato ad un significativo aumento degli eventi emorragici del 29 %, anche in questo caso prevalentemente gastrointestinali. L'ultimo di questi 3 studi era l'ASPREE [3](Aspirin in Reducing Events in the Elderly), che ha arruolato una popolazione di circa 19000 anziani sani (età > 70 anni). L'endpoint primario era un composito di mortalità per tutte le cause, demenza o persistente disabilità fisica. Lo studio veniva interrotto prematuramente dopo un follow up di 4,7 anni per assenza di differenza significativa nell'endpoint primario con un eccesso di mortalità totale del 14%, attribuibile prevalentemente alla mortalità per cancro, risultato in contrasto con i dati precedenti della letteratura riguardo al possibile ruolo dell'aspirina nella prevenzione del cancro del tratto digestivo in particolare a livello del colon retto [4]. Successivamente veniva pubblicata nel 2019 un ampia metanalisi sull'aspirina in prevenzione primaria comprensiva di 15 trial clinici tra cui anche gli ultimi 3 studi sopracitati che ha evidenziato come a fronte di una riduzione degli eventi cardiovascolari (number needed to treat NNT: 263) vi sia un aumento del rischio di sanguinamenti maggiori (Number Need to Harm NNH:222) che riguardava sia il tratto gastrointestinale (NNH: 385) che intracranico, anche se più raro (NNH:1000) [5]. Alla luce delle ultime evidenze il ruolo dell'aspirina in prevenzione primaria rimane incerto, seppur fondamentale pare essere la selezione del paziente a maggior rischio cardiovascolare al fine di massimizzare l'effetto di riduzione degli eventi ischemici ottenendo così un vantaggio rispetto a quelli emorragici. Sulla scorta di questi dati, anche le linee guida riguardanti la prevenzione primaria mediante terapia con aspirina sono tutt'ora discordanti. Infatti, le ultime guida ESC del 2021 [6] sulla prevenzione cardiovascolare suggeriscono un trattamento con una bassa dose di aspirina per i pazienti diabetici e/o a elevato rischio cardiovascolare, in assenza di un aumentato rischio emorragico. Tale indicazione ha un basso livello di raccomandazione (IIb/A). Invece le più recenti linee guida della U.S. Preventive Services Task Force pubblicate nel 2022 [7] raccomandano un trattamento con aspirina a bassa dose nei soggetti a elevato rischio cardiovascolare (stima di eventi cardiovascolari a 10 anni >10%), che non siano ad alto rischio emorragico, ed età compresa tra 40 e 59 anni, riducendo così il range di età di raccomandazione con esclusione dei pazienti tra 60 e 70 anni rispetto alle linee guida AHA 2019 [8]. Dai dati elencati fino ad ora potrebbe sembrare allora utile e automatico sospendere l'aspirina già in corso, se prescritta in prevenzione primaria ma in assenza di una forte indicazione. In realtà, non vi è l'evidenza per la sospensione dell'aspirina in prevenzione primaria in pazienti senza eventi emorragici, in quanto non possiamo traslare i risultati degli studi visti sulla prescrizione dell'aspirina anche sull'effetto di un'eventuale interruzione della terapia. Inoltre, ci sono evidenze che sospendere l'aspirina anche in prevenzione primaria in pazienti senza eventi emorragici aumenti il rischio di eventi cardiovascolari del 28 % [9]. Ciò potrebbe essere dovuto ad una sorta di effetto rimbalzo dell'attività pro-aggregante piastrinica seguente alla sospensione dell'aspirina. Rimane quindi ancora fondamentale nella decisione sulla prescrizione dell'aspirina in prevenzione primaria il ruolo del medico e il suo giudizio, con un approccio clinico ragionato e personalizzato che deve essere orientato a valutare non solo i classici fattori di rischio già presenti negli attuali score di calcolo del rischio cardiovascolare ma anche i cosiddetti risk modifier (Presenza di calcio alla TC coronarica, indice caviglia/braccio < 0.9, la presenza di placche carotidee). Nei pazienti diabetici e/o a elevato rischio cardiovascolare con assenza di storia clinica di sanguinamenti e di eventuali terapie concomitanti che possono aumentare il rischio di sanguinamento c'è ancora spazio per la prescrizione della terapia con l'aspirina in prevenzione primaria. Rimane inoltre utile condividere tale scelta terapeutica con il paziente, andando a illustrare i possibili rischi e benefici di una tale terapia e la necessità di un'adeguata compliance al fine di ottenere una possibile riduzione degli eventi cardiovascolari. La sfida del futuro sarà quella di implementare le nostre capacità di discriminare i pazienti a più alto rischio cardiovascolare da quelli a minor rischio cardiovascolare e con più alto rischio emorragico. Un approccio più moderno, infatti, potrebbe portarci in futuro, se la tecnologia lo consentirà, a valutare l'attività delle piastrine, verificando l'efficacia del nostro intervento terapeutico in analogia ad altri fattori di rischio come l'ipercolesterolemia e l'ipertensione arteriosa nei quali abbiamo un feedback visivo del miglioramento del rischio cardiovascolare sulla scorta della riduzione dei rispettivi parametri laboratoristi e clinici quali colesterolemia e pressione arteriosa <sup>[10]</sup>. Infatti, la valutazione della funzione piastrinica potrebbe aiutare a discriminare i pazienti a più alto rischio di eventi cardiovascolari che presentano un aumentata attività piastrinica, rispetto a quegli individui che, pur sembrando ad alto rischio cardiovascolare sulla scorta dei classici fattori di rischio, avendo però una ridotta attività piastrinica risulteranno essere a minor rischio cardiovascolare e quindi più esposti ad un rischio di sanguinamento in caso di terapia con aspirina.

