

Le innovazioni scientifiche migliorano la qualità della nostra vita



**SGLT2
Inibitori**

**Antiaggreganti
e anticoagulanti**

**DOAC,
ricerca
continua**

1/2024
Gennaio-
Giugno 2024

**Insufficienza
tricuspidale
e tecniche percutanee**
p. 38-47

**Cuore artificiale
ma sempre
affidabile**
p. 48-57

Sommario

	pag
EDITORIALE	
Isolamento sociale e solitudine	1
Diagnostica, alleata decisiva	2
UNA SCOPERTA AVVENUTA INASPETTATAMENTE, MA CHE HA DIMOSTRATO GRANDI BENEFICI CARDIOVASCOLARI	
SGLT2 Inibitori, che bella sorpresa	
La medicina moderna viaggia veloce	4
IN BASE AI DATI AGGIORNATI OLTRE UN MILIARDO DI PERSONE NEL MONDO NE SOFFRE E GLI ADOLESENTI SONO PIÙ A RISCHIO	
Tutti uniti contro l'obesità	
Con gli agonisti GLP-1 è più facile	8
I PRIMI 12 MESI DOPO UN UN INFARTO MIocardico ACUTO SONO CONSIDERATI COME IL PERIODO DI MAGGIOR RISCHIO	
Antiaggreganti in terapia cronica	
Una speranza concreta per il futuro	16
GLI ANTICOAGULANTI ORALI AD AZIONE DIRETTA HANNO DIMOSTRATI DI AVERE EFFETTI EFFICACI NELLE TERAPIE	
DOAC 15 anni dopo, ma la ricerca continua ...	23
UNA PROCEDURA PER INVASIVA PER SOSTITUIRE LA VALVOLA SENZA UN INTERVENTO A CUORE APERTO	
Stenosi aortica	
La Tavi sostituisce la cardiocirurgia?	28

	pag
UNA TECNICA SEMPRE MENO INVASIVA PER CORREGGERE IL PROBLEMA, ANCHE ON L'AUSILIO DI UN ROBOT	
Insufficienza mitralica, nuove frontiere	31
ECCO COME SIAMO PASSATI DALLA "VALVOLA DIMENTICATA" AD UN APPROCCIO MOLTO PIÙ DIRETTO ED EFFICACE	
Insufficienza tricuspide	
e tecniche percutanee	38
NEGLI ULTIMI DECENNI I SISTEMI DI ASSISTENZA VENTRICOLARE SINISTRA SONO MIGLIORATI IN MANIERA ESPOENZIALE	
Artificiale, ma questo cuore	
è sempre più affidabile	48
TANTO L'ANEMIA QUANTO LA CARENZA MARZIALE SONO COMUNI NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO	
Ferro basso, cuore ad alto rischio	58
QUANDO PUÒ NASCERE IL SOSPETTO E QUALI SONO GLI ESAMI NECESSARI PER UNA DIAGNOSI DEFINITIVA	
Amiloidosi: 10 domande	
su una malattia rara	
ma in realtà non troppo	62
UN ESAME EFFETTUATO CON IL PAZIENTE SVEGLIO E TRATTATO SOLTANTO CON UNA BLANDA SEDAZIONE	
Ecocardiografia transesofagea	
conosciamola meglio	
Così è indispensabile	68



Il Consiglio Direttivo Amici del Cuore O.D.V.

Presidente: Sebastiano Marra

Vice Presidenti: Gaetano Maria De Ferrari,
Tullio Usmiani

Tesorieri: Michelangelo Chiale

Segreteria: Team di segreteria

Consiglieri: Alunni Gianluca, Boglione Enrico,
Budano Carlo, Cerrini Luciana, Chiale Michelangelo,
De Ferrari Gaetano Maria, Giammaria Massimo,
Grosso Marra Walter, Heissig Salvo Renate, Marra
Sebastiano, Monferino Paolo, Parigi Bruna Conso-
lata, Porta Rita, Rinaldi Mauro, Usmiani Tullio.

Revisore dei conti: Michele Falanga, Rosella Sciolla

Comitato Scientifico: Dott. Sebastiano Marra
Dott. Alessandro Comandone, Dott.ssa Chiara
Comoglio, Dott. Maurizio D'Amico, Prof. Gaetano

Maria De Ferrari, Prof. Fiorenzo Gaita,
Dott. Walter Grosso Marra, Dott. Giuseppe
Musumeci, Prof. Massimo Porta, Prof. Mauro
Rinaldi, Dott. Tullio Usmiani

Comitato di Redazione: Michelangelo Chiale

Coordinatrice volontari: Rita Porta

Direttore Editoriale: Beppe Fossati

Direttore Responsabile: Federico Danesi

Impaginazione: Silvia Brosio

Segreteria di redazione: Rosella Sciolla

Fotografie: Michelangelo Chiale, Rosella Sciolla

Webmaster: Candeloro Buttigione

CARDIO PIEMONTE

ANNO XVIII - N. 54 (2024)

Numero di Ruolo Generale: 14737/2019 già 4447

Direttore Responsabile: Federico Danesi

ORGANO UFFICIALE DE
AMICI DEL CUORE PIEMONTE
Associazione O.D.V.

Associazione di Volontariato, no-profit, per la prevenzione
e la ricerca delle malattie cardiovascolari

Sede Legale: Via Villa della Regina, 21 - 10131 Torino
Sede Operativa:

A.O. Città della Salute e della Scienza di Torino
Corso Bramante, 88 • 10126 Torino
Presidente: Dottor Sebastiano Marra

www.amicidelcuoretorino.it

e-mail: direzione@amicidelcuoretorino.it

segreteria@amicidelcuoretorino.it

segreteria@amicidelcuoretorino.it

tesoreria@amicidelcuoretorino.it

vicepresidenza@amicidelcuoretorino.it

volontari@amicidelcuoretorino.it

Segreteria cell. 392.2214972

Coord. Volontari cell. 392.2716163

Tipografia: Grafart s.r.l. - Venaria Reale (TO)

Isolamento sociale e solitudine

Non fanno male soltanto al cuore

Federico Danesi

Nel corso degli anni Cardiopiemonte è entrato sempre più nella testa e nel cuore dei nostri lettori, che non sono soltanto addetti ai lavori. Un riconoscimento importante per i preziosi consigli che in ogni numero i nostri esperti vi dispensano, spaziando tra temi che interessano più categorie di pazienti, quindi più famiglie.

Non lo troverete tra i temi trattati, ma in questo editoriale parleremo di un altro argomento caldo. Un male dei nostri tempi, subdolo e devastante. Lo notano in pochi e quando succede, spesso è troppo tardi per evitarlo ma non per curarlo. Tre parole che fotografano tutto: isolamento sociale e solitudine.

Due condizioni associate a rischi ancora maggiori di patire insufficienza cardiaca. Studi effettuati negli ultimi due anni, quindi in periodo post Covid, hanno dimostrato con chiarezza come la probabilità aumenti quando il soggetto si sente solo anche se effettivamente non vive questa realtà sulla sua pelle.

Isolamento sociale, cioè essere concretamente soli oppure avere una filiera di contatti non soddisfacente per essere integrati nel mondo. La solitudine, invece, è una constatazione dolorosa, provocata da un livello di interazione con gli altri inferiore a quanto sarebbe normale. Gli studiosi hanno concluso che tanto l'isolamento so-

ciale quanto la solitudine hanno aumentato la possibilità di ospedalizzazione e di morte per insufficienza cardiaca, con percentuali dal 15% al 20%. Ma è stato anche dimostrato che l'isolamento sociale era un fattore di rischio solo quando era presente la solitudine.

Questo cosa significa in concreto? Cambiare le nostre abitudini, o meglio tornare ad interagire con gli altri se l'abbiamo sempre fatto, oppure aprirsi di più al mondo se abbiamo invece mantenuto sempre un atteggiamento guardingo. Sentirsi soli è molto peggio dell'esserlo realmente. Condizioni erano spesso associate a particolari condizioni di salute e comportamenti che comportano obesità, tabagismo e altro.

Come sottolinea Sheldon Gottlieb, esperto della Johns Hopkins University School of Medicine, «poiché il benessere psicologico è un aspetto sempre più rilevante nell'assistenza sanitaria centrata sul paziente, potrebbe essere appropriato includere degli interventi specifici». A questo penserà la medicina, come sempre. Ma ora possiamo fare noi per ridurre i rischi di scompenso cardiaco? Avere più fiducia negli altri, nel mondo che ci circonda per quanto pesante ci possa sembrare. Più empatia significa un contesto migliore nel quale vivere. Basterebbe poco, se il primo passo saremo in grado di farlo noi.

Diagnostica, alleata decisiva

La ricerca continua a fare passi da gigante a dispetto delle tendenze conservatrici e progressiste: lo dimostrano i farmaci e le terapie interventistiche

Sebastiano Marra



*Professor
Sebastiano
Marra
Primario
emerito
cardiologia
Città della
Salute e della
Scienza di
Torino
Responsabile
Cardiologia
Ospedale
Koelliker*

La fantastica evoluzione che stiamo osservando sia nel campo della diagnostica cardiovascolare che nelle terapie delle nostre malattie cardiache ci hanno fatto riflettere sulla utilità di fare il punto sulla situazione.

Nel campo della diagnostica abbiamo avuto un'enorme spinta alla precisione e alla possibilità di generare prognosi sempre più puntuali dall'imaging con CT Scanning, dalla Risonanza Magnetica Cardiaca e dalla sempre più raffinata qualità dell'imaging Ecocardiografico. Questi strumenti non ci danno solo raffinate e molto dettagliate immagini, ma ci forniscono dei dati di funzionalità di caratteristiche strutturali dei tessuti e di valutazione accurata sulla perfusione tissutale mediante infusioni di sostanze o farmaci.

Questi miglioramenti sono generati sia dalla disponibilità di macchinari molto perfezionati, veloci e che permettono di essere usati in tante tipologie di pazienti che in passato venivano esclusi, sia dall'aiuto diagnostico e valutativo delle immagini, quando supportate da un "deep learning" della Intelligenza Artificiale.

Intendiamoci bene: l'Intelligenza Artificiale non va a sostituire il cardiologo nel fare diagnosi ma lo aiuta fortemente nel trovare la migliore interpretazione di certe immagini sulla base di una enorme banca dati con la quale confrontarsi. La mente umana da sola non avrebbe questa

estesissima capacità. Ripetiamo: l'Intelligenza Artificiale aiuta fortemente ma non potrà sostituirsi alla decisione clinica che resta nelle mani del Cardiologo, come di qualsiasi specialista. La diagnosi finale e la sua prospettiva terapeutica sarà sempre una decisione basata su tutto quanto costituisce le fondamenta della buona pratica medica: i dati anamnestici, i dati obiettivi della visita, i dati ematochimici, i dati di imaging multiparametrici, i dati di test provocativi.

Ma cosa dire dei nuovi trattamenti terapeutici?

Negli ultimi dieci anni abbiamo avuto uno spettacolare crescendo di farmaci per trattare i pazienti con scompenso cardiaco: Entresto, SGLT2 Antagonisti, Gp1 Agonisti, Vericiguat, Mavacamten, Migalstat, farmaci per la gestione del Ferro e del Potassio e non voglio dilungarmi perché sono in pipeline tanti altri fantastici trattamenti.

Alcune malattie "cosiddette rare" sono adesso conosciute molto meglio perché la possibilità di effettuare dei trattamenti ha dato inizio ad una fantastica cultura di capacità diagnostica che le fa scoprire molto più facilmente, oltre che a permetterne le cure.

Se parliamo di Malattia di Anderson-Fabry, di Amiloidosi, oggi esiste una cultura della ricerca dei segnali della malattia che ha reso possibile ridurre non solo la mortalità ma soprattutto ridurre le invalidità con spettacolari miglioramenti nella qualità di vita di persone di tutte le età.

Se poi parliamo di Cardiomiopatie Ipertrifiche, che fino a poco tempo fa erano oggetto di grande studio per il loro impac-

to sulla morte improvvisa e su pochi gesti correttivi chirurgici, oggi si parla di trattamenti finalizzati sia a migliorare la qualità di vita (pensiamo ai giovani portatori) che la durata di vita trattando la malattia in termini di prevenzione della evoluzione in scompenso cardiaco.

Vogliamo ancora ricordare, con un pizzico di nostalgia, quanto l'uso di vari tipi di anticoagulanti orali ha modificato la qualità di vita dei nostri pazienti fibrillanti, spesso anziani e portatori di molteplici comorbidità. Tralasciamo le polemiche di retroguardia che dal 2010 al 2016 hanno informato i medici dividendoli tra i fautori dello storico Warfarin e i fautori dell'innovazione cioè degli inibitori del Fattore X attivato e dell'inibitore della Trombina. Purtroppo anche in Medicina esistono le tendenze conservatrici e progressiste. Spesso le due tendenze sono figlie del bilancio economico e non figlie del migliona-

re la qualità e la durata di vita dei nostri pazienti.

Le grandi innovazioni nel campo delle terapie interventistiche delle malattie cardiache strutturali hanno permesso la sopravvivenza di una larga fetta della popolazione più anziana e che sarebbe esposta ad inaccettabile rischio procedurale con il crescere dell'età. In Italia la popolazione sopra i 75 anni è costituita da più di sette milioni di persone (60% donne) e il 2,8% di questa popolazione è portatrice di una Stenosi Valvolare Aortica su base degenerativa. Circa 200 mila persone/anno possono beneficiare di una sostituzione interventistica della valvola mediante TAVI, con rischio bassissimo e con ottimi risultati a 10 anni di distanza. Spero che il lettore si trovi a suo agio nel comprendere quali importanti evoluzioni abbiamo recentemente avuto sia nel campo della diagnostica che dei trattamenti.



UNA SCOPERTA AVVENUTA INASPETTATAMENTE, MA CHE HA DIMOSTRATO GRANDI BENEFICI CARDIOVASCOLARI

SGLT2 Inibitori, che bella sorpresa

La medicina moderna viaggia veloce

Rappresentano una nuova ed efficacissima arma nel trattamento del diabete di tipo 2 e delle malattie cardiovascolari oltre che renali

Gaetano Maria De Ferrari - Guglielmo Gallone



Prof. Gaetano Maria De Ferrari
Direttore della
Divisione di
Cardiologia
"Città della
Salute e della
Scienza"
Ospedale
Molinette di
Torino

“Un numero relativamente limitato di farmaci ha contribuito in modo significativo ai progressi della pratica medica. Le scoperte, lo sviluppo e l'elucidazione dei meccanismi d'azione dell'aspirina, della penicillina e delle statine sono notevoli storie di successo, ognuna con delle sorprese e ognuna coronata da un Premio Nobel. Gli inibitori del co-trasportatore sodio-glucosio si sono dimostrati efficaci nel trattamento del diabete mellito di tipo 2, di varie forme di insufficienza cardiaca e di insufficienza renale, rappresentando uno dei maggiori progressi farmacologici nella medicina cardiovascolare del XXI secolo, se non il maggiore.”

Eugene Braunwald (tradotto da)

UNA SCOPERTA FORTUITA: DALLE RADICI DELLA RICERCA ALLA SERENDIPITÀ

Gli SGLT2 inibitori, noti anche come gli flozine, rappresentano una delle scoperte più importanti ed al contempo sorprendenti della medicina moderna. Il loro nome deriva dalla combinazione della parola "glucosio" con "flozina," ed indica l'azione di promuovere l'eliminazione di zucchero attraverso l'urina. La loro storia

inizia nel 1835, quando C. Petersen, un chimico francese, isolò la florizina dalla corteccia radicale dell'albero di melo, che venne utilizzata per la prima volta nel trattamento della malaria. Nel 1886, Von Mering, un professore di medicina tedesco, scoprì gli effetti glicosurici, ovvero di eliminazione del glucosio nell'urina, e la conseguente riduzione della glicemia plasmatica della florizina. Nel 1962 Alvarado e Crane mostrarono che la florizina, a quel tempo conosciuta come una molecola di glucosio legata a due anelli aromatici, era un inibitore competitivo di questo trasporto attivo. Successivamente fu dimostrato che quando iniettata negli animali diabetici, la florizina riduceva la concentrazione plasmatica di glucosio. Poiché la florizina è scarsamente assorbita dall'apparato digerente, gli investigatori dell'Università di Kyoto e della Tanuba Seiygyu Co., in Giappone, svilupparono analoghi orali della florizina, i primi inibitori chimicamente modificati del co-trasportatore sodio-glucosio (SGLT2i). Questi studi si coronarono nel 2000 con la molecola denominata T-1095, il primo SGLT2i che riduceva l'iperglicemia quando somministrato per via orale a ratti diabetici, battendo la strada per lo sviluppo di questa classe di farmaci come ipoglicemizzanti orali per la gestione del diabete di tipo 2 (T2DM). I successivi studi clinici in popolazioni di pazienti diabetici portarono l'Agenzia europea del farmaco (EMA) e la Food and

Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti ad approvare tre SGLT2i, dapagliflozin, canagliflozin ed empagliflozin, per la riduzione della glicemia plasmatica nelle persone affette da T2DM. Studi controllati con placebo condotti con questi agenti mostravano che a dosi appropriate questi farmaci erano in grado di ridurre l' emoglobina glicata (HgbA1c, un indicatore affidabile dell'accuratezza del controllo della glicemia nel medio termine) di circa lo 0,6%, e si associavano a moderati cali del peso corporeo e della pressione sanguigna, con un ottimo profilo di tolleranza. Sulla base di questi risultati vennero da subito considerati agenti antidiabetici di seconda linea, ragionevolmente efficaci, ed usati in combinazione con la metformina o con una sulfonilurea.