### **Bibliografia**

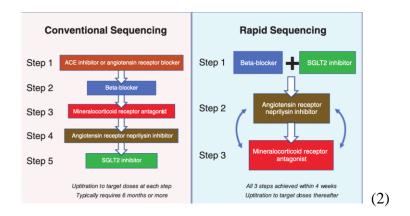
- 1) Gaziano et al. Use of aspirin to reduce risk of initial initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2018; 392:1036-66.
- 2) Bowman L. et al. ASCEND Study Collaborative Group. Effect of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. N Engl J Med 2018; 379:1529-39.
- 3) McNeil JJ. et al. ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on disability-free survival in the healthy elderly. N Engl J Med 2018; 379:1499-508.
- 4) Patrignani P, Patrono C. Aspirin and cancer. J Am Coll Cardiol 2016; 68:967-76.
- 5) Abdelaziz HK et al Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events. J Am Coll Cardiol 2019 Jun 18;73(23):2915-2929.
- 6) Frank L.J. Visseren et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (2021) 42, 3227-3337.
- 7) Karina W. Davidson et al. Aspirin Use to Prevent Cardiovascular Disease US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2022;327(16):1577-1584.
- 8) Donna K. Arnett et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. Circulation. 2019;140:e596–e646..
- 9) Sundstrom J et al. Low-dose aspirin discontinuation and risk of cardiovascular events: a Swedish nationwide, population-based cohort study. Circulation 2017; 136:1183-92.
- 10) Berger, Jeffey S. Aspirin for Primary Prevention-Time to Rethink our Approach JAMA Network Open 2022;5(4):e2210144