Tuttavia, ciò che rende grande ed affascinante la storia degli SGLT2 inibitori è la scoperta serendipica (ovvero avvenuta inaspettatamente, mentre se ne studiavano effetti diversi) dei loro benefici cardiovascolari. Questa vicenda può ricordare la scoperta dell'America da parte di Cristoforo Colombo, avvenuta mentre lui era alla ricerca delle Indie.

La storia trae origine dalla vicenda del farmaco antidiabetico rosiglitazone, un farmaco una volta ampiamente usato nel trattamento del T2DM. Dopo la sua approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) l'autorità regolatoria dei farmaci negli Stati Uniti, a fronte della dimostrazione di una ottima efficacia nel controllare i livelli di zucchero nel sangue nei pazienti diabetici si sono iniziate a manifestare delle preoccupazioni legate ad un possibile aumento del rischio di eventi cardiovascolari, come infarti e ictus. L'agenzia ha richiesto ulteriori ricerche per valutare meglio i rischi associati al farmaco, sfociando nella realizzazione di studi più ampi e controllati. L'obiettivo di questi studi era duplice: verificare l'entità del rischio cardiovascolare e determinare se il farmaco dovesse rimanere disponibile sul mercato. Alcuni studi hanno confermato l'aumento del rischio di problemi cardiaci, mentre altri hanno mostrato risultati meno definitivi. La FDA ha comunque deciso di imporre restrizioni più severe sull'uso del rosiglitazone, e nel 2008, ha preso una decisione che avrebbe cambiato il panorama della regolamentazione dei

farmaci antidiabetici.

Infatti, la FDA ha introdotto nel 2008 un obbligo per ogni nuovo farmaco antidiabetico che cercasse di essere approvato per l'uso, ovvero quello di eseguire un grande studio clinico per dimostrare di non aumentare il rischio cardiovascolare. In altre parole, sino a quel momento per approvare un nuovo farmaco antidiabetico era sufficiente mostrare un beneficio sulla glicemia mentre dal 2008 in poi è diventato necessario arruolare migliaia di pazienti a rischio cardiovascolare alto e seguirli per diversi anni allo scopo di dimostrare che il farmaco nuovo non aumentasse gli eventi cardiovascolari come infarti ed ictus.

Diversi studi di questo genere sono stati condotti nella scorsa decade ed hanno in generale dimostrato che i pazienti trattati con il nuovo farmaco antidiabetico avevano lo stesso rischio dei pazienti trattati con il placebo (ossia una compressa senza principio attivo). In altre parole, questi farmaci erano sicuri da un punto di vista cardiovascolare. Una possibile eccezione è rappresentata dallo studio SAVOR che ha mostrato un aumento del rischio di ricovero per scompenso cardiaco, tra i pazienti trattati con saxagliptin rispetto ai pazienti trattati con placebo. Gli studi richiesti dalla FDA erano studi cosiddetti di non inferiorità ovvero con l'obiettivo di dimostrare che il farmaco (che abbassava la glicemia), non aumentasse il rischio cardiovascolare. Era considerato secondario e non essenziale valutare l'ipotesi che il farmaco potesse ridurre il rischio cardiovascolare.

Il quadro è cambiato nel 2015 quando sono stati resi noti i risultati dello studio EMPA-REG OUTCOME, che ha coinvolto oltre 7.000 pazienti con DMT2 ad alto rischio cardiovascolare, seguiti in media per tre anni. Lo studio ha dimostrato che l'empagliflozin riduceva del 32% la mortalità totale, del 38% la mortalità cardiovascolare e del 35% i ricoveri per scompenso cardiaco. Questa è stata quindi la prima dimostrazione che uno studio svolto per un obbligo da parte delle autorità regolatorie



*Guglielmo Gallone, MD
Cardiology
Specialist
Division of
Cardiology,
Department of
Medical Science
University of Turin,
Città della Salute
e della Scienza*

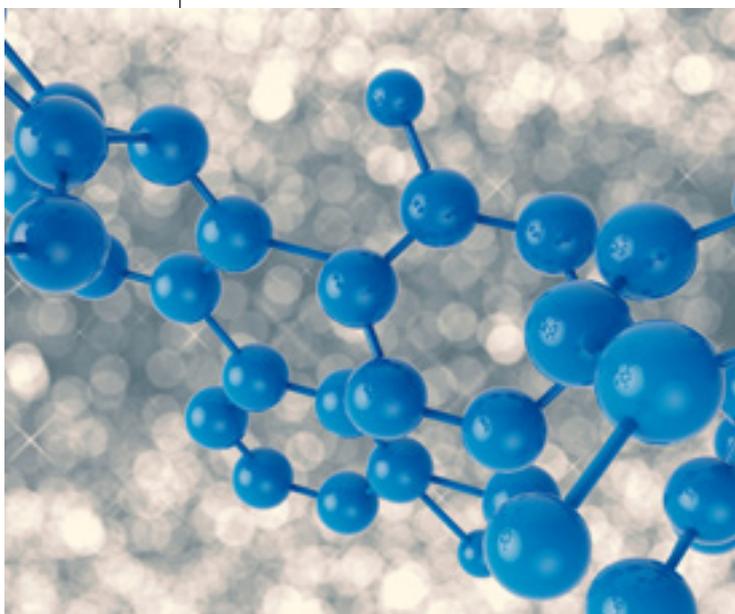
di mostrare l'assenza di effetti dannosi, potesse rilevare in realtà un effetto chiaramente favorevole. Studi successivi come DECLARE e CANVAS hanno confermato questi risultati con dapagliflozin e canagliflozin, evidenziando l'effetto clinico benefico della classe degli SGLT2 inibitori. Le scoperte inattese relative agli SGLT2 inibitori non si sono però limitate ai benefici cardiovascolari nei pazienti diabetici. Infatti, sulla base di osservazioni preliminari, è stato approfondito l'uso con studi clinici dedicati, anche nelle popolazioni affette da malattia cardiovascolare in assenza di diabete, dimostrando la consistenza del beneficio clinico indipendentemente dalla presenza della malattia per cui erano stati inizialmente sviluppati. Ancora più sorprendente è risultato l'utilizzo di questi farmaci nei pazienti con scompenso cardiaco, afflitti da un altissimo rischio di morte cardiovascolare nonostante i migliori trattamenti contemporanei. Una serie di ampi studi clinici controllati con placebo ha infatti dimostrato dei chiari benefici con l'utilizzo di questi farmaci sia nello scompenso a frazione d'eiezione ridotta (HFrEF il classico scompenso con il cuore che pompa poco sangue), sia nel complesso scompenso a frazione d'eiezione preservata (HFpEF). Quest'ultima è una sindrome le cui cause sono meno definite, la cui incidenza nel mondo occidentale è in costante aumento e in cui tutti i precedenti trattamenti farmacologici hanno tutti fallito, ovvero non hanno dimostrare

un beneficio clinico.

Nei pazienti con HFrEF, lo studio DAPA-HF ha valutato gli effetti a lungo termine del dapagliflozin rispetto al placebo in pazienti con HFrEF ambulatoriali. I pazienti inclusi nello studio avevano una capacità funzionale molto compromessa ed una severa riduzione della capacità contrattile del cuore nonostante il miglior uso dei trattamenti efficaci nella HFrEF. La terapia con dapagliflozin ha portato a una riduzione del 26% degli eventi di morte cardiovascolare o ricovero per scompenso cardiaco. Inoltre, il dapagliflozin ha dimostrato di ridurre la mortalità per tutte le cause, di alleviare i sintomi dello scompenso cardiaco, e di migliorare la funzione fisica e la qualità della vita in questi pazienti. I benefici sono stati osservati molto precocemente dopo l'inizio della terapia, con una grande riduzione assoluta del rischio. Infine, i benefici di sopravvivenza sono stati osservati allo stesso modo nei pazienti con e senza diabete. Poco dopo lo studio EMPEROR-Reduced, ha saggiato l'empagliflozin in una popolazione simile e ha dimostrato dei risultati sostanzialmente analoghi confermando benefici molto importanti e molto precoci, suggerendo un effetto di classe dei farmaci SGLT2 inibitori. Lo studio ha mostrato anche una riduzione del declino della funzione renale a medio termine negli individui che ricevevano empagliflozin, suggerendo quindi importanti benefici cardiorenali. Sulla base di queste evidenze, il dapagliflozin e l'empagliflozin sono oggi fortemente raccomandati per i pazienti con HFrEF indipendentemente dallo stato diabetico, in aggiunta alla terapia medica ottimale.

SGLT2 INIBITORI E SCOMPENSO CARDIACO A FRAZIONE D'IEIEZIONE PRESERVATA: UNA NUOVA SPERANZA

Ancora più interessante è stato lo studio di questi farmaci nei pazienti affetti da HFpEF. Lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione preservata (HFpEF) è una condizione complessa che rappresenta più della metà di tutte i ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco. Con l'invecchiamento della popolazione e l'aumento delle comorbidità, la prevalenza di HFpEF è in crescita, sottolineando la necessità di terapie più efficaci. Dopo moltissimi studi



clinici con numerosi farmaci diversi che hanno tutti fallito nella dimostrazione di un beneficio, il quadro è cambiato in maniera clamorosa nel 2021 con la pubblicazione dello studio EMPEROR-Preserved. Lo studio ha saggiato l'efficacia e la sicurezza dell'empagliflozin nei pazienti con HFpEF, arruolando quasi 6.000 pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra superiore al 40% (quindi senza una compromissione grave) e ha dimostrato che l'empagliflozin riduceva del 21% il rischio di morte cardiovascolare o ospedalizzazione per scompenso cardiaco rispetto al placebo. Questo risultato è stato principalmente attribuito a una riduzione del 29% delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Più recentemente, i risultati del trial DELIVER, hanno fornito ulteriori prove a supporto dell'uso degli SGLT2 inibitori nei pazienti con HFpEF. Questo studio ha arruolato oltre 6.000 pazienti con frazione di eiezione superiore al 40% e ha dimostrato che il dapagliflozin riduceva significativamente il rischio di peggioramento dello scompenso cardiaco o morte cardiovascolare rispetto al placebo. Questi risultati hanno portato a definire gli SGLT2 inibitori come la prima classe di farmaci a migliorare gli esiti cardiovascolari in HFpEF. Una vera rivoluzione nella terapia di questa condizione.

OLTRE I BENEFICI CARDIOVASCOLARI: UN TRATTAMENTO NEFROPROTETTIVO?

Gli studi sopra citati sugli SGLT2 in pazienti con T2DM e HFrEF combinati con due studi su pazienti con malattia renale cronica che includevano pazienti senza T2DM, hanno mostrato una notevole e significativa renoprotezione, portando a un quarto cambiamento di paradigma: gli inibitori del SGLT2 rallentano lo sviluppo della malattia renale in fase avanzata nei pazienti con malattia renale cronica.

LINEE GUIDA E NUOVE FRONTIERE: IL FUTURO DEGLI SGLT2 INIBITORI

Le raccomandazioni delle principali società cardiologiche, come l'ESC (European Society of Cardiology), riflettono il crescente consenso sui benefici degli SGLT2 inibitori. Questi farmaci sono ora raccomandati non solo per il trattamento del diabete di tipo 2, ma anche per la

protezione cardiovascolare, renale e nei pazienti con scompenso cardiaco indipendentemente dalla frazione di eiezione, riflettendo il loro ampio potenziale:

1. **Miglioramento del controllo glicemico nel diabete mellito di tipo 2** (in combinazione con dieta ed esercizio fisico).
2. **Riduzione degli eventi avversi cardiovascolari maggiori** (infarto miocardico non fatale, ictus non fatale, morte cardiovascolare) nei pazienti con diabete di tipo 2 e malattia cardiovascolare accertata.
3. **Riduzione del rischio di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca e morte** per insufficienza cardiaca nei pazienti con HFrEF (insufficienza cardiaca con frazione di eiezione ridotta, classe NYHA II-IV).
4. **Riduzione del rischio di declino della funzione renale e ospedalizzazione** nei pazienti con malattia renale cronica a rischio di progressione.
5. **Miglioramento degli esiti cardiovascolari** nei pazienti con HFpEF (insufficienza cardiaca con frazione di eiezione preservata).

L'innovazione in questo campo potrebbe portare a ulteriori scoperte significative, ampliando le indicazioni terapeutiche e migliorando la qualità della vita di milioni di pazienti.

CONCLUSIONE

Gli SGLT2 inibitori rappresentano una nuova ed efficacissima arma nel trattamento del diabete di tipo 2 e delle malattie cardiovascolari e renali ad esso associate, in particolare dello scompenso cardiaco, in quasi tutte le sue manifestazioni. Anche se dobbiamo perfezionare la nostra comprensione sui meccanismi precisi che conducono a questi benefici così ampi, possiamo certamente affermare che la loro scoperta serendipitosa ha tracciato un percorso affascinante e rivoluzionario e ipotizzare che il loro potenziale terapeutico possa ulteriormente espandersi nei prossimi anni.

IN BASE AI DATI AGGIORNATI OLTRE UN MILIARDO DI PERSONE NEL MONDO NE SOFFRE E GLI ADOLESCENTI SONO PIÙ A RISCHIO

Tutti uniti contro l'obesità

Con gli agonisti GLP-1 è più facile

Molte grandi aziende farmaceutiche stanno studiando combinazioni di questi farmaci che rappresentano una speranza per tutte le persone che ne avranno bisogno

Massimo Porta - Francesca Bonazza - Lorenzo Gentile



Prof. Massimo Porta
Professore Ordinario di Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino.

DEFINIZIONE, PREVALENZA, COMORBILITÀ

L'OMS definisce l'obesità "un accumulo eccessivo o anomalo di grasso che può comportare effetti negativi per la salute" e che è cresciuto nel tempo fino a rappresentare uno dei principali problemi di sanità pubblica.

Secondo dati aggiornati al 2022 più di un miliardo di persone nel mondo soffrono di obesità (circa 1 persona su 8). La prevalenza negli

adulti è più che raddoppiata dal 1990 mentre quella negli adolescenti è quadruplicata. I tassi più alti si registrano a Tonga e nelle Samoa americane, dove il 70-80% degli adulti convive con l'obesità. [1,2]

Secondo lo studio Global Burden of Disease, nel 2019 circa il 41% di tutte le morti da malat-

tie metaboliche erano associate all'obesità.

Lo strumento che attualmente viene utilizzato per porre diagnosi di obesità e stabilirne la severità è il BMI (Body Mass Index = indice di massa corporea), calcolato dividendo il peso in kg per il quadrato della statura in metri:

$$\text{BMI} = \frac{\text{PESO (in kg)}}{\text{ALTEZZA X ALTEZZA (in metri)}}$$

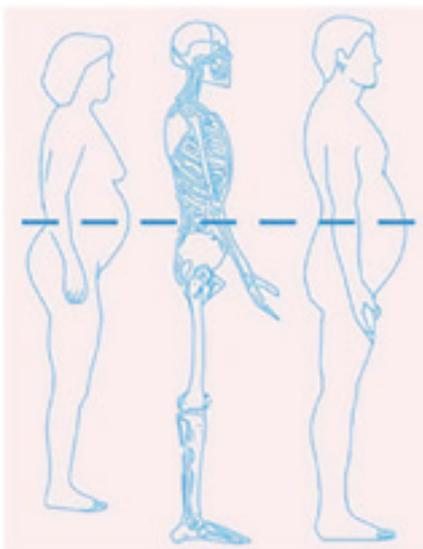
Si parla di obesità quando il BMI è superiore a 30 kg/m². Si considera normale un BMI compreso tra 18.5 e 24.9, sovrappeso fra 25 e 29.9, obesità lieve 30 e



Indice di massa corporea

34,9, moderata 35 e 39,9 e grave se sopra 40. Più alto è il BMI maggiore è il rischio di andare incontro a malattie cardiovascolari.

Per stimare il rischio complessivo per la salute, insieme al calcolo del BMI vengono considerati anche altri parametri quali la misura dell'obesità addominale (ovvero una circonferenza vita ≥ 102 cm nei ma-



schi e ≥ 88 cm nelle femmine) e la presenza di fattori di rischio cardiovascolare come fumo, diabete mellito, dislipidemia, malattie aterosclerotiche.

L'obesità è infatti associata ad altri disturbi che di per sé non aumentano il rischio cardiovascolare ma sono causa di ulteriori problemi di salute. Gli esempi includono l'apnea ostruttiva del sonno, l'osteoartrosi, la colelitiasi, la steatosi epatica non alcolica, la sindrome dell'ovaio policistico e la depressione. Tutte condizioni che compromettono la qualità della vita. È importante sottolineare che si possono attenuare queste comorbidità perdendo peso. Questo importante obiettivo può essere raggiunto con diversi approcci e la relazione tra BMI e rischio consente l'identificazione di categorie di BMI che possono essere utilizzate per guidare la scelta della terapia. [3,4]

VARIETÀ DI APPROCCI

Il trattamento iniziale viene stabilito se-

condo il BMI di partenza e le comorbidità associate, insieme alla storia del paziente ed agli eventuali costi della terapia.