## Terapia farmacologica dell'HFrEF: in quale ordine e con quale modalità

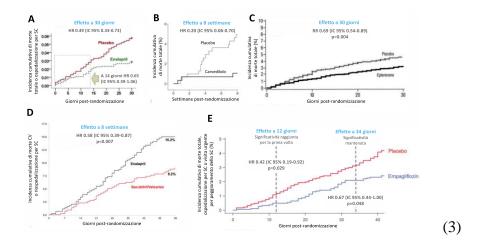
#### Stefano Urbinati

UOC Cardiologia Ospedale Bellaria, Bologna

Le Linee Guida ESC sullo scompenso cardiaco del 2016 hanno proposto un algoritmo secondo il quale i farmaci in grado di migliorare la prognosi andrebbero introdotti uno alla volta, step by step. In particolare raccomandavano di introdurre in terapia betabloccanti e ACEi o sartani e di titolarli fino al dosaggio massimo consentito. Nel caso in cui la FE rimaneva < 35% consigliavano di introdurre un antialdosteronico, titolandolo. Nel caso in cui la FE rimaneva < 35% poteva essere presa in considerazione la possibilità di sostituire l'ACEi o il sartano con l'associazione sacubitril-valsartan e, nel caso il QRS fosse largo (>130 ms), proporre un intervento di risincronizzazione ventricolare. La terapia diuretica e l'ICD erano raccomandati in maniera trasversale in tutti i pazienti con HFrEF. E' stato calcolato che per la messa a punto corretta della terapia prevista dalle Linee Guida ESC 2016, secondo le modalità consigliate, possono essere necessari 6 mesi. Le recenti Linee Guida ESC del 2021 (1) hanno rivoluzionato il paradigma dell'introduzione progressiva dei farmaci ed hanno proposto che le quattro classi di farmaci in grado di migliorare la sopravvivenza – betabloccanti, ACEi/ARNI, antialdosteronici e SGLT2i – possano essere introdotte in terapia in tempi molto brevi, entro 30 giorni dalla diagnosi o dalla dimissione, senza curarsi dei dosaggi che possono essere messi a punto in un secondo momento. Inoltre come trattamenti in grado di ridurre le ospedalizzazioni le Linee Guida ESC 2021 propongono anche i diuretici, che rappresentano il trattamento di scelta per ridurre la congestione, la terapia marziale nei soggetti con ferritina <100 mg/dl, la strategia rhythm control e la scoagulazione nei pazienti con fibrillazione atriale, l'ivabradina nei pazienti con FC >70/m, mentre l'impianto di ICD ha una raccomandazione di classe I negli ischemici e IIa nei non ischemici, e la risincronizzazione ventricolare ha indicazioni più stringenti rispetto alle Linee Guida precedenti. Le Linee Guida ESC 2021, cambiando il paradigma di riferimento, hanno sollevato vivaci discussioni. Innanzitutto molti hanno obiettato che l'introduzione contemporanea di farmaci appartenenti alle quattro classi di riferimento non sia semplice. Infatti l'introduzione degli SGLT2i può comportare la necessità di ridurre la dose dei diuretici dell'ansa, quella degli stessi SGLT2i, degli ARNI e degli antialdosteronici può accompagnarsi con un aumento temporaneo della creatininemia, che va correttamente interpretato e gestito, infine che gli antialdosteronici, in associazione con gli ARNI, possono favorire la comparsa di ipopotassiemia, mentre in associazione con gli SGLT2i è dimostrato che il rischio di questo effetto collaterale si riduce. Queste riflessioni sono il razionale per raccomandare una gestione e un monitoraggio frequente ed attento nel follow-up precoce dopo l'introduzione di questi farmaci con un impatto non trascurabile sulla organizzazione. Tra le diverse pubblicazioni che si sono concentrate sulla modalità con cui introdurre le quattro classi di farmaci di riferimento (che vengono chiamate "i quattro pilastri dello scompenso cardiaco") Milton Packer e John Mc Murray (2) hanno suggerito che, per ridurre i tempi della messa a punto del trattamento da 6 mesi a 4 settimane, è necessario trasformare la "sequenza convenzionale" adottata dalle Linee Guida 2016 in una "sequenza rapida" in cui i betabloccanti e gli SGLT2i devono essere i primi ad essere introdotti (i betabloccanti perché così avviene storicamente, gli SGLT2i perché non hanno bisogno di titolazione) con successiva aggiunta dell'associazione sacubitril-valsartan (ARNI) e quindi degli antialdosteronici. Va detto a questo proposito che non vi è nessuna dimostrazione che l'introduzione degli ARNI debba essere preceduta da quella dell'ACEi, come è previsto, sulla base di ragioni più economiche che scientifiche, dal Piano Terapeutico AIFA.

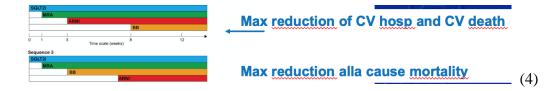


Recentemente con Di Lenarda et al in uno statement promosso dall'ANMCO (3) abbiamo calcolato, sulla base degli studi clinici di riferimento, quale fosse il tempo necessario, per ogni classe di farmaci, per ottenere una riduzione significativa degli eventi cardiovascolari maggiori. Per i betabloccanti e per gli ARNI sono necessarie 8 settimane, ma con l'antialdosteronico una riduzione significativa si osserva dopo 30 giorni e con gli SGLT2i addirittura dopo 12 giorni. Sulla base di queste osservazioni nella "sequenza innovativa" si è proposto di anticipare il più possibile l'introduzione degli SGLT2i e di non rendere più necessario il pre-trattamento con ACEi prima di iniziare gli ARNI nel paziente naive.



Più recentemente il gruppo inglese di Scott Solomon e John Mc Murray (4) ha effettuato una rianalisi dei 6 principali trial di riferimento sempre con l'obiettivo di identificare quale sia la sequenza con cui introdurre i 4 pilastri dello scompenso cardiaco in grado di ottenere il massimo beneficio in termini prognostici. Nel caso i farmaci vengano introdotti singolarmente si è osservato che partire con gli SGLT2i e subito dopo con gli antialdosteronici determina la massima riduzione della mortalità per tutte le cause e delle riospedalizzazioni. Nel caso vengano introdotti due farmaci contemporaneamente il massimo risultato sull'endpoint ospedalizzazione e morte cardiovascolare viene ottenuto iniziando con antialdosteronici e SGLT2i, seguiti dagli ARNI. Sono in corso studi randomizzati finalizzati a validare la proposta delle Linee Guida ESC 2021 e a verificare effettivamente sul campo quale possa essere la sequenza migliore, anche se è probabile che non vi sia

una risposta definitiva a questa domanda perché la sequenza dovrebbe dipendere dalle caratteristiche del soggetto e dal fenotipo dello scompenso cardiaco.



Un'ultima considerazione va fatta sulla effettiva necessità di effettuare una titolazione per tutte queste classi di farmaci, un assioma che è destinato in parte ad essere ridimensionato. A questo proposito va sottolineato che se per i betabloccanti esistono studi in cui le dosi elevate migliorano la prognosi, questa evidenza non esiste per gli antialdosteronici, per cui dosi più elevate, a parità di eventi cardiovascolari, comportano un aumento dei casi di iperpotassiemia, e non esiste per gli SGLT2i per cui esistono dosaggi fissi. Nel caso degli ARNI è utile ricordare che nel PARADIGM-HF i risultati erano stati raggiunti con una titolazione della terapia che aveva condotto ad alte dosi del farmaco, in media 375 mg die, tuttavia uno studio pubblicato nell'ottobre 2022 ha dimostrato che gli effetti significativi sul rimodellamento ventricolare a 12 mesi sono sovrapponibili se si è utilizzata una dose bassa o una dose piena. In conclusione, le Linee Guida ESC del 2021 hanno consigliato l'introduzione in un breve periodo (< 4 settimane) dei farmaci appartenenti alle 4 classi di riferimento che hanno dimostrato di avere un impatto sulla prognosi. Queste nuove raccomandazioni obbligano il sistema a dotarsi di un'organizzazione che permetta una sorveglianza, un monitoraggio clinico e laboratoristico più stringente per lo meno nelle prime settimane. La sequenza con cui devono essere introdotti i farmaci dipende dal singolo paziente, ma nel complesso è importante considerare la necessità di introdurre rapidamente gli SGLT2i, che negli studi registrativi hanno dimostrato di poter migliorare la prognosi dopo appena 12 giorni dalla loro introduzione, mentre appare anacronistico proporre ancora un periodo di trattamento con ACEi prima di iniziare la terapia con gli ARNI.

### **Bibliografia**

- 1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J 2021; 42: 3599–3726
- 2. Packer M, McMurray JJV. Rapid evidence-based sequencing of foundational drugs for heart failure and a reduced ejection fraction. Eur J Heart Fail 2021; 23: 882–894.
- 3. Di Lenarda A, Di Tano G, Cipriani M et al. Position paper ANMCO: duplice, triplice, o quadruplice terapia nello scompenso sistolico? Evidenze e nuove strategie. G Ital Cardiol 2021; 22 (10): 861-80
- 4. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. Eur Heart J 2022; 43: 2573–2587

### Meccanobiologia, un paesaggio per reiterpretare la medicina rigenerativa

#### Carlo Ventura

Laboratorio Nazionale di Biologia Molecolare e Bioingegneria delle Cellule Staminali Istituto Nazionale di Biostrutture e Biosistemi (INBB) – ELDOR Lab Bologna

Evidenze crescenti mostrano che le forze meccaniche svolgono un ruolo fondamentale nella regolazione delle dinamiche cellulari, dalle dimensioni subcellulari fino all'istituzione di forme e funzioni complesse a livello macroscopico. Vi è ora una progressiva consapevolezza di come l'analisi e la comprensione dei processi di "mechanosensing" e "mechanotransduction" possa aiutare ad individuare i percorsi evolutivi essenziali in cui convergono la segnalazione embrionale e quella rigenerativa. La meccanobiologia è un campo di indagine in rapido progresso sulle modalità con cui i "meccanosensori" e i "meccanoattuatori" cellulari rispettivamente rispondono a forze fisiche, e generano segnali biofisici. Decifrare i profili ritmici responsabili della sincronizzazione e della coordinazione spazio-temporale del "mechanosensing" e "mechanotransduction" cellulare rappresenta un percorso ancora iniziale nella ricerca biomedica. Il progressivo approfondimento di queste problematiche rappresenta la premessa per svelare importanti circuiti morfogenetici e identificare il loro ruolo in contesti fisiologici e patologici. Nonostante l'ampio corpus di dati disponibili sul ruolo delle forze meccaniche nell'embriogenesi, e nella crescita e adattamento cellulare nell'età adulta, si sa relativamente poco sul ruolo delle stesse forze nella rigenerazione dei tessuti. Nei nostri studi miriamo a scoprire come "mechanosensing" e "mechanotransduction" orchestrino la biologia e il destino delle cellule staminali (1-3). Stiamo inoltre studiando come il rilascio di specifici stimoli fisici possa "riprogrammare" le cellule staminali tessuto-residenti e migliorare il loro potenziale rigenerativo (4-8). Questa strategia è alla base di una nuova Medicina Rigenerativa, basata sulla stimolazione del nostro intrinseco potenziale di autoguarigione, senza dover ricorre al trapianto di cellule e tessuti.