Nelle persone con BMI compreso tra 25 e 30 kg/m² l'approccio iniziale si basa sulla modifica dello stile di vita, impostando diete ipocaloriche e implementando l'attività fisica con l'aiuto della terapia comportamentale. [4] Solo modificando lo stile di vita è possibile perdere tra il 5 e il 7% del peso corporeo.

Nei pazienti che non riescono a raggiungere l'obiettivo prefissato (perdita di almeno il 5% del peso corporeo totale in 3-6 mesi) e mantengono un BMI compreso tra 27 e 29,9 kg/m² o superiore e con una o più comorbidità legate al peso, le opzioni includono la terapia farmacologica, l'uso di dispositivi medici e la chirurgia bariatrica. La scelta del farmaco dipende dal bilancio tra i rischi e i benefici, dalle comorbidità, dalle preferenze del paziente e dai costi, dato che molte opzioni non sono rimborsate dal Sistema Sanitario. Solitamente si comincia con un farmaco che agisce sulla via delle incretine (li-raglutide, semaglutide, tirzepatide), di cui parleremo più sotto. Altre linee di trattamento non approvate in Italia ma disponibili in altri paesi, soprattutto in Nord America, sono la fen-termina da sola o in associazione con il topiramato, il naltrexone-bupropione e l'orlistat.

Sono invece candidabili alla chirurgia bariatrica i pazienti con un BMI ≥ 35 kg/m² o, se compreso tra 30 e 34,9 kg/m², con morbilità associate. Gli approcci chirurgici bariatrici puntano ad ottenere una perdita di peso fino al 40% a 12-18 mesi, e sembrano permettere un migliore mantenimento della perdita di peso nel lungo termine rispetto agli approcci non chirurgici. [5]

Infine, per quei pazienti nei quali i farmaci



Dott.ssa Francesca Bonazza, Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università di Torino. S.C. Medicina Interna 1 (Città della Salute e della Scienza di Torino)



Dott. Lorenzo Gentile, Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università di Torino. S.C. Medicina Interna 1 (Città della Salute e della Scienza di Torino)

si sono dimostrati inefficaci o non tollerati e che non possono/vogliono sottoporsi ad un intervento di chirurgia bariatrica può essere preso in considerazione l'uso di dispositivi come i palloncini intragastrici che, occupando parte del volume dello stomaco, riducono lo spazio disponibile per gli alimenti e quindi ne riducono l'assunzione, e sistemi di svuotamento gastrico (aspirazione), idrogel o di endoscopia bariatrica.

TERAPIA FARMACOLOGICA

Negli anni sono stati approvati contro l'obesità farmaci che agiscono attraverso differenti vie. Il primo introdotto nel 1959 è la fentermina, un'ammina simpaticomimetica che agisce a livello ipotalamico riducendo l'appetito. È attualmente il farmaco antiobesità più prescritto negli Stati Uniti a causa del suo basso costo, con una prescrivibilità limitata a 3 mesi, ma non è disponibile in Italia a causa dei suoi effetti collaterali. Nel 2012 è stata introdotta la combinazione con topiramato a rilascio prolungato.

Orlistat, approvato nel 1999, è un inibitore specifico della lipasi pancreatica che blocca l'assorbimento dei grassi alimentari e permette una perdita di peso variabile dal 2,2% al 5,0% a tre mesi e dal 4,6% al 10,7% a sei mesi. Nel 2014 è stata approvata la combinazione naltrexone-bupropione che porta a una perdita di peso media del 2,7% dopo 3 mesi. Entrambi sono stati abbandonati per effetti collaterali anche gravi, tra cui un aumento dei casi di ideazione di suicidio.

Negli ultimi anni si sono dimostrati molto efficaci e ben tollerati i farmaci che agiscono sulla via delle incretine (vedi il capitolo successivo), con una perdita di peso media variabile dal 11 al 21%.

Liraglutide, approvato nel 2014, agonista del recettore GLP-1 porta a una riduzione del peso corporeo dal 4,8% al 9,2% a 4-6 mesi.

Semaglutide, approvata nel 2021, analogo long-acting di GLP-1 ha dimostrato di ridurre il peso corporeo del 14,9%, con circa un terzo dei pazienti che hanno raggiunto una perdita di peso $\geq 20\%$ in un anno. [6]

Infine nel 2023 è stata approvata tirzepatide, combinazione di un agonista del

recettore del GLP-1 con un agonista del recettore del polipeptide insulinotropico dipendente dal glucosio (GIP).

LE INCRETINE

Un po' di storia: i farmaci GLP-1 agonisti

Negli anni '60 fu osservato un fenomeno particolare per cui la stessa dose di glucosio provoca una risposta insulinica molto maggiore se assunta per via orale che non per via endovenosa. Questa osservazione sollevò la questione dell'esistenza di sostanze rilasciate dalle cellule del tratto gastrointestinale che potrebbero giocare un ruolo nella stimolazione del rilascio di insulina. Tali sostanze furono successivamente identificate, raggruppate sotto il nome di "incretine" e il fenomeno da esse mediato denominato "effetto incretinico". Le incretine comprendono un complesso sistema di ormoni peptidici coinvolti in modo diretto o indiretto nella regolazione di molteplici funzioni dell'apparato gastrointestinale e della secrezione degli ormoni pancreatici, in particolare insulina e glucagone. I due principali effettori incretinici noti sono il GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1) e il GIP (Glucose-mediated Insulinotropic Polypeptide).

La ricerca farmacologica si è inizialmente concentrata in misura maggiore sugli agenti capaci di stimolare i recettori del GLP-1 perché, rispetto a quelli del GIP, dimostrano un'efficacia maggiore nel controllare la glicemia nei pazienti con diabete mellito di tipo 2.

Il GLP-1 umano è un peptide secreto a livello intestinale dalle cellule neuroendocrine "L" dell'ileo e del colon. Esso viene molto rapidamente neutralizzato, in circa 2 minuti, dall'enzima DDP-4. Il suo rilascio inizia addirittura prima del pasto nell'ambito della fase cefalica per poi aumentare durante e dopo il pasto, incrementando i suoi effetti quando la glicemia sale per effetto dei carboidrati introdotti col cibo. [7] Gli effetti del GLP-1 sono molteplici ma quelli su cui la ricerca si è focalizzata sono principalmente quelli sul pancreas: aumento della biosintesi e secrezione dell'insulina, riduzione della secrezione di glucagone, capacità di inibire la perdita delle cellule β (produttrici di insulina) e promuoverne la proliferazione attraverso il reclutamento di precursori cellulari.

Ancora, il GLP-1 è in grado di esercitare una vasta gamma di effetti al di là di quelli pancreatici, a livello del SNC (riduzione dell'appetito e aumento della proliferazione delle cellule neuronali, effetto neuroprotettivo) e sul tratto gastrointestinale (riduzione dello svuotamento gastrico e della motilità gastrica).

Gli agonisti del recettore GLP-1 (GLP-1RA), inizialmente impiegati nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 per la loro capacità di ridurre la glicemia stimolando la secrezione residua di insulina (conservata in questi pazienti) e riducendo quella del glucagone (che invece tenderebbe ad aumentare la glicemia), si sono dimostrati in grado di prevenire o ridurre la progressione delle epatopatie di origine metabolica (Metabolic-Associated Fatty Liver Disease o MAFLD e Metabolic dysfunction-Associated SteatoHepatitis o MASH) e sul sistema cardiovascolare (riduzione della pressione sistolica, azione antiaterosclerotica e riduzione degli eventi cardiovascolari).

Grazie alle evidenze sugli effetti appena descritti i farmaci GLP-1 agonisti sono entrati nelle linee guida del diabete tipo 2 in seconda linea dopo la metformina e come uno dei farmaci di prima scelta nei pazienti diabetici con pregressi eventi cardiovascolari.

Il primo agonista recettoriale del GLP-1 approvato nel 2005 per la terapia del diabete tipo 2 è stato exenatide, cui hanno fatto seguito liraglutide (2010), dulaglutide (2014), lixisenatide (2016), semaglutide sottocute (2017), exenatide extended release (2018) e semaglutide orale nel 2019.

Essendo dei peptidi, i GLP-1RA vengono iniettati per via sottocutanea tramite penne pre-riempite, caratterizzate da un'interfaccia d'uso intuitiva. Questa modalità di somministrazione è anche disponibile in combinazione con l'insulina per liraglutide. Al momento, la somministrazione orale è limitata a semaglutide.

I risultati dei trial clinici finora pubblicati, in particolare lo **studio FLOW**, concordano nell'attribuire ai GLP-1RA un'azione protettiva anche sul rene, che si estrinseca attraverso effetti sia indiretti (miglioramento del controllo pressorio e glicemico, perdita di peso) che diretti (ripristino di una normale emodinamica intrarenale,

prevenzione del danno ischemico e ossidativo).

Gli agonisti recettoriali GLP-1 contro l'obesità

I farmaci GLP-1RA sono efficaci contro l'obesità perché, oltre agli effetti metabolici, riducono l'appetito, aumentano il senso di sazietà e rallentano lo svuotamento gastrico, contribuendo così alla perdita di peso. Contro l'obesità i GLP-1RA vengono utilizzati a dosaggi superiori, anche doppi, rispetto a quelli raccomandati per il diabete.

- Il primo GLP-1 agonista approvato anche per l'obesità è stato liraglutide nel 2014.
- Ciò che è emerso dagli studi randomizzati **SUSTAIN 1-7** è che semaglutide ha dimostrato di essere superiore agli altri GLP-1 RA nel migliorare il controllo della glicemia nel diabete e oltre a questo si è osservato un effetto sorprendente sulla perdita di peso.
- **STEP 1**, uno dei quattro trial di fase III che fanno parte del **programma STEP**, è uno studio randomizzato, in doppio cieco, multicentrico e controllato con placebo, nel quale è stata valutata l'efficacia e la sicurezza di semaglutide alla dose di 2,4 mg, per via sottocutanea una volta alla settimana per 68 settimane, sul peso corporeo rispetto al placebo in 1.961 adulti obesi o in sovrappeso con comorbidità, in combinazione a dieta controllata ed attività fisica regolare. Nel gruppo in trattamento la riduzione media del peso è stata del 14,9% rispetto al basale. Inoltre, l'86% dei partecipanti che hanno ricevuto semaglutide, rispetto al 32% di coloro che hanno ricevuto placebo, ha perso almeno il 5% del peso corporeo al basale. [6]
- In **STEP 4** i pazienti che hanno ricevuto semaglutide sono stati poi randomizzati a continuare il trattamento con semaglutide o placebo per 48 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario dimostrando che il trattamento continuativo con semaglutide ha determinato un'ulteriore perdita di peso media del 7,9%, mentre le persone sottoposte a placebo hanno riguadagnato il 6,9% del peso corporeo, una differenza statisticamente significativa.

Complessivamente il peso perso grazie a semaglutide in 68 settimane è stato del 18,2% (-15,3 Kg).

- Infine, i trial **SURMOUNT** hanno studiato l'efficacia di tirzepatide. SURMOUNT 1 valutandolo in pazienti obesi non diabetici alle dosi di 5, 10 o 15 mg per 72 settimane e ha trovato che la formulazione da 15 mg ha prodotto una perdita di peso pari al 17,8% rispetto al placebo, e il 56,7% ha raggiunto una perdita di peso superiore al 20%. È emerso che tirzepatide potrebbe essere competitivo rispetto a semaglutide e alla chirurgia bariatrica, nonostante manchino confronti diretti. [9]
- **SURMOUNT 2** ha testato tirzepatide in persone con diabete di tipo 2 e ha ottenuto una perdita di peso leggermente inferiore (11,5%) rispetto al placebo dopo 72 settimane. [10]
- In **SURMOUNT 3**, i soggetti che hanno perso >5% del peso con un intervento intensivo sullo stile di vita sono stati randomizzati a placebo, 10 mg o 15 mg di tirzepatide settimanale. Dopo 72 settimane, la perdita di peso rispetto al placebo nel gruppo da 15 mg è stata del 19,9%.
- Lo studio **STEP-HFpEF DM** ha invece dimostrato che l'aggiunta di semaglutide (rispetto al placebo) nei pazienti con insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione preservata con obesità e diabete mellito tipo 2 ha portato a una maggiore riduzione dei sintomi e delle limitazioni fisiche correlati all'insufficienza cardiaca e a una maggiore perdita di peso dopo 1 anno di trattamento. [8]
- Infine, Retatrutide è il primo triplo agonista recettoriale di GLP-1, del GIP e del glucagone. È in corso uno studio di fase 2 su retatrutide somministrato a dosaggi settimanali da 1-12 mg per 48 settimane. Fino ad ora ha mostrato una perdita di peso rispetto al placebo che varia dal 6,6% al 22,1% con quasi la metà dei partecipanti che ha perso più del 25% del peso basale con la dose più alta. [11]

Effetti collaterali

Tra gli effetti collaterali più comuni dei GLP-1 RA vi sono disturbi gastrointestinali come nausea, vomito, diarrea e dispepsia. Questi sintomi tendono a essere più evi-

denti all'inizio del trattamento e possono diminuire con il tempo. Tuttavia, per alcuni pazienti, questi sintomi possono persistere e portare alla sospensione del farmaco.

Altri effetti avversi sono reazioni locali, lievi e transitorie, dovute alla somministrazione sottocutanea.

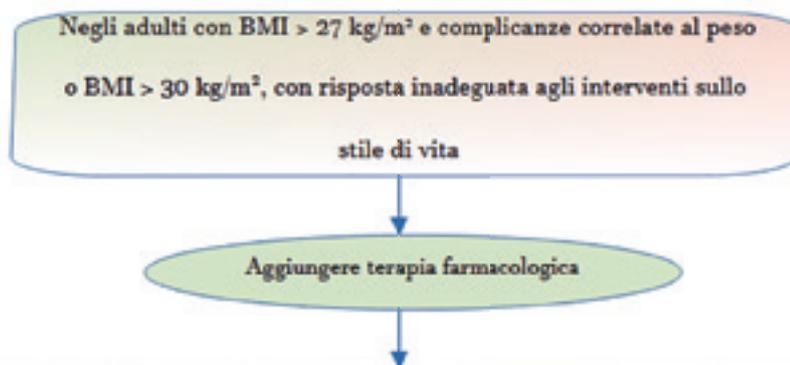
Lo studio SUSTAIN-6 ha osservato un aumento del rischio di sviluppo di complicazioni (emorragia vitreale, cecità o condizioni che richiedono il trattamento con un agente intravitreale o fotocoagulazione) in pazienti con retinopatia diabetica se trattati con insulina e semaglutide. Peraltro, il dato non è stato confermato in altri trial con la stessa classe di farmaci ed è considerato un possibile effetto paradossale (il cosiddetto "early worsening of retinopathy") associato al rapido miglioramento del controllo glicemico in pazienti già affetti da retinopatia moderata o più grave. Questo dato rafforza comunque il messaggio che è molto importante osservare periodicamente il fondo dell'occhio nei pazienti con diabete, allo scopo di prevenire le forme più gravi e invalidanti di retinopatia.

Anche la storia anamnestica di colelitiasi o pancreatite non costituisce una controindicazione all'uso di GLP-1 agonisti, ma suggerisce piuttosto la necessità di cautela nell'uso e un monitoraggio clinico più frequente per gestire eventuali complicazioni.

Nei pazienti con funzionalità renale moderatamente ridotta, non sono raccomandati aggiustamenti della posologia. Tuttavia è importante notare che i dati sull'uso in pazienti con grave compromissione della funzionalità renale sono limitati.

ULTIME LINEE GUIDA

Nel 2022, la American Gastroenterological Association ha pubblicato le linee guida più recenti sulla farmacoterapia dell'obesità. Per la prima volta in questo tema le raccomandazioni si sono basate sulle evidenze emerse dai singoli studi. In prima linea è indicata semaglutide 2.4 mg a causa della magnitudine del beneficio clinico, in seconda battuta liraglutide 3.0 mg, seguite da fentermina-topiramato e quindi naltrexone-bupropione. Sia l'Endocrine Society che l'American Gastroente-



	SEMAGLUTIDE	LIRAGLUTIDE	NALTREXONE- BUPROPIONE	FENTERMINA- TOPIRAMATO	ORLISTAT	CELESTRIO XEROGEL	DIETILPROPIONE	FENTERMINA
RACCOMANDAZIONI AGA	SUGGERITI DA USARE				NON SUGGERITI	NON RACCOMANDATI	SUGGERITI DA USARE	
Differenza media % della perdita di peso rispetto raggiunta (in placebo)	10.8%	4.8%	2.0%	3.5%	2.8%	2.0%	5.4%	3.8%
	Se la perdita di peso è < del 5% del peso corporeo o se non è in grado di controllare le compulsioni legate al peso, prendere in considerazione il cambio di terapia in base alle preferenze del paziente (cambio farmaco, procedura bariatrica, sottosurgery)						Data la necessità di una gestione a lungo termine del peso, molti usano questi farmaci sono usati off-label per più di 12 settimane	

*Recommended Medications for Adults with obesity - American Gastroenterological Association

rological Association consentono anche la prescrizione off-label a lungo termine di fentermina, riconoscendo tuttavia la scarsa qualità delle prove in questo ambito. È importante notare che si sconsiglia l'uso di orlistat, considerando che le moderne opzioni disponibili sono superiori e meglio tollerate. [12]

La risposta dei pazienti ai farmaci anoressizzanti resta comunque altamente variabile e la scelta per i medici può risultare complessa. Purtroppo, le ricerche pubblicate non sono sufficienti per prevedere accuratamente la risposta individuale. Tuttavia, può essere anche utile tenere in considerazione gli effetti secondari di questi farmaci. Ad esempio, il naltrexone-bupropione potrebbe essere indicato per un paziente con depressione e binge eating (voglie alimentari compulsive). Il topiramato-fentermina potrebbe essere utile nei pazienti che hanno già un'altra indicazione per il topiramato, come la neuropatia periferica o l'emicrania. Alcune evidenze suggeriscono che la fentermina potrebbe essere più efficace nelle persone che mangiano smodatamente a causa di un senso di fame eccessivo (rispetto allo stress emotivo, alla noia, ecc.). Gli agonisti del

recettore GLP-1 come sopra esposto, sono particolarmente utili nelle persone con diabete di tipo 2 e insufficienza renale.