# Riferimenti Bibliografici

- 1. Facchin F, Canaider S, Tassinari R, Zannini C, Bianconi E, Taglioli V, Olivi E, Cavallini C, Tausel M, and Ventura C. Physical energies to the rescue of damaged tissues. World J Stem Cells. 2019 Jun 26;11(6):297-321. doi: 10.4252/wjsc.v11.i6.297.
- 2. Tassinari R, Cavallini C, Olivi E, Taglioli V, Zannini C, and Ventura C. Unveiling the morphogenetic code: A new path at the intersection of physical energies and chemical signaling. World J Stem Cells. 2021 Oct 26;13(10):1382-1393. doi: 10.4252/wjsc.v13.i10.1382.
- 3. Tassinari R, Cavallini C, Olivi E, Facchin F, Taglioli V, Zannini C, Marcuzzi M, and Ventura C. Cell Responsiveness to Physical Energies: Paving the Way to Decipher a Morphogenetic Code. Int J Mol Sci. 2022 Mar 15;23(6):3157. doi: 10.3390/ijms23063157.
- 4. Rinaldi S, Maioli M, Pigliaru G, Castagna A, Santaniello S, Basoli V, Fontani V, and Ventura C. Stem cell senescence. Effects of REAC technology on telomerase-independent and telomerase-dependent pathways. Nature Sci Rep. 2014 Sep 16;4:6373. doi: 10.1038/srep06373.
- 5. Maioli M, Rinaldi S, Pigliaru G, Santaniello S, Basoli V, Castagna A, Fontani V, and Ventura C. REAC technology and hyaluron synthase 2, an interesting network to slow down stem cell senescence. Nature Sci Rep. 2016 Jun 24;6:28682. doi: 10.1038/srep28682.

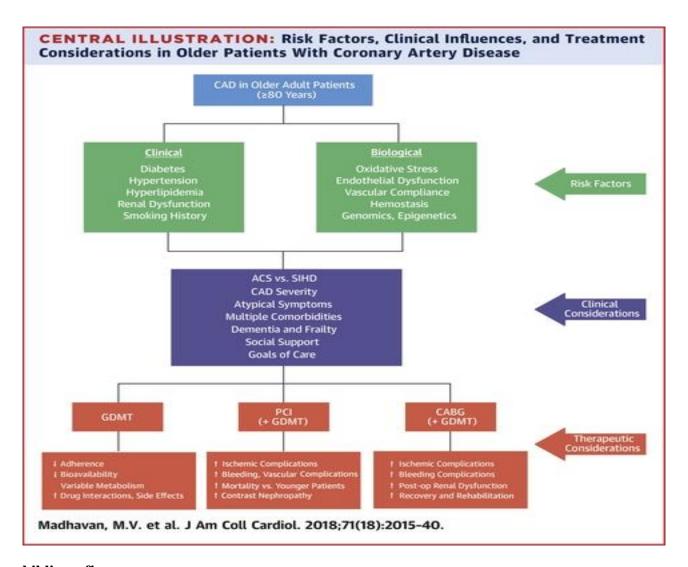
- 6. Maioli M, Rinaldi S, Migheli R, Pigliaru G, Rocchitta G, Santaniello S, Basoli V, Castagna A, Fontani V, Ventura C, and Serra PA. Neurological morphofunctional differentiation induced by REAC technology in PC12. A neuro protective model for Parkinson's disease. Nature Sci Rep. 2015 May 15; 5:10439. doi: 10.1038/srep10439.
- 7. Gimzewski JK, Pelling A, and Ventura C. Inventors. Nanomechanical Characterization of Cellular Activity. International Patent WO 2008/105919 A2. 2008 Sep 4.
- 8. Ryan J and Ventura C. Inventors. The use of mechanical (acoustic/subsonic) vibration for a novel paradigm in regenerative medicine and human well-being. International Patent WO2018009836A1, 2017, Nov 1.