CONSIDERAZIONI FINALI: FARMACI O STILE DI VITA?

L'obesità rappresenta una patologia complessa, che necessita di un approccio interdisciplinare, possibilmente adattato di volta in volta alle esigenze del singolo paziente.

Alla luce del carico di morbilità che l'obesità comporta sulla salute umana le organizzazioni scientifiche, tra cui l'American Medical Association, i National Institutes of Health, ora la riconoscono come una malattia cronica recidivante e remittente. Di conseguenza, le linee guida moderne raccomandano un approccio terapeutico a lungo termine, che può includere l'uso di farmaci anoressizzanti.

Non ci si deve comunque stancare di ricordare che l'approccio iniziale è quello di rettificare gli stili di vita scorretti, introducendo diete ipocaloriche bilanciate e incoraggiando un'attività fisica regolare: rimane valida la raccomandazione di camminare a passo veloce almeno 30 minuti ogni giorno. Se si rimane sovrappeso, o

DISPONIBILITÀ E DISPENSABILITÀ (NOTA 100)

La Nota 100 AIFA ha l'obiettivo di definire, sulla base delle principali evidenze disponibili, i criteri di prescrivibilità e rimborsabilità da parte del SSN degli agonisti recettoriali del GLP1, degli inibitori del SGLT2 e degli inibitori del DPP4 nei pazienti adulti con diabete mellito tipo 2 in controllo glicemico inadeguato (emoglobina glicata HbA1c > 53 mmol/mol o 7.0%).

In merito agli agonisti GLP-1 la nota stabilisce che tutti i medici di medicina generale e gli specialisti autorizzati dalle regioni possono prescrivere questi farmaci, l'eccezione riguarda le associazioni di inibitori del SGLT2 con agonisti recettoriali del GLP1 per le quali la prescrizione rimane appannaggio di specialisti del SSN che operano in strutture individuate dalle regioni per il trattamento del diabete mellito

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha accolto favorevolmente l'approvazione da parte dell'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA) di aggiungere a semaglutide l'indicazione anche per i pazienti obesi senza diabete. Tuttavia, al momento per loro non è previsto il rimborso da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

La corsa all'uso di semaglutide da parte di chi è obeso o semplicemente in sovrappeso ne ha messo a rischio la disponibilità per i pazienti con diabete di tipo 2, per i quali invece il farmaco è indicato e rimborsabile dal SSN.

L'AIFA ha già notificato che l'aumento della domanda complessiva dei farmaci agonisti del recettore del GLP-1 Ozempic® (semaglutide) e Victoza® (liraglutide), insieme alle limitazioni dei siti di produzione delle aziende produttrici, ha portato ad una situazione di carenza dei farmaci e a condizioni di esaurimento delle scorte già nel 2023. Per Ozempic®, sono previste carenze intermittenti per tutto il 2024 e per Victoza® almeno fino al secondo trimestre del 2024.

obesi, è opportuno rivolgersi al proprio medico per farsi consigliare come dimagrire in maniera sicura e accertarsi che non vi siano cause secondarie.

Per quanto riguarda i farmaci, la loro notevole variabilità di efficacia impone un approccio flessibile che ne sfrutti le caratteristiche specifiche per fornire la migliore opzione per i singoli pazienti, tenendo anche in considerazione i contesti socio-economici, il potenziale ruolo delle terapie combinate, la disponibilità e il costo che questi farmaci hanno.

Nei casi più gravi, e sotto controllo medico, si può curare l'obesità mediante interventi chirurgici. Un farmaco antiobesità inizialmente selezionato dovrebbe essere interrotto e sostituito con un'alternativa se il paziente non ha una perdita di peso $\geq 5\%$ in 3-6 mesi. La chirurgia "bariatrica" è un'opzione terapeutica per indurre una buona perdita di peso (fino al 50% del peso corporeo in eccesso), ma non scevra da rischi.

In questo contesto, gli agonisti recettoriali del GLP-1 rappresentano un importante strumento terapeutico per i pazienti obesi, diabetici e non, con benefici osservati non solo sul piano metabolico ma anche sul versante cardiovascolare (riduzione degli eventi cardiovascolari incidenti). Il loro uso è cresciuto notevolmente in tutto il mondo, sia come trattamento per il diabete sia per il controllo dell'obesità, nei Paesi dove è già approvato anche per quest'ultima indicazione.

Una considerazione di ordine generale può essere così sintetizzata: se il nostro organismo è dotato di un enzima, il DPP4, che neutralizza il GLP-1 in meno di 2 minuti, può essere pericoloso, nel lungo termine, assumere farmaci che invece ne prolungano l'azione per giorni o addirittura settimane? L'esperienza accumulata nei relativamente pochi anni in cui l'uso dei GLP-1RA si è largamente diffuso nel mondo sembra per ora escludere l'insorgenza di effetti collaterali gravi. Sorge tuttavia un altro interrogativo: in termini

evoluzionistici, quale sarebbe il vantaggio selettivo che ha permesso all'homo sapiens di sopravvivere con un GLP-1 di così breve durata quando prolungarne l'azione produce vantaggi tanto evidenti sul metabolismo, sul sistema cardiovascolare e sulla mortalità? Si possono solo avanzare ipotesi. Per cominciare, obesità e malattie cardiovascolari, manifeste soprattutto nell'età avanzata e nelle odierne condizioni di abbondanza di cibo e sedentarietà, non erano un problema per i nostri antenati cacciatori-raccoglitori, che avevano un'aspettanza di vita inferiore ai 30 anni, appena sufficiente per crescere, riprodursi e allevare la prole. A differenza dall'uomo moderno, l'uomo primitivo doveva essere in grado di ingerire e digerire grandi quantità di cibo quando disponibile, quindi a intervalli irregolari, ed è possibile che un sistema incretinico capace di stimolare il rilascio di insulina fosse utile a metabolizzare rapidamente gli alimenti ma, anche, che una sua rapida inattivazione prevenisse effetti che oggi consideriamo utili ma che allora erano sfavorevoli per la sopravvivenza, vale a dire la riduzione del senso di fame e il rallentamento dello svuota-

mento gastrico e dell'assorbimento degli alimenti. Si tratta naturalmente di ipotesi in attesa di dimostrazione che cercano di rispondere a domande che è sempre opportuno porsi quando arrivano sviluppi che modificano le nostre conoscenze ed hanno la potenzialità di rivoluzionare la medicina.

Guardando al futuro, sono in arrivo prospettive interessanti come l'introduzione dei doppi agonisti GLP-1/GIP (tirzepatide) e dei tripli agonisti GLP-1/GIP/gluca-gone (retrutide). Si tratta di nuove opzioni terapeutiche capaci di offrire un ulteriore controllo dell'emoglobina glicata (HbA1c) nei pazienti diabetici e del peso corporeo in tutte le persone obese.

Il fatto che molte grandi aziende farmaceutiche degli Stati Uniti, Europa, Giappone e Cina stiano studiando combinazioni di questi agonisti in programmi di fase 2 e fase 3 evidenzia il potenziale emerso di questi farmaci e offre speranza per un aumento della gamma di opzioni di trattamento e, con esso, costi più bassi e maggiore disponibilità per tutte le persone che ne avranno veramente bisogno.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. *Obesity*, 2022.
2. *Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults*. *Lancet* 2024; 403: 1027–50.
3. *Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies*. *Lancet* 2009; 373:1083.
4. *Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society*. *Circulation* 2014; 129:S102.
5. *Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery*. *Surg Obes Relat Dis* 2022; 18:1345.
6. *Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity*. *N Engl J Med* 2021; 384:989.
7. *Ramona Pais, Fiona M. Gribble and Frank Reimann. Stimulation of incretin secreting cells*
8. *Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes*. *N Engl J Med* 2024;390:1394-407.
9. *Jastreboff AN, Aronne LJ, Ahmad. NN. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. SURMOUNT-1*. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205.
10. *Garvey WT, Frias JP, Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*. 2023;402(10402):613.
11. *Jastreboff AM, Kaplan LM, Frias JP, et al, Retatrutide Phase 2 Obesity Trial Investigators. Triple-hormone-receptor agonist retratutide for obesity — a phase 2 trial*. *N Engl J Med* 2023;389:514-26.
12. *Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al, AGA Clinical Guidelines Committee. AGA clinical practice guideline on pharmacological interventions for adults with obesity*. *Gastroenterology* 2022;163:1198-225.
13. *Lewis KH, Sloan CE, Bessesen DH, Arterburn D. Effectiveness and safety of drugs for obesity*. *BMJ Review*, 2024.

**I PRIMI 12 MESI DOPO UN UN INFARTO MIOCARDICO ACUTO SONO CONSIDERATI
COME IL PERIODO DI MAGGIOR RISCHIO**

Antiaggreganti in terapia cronica Una speranza concreta per il futuro

Un numero di pazienti in una nicchia di vulnerabilità decisamente elevata impone l'adozione di strategie farmacologiche dedicate e personalizzate

Giuseppe Musumeci - Giorgio Quadri - Francesco Paolo Cancro



*Dott. Giuseppe Musumeci
Direttore S.C.
Cardiologia,
Azienda
Ospedaliera
Ordine
Mauriziano
Umberto I,
Torino*

Negli ultimi decenni vi sono stati notevoli miglioramenti in termini di prevenzione cardiovascolare primaria e secondaria, trattamento farmacologico e metodiche di rivascolarizzazione coronarica, tuttavia la malattia coronarica (CAD) rappresenta ancora la principale causa di morte in Europa e nel mondo¹. Lo stretto controllo dei fattori di rischio cardiovascolari tradizionali, quale l'ipertensione arteriosa, la dislipidemia e il diabete mellito, l'ottimizzazione e lo sviluppo di nuove terapie ipolipemizzanti e ipoglicemizzanti (anti-PCSK9, SGLT2 inibitori, GLP1), la promozione di stili di vita salutari (abolizione del fumo di sigaretta, perdita di peso corporeo, attività fisica regolare), il miglioramento delle tecniche di rivascolarizzazione con lo sviluppo degli stent a rilascio di farmaco di ultima generazione e l'implementazione di nuove strategie farmacologiche antitrombotiche hanno sicuramente rappresentato la chiave di volta nel migliorare l'aspettativa e la qualità della vita di questi pazienti.^{2,3} Tuttavia, in questo contesto, va posta particolare attenzione nei confronti dei pazienti che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) a seguito di un infarto miocardico acuto (IMA) o di una sindrome coronarica cronica i quali, malgrado i suddetti progressi, continuano a presentare eventi ischemici

cardiovascolari ricorrenti.⁴ Rischio residuo nei pazienti con malattia coronarica trattata con angioplastica. Tradizionalmente i primi 12 mesi da un IMA vengono considerati come il periodo di maggior rischio di eventi avversi, tuttavia numerosi studi hanno evidenziato come anche oltre questa frazione di tempo e nonostante l'utilizzo della terapia medica ottimale, questa particolare popolazione di pazienti continui a presentare eventi avversi potenzialmente fatali.⁵ Nello specifico, nel registro congiunto tra Regno Unito e Belgio "GRACE long-term", 3,721 pazienti con diagnosi di IMA sono stati osservati per un follow-up mediano di 5 anni ed è stata riscontrata una ricorrenza di IMA del 9,3% e una mortalità per cause cardiovascolari del 13%.⁶ In aggiunta, in un ampio registro nazionale svedese che ha arruolato 108,315 pazienti con IMA è stato osservato che dopo un anno dell'evento acuto il 20% dei pazienti che erano rimasti stabili, è andato incontro ad almeno un altro nuovo evento ischemico nei 2 anni successivi.⁴ Anche nelle popolazioni dei trial randomizzati, selezionate e sottoposte sicuramente ad un trattamento farmacologico più "attento", la ricorrenza degli eventi avversi cardiovascolari a lungo termine non è stata trascurabile, attestandosi tra il 4% e il 9%.⁷⁻¹⁰ Queste evidenze comportano l'adozione di un ragionamento più articolato sulla fisiopatologia degli eventi ischemici acuti, andando oltre la semplice rottura della placca aterosclerotica con la conseguente esposizione di materiale pro-trombotico e la formazione

di un trombo limitante il flusso. Infatti, negli ultimi anni, gli studi di imaging intracoronarico hanno evidenziato come questo processo sia solo una tessera di un puzzle fisiopatologico molto più complesso, composto da cicli di rottura e guarigione subclinica delle placche aterosclerotiche instabili e che, per motivi non ancora meccanicisticamente compresi del tutto, in alcuni pazienti lo stimolo protrombotico prevalga su quello di guarigione precipitando poi tutta la catena di eventi biomolecolari che causano l'IMA.^{11,12} L'insieme di queste osservazioni cliniche e fisiopatologiche pongono questa coorte di pazienti in una nicchia di vulnerabilità estremamente elevata e impongono l'adozione di strategie farmacologiche dedicate e personalizzate. L'utilizzo dei regimi di duplice terapia antiaggregante (DAPT) con aspirina e inibitori delle P2Y12 o di "dual pathway inhibition" (DPI) con aspirina e rivaroxaban 2.5 mg b.id. a lungo termine rappresentano due strategie adeguate e percorribili per intervenire sull'elevato rischio ischemico di queste specifiche popolazioni di pazienti. Tuttavia, l'adozione di questi regimi è inevitabilmente associata ad un aumento significativo del rischio di emorragie minori e maggiori, rendendo necessaria per ogni paziente un'attenta stratificazione e bilanciamento del rischio ischemico e di quello emorragico.^{13,14}

Stratificazione prognostica dei pazienti con malattia coronarica

Chiarita la necessità di fornire una protezione maggiore verso gli eventi ischemici nei pazienti a più elevato rischio, la sfida più complessa è proprio quella di identificare questo tipo di pazienti e, soprattutto, bilanciare in maniera accettabile il rischio ischemico ed emorragico. Questa valutazione deve essere sistematica e mandatoria prima di avviare un paziente ad un regime antitrombotico prolungato ed intensivo.¹³ Il rischio emorragico del paziente andrebbe valutato già alla dimissione dall'evento indice e le linee guida suggeriscono di utilizzare il PRECISE-DAPT score¹⁵ (che prende in considerazione l'età, la conta dei globuli bianchi, il valore di emoglobina, la clearance della creatinina e la storia di pregressi sanguinamenti) o in alternativa i criteri ARC-HBR¹⁶ (Tabella 1). La scelta su quale dei due utilizzare ricade sul giudizio del clinico, ma è giusto

comunque sottolineare che il PRECISE-DAPT, a differenza dei criteri ARC-HBR, è stato validato nello specifico contesto della DAPT. Nella pratica, pazienti che hanno un PRECISE-DAPT score ≥ 25 o rientrano nei criteri di alto rischio di sanguinamento dell'ARC-HBR, presentano un elevato rischio emorragico, senza ricevere alcun beneficio dai regimi prolungati di DAPT: in tali pazienti, la DAPT a lungo termine andrebbe evitata.¹⁵ Al contrario pazienti che presentano un PRECISE-DAPT score < 25 o che non presentino criteri ARC-HBR di elevato rischio, hanno un rischio emorragico accettabile e potrebbero essere candidati, sulla base del loro rischio ischemico, ad un regime di DAPT a lungo termine. Di regola nei pazienti con basso rischio emorragico e che hanno ben tollerato la DAPT nei primi 12 mesi, andrebbe eseguita una valutazione del rischio ischemico a lungo termine e, anche in questo caso, vi sono diverse alternative da considerare. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2023 sulle sindromi coronariche acute suggeriscono di utilizzare il DAPT score, i criteri PEGASUS-TIMI 54, i criteri COMPASS o i criteri clinici ed angiografici suggeriti dalla ESC stessa¹³ (Tabelle 2-3). Il DAPT score è stato derivato e validato dal "DAPT Study" e consta di 8 variabili cliniche e angiografiche volte ad individuare pazienti ad elevato rischio ischemico e basso rischio emorragico; 17 pertanto pazienti con un DAPT score ≥ 2 presentano un elevato rischio ischemico a fronte di un basso rischio emorragico e potrebbero beneficiare di una strategia di DAPT a lungo termine. Al contrario, pazienti con un DAPT score < 2 non traggono significativo beneficio dalla DAPT a lungo termine a scapito di un maggior rischio di sanguinamenti maggiori. In alternativa, oltre ai già sopracitati criteri PEGASUS e



*Dott. Giorgio Quadri
Cardiologo
Interventista,
S.C. Cardiologia,
Azienda
Ospedaliera
Ordine
Mauriziano
Umberto I,
Torino*



*Dott. Francesco Paolo Cancro
Specializzando
in Malattie
dell'Apparato
Cardiovascolare,
Università
degli Studi di
Salerno, Azienda
Ospedaliera
Ordine Mauriziano
Umberto I, Torino*

Tabella 1. Criteri maggiori e minori di elevato rischio emorragico dell'Academic Research Consortium (ARC).