## La cardiopatia ischemica cronica nel "grande anziano": tra linee guida e buon senso

### Armando Zammarchi

Spec. Cardiologia

L'elevata incidenza di sindromi coronariche acute nella popolazione di età superiore a 75 anni appare evidente e il numero di Pazienti affetti da coronaropatia, considerabili quali "grandi anziani" è ormai consistente. Con l'aumentare dell'età cambiano anche le caratteristiche cliniche: atipici appaiono i sintomi toracici e la clinica è più frequentemente caratterizzata da sintomi "equivalenti ischemici" (primo fra tutti la dispnea) sia nella SCA che nella sindrome coronarica cronica. Le LG del 2019 ("ESC guidelines on the diagnosis and management of chronic coronary sindromes") affermano con decisione che i pazienti anziani, nonostante un "profilo di rischio cardiovascolare" elevato, non ricevono trattamenti diagnostici e terapeutici adeguati e solo in pochi pazienti si applicano procedimenti invasivi diagnostici e terapeutici adeguati (ACACIA (Australian Real World Registry). Quando ciò viene fatto anche il "grande anziano" risente beneficamente di una strategia "early invasive" con marcata riduzione degli eventi avversi cardiovascolari (TIME trial). La presenza di età avanzata e di significative comorbidità, caratteristiche che spesso coesistono in numerosi soggetti, identificano un gruppo di pazienti difficili da gestire soprattutto per l'assenza di dati basati sull'evidenza e di trial clinici dedicati. La mancanza di trials clinici provoca infatti un trattamento basato sulla discrezionalità del medico e sull'uso del buon senso. Diventa così quanto mai necessaria la pianificazione di trials clinici che valutino le più moderne strategie diagnostiche e i più efficaci iter terapeutici nei pazienti "grandi anziani" affetti anche da importanti comorbidità, con diversi gradi di fragilità. La diagnostica invasiva e la terapia interventistica appaiono fattibili a costo di un modesto incremento della mortalità e degli eventi cardiovascolari. Da sottolineare come l'utilizzo dei closure devices ma soprattutto l'approccio radiale abbiano nel tempo ridotto in maniera significativa le complicanze degli accessi vascolari. La fragilità clinica (intesa come ridotta capacità dell'organismo di far fronte a stress come le malattie acute) rappresenta una situazione da valutare sempre nel paziente cardiopatico. Nella CAD la fragilità è associata a mortalità elevata, degenze prolungate e consumo di risorse ma quando siamo in grado di eseguire una PCI nei pazienti "fragili" si ottiene un immediato grande beneficio sulla sopravvivenza con incidenza di complicanze sovrapponibile. E' quindi fondamentale che Il Cardiologo valuti sempre la "fragilità" di fronte a un "Grande Anziano" ed appare quanto mai urgente la necessità di trials clinici per una appropriata valutazione della fragilità in Paz anziani con problemi cardiaci. I paz «fragili» e «grandi anziani» rappresentano quindi la sfida per la cardiologia del futuro: l'iter diagnostico e terapeutico della sindrome coronarica cronica è attualmente non adeguato e incompleto. In attesa di trials clinici dedicati le decisioni sulle strategie diagnostiche e sull'iter terapeutico devono essere basati sul "buon senso" tenendo conto dei sintomi, dell'estensione dell'area ischemica, fragilità, aspettativa di vita e comorbidità.



### bibliografia

- 1) 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Juhani Knuuti, William Wijns, Antti Saraste, Davide Capodanno, Emanuele Barbato, Christian Funck-Brentano, Eva Prescott, Robert F Storey, Christi Deaton, Thomas Cuisset European Heart Journal, Volume 41, Issue 3, 14 January 2020, Pages 407–477,
- 2) The impact of increased age on outcome from a strategy of early invasive management and revascularisation in patients with acute coronary syndromes: retrospective analysis study from the ACACIA registry Christopher J Malkin 1, Roshan Prakash, Derek P Chew2012 Feb 16;2(1).
- 3) Trial of invasive versus medical therapy in elderly patients with chronic symptomatic coronary-artery disease (TIME): a randomised trial TIME Investigators Lancet . 2001 Sep 22;358(9286):951-7. doi: 10.1016/S0140-6736(01)06100-1
- 4) The Italian version of the "frailty index" based on deficits in health: a validation study Pasquale Abete, Claudia Basile, Giulia Bulli, Francesco Curcio, Ilaria Liguori, David Della-Morte, Gaetano Gargiulo, Assunta Langellotto, Gianluca Testa, Gianluigi Galizia, Domenico Bonaduce, Francesco Cacciatore Aging Clin Exp Res 2017 Oct;29(5):913-926.

# Il significato clinico del rilevamento di episodi atriali ad alta frequenza registrati dal dispositivo. Quid agendum?

#### Matteo Ziacchi

Istituto di Cardiologia, IRCCS Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna

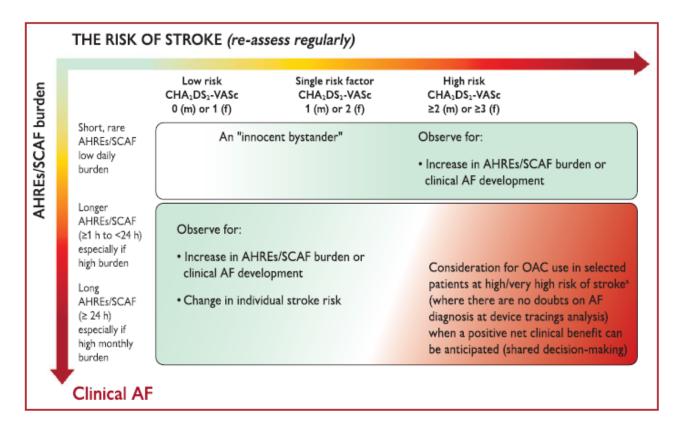
La tecnologia dei CIED (dispositivi impiantabili cardiaci elettronici) negli ultimi 15 aa è molto migliorata soprattutto come capacità diagnostica e durata della batteria. Sia i pacemaker che i defibrillatori impiantabili oggi hanno durata della batteria che è prossima ai dieci anni e permettono la trasmissione dei dati di diagnostica in maniera automatica da remoto. Tali migliorie tecnologiche soprattutto nell'ambito della diagnostica hanno permesso di passare da un controllo dei parametri elettrici del dispositivo ad una gestione clinica del paziente sia per quanto riguarda le aritmie che lo scompenso cardiaco. Per quanto concerne le aritmie, qualsiasi dispositivo dotato di un catetere atriale è in grado di rilevare la presenza di episodi aritmici atriali ad alta frequenza (AHRE). La possibilità poi di valutare un tracciato endocavitario (EGM) generato dal dipolo che rileva l'attività atriale permette di meglio identificare la tipologia di AHRE rilevata dal dispositivo. Nello specifico possiamo trovare episodi di tachicardia atriale oppure episodi di flutter/fibrillazione atriale così detta subclinica per differenziarli dagli episodi clinici che sono invece documentati da un tracciato elettrocardiografico a 12 derivazioni o mediante la traccia di un ECG Holter (1). Convenzionalmente si definisce AHRE un qualsiasi episodio di aritmia atriale con frequenza atriale maggiore di 175 bpm e durata maggiore di 5 minuti. La capacità diagnostica di questi dispositivi di rilevare gli AHRE è elevata con un bassissimo numero di falsi positivi e una specificità diagnostica superiore al 95% che incrementa ulteriormente all'aumentare della durata dell'episodio (2). Il riscontro occasionale di AHRE dall'interrogazione del CIED è alta, un lavoro recentemente pubblicato da un gruppo Italiano rileva che fino ad un terzo dei pazienti portatori di CIED, che non ha mai documentato in precedenza la presenza di episodi aritmici atriale clinici, rileva dal dispositivo AHRE (3). L'importanza del rilevamento di fibrillazione atriale subclinica risiede nel fatto che è associata sia all'insorgenza di fibrillazione atriale clinica che di stroke (4). L'AHRE infatti è il più forte predittore, insieme al CHADS VASC > 2 di fibrillazione atriale e stroke (5). Questa osservazione è di notevole rilevanza clinica, il CHADS VASC score che spesso è utilizzato come stratificatore di rischio cardioembolico in realtà è anche un ottimo predittore di eventi (5). In una recente metanalisi si dimostra come la presenza di AHRE triplichi la probabilità di avere fibrillazione atriale e soprattutto duplichi il rischio di stroke (6). Sebbene tale valore sia inferiore rispetto al rischio di stroke associato alla fibrillazione atriale rappresenta comunque un elemento non trascurabile. Diversi lavori nel corso degli anni hanno cercato di rilevare un limite di durata di fibrillazione atriale subclinica/AHRE per incrementare in maniera significativa il rischio di avere degli eventi ischemici. I lavori maggiormente rappresentativi sono lo studio ASSERT che identifica in soli sei minuti di AHRE il cut-off per l'incremento di rischio ischemico e lo studio TRENDS che aumenta la durata a 5 ore e mezza giornaliere (7,8). In realtà nel corso degli anni si è visto che non è solo una questione di durata della fibrillazione atriale subclinica (burden) ma anche di profilo di rischio cardioembolico del paziente. Il rapporto, infatti, tra la fibrillazione atriale e gli eventi ischemici è soprattutto di tipo associativo piuttosto che causale. I lavori pubblicati sia da Botto che da Boriani dimostrano come il rischio di avere degli eventi ischemici deve sempre tenere in considerazione sia il burden di FA che il rischio cardioembolico quantificato con il CHADS/CHADS VASC score. Un paziente con basso burden di fibrillazione atriale subclinica e clinica ha un rischio paragonabile se non maggiore di un paziente con alto burden aritmico, ma