CRITERI MAGGIORI	CRITERI MINORI
Precoce utilizzo di terapia anticoagulante a lungo termine	Età ≥75 anni
Insufficienza renale cronica grave o end-stage (eGFR <30 ml/min)	Insufficienza renale moderata (eGFR 30-59 ml/min)
Emoglobina <11 g/dL	Emoglobina 11-12.9 g/dL (uomini), 11-11.9 (donne)
Emorragia spontanea negli ultimi 6 mesi, o in qualsiasi periodo se ricorrente, che ha richiesto ospedalizzazione e/o trasfusioni	Emorragia spontanea negli ultimi 12 mesi che ha richiesto ospedalizzazione e/o trasfusioni che non rientra nei criteri maggiori
Trombocitopenia moderata o severa (PLT <100x10 ⁹)	Assunzione a lungo termine di FANS o steroidi
Storia di diatesi emorragica	Qualsiasi storia di ictus ischemico che non rientra nei criteri maggiori
Cirrosi epatica con ipertensione portale	
Cancro attivo negli ultimi 12 mesi (esclusi tumori della pelle non-melanocitici)	
Storia di emorragia cranica spontanea	
Presenza di malformazione arterovenosa cerebrale	
Ictus ischemico moderato severo (NIHSS ≥5) negli ultimi 6 mesi	
Chirurgia maggiore non differibile durante DAPT	
Chirurgia maggiore o trauma severo nei 30 giorni precedenti la PCI	
L'ALTO RISCHIO EMORRAGICO (HBR) E' DEFINITO DALLA PRESENZA DI 1 CRITERIO MAGGIORE O 2 CRITERI MINORI	
<i>CAD, malattia aterosclerotica coronarica; DAPT, duplice terapia antitrombotica; FANS, farmaci antinfiammatori non-steroidi; IMA, infarto miocardico acuto; NIHSS, National Institutes of Health Stroke Scale; PCI, intervento coronarico percutaneo, PLT, piastrine.</i>	

COMPASS, possono risultare utili i criteri di alto rischio ischemico stilati dalla ESC basati sulle evidenze combinate dei suddetti studi, insieme a variabili cliniche angiografiche derivate da registri multicentrici osservazionali, ponendo l'attenzione sul quadro angiografico e la complessità della CAD e della PCI (criteri GIUSTINO e criteri COSTA)^{13,18,19} (Tabelle 2-3). E' consigliabile familiarizzare con uno di questi sistemi, senza scotomizzare gli altri, ma di usufruirne in maniera integrata basandosi anche sulle caratteristiche del paziente, in modo da fornire ad ognuno di essi un approccio quanto più sartoriale possibile. E' bene inoltre ricordare che il rischio emorragico andrebbe rivalutato anche nel corso del follow-up a lungo termine, in quanto potrebbero presentarsi delle condizioni di rischio non presenti durante la valutazione iniziale.

La Figura 1 riassume gli snodi decisionali per la scelta della strategia antitromboti-

ca più adeguata.

Farmaci e strategie antiaggreganti a lungo termine.

Come già anticipato, i due regimi antitrombotici intensivi e prolungati che possono essere adottati sono rappresentati dalla DAPT a lungo termine, con aspirina associata a inibitori delle P2Y12 e dalla DPL con aspirina associata a rivaroxaban 2.5 mg b.i.d.¹³ Il "DAPT Study" è stato il primo trial a testare una DAPT prolungata con aspirina e inibitori P2Y12 (maggiormente clopidogrel) vs. placebo e ha documentato, a 30 mesi di follow-up, un significativo beneficio di questa strategia in termini di ricorrenza di IMA e trombosi dello stent. Tuttavia all'epoca della sua pubblicazione sollevò diverse perplessità in quanto fu osservato un significativo aumento delle morti per tutte le cause nel braccio trattato con DAPT rispetto al placebo.¹⁷ E' giusto sottolineare che all'epoca vi era ancora una larga tendenza ad

Tabella 2. Score di rischio e criteri per la definizione dell'elevato rischio ischemico e l'adozione di strategie antitrombotiche a lungo termine derivati dagli studi "DAPT", "PEGASUS", "COMPASS"

DAPT score		Criteri PEGASUS	Criteri COMPASS		
Età ≥75 anni	-2 pts	1. IMA negli ultimi 3 anni, 2. Età ≥50 anni 3. Almeno 1 tra: - Età ≥65 anni - Diabete mellito - Presso IMA - CAD multivasale - IRC con eGFR <60 ml/min	1. CAD + PAD; 2. CAD + età ≥65 anni 3. CAD + età <65 anni + aterosclerosi in almeno 2 distretti vascolari o ≥2 FRCV aggiuntivi: • Tabagismo attivo • Diabete mellito • IRC (eGFR <60 ml/min) • Scompenso cardiaco • Ictus ischemico non-lacunare >1 mes		
Età 65-74 anni	-1 pt				
Età ≤64	0 pts				
Tabagismo attivo negli ultimi 2 anni	+1 pt				
Diabete mellito	+1 pt				
Presentazione con IMA	+1 pt				
Pregressa PCI/IMA	+1 pt				
Diametro stent <3 mm	+1 pt				
Scompenso cardiaco/FE <30%	+2 pts				
Stenting di graft venoso	+2 pts				
DAPT score ≥2: RISCHIO ISCHEMICO ELEVATO				TUTTI E 3 I CRITERI DEVONO ESSERE PRESENTI	ALMENO UNA DELLE 3 CONDIZIONI DEVE ESSERE PRESENTE

CAD, malattia aterosclerotica coronarica; FE, frazione d'eiezione; FRCV, fattori di rischio cardiovascolare; IMA, infarto miocardico acuto; IRC, insufficienza renale cronica; PAD, malattia aterosclerotica periferica; PCI, intervento coronarico percutaneo

impiantare stent metallici convenzionali e che la popolazione era costituita prevalentemente da pazienti cronici rispetto alle sindromi coronariche acute. Più recentemente, lo studio "PEGASUS-TIMI 54" ha arruolato 21.162 pazienti con storia di IMA nei 3 anni precedenti, randomizzandoli a DAPT prolungata con aspirina e ticagrelor 60 mg b.i.d., aspirina e ticagrelor 90 mg b.i.d., e aspirina con placebo. Ad un follow-up mediano di 33 mesi entrambi i dosaggi di ticagrelor si sono dimostrati superiori al placebo nel ridurre l'endpoint composito di morte per cause cardiovascolari, IMA e ictus. Tuttavia, i pazienti trattati con DAPT hanno mostrato una maggiore ricorrenza di sanguinamenti maggiori, ma senza alcuna differenza in termini di sanguinamenti intracranici e/o fatali rispetto al placebo, con un beneficio clinico netto tra eventi ischemici prevenuti e sanguinamenti mag-

giori provocati in chiaro favore della DAPT prolungata.⁷ Successivamente sono state condotte anche diverse metanalisi con i dati aggregati dei diversi studi sulla DAPT prolungata che hanno confermato il beneficio clinico nei pazienti con storia di IMA ed elevato rischio ischemico, mentre il beneficio sul rischio ischemico rispetto al rischio di emorragie maggiori risultava meno evidente nei pazienti con sindrome coronarica cronica.^{20,21} Alla luce di queste evidenze, le linee guida ESC del 2023 sulle sindromi coronariche acute suggeriscono di considerare una DAPT prolungata con aspirina e P2Y12 in pazienti con elevato rischio ischemico (classe IIa, livello di evidenza A) e con moderato rischio ischemico (classe IIb, livello di evidenza A) che presentino un rischio emorragico minimo.¹³ Un'alternativa alla DAPT prolungata è rappresentata dalla DPI con l'aggiunta dell'i-

Tabella 3. Criteri ESC 2023 di elevato e moderato rischio ischemico (adattato da Robert A Byrne, Xavier Rossello, JJ Coughlan, et al., 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC), European Heart Journal, Volume 44, Issue 38, 7 October 2023, Pages 3720–382).

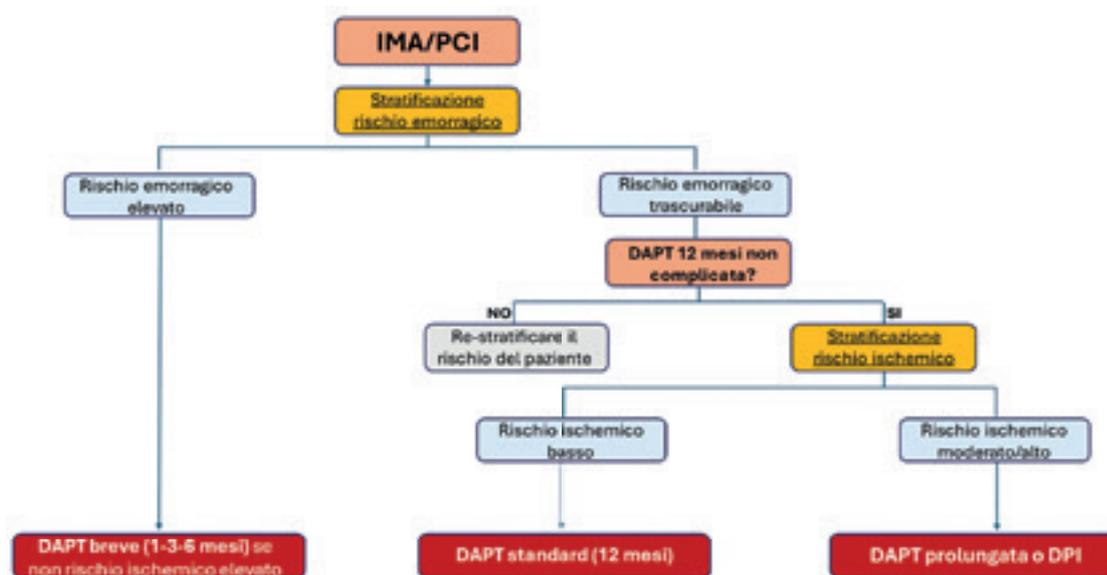
RISCHIO ISCHEMICO ALTO	RISCHIO ISCHEMICO MODERATO
CAD complessa* ed almeno un ulteriore criterio di rischio	CAD non complessa ed almeno un ulteriore criterio di rischio
Modificatori di rischio	
Diabete mellito	Diabete mellito
Storia di IMA ricorrenti	Storia di IMA ricorrenti
CAD multivasale	Aterosclerosi polidistrettuale (CAD+PAD)
CAD precoce (<45 anni) o rapida progressione di malattia	IRC con eGFR 15-59 ml/min
Malattia infiammatoria/autoimmune concomitante	
Aterosclerosi polidistrettuale (CAD+PAD)	
IRC con eGFR 15-59 ml/min	
Caratteristiche procedurali	
Almeno 3 stent impiantati	
Almeno 3 lesioni trattate	
Lunghezza totale degli stent >60 mm	
Storia di rivascolarizzazione complessa (tronco comune, biforcazione con 2 o più stent impiantati, occlusione cronica totale, ultimo vaso rimasto)	
Storia di trombosi di stent in corso di terapia antiaggregante	
CAD, malattia aterosclerotica coronarica; IMA, infarto miocardico acuto; IRC, insufficienza renale cronica; PAD, malattia aterosclerotica periferica.	
*La definizione di CAD complessa si basa sul giudizio clinico individuale con la conoscenza dell'anamnesi cardiovascolare e/o dell'anatomia coronarica del paziente.	

nibitore del fattore Xa della coagulazione rivaroxaban ad un dosaggio ridotto (2.5 mg b.i.d.) rispetto a quello tradizionalmente utilizzato nelle terapie anticoagulanti. L'associazione rivaroxaban-aspirina consente di intervenire in due punti diversi del processo antitrombotico, garantendone un effetto sinergico. Il primo trial randomizzato, disegnato con l'intento di esplorare questa associazione è stato l'"ATLAS ACS2-TIMI 51" che ha randomizzato 15,526 pazienti con diagnosi di IMA ad assumere rivaroxaban 5 mg b.i.d, rivaroxaban 2.5 mg b.i.d o placebo in aggiunta alla DAPT standard. Ad un follow-up di 2 anni, i pazienti nel braccio di trattamento sono andati incontro ad una ricorrenza significativamente minore di eventi avversi cardiovascolari; tuttavia, anche in questo studio, vi è stato un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori nei pazienti trattati.²²

Negli anni successivi, il trial "COMPASS" ha fornito evidenze più strutturate randomizzando 27.395 pazienti con CAD stabi-

le o malattia aterosclerotica periferica a ricevere rivaroxaban 2.5 mg b.i.d. in associazione con l'aspirina, solo rivaroxaban 5 mg b.id. o solo aspirina. Lo studio è stato interrotto a 23 mesi di follow-up per la netta superiorità della terapia aspirina + rivaroxaban 2.5 mg in termine di riduzione di eventi avversi cardiovascolari a lungo termine. Anche in questo caso la ricorrenza degli eventi emorragici è stata significativamente più alta nei pazienti trattati con DPI ma senza un significativo aumento delle emorragie intracraniche e/o fatali con un beneficio clinico netto a favore della DPI.⁸ Le linee guida ESC del 2023 sulle sindromi coronariche acute suggeriscono, al pari della DAPT prolungata, una strategia DPI a lungo termine con rivaroxaban 2.5 mg nei pazienti con elevato rischio ischemico (classe IIa, livello di evidenza A) e con moderato rischio ischemico (classe IIb, livello di evidenza A) che presentino un rischio emorragico minimo.¹³ Entrambe le sopracitate strategie sono efficaci e sostenute da solide evidenze

Figura 1. Algoritmo decisionale sulla terapia antitrombotica a lungo termine. Per la stratificazione del rischio emorragico del paziente si possono utilizzare sia il PRECISE-DAPT, sia i criteri ARC-HBR. Per i pazienti con rischio emorragico elevato andrebbe considerata una DAPT breve di 1, 3 o 6 mesi, in base al rischio. Per i pazienti con rischio emorragico trascurabile, dopo 12 mesi di DAPT senza eventi avversi va effettuata una stratificazione del rischio ischemico. Per quest'ultimo si possono utilizzare il DAPT score, i criteri PEGASUS o COMPASS, oppure i criteri stilati dalla ESC nelle ultime linee guida del 2023. I pazienti che non sono ad elevato rischio ischemico possono interrompere la DAPT a 12 mesi, al contrario pazienti a rischio ischemico moderato/alto possono beneficiare della DAPT prolungata o della DPI.



scientifiche e, al momento attuale, non vi è un'indicazione da parte delle linee guida su quando preferire l'una piuttosto che l'altra. Pragmaticamente, un paziente che presenta indicazione ad una terapia antitrombotica a lungo termine, presenta criteri PEGASUS ed ha ben tollerato il ticagrelor 90 mg nei primi 12 mesi, potrebbe essere facilmente indirizzato verso una DAPT prolungata con ticagrelor 60 mg. Da notare che le linee guida ESC permettono di proseguire la DAPT a lungo termine anche con clopidogrel (pazienti post-IMA) e con prasugrel (tutti i pazienti post-PCI), pertanto se il paziente è stato trattato senza complicanze con uno di questi due farmaci nei primi 12 mesi, potrebbe continuare con gli stessi. D'altra parte il rivaroxaban 2.5 mg potrebbe essere iniziato nei pazienti con CAD stabile e che presentino i criteri COMPASS, soprattutto se concomita una malattia aterosclerotica polidistrettuale.

Qualsiasi sia la scelta sulla strategia da seguire, la durata del trattamento va basata anzitutto sulla tollerabilità dello stesso da parte del paziente. Le evidenze fornite dagli studi sopracitati non superano i 4 anni di osservazione, oltre i quali il rapporto rischio/beneficio potrebbe essere incerto. Tuttavia, anche oltre questo periodo di

tempo, i pazienti potrebbero continuare a presentare un elevato rischio ischemico che potrebbe rendere necessaria la DAPT o la DPI per tutta la durata della loro vita, rendendo fondamentale sottolineare nuovamente la necessità di rivalutare sia il rischio ischemico che quello emorragico in maniera dinamica e costante durante tutto il follow-up del paziente.

CONCLUSIONI

Nonostante il continuo miglioramento nella gestione farmacologica e interventistica, i pazienti con IMA e CAD cronica sottoposti a rivascolarizzazione continuano a presentare eventi avversi a lungo termine. Le strategie antitrombotiche basate sulla DAPT prolungata e la DPI si sono mostrate efficaci e sicure nel ridurre il rischio di eventi acuti a lungo termine. Un'accurata stratificazione del rischio ischemico ed emorragico di questi pazienti basata sui diversi criteri proposti dalla ESC va eseguita, non solo al momento dell'evento indice, ma sistematicamente nel corso di tutto il follow-up per minimizzare i potenziali effetti avversi della terapia e garantire un approccio quanto più sartoriale possibile nel gestire il rischio trombotico delle popolazioni di pazienti ad elevato rischio.

BIBLIOGRAFIA

- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update. *Eur Heart J*. 2013;34:3028-3034. doi: 10.1093/eurheartj/eh356
- Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, et al. Relations between implementation of new treatments and improved outcomes in patients with non-ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years: experiences from SWEDEHEART registry 1995 to 2014. *Eur Heart J*. 2018;39:3766-3776. doi: 10.1093/eurheartj/ehy554
- Szummer K, Wallentin L, Lindhagen L, Alfredsson J, Erlinge D, Held C, James S, Kellerth T, Lindahl B, Ravn-Fischer A, et al. Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *Eur Heart J*. 2017;38:3056-3065. doi: 10.1093/eurheartj/ehx515
- Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015;36:1163-1170. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505
- Giubilato S, Lucà F, Abrignani MG, Gatto L, Rao CM, Ingianni N, Amico F, Rossini R, Caretta G, Cornara S, et al. Management of Residual Risk in Chronic Coronary Syndromes. *Clinical Pathways for a Quality-Based Secondary Prevention*. *J Clin Med*. 2023;12. doi: 10.3390/jcm12185989
- Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buyschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J*. 2010;31:2755-2764. doi: 10.1093/eurheartj/ehq326
- Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015;372:1791-1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857
- Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, Dagenais GR, Hart RG, Shestakovska O, Diaz R, Alings M, Lonn EM, Anand SS, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;377:1319-1330. doi: 10.1056/NEJMoa1709118
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Edelberg JM, Goodman SG, Hanotin C, Harrington RA, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379:2097-2107. doi: 10.1056/NEJMoa1801174
- O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation*. 2019;139:1483-1492. doi: 10.1161/circulationaha.118.037184
- Kedhi E, Berta B, Roleder T, Hermanides RS, Fabris E, AJJ IJ, Kauer F, Alfonso F, von Birgelen C, Escaned J, et al. Thin-cap fibroatheroma predicts clinical events in diabetic patients with normal fractional flow reserve: the COMBINE OCT-FFR trial. *Eur Heart J*. 2021;42:4671-4679. doi: 10.1093/eurheartj/ehab433
- Kubo T, Maehara A, Mintz GS, Doi H, Tsujita K, Choi SY, Katoh O, Nasu K, Koenig A, Pieper M, et al. The dynamic nature of coronary artery lesion morphology assessed by serial virtual histology intravascular ultrasound tissue characterization. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1590-1597. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.078
- Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, Claeys MJ, Dan GA, Dweck MR, Galbraith M, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023;44:3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41:407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425
- Costa F, van Klaveren D, James S, Heg D, Räber L, Feres F, Pilgrim T, Hong MK, Kim HS, Colombo A, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet*. 2017;389:1025-1034. doi: 10.1016/s0140-6736(17)30397-5
- Urban P, Mehran R, Collieran R, Angiolillo DJ, Byrne RA, Capodanno D, Cuisset T, Cutlip D, Eerdmans P, Eikelboom J, et al. Defining high bleeding risk in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a consensus document from the Academic Research Consortium for High Bleeding Risk. *Eur Heart J*. 2019;40:2632-2653. doi: 10.1093/eurheartj/ehz372
- Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, Driscoll-Shempp P, Cutlip DE, Steg PG, Normand SL, Braunwald E, Wiviott SD, Cohen DJ, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014;371:2155-2166. doi: 10.1056/NEJMoa1409312
- Costa F, Adamo M, Ariotti S, Ferrante G, Navarese EP, Leonardi S, Garcia-Garcia H, Vranckx P, Valgimigli M. Left main or proximal left anterior descending coronary artery disease location identifies high-risk patients deriving potentially greater benefit from prolonged dual antiplatelet therapy duration. *EuroIntervention*. 2016;11:e1222-1230. doi: 10.4244/eij15m08_04
- Giustino G, Chieffo A, Palmerini T, Valgimigli M, Feres F, Abizaid A, Costa RA, Hong MK, Kim BK, Jang Y, et al. Efficacy and Safety of Dual Antiplatelet Therapy After Complex PCI. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68:1851-1864. doi: 10.1016/j.jacc.2016.07.760
- Palmerini T, Bruno AG, Gilard M, Morice MC, Valgimigli M, Montalescot G, Collet JP, Della Riva D, Bacchi-Reggiani ML, Steg PG, et al. Risk-Benefit Profile of Longer-Than-1-Year Dual-Antiplatelet Therapy Duration After Drug-Eluting Stent Implantation in Relation to Clinical Presentation. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12:e007541. doi: 10.1161/circinterventions.118.007541
- Udell JA, Bonaca MP, Collet JP, Lincoff AM, Kereiakes DJ, Costa F, Lee CW, Mauri L, Valgimigli M, Park SJ, et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2016;37:390-399. doi: 10.1093/eurheartj/ehv443
- Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, Bassand JP, Bhatt DL, Bode C, Burton P, Cohen M, Cook-Bruns N, Fox KA, et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366:9-19. doi: 10.1056/NEJMoa1112277

GLI ANTICOAGULANTI ORALI AD AZIONE DIRETTA HANNO DIMOSTRATO DI AVERE EFFETTI EFFICACI NELLE TERAPIE

DOAC 15 ANNI DOPO, MA LA RICERCA CONTINUA

Essendo trascorsi più di due lustri dall'immissione in commercio, il brevetto andrà in scadenza e presto sarà possibile vendere in farmacia forme generiche

Tullio Usmiani

Vi ricordate di Dwight (per gli amici Ike) Eisenhower? Generale delle forze armate USA nella seconda guerra mondiale, ideatore e coordinatore 60 anni fa dello sbarco in Normandia del giugno 1944 e trentaquattresimo presidente degli Stati Uniti d'America dal 1953 al 1961? (foto 1)

Certamente sì, ma vi chiedete cosa c'entra con gli anticoagulanti; bisogna sapere che fu tra i primi e più celebri pazienti ad assumere un anticoagulante per malattia cardiovascolare. Quell'anticoagulante era il warfarin (il ben noto Coumadin) scoperto per caso un paio di decenni prima in seguito ad un'epidemia tra i bovini del



Foto 1 Dwight Eisenhower

Wisconsin che morivano per emorragia dopo ingestione di foraggio mal conservato. Anche il nome del farmaco ricorda quella circostanza in quanto ad indagare sulle cause dei decessi bovini fu una fondazione la Wisconsin Alumni Research Foundation (acronimo WARF da cui warfarin).

Date le origini (sostanza che crea emorragie mortali) il warfarin fu usato per anni come veleno per topi per poi diventare farmaco ad uso umano, addirittura per il presidente degli Stati Uniti; il destino dei farmaci a volte ha risvolti inimmaginabili.

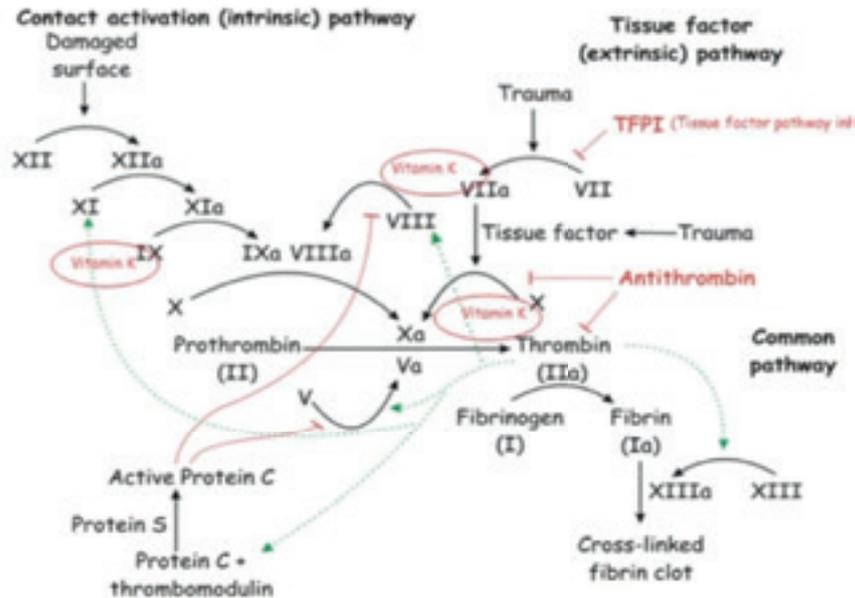
Tutti sappiamo che il warfarin ha pregi e difetti: per molti anni è stato l'unico anticoagulante orale disponibile con impiego in molti quadri clinici come trombosi venose profonde, embolia polmonare il controllo delle valvole protesiche meccaniche e per la prevenzione delle embolie in corso di fibrillazione atriale.

I difetti sono uno stretto ambito terapeutico, la necessità di eseguire periodicamente esami del sangue per verificare l'attività anticoagulante e la dieta con scarsa o nulla assunzione di alimenti con vitamina K. Altro aspetto negativo dell'impiego del warfarin è il numero di emorragie provocate anche dall'imperfetto sistema di controllo della sua attività. Per questo motivo più di venti anni or sono si è sviluppata la ricerca per sintetizzare degli



*Dottor Tullio Usmiani
Cardiologo
libero professionista
già
Responsabile
UTIC p.t.,
Cardiologia
Città della
Salute e della
Scienza di
Torino*

Figura 1 - Schema della coagulazione del sangue



anticoagulanti differenti con sistema d'azione diverso. La coagulazione del sangue è una catena di reazioni molto complessa e coinvolge numerose proteine che portano alla formazione del coagulo (Figura 1). Alcuni snodi della cascata coagulativa sono fondamentali e su questi si è fondata l'impostazione della ricerca di nuovi farmaci anticoagulanti; quelli attualmente in commercio in alternativa al warfarin si concentrano sull'inibizione del Fattore X attivato o sull'inibizione diretta della trombina.

Appunto l'inibitore diretto della trombina è stato il primo farmaco introdotto in commercio in Italia nel "lontano" 2013: è il dabigatran.

Ci possiamo chiedere come fa un nuovo principio attivo ad arrivare alla farmacia sotto casa; è un viaggio molto lungo. Per arrivare ad essere messo in commercio un farmaco deve superare diverse fasi di sperimentazione e validazione dei suoi effetti di efficacia e dei suoi effetti nocivi soprattutto quelli emorragici; sono i risultati derivati dagli studi richiesti dagli enti regolatori, negli Stati Uniti la Food and Drug Administration – FDA ed in Europa la EMA – European Medicines Agency. Si chiamano studi registrativi per dimostrare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco prima della sua immissione in commercio. Si tratta quindi di verificare in modo rigorosamente scientifico il bilancio di una so-

stanza che deve essere positivo per efficacia e sicurezza nei confronti di quella che era l'efficacia e la sicurezza del farmaco di riferimento precedentemente utilizzato; l'innovazione deve essere superiore al farmaco precedente con il quale si confronta. Questi studi impiegano anni per fornire i risultati e dall'anno 2011 in poi sono stati portati a termine studi registrativi riguardanti 4 farmaci anticoagulanti che progressivamente sono entrati nell'uso comune in sostituzione del warfarin; sono, in ordine cronologico, il dabigatran (Pradaxa), apixaban (Eliquis), rivaroxaban (Xarelto) e dopo qualche anno l'ultimo farmaco attualmente disponibile l'edoxaban (Lixiana).

Ad essi è comune il fatto che non è necessario fare ripetutamente valutazioni della coagulazione del sangue, se non controlli due o tre volte all'anno per verificare la funzione del fegato o del rene che metabolizzano ed eliminano il farmaco dal sangue; non è necessario evitare cibi contenenti vitamina K, ma bisogna porre attenzione all'associazione di alcuni farmaci (e questo è compito del medico) che possono aumentare o ridurre la loro attività anticoagulante.

Le indicazioni sono il trattamento della trombosi venosa profonda oppure la sua prevenzione per gli interventi di chirurgia ortopedica, il trattamento dell'embolia polmonare, e la prevenzione primaria o

secondaria dell'embolia in pazienti con fibrillazione atriale, purchè non sia determinata da stenosi mitralica. Questi farmaci comunque non sono stati validati per il trattamento della profilassi della trombosi o del malfunzionamento da cause trombotiche delle protesi valvolari meccaniche, condizione per la quale è necessario ricorrere all'utilizzo del coumadin.

Il risultato degli studi sperimentali, senza entrare nello specifico di ognuno di essi, è sostanzialmente simile per tutti; tutti hanno dimostrato, con trascurabili differenze tra di loro, di avere pari efficacia del coumadin ma di avere meno eventi emorragici, soprattutto hanno un 30% in meno di emorragie cerebrali. Per questo rapporto favorevole di efficacia e rischio progressivamente dal 2013 nelle situazioni permesse c'è stata la prescrizione di questi farmaci che in principio venivano definiti come Nuovi Anticoagulanti, poi con l'andar del tempo tanto nuovi non sono stati più e quindi sono stati raggruppati sotto la denominazione di Anticoagulanti Diretti. Questi farmaci per la dimostrazione di efficaci e sicurezza sono stati introdotti nella classe prescrittiva di maggior peso da tutte le linee guida delle Società Scientifiche di Cardiologia a livello mondiale.

Non si può dire quale sia il migliore di questi quattro farmaci, non c'è uno studio clinico di confronto diretto tra di loro. Ognuno di essi ha piccole particolarità in base alle quali può con maggior "tranquillità" essere prescritto a chi, ad esempio,

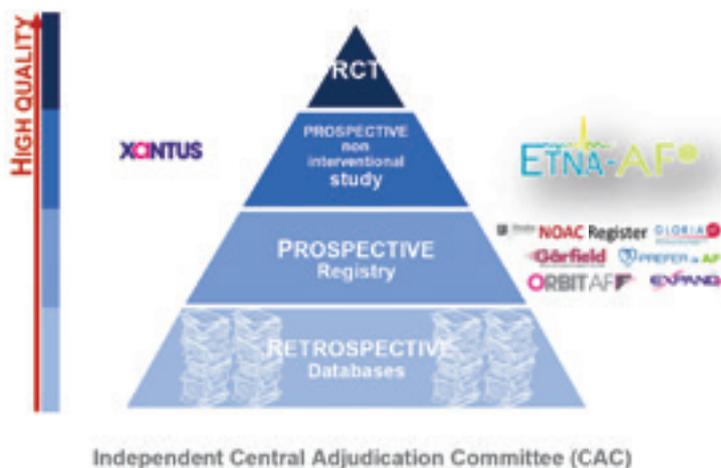
ha insufficienza renale oppure un elevato rischio di tromboembolia oppure età avanzata o ancora un peso inferiore ai 60 Kg o superiore ai 100 Kg.

Da quando hanno iniziato ad essere prescritti, essendo farmaci molto più costosi del coumadin, è stato necessario, in Italia, formulare un piano terapeutico su una piattaforma elettronica dell'AIFA (l'Agenzia Italiana del Farmaco); il medico compilatore poteva essere un neurologo, un ematologo e ovviamente un cardiologo. Negli ultimi 4 anni l'aspetto burocratico della prescrizione e del rinnovo si è modificato consentendo di farlo fare anche Medici di Medicina Generale.

In tutti questi anni per avere dati sull'efficacia e sulla sicurezza di questi farmaci sono stati raccolti dati sul loro utilizzo nel mondo reale; la differenza tra i dati raccolti negli studi sperimentali e i dati raccolti durante la distribuzione su prescrizione medica sono differenti come tipo e valore scientifico e va spiegato il motivo.

I dati negli studi sperimentali sono quelli derivati da trattamento in doppio cieco; vuol dire che in corso di una sperimentazione un paziente accettava di assumere un farmaco per la sua malattia senza sapere se questo era warfarin oppure il nuovo farmaco anticoagulante; non lo sa però nemmeno il medico che conduce il trattamento. Conosce il trattamento solo la struttura che conduce lo studio e che poi terminato il periodo di valutazione (in genere un paio di anni) analizza e pubblica

Figura 2 - La piramide della conoscenza scientifica nell'ambito degli anticoagulanti: gli studi sperimentali (RCT) sono alla sommità, gli studi nel mondo reale sono alla base.



i risultati. Detto così sembra una cosa un po' cruda; in realtà il tutto è governato da rigide e severe regole che devono essere valutate da comitati etici senza l'avallo dei quali non è possibile condurre uno studio. Il fatto di non sapere quale farmaco si stia somministrando mette in condizioni il paziente, il medico ed i ricercatori di analizzare gli eventi senza nessuna influenza e di fornire risultati onesti; gli enti regolatori hanno poi a disposizione tutta la documentazione riguardante lo studio per poter verificare la correttezza dei dati raccolti e dare il consenso all'immissione in commercio di un farmaco. Questo metodo fornisce i dati di maggior potenza scientifica e generalmente sono trasportabili nel mondo reale con qualche limite. La popolazione di uno studio è definita dai criteri di arruolamento (esempio età compresa tra 18 e 70 anni) nel mondo reale: magari anche una persona di 78 anni assume il farmaco e quindi bisogna rilevare dati di quello che accade ai pazienti maggiori di

70 anni in trattamento. Questi dati sono sempre molto interessanti, ma da un punto di vista scientifico hanno un peso minore; possono essere un metodo per confermare ciò che emerso in uno studio in cieco, per evidenziare problematiche o anche per evidenziare un'efficacia maggiore rispetto a quella dello studio registrativo. Se gli studi sperimentali costituiscono il metodo più affidabile per generare evidenze sull'efficacia e sulla sicurezza dei nuovi agenti terapeutici gli studi di "real life" sono altrettanto importanti, perché forniscono informazioni sulla sicurezza e sull'efficacia dei trattamenti in ampio numero di persone, molto maggiore del numero delle persone che hanno costituito la popolazione che ha validato l'efficacia del farmaco.

Spesso accade che proprio le Autorità Regolatorie richiedono alle Aziende Farmaceutiche studi di sicurezza post-autorizzazione (post-authorization safety studies, PASS), che vengono iniziati immediata-

Figura 3 - Risultati dello studio dell'agenzia del Farmaco svedese per la raccolta dei dati e loro confronto tra warfarin e anticoagulanti diretti dopo immissione in commercio

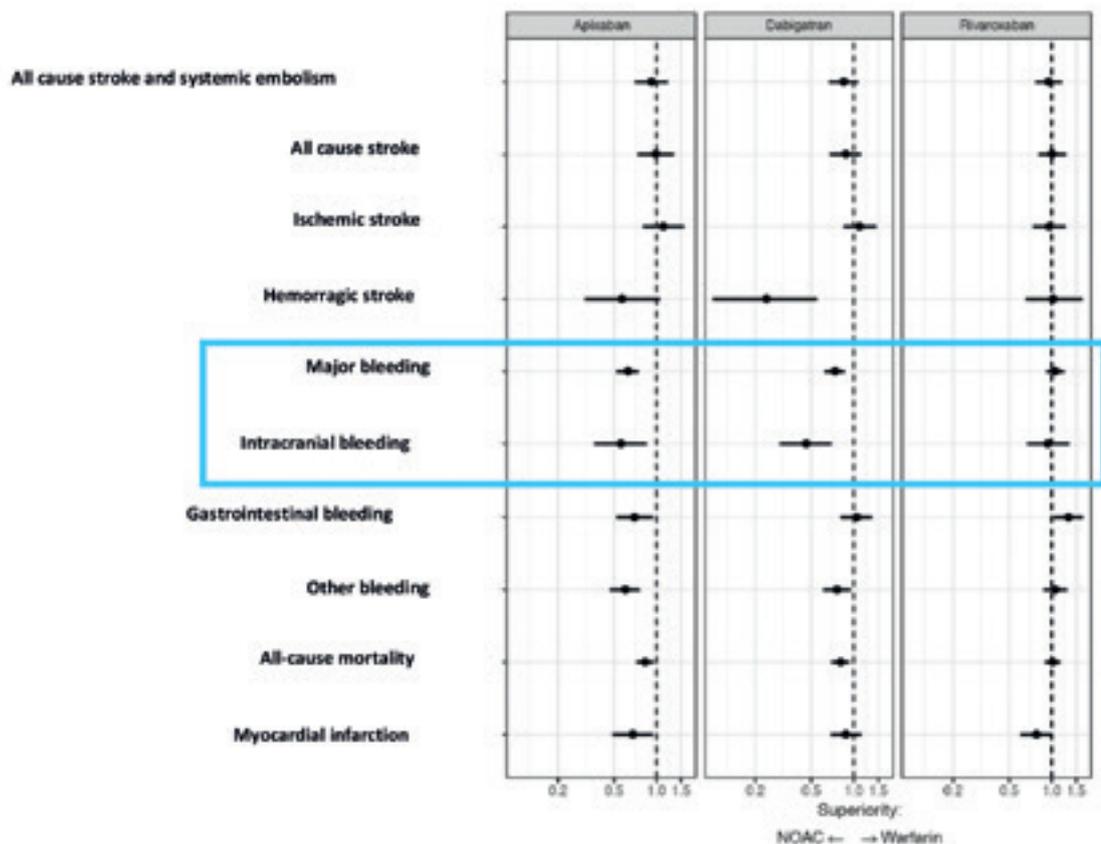
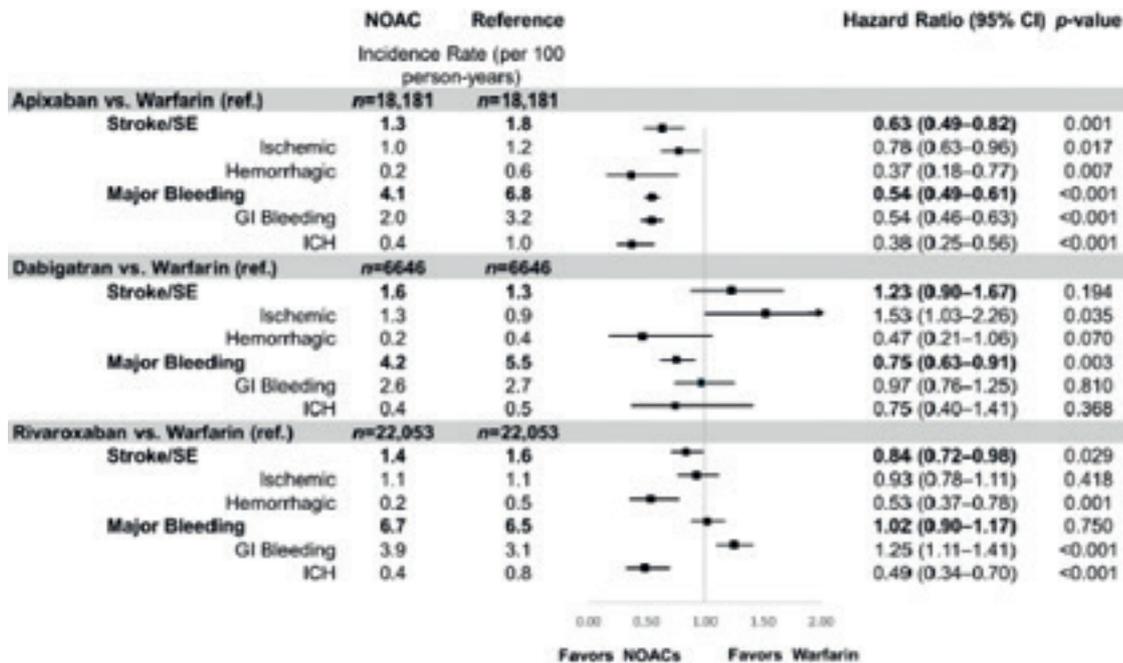


Figura 4 - Risultati dello studio di strutture statunitensi sull'utilizzo di warfarin e anticoagulanti diretti nei pazienti obesi che erano stati esclusi negli studi sperimentali registrativi



mente dopo l'approvazione e l'immissione in commercio di quel dato farmaco. Per PASS si intende, secondo l'art. 1 punto 15 direttiva 2010/84 della European Medicines Agency (EMA), un «qualsiasi studio relativo ad un medicinale autorizzato, effettuato allo scopo di individuare, caratterizzare o quantificare un rischio, confermare il profilo di sicurezza di un medicinale o misurare l'efficacia delle misure di gestione dei rischi». Esempi, tra i tanti, sono lo studio di raccolta dati imposto dalla organizzazione per la sanità in Francia per valutare efficacia e sicurezza in pazienti che assumevano warfarin oppure apixaban o dabigatran, raccogliendo dati su più di 350.000 persone e confermando i dati di efficacia e sicurezza. Oppure in uno studio statunitense sostanzialmente analogo con raccolta di dati su quasi mezzo milione di pazienti con risultati analoghi. Ogni Stato ha fatto un registro degli eventi nei pazienti che assumono questi farmaci ovviamente con popolazione numericamente diversa, ricordo tra essi il Canada, la Svezia, la Norvegia, l'Italia, i paesi asiatici (fig 2-3-4). Sia singolarmente sia aggregando i dati di questi registri i farmaci anticoagulanti diretti si

sono sempre dimostrati più sicuri del warfarin con efficacia pari se non maggiore. Questa enorme mole di informazioni è di estrema utilità per la sicurezza della terapia che un medico suggerisce al paziente. Concludendo, i concetti che bisogna tenere in considerazione per la terapia anticoagulante dopo più di un decennio dalla loro introduzione sono l'efficacia nel trattamento, pari se non superiore a quella del coumadin, una sicurezza nettamente superiore, elementi confermati non solo da dati sperimentali ma da dati di utilizzo in più di un milione di persone. Il loro utilizzo si è esteso molto ed è validato dalle linee guida delle società scientifiche mondiali. Hanno costituito un'importante evoluzione nell'ambito dell'anticoagulazione rendendo meno complessa la gestione del farmaco. Esistono come condizioni cliniche nelle quali il warfarin deve essere utilizzato. Essendo trascorsi più di 10 anni dall'immissione in commercio per uno di essi e tra poco anche per gli altri, scade il brevetto per cui sarà possibile vedere in farmacia tra non molto forme generiche. Questa è stata anche l'occasione per introdurre nel mondo della ricerca clinica e per segnalare alcuni aspetti basilari di come si svolgono le indagini sui farmaci.

UNA PROCEDURA POCO INVASIVA PER SOSTITUIRE LA VALVOLA SENZA UN INTERVENTO A CUORE APERTO

Stenosi aortica La Tavi sostituisce la cardiocirurgia?

Con l'evoluzione delle tecniche e delle tecnologie, continuerà a migliorare le prospettive terapeutiche e la qualità della vita dei pazienti con stenosi

Giacomo Boccuzzi - Riccardo Mangione



Dottor Giacomo
Giovanni
Boccuzzi
S.C.
Cardiologia,
Ospedale S.G.
Bosco, ASL
Città di Torino,
Torino, Italia

INTRODUZIONE

La stenosi aortica rappresenta la valvulopatia più frequente, soprattutto tra le persone anziane, con una prevalenza in rapida crescita in conseguenza dell'invecchiamento della popolazione. Questa patologia consiste in un restringimento della valvola aortica che impedisce il normale flusso di sangue dall'aorta al resto del corpo. La conseguenza è un sovraccarico di lavoro per il cuore che porta a sintomi come dolore toracico, sincope, dispnea e morte improvvisa.

L'ecocardiografia costituisce la metodica diagnostica di riferimento in quanto consente di confermare la diagnosi e la severità della stenosi valvolare aortica, determinare il grado di calcificazione valvolare, valutare la funzione VS e gli spessori parietali ed identificare l'eventuale coesistenza di altre lesioni valvolari o di patologie a carico dell'aorta.

Le ultime Linee Guida Europee sulle valvulopatie propongono quattro categorie di stenosi aortica:

- Stenosi aortica ad alto gradiente [gradiente medio ≥ 40 mmHg, velocità di picco ≥ 4.0 m/s, area valvolare ≤ 1 cm² (o ≤ 0.6 cm²/m²)];
- Stenosi aortica a basso flusso e basso

gradiente con frazione di eiezione ridotta (gradiente medio < 40 mmHg, area valvolare ≤ 1 cm², FEVS $< 50\%$, SVi ≤ 35 ml/m²);

- Stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente con frazione di eiezione preservata, cosiddetta "paradoxical" (gradiente medio < 40 mmHg, area valvolare ≤ 1 cm², FEVS $\geq 50\%$, SVi ≤ 35 ml/m²);
- Stenosi aortica con normale flusso e a basso gradiente con frazione di eiezione preservata (gradiente medio < 40 mmHg, area valvolare ≤ 1 cm², FEVS $\geq 50\%$, SVi > 35 ml/m²), che depone generalmente per la presenza di stenosi aortica di grado solo moderato.

Tradizionalmente, il trattamento principale per la stenosi aortica severa era la sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVR). Tuttavia, negli ultimi anni, una procedura meno invasiva, chiamata TAVI, sta guadagnando sempre più consenso e sta rivoluzionando il campo della cardiologia interventistica.

COS'È LA TAVI?

La TAVI è una procedura minimamente invasiva che consente di sostituire la valvola aortica senza la necessità di un intervento chirurgico a cuore aperto. Durante la TAVI, una nuova valvola è inserita all'interno della vecchia valvola aortica attraverso un catetere che viene inserito in un'arteria, solitamente quella femorale. Questa tecni-

ca offre numerosi vantaggi, tra cui un minor tempo di recupero, una riduzione del rischio di complicazioni e una minore durata dell'ospedalizzazione. Dopo il "first in man" effettuato nel 2002, la TAVI è stata introdotta in clinica nel 2007 e ha in breve tempo guadagnato grandi consensi.

I BENEFICI DELLA TAVI

Riduzione del tempo di recupero

Uno dei principali vantaggi della TAVI rispetto alla chirurgia tradizionale è il tempo di recupero significativamente più breve. Mentre la chirurgia a cuore aperto richiede spesso diverse settimane di convalescenza, i pazienti sottoposti a TAVI possono spesso tornare a casa dopo pochi giorni e riprendere le normali attività molto più rapidamente.

Minori complicanze

La TAVI è associata a un minor rischio di complicanze rispetto alla chirurgia tradizionale, soprattutto nei pazienti ad alto rischio. La natura minimamente invasiva della procedura riduce il rischio di infezioni, sanguinamenti e altre complicanze post-operatorie.

Migliore qualità della vita

Studi clinici hanno dimostrato che i pazienti trattati con TAVI sperimentano un miglioramento significativo nella qualità della vita. La riduzione dei sintomi, come la mancanza di fiato e l'affaticamento, permette ai pazienti di condurre una vita più attiva e soddisfacente.

LA TAVI PUÒ SOSTITUIRE LA CHIRURGIA TRADIZIONALE?

Sebbene la TAVI offra numerosi vantaggi, non è adatta a tutti i pazienti. La scelta tra TAVI e SAVR dipende da vari fattori, tra cui l'età del paziente, le condizioni di salute generale, l'anatomia della valvola aortica e il rischio chirurgico individuale. Per i pazienti giovani e a basso rischio, la chirurgia tradizionale può ancora rappresentare la scelta migliore a lungo termine, dato che le valvole impiantate chirurgicamente hanno una durata comprovata più lunga. D'altro canto, per i pazienti anziani con comorbidità significative, la TAVI rappresenta una valida soluzione, offrendo un trattamento efficace con un minor rischio di complicazioni.

La procedura percutanea di TAVI, messa a

punto nelle ultime due decadi è divenuta lo standard of care per i pazienti sopra i 75 anni di età e ha rappresentato una pietra miliare nella cardiologia interventistica.

La TAVI ha guadagnato consenso come alternativa alla chirurgia tradizionale per la stenosi aortica grazie a una serie di trial clinici che ne hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza. Ecco alcuni dei principali studi che supportano l'uso della TAVI:

- **PARTNER Trials**

I trial PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valves) sono tra i più importanti e influenti studi nel campo della TAVI.

- **PARTNER 1:** Questo studio ha confrontato la TAVI con la terapia medica standard nei pazienti non idonei alla chirurgia e con la chirurgia tradizionale nei pazienti ad alto rischio. I risultati hanno mostrato che la TAVI era superiore alla terapia medica e non inferiore alla chirurgia tradizionale in termini di mortalità a un anno.
- **PARTNER 2:** Questo trial ha esteso la ricerca ai pazienti a rischio intermedio, dimostrando che la TAVI era non inferiore alla chirurgia tradizionale in termini di mortalità e ictus a due anni. Questo ha ampliato l'indicazione della TAVI anche a pazienti con un rischio chirurgico intermedio.
- **PARTNER 3:** Focalizzato sui pazienti a basso rischio, il PARTNER 3 ha mostrato che la TAVI era superiore alla chirurgia in termini di mortalità, ictus e riammissioni ospedaliere a un anno, consolidando ulteriormente il ruolo della TAVI come alternativa alla chirurgia tradizionale anche in questa popolazione.
- **SURTAVI Trial**
Il trial SURTAVI (Surgical Replacement and Transcatheter Aortic Valve Implantation) ha esaminato pazienti a rischio chirurgico intermedio, confrontando la TAVI con la chirurgia tradizionale. I risultati hanno indicato che la TAVI era non inferiore alla chirurgia tradizionale in termini di mortalità e ictus a due anni, supportando l'uso della TAVI in



*Dottor Riccardo Mangione
S.C.
Cardiologia,
Ospedale S.G.
Bosco, ASL
Città di Torino,
Torino, Italia*

una popolazione più ampia di pazienti.

- **Evolut Low Risk Trial**

Questo studio ha esaminato l'efficacia della TAVI nei pazienti a basso rischio, confrontandola con la chirurgia tradizionale. I risultati hanno dimostrato che la TAVI era non inferiore alla chirurgia in termini di mortalità e ictus a due anni, fornendo ulteriore evidenza dell'efficacia della TAVI anche nei pazienti a basso rischio.

- **NOTION Trial**

Il trial NOTION (Nordic Aortic Valve Intervention Trial) ha confrontato la TAVI con la chirurgia tradizionale in pazienti a rischio basso e intermedio. I risultati hanno mostrato che la TAVI era non inferiore alla chirurgia in termini di mortalità, ictus e infarti miocardici a un anno, sostenendo ulteriormente l'uso della TAVI in una vasta gamma di pazienti.

I risultati di questi trial clinici dimostrano che la TAVI è una valida alternativa alla chirurgia tradizionale per la sostituzione della valvola aortica in pazienti ad alto, intermedio e basso rischio. Questi studi hanno evidenziato non solo l'efficacia della TAVI in termini di riduzione della mortalità e degli eventi avversi, ma anche i benefici legati a un recupero più rapido e a una migliore qualità della vita post-intervento. Con l'evoluzione delle tecniche e delle tecnologie, la TAVI continua a guadagnare terreno come trattamento preferenziale per molti pazienti affetti da stenosi aortica.

CONCLUSIONI

La stenosi aortica sintomatica è una condizione clinica grave, particolarmente comune tra gli anziani, che richiede un intervento tempestivo. L'impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI) è emerso come una valida alternativa minimamente invasiva alla sostituzione valvolare aortica chirurgica, offrendo numerosi benefici.

Attualmente la sostituzione valvolare chirurgica rimane il gold standard nei pazienti giovani (<75 anni) e a basso rischio chirurgico e nei pazienti giovani con bicuspidia aortica.

Recenti trial clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della TAVI in pazienti ad alto, intermedio e basso rischio, evidenziando vantaggi in termini di mortalità, complicazioni e qualità della vita. La TAVI, inoltre, consente un recupero più rapido e riduce le complicanze post-procedurali rispetto alla SAVR.

La scelta tra TAVI e SAVR deve essere personalizzata, basata su una valutazione multidisciplinare delle condizioni cliniche del paziente. Con l'evoluzione delle tecniche e delle tecnologie, la TAVI continuerà a migliorare le prospettive terapeutiche e la qualità della vita dei pazienti con stenosi aortica, guadagnando sempre più terreno come trattamento preferenziale per molti pazienti affetti da stenosi aortica.

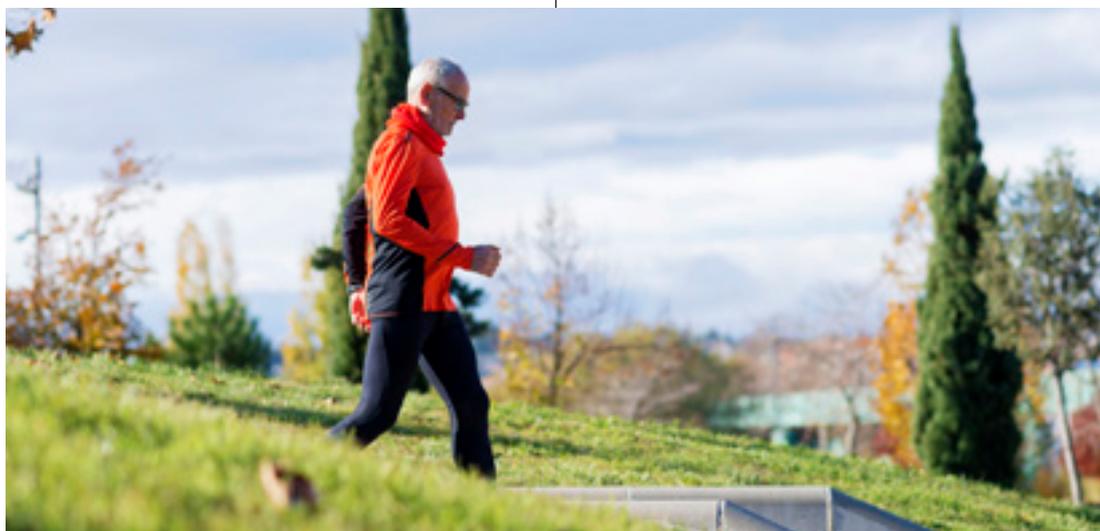
ABBREVIAZIONI E ACRONIMI

FEVS = frazione di eiezione ventricolare sinistra

SAVR = sostituzione valvolare aortica chirurgica

SVi = stroke volume indicizzato

TAVI = impianto transcateretere di valvola aortica



UNA TECNICA SEMPRE MENO INVASIVA PER CORREGGERE IL PROBLEMA,
ANCHE CON L'AUSILIO DI UN ROBOT

Insufficienza mitralica, nuove frontiere

Le nuove tecnologie permettono anche di eseguire, in casi selezionati, interventi a cuore battente e senza l'ausilio della circolazione extracorporea

Stefano Salizzoni - Cecilia Capozza

La valvola mitrale è la valvola atrioventricolare sinistra (fig. 1). È la valvola più complessa del cuore ed è costituita da due lembi, l'anteriore ed il posteriore, che si inseriscono su un annulus che ha funzione di stabilizzare e sostenere i lembi stessi. I lembi contraggono stretti rapporti con il ventricolo sinistro, essendo ancorati a corde tendinee che traggono origine dai muscoli papillari, elementi muscolari facenti parte della struttura ventricolare. Tutti questi elementi sono strettamente interconnessi e una patologia a carico di uno solo di questi elementi anatomici può inficiare la funzionalità della valvola.

L'insufficienza mitralica è la patologia valvolare più diffusa nei paesi occidentalizzati. Lo Studio Framingham ha rivelato che

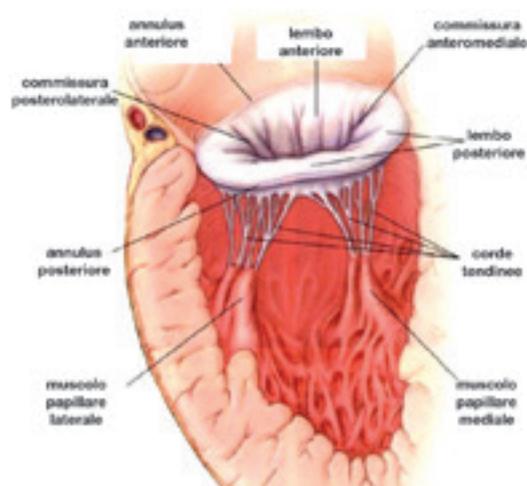


Fig. 1, Anatomia della valvola mitrale e dell'apparato sotto-valvolare

il 19% della popolazione ha un'insufficienza mitralica maggiore o uguale a lieve⁽¹⁾. L'incidenza cresce in maniera direttamente proporzionale all'aumentare dell'età. La prevalenza dell'insufficienza mitralica severa è circa l'1% della popolazione oltre i 60 anni. L'insufficienza mitralica è determinata da un'incompleta chiusura dei lembi valvolari con perdita della cosiddetta coaptazione, che corrisponde alla lunghezza del contatto verticale fra il lembo posteriore e quello anteriore, durante la fase di sistole con conseguente rigurgito di sangue dalla cavità ventricolare a quella atriale. Questa incompetenza della valvola crea un sovraccarico di volume atriale che può portare all'insorgenza di aritmie, delle quali la più frequente è la fibrillazione atriale, e si ripercuote a livello del circolo polmonare con conseguente sviluppo di ipertensione polmonare e comparsa del sintomo più comune: la dispnea (mancanza di fiato).

L'insufficienza mitralica può essere determinata da alterazioni strutturali dei lembi valvolari e dell'apparato sotto-valvolare (in tal caso si parla di forma organica) o dilatazione delle camere atriali o ventricolari con conseguente aumento dei diametri dell'annulus mitralico (forma funzionale). La forma organica può essere determi-



Prof. Stefano Salizzoni,
Professore Associato
Università di Torino
Cardiologo
Città della Salute e della Scienza,
presidio Molinette



Dott.ssa
Cecilia
Capozza,
Medico
Specializzando
Cardiologia
Città della
Salute e della
Scienza,
presidio
Molinette

nata da esiti di processi reumatici, endocarditici e alterazioni strutturali quali: malattia di Barlow, che interessa il 5-10% della popolazione mondiale e spesso correlata ad alterazioni del connettivo e a malattie genetiche fra cui la più famosa è la Sindrome di Marfan; deficienza fibroelastica (FED); degenerazione fibrocalcifica.

La forma funzionale deriva da dilatazioni atriali e/o ventricolari di diversa natura. La più frequente è la cardiopatia dilatativa del ventricolo sinistro, che può derivare a sua volta da quadri ischemici, valvolari o genetici.

A prescindere dall'eziologia, l'insufficienza mitralica può essere classificata sulla base del movimento dei lembi seguendo la classificazione proposta nel 1983 da Alain Carpentier (fig. 2)⁽²⁾:

- tipo I: movimento conservato
- tipo II: movimento aumentato
- tipo III: movimento ridotto
 - III A movimento dei lembi ridotto sia in sistole che in diastole
 - III B è movimento dei lembi ridotto in sistole

La severità della valvulopatia mitralica viene definita in base a criteri ecocardiografici

La vena contracta è > 7 mm

- EROA > 0.4 cm²
- Reverse flow nelle arterie polmonari
- Volume rigurgitante > 60 ml

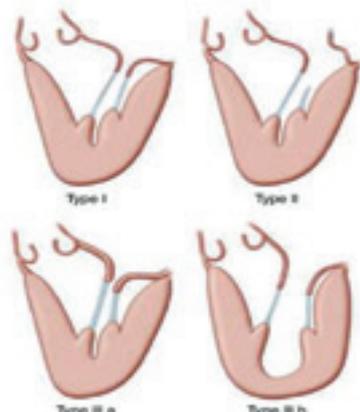


Fig. 2, Classificazione dell'insufficienza mitralica sec Carpentier

Raccomandazioni per le indicazioni all'intervento nei pazienti con insufficienza mitralica primaria severa

Raccomandazioni	Classe ^a	Livello ^b
La riparazione valvolare mitralica è raccomandata quale tecnica chirurgica di scelta se si ritiene che possa essere duratura nel tempo ^{1,2,3,4} .	I	B
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti sintomatici ritenuti operabili che non siano ad alto rischio ^{1,2,3,4} .	I	B
Il trattamento chirurgico è raccomandato nei pazienti asintomatici con dilatazione VS (DTSVS ≥40 mm e/o FEVS <60%) ^{1,2,3,4,5,6} .	I	B
Il trattamento chirurgico deve essere preso in considerazione nei pazienti asintomatici con funzione VS preservata (DTSVS <40 mm e FEVS >60%) che presentano FA secondaria ad insufficienza mitralica o ipertensione polmonare ¹ (PAPS a riposo >50 mmHg) ^{1,2,3,4} .	IIa	B
La riparazione chirurgica della valvola mitrale deve essere presa in considerazione nei pazienti asintomatici a basso rischio con FEVS >60%, DTSVS <40 mm ² e significativa dilatazione dell'AS (volume indicizzato >60 ml/m ² o diametro ≥55 mm) quando possa essere eseguita in un Heart Valve Centre e si ritiene che possa essere duratura nel tempo ^{1,2,3,4} .	IIa	B
La TEER può essere presa in considerazione nei pazienti sintomatici che presentano criteri ecocardiografici di eleggibilità all'intervento, o che siano giudicati dall'Heart Team inoperabili o ad alto rischio chirurgico e nei quali la procedura non sia ritenuta futile ^{1,2,3,4} .	IIb	B

AS, atrio sinistro; DTSVS, diametro telesistolico ventricolare sinistro; FA, fibrillazione atriale; FEVS, frazione di eiezione ventricolare sinistra; PAPS, pressione arteriosa polmonare sistolica; TEER, riparazione transcateletere con tecnica "edge-to-edge"; VS, ventricolo sinistro.
^aClasse della raccomandazione.
^bLivello di evidenza.
¹Se l'indicazione alla chirurgia si basa unicamente sul riscontro di elevati valori di PAPS, questi devono essere confermati mediante determinazione invasiva.
²I valori di cut-off si riferiscono a soggetti adulti di corporatura media e devono verosimilmente essere adattati nei pazienti di corporatura insolitamente più piccola o più grande.

- Frazione di rigurgito > 50%
 La sintomatologia associata all'insufficienza mitralica è rappresentata dalla dispnea, cardiopalmo ed edemi declivi. Frequentemente si osserva dispnea parossistica notturna con necessità del paziente di assumere posizione semi-seduta durante il riposo notturno

L'indicazione al trattamento dell'insufficienza mitralica differisce in base all'eziologia della valvulopatia⁽³⁾:

-nelle forme organiche, l'indicazione al trattamento è consigliata quando l'insufficienza è severa, vi è una buona aspettativa di vita e le possibilità di riparazione sono >90% oppure quando si presentano i sintomi: insorgenza di FA; viluppo di ipertensione polmonare sistolica superiore a 60 mmHg, dilatazione atriale e/o ventricolare sinistra. La comparsa di sintomi però coincide con l'esaurimento dei meccanismi di compenso del cuore e per questo motivo il paziente giunge all'intervento in condizioni di rischio più elevato che si ripercuote nei risultati di mortalità e morbidità.

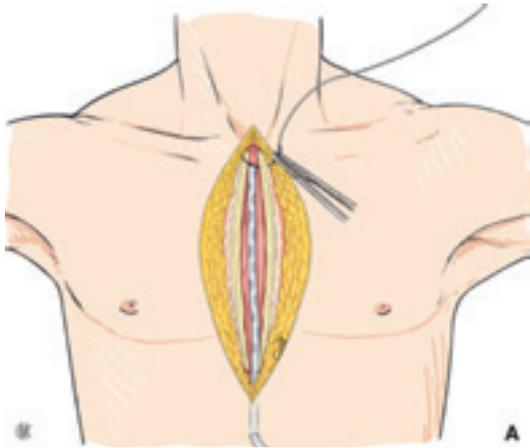


Fig. 3, Sternotomia longitudinale mediana, con incisione giugulo-xifoidea

- nelle forme funzionali, l'indicazione all'intervento viene posta quando il paziente, sintomatico nonostante la terapia medica massimale, compresa la resincronizzazione del ritmo cardiaco fra il cuore destro e il cuore sinistro, rimane sintomatico (di solito per dispnea, ossia la mancanza di fiato)
- nelle forme ad esordio acuto, come ad esempio quelle ad origine endocarditica, post-ischemica, traumatica o causata da picchi ipertensivi, l'improvviso sovraccarico volumetrico porta allo sviluppo di edema polmonare acuto associato ad instabilità emodinamica. Queste sono tutte condizioni cliniche che richiedono un trattamento in regime di emergenza.

L'intervento tradizionale di riparazione o sostituzione della valvola mitrale, rappresentato dalla sternotomia longitudinale mediana (fig. 3-5), viene ormai riservato solo a pazienti selezionati che presentano controindicazioni a metodiche meno invasive. Infatti, nei centri ad alto volume e più specializzati il "gold-standard" è ormai rappresentato da un approccio mini-invasivo, ossia una tecnica che prevede una leggera divaricazione delle coste nella parte destra del torace invece di tagliare lo sterno (fig. 4-6).

La visione è diretta ma può essere implementata dall'utilizzo di telecamere che permettono di eseguire l'intervento video assistito, fino alla possibilità di eseguire l'intervento con l'ausilio del robot (fig. 7-8-9).

L'approccio mini-toracotomico permette, dopo un'apertura parziale del pericardio, un'esposizione ottimale della valvola mitrale attraverso il solco interatriale. La circolazione extracorporea viene instaurata attraverso la cannulazione diretta

o percutanea dei vasi femorali e della vena giugulare interna destra. La ridotta estensione delle ferite cutanee impatta notevolmente sull'eventuale



Fig. 4, Minitoracotomia antero-laterale destra al IV spazio intercostale



Fig. 5, Accesso chirurgico sternotomico

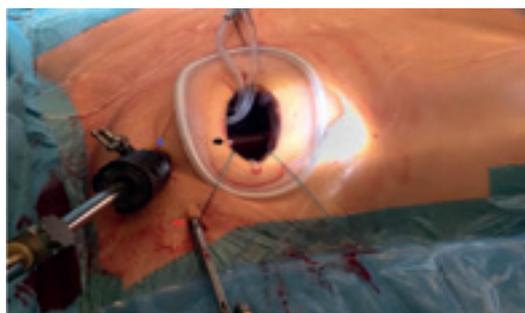


Fig. 6, Accesso chirurgico minitoracotomico



Fig 7-8, Tecnica totalmente endoscopica: strumentario ed accessi



Fig. 9 Visualizzazione della valvola mitrale con ausilio di telecamere

sviluppo di infezioni del sito chirurgico post-operatorie e permette un recupero molto più rapido permettendo soprattutto ai pazienti più giovani di rientrare al lavoro anche a meno di un mese dall'intervento. Le tecniche mini-invasive, così come la chirurgia tradizionale, richiedono comunque che il cuore venga fermato e che venga instaurata una perfusione sistemica che vicari il lavoro cardiaco e polmonare: la circolazione extracorporea (CEC), che garantisce che l'intero organismo venga perfuso correttamente durante il tempo chirurgico, e permette al chirurgo di operare su un campo esangue.

L'evoluzione della chirurgia in direzione