basso rischio cardioembolico (9,10). L'interrogativo che pertanto ci si pone alla luce di tali evidenze è come comportarsi dal punto di vista terapeutico in presenza di AHRE che documentano fibrillazione atriale subclinica. Il documento di consenso della società Europea di aritmologia pubblicato nel 2017 ritiene indicato valutare l'inizio della terapia anticoagulante in pazienti con alto burden giornaliero di fibrillazione atriale subclinica (5 ore e mezza) soprattutto in contesti di alto rischio cardioembolico (11). Le linee guida sulla fibrillazione atriale del 2020 sono chiare nel sottolineare che ad oggi non esistono sufficienti evidenze scientifiche per raccomandare l'utilizzo degli anticoagulanti orali in presenza di fibrillazione atriale subclinica d'altro canto sono altrettanto chiare nel sottolineare come la strategia migliore sia una scelta "sartoriale" sul paziente che mette in relazione il burden di fibrillazione atriale subclinica con il profilo di rischio cardioembolico del paziente (1 e Fig. 2). Da una recente survey Europea si evince come le indicazioni della società europea di aritmologia sono state ben recepite ovvero se da un lato vi è una eterogeneità di comportamento sulla scelta terapeutica in relazione al solo burden di fibrillazione atriale dall'altro lato vi è una forte concordanza nell'intraprendere la terapia anticoagulante quando associati alla fibrillazione atriale subclinica vi sono episodi clinici di origine ischemica (12). Sicuramente nei prossimi anni due studi randomizzati internazionali, l'ARTESIA e il NOAH ci permetteranno di avere una visione più chiare del problema. La fibrillazione atriale subclinica diagnostica dal CIED dovrebbe essere approcciata e gestita clinicamente come peraltro deve essere fatto anche per la fibrillazione atriale classica, dobbiamo infatti sempre ricordarci che il nostro compito è trattare persone e non tracciati elettrocardiografici o endocavitari.

Fig. 1 Incidenza di incremento della durata del burden di AHRE a sei mesi in relazione alla durata del rilevamento iniziale (pannello A). Rischio di stroke in relazione al burden di AHRE e al rischio cardioembolico (pannello B).

Six-month incidence of transition to higher AHRE burden* (n = 6580, pooled from three prospective studies)*469					Stroke rates per AHRE burden and CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc category (n = 21 768 device patients not taking OAC)***			
	Baseline burden					Baseline maximum daily burden		
6-month progression	5 min to <1 h	1 h to <6 h	6 h to <12 h	12 h to <23 h	CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc score	No AF	AF 6 min-23.5 h	AF >23.5 h
Transition to ≥1 h	33.5%				0	0.33%	0.52%	0.86%
Transition to ≥6 h	15.3%	42.2%			1	0.62%	0.32%	0.50%
Transition to ≥12 h	8.9%	27.5%	55.8%		3-4	0.70%	0.62%	1.52%
Transition to ≥23 h	5.1%	16.0%	40.6%	63.1%	≥5	1.79%	2.21%	1.68%

Fig. 2: Gestione della fibrillazione atriale subclinica secondo le linee guida Europee del 2020



# Bibliografia

- 1) Hindricks G et al. Eur Heart J 2020; 42:373-498
- 2) Puerfeliner H et al., PACE 2004; 27:983-992
- 3) Bertaglia E et al, Europace 2019; 21(10): 1459-1467
- 4) Imberti JF et al. Biology 2022; 443: 1-10
- 5) Biffi M et al Int J Cardiol 2017; 230: 275-280
- 6) Vitolo M et al. Eur J Intern Med 2021; 92: 100 –106
- 7) Healey JS New Engl J Med 2012; 366: 120-9
- 8) Glotzer et al. Circ Arrhythm Electrophysiol 2009; 2: 474-80
- 9) Botto GL et al., J Cardiovasc Electrophysiol 2009; 20(3): 241-8
- 10) Boriani G et al. Eur Heart J 2014; 35: 508-516
- 11) Gorenek B et al. Europace 2017; 19: 1556-1578
- 12) Boriani G et al. Int J Cardiol 2019; 296: 65-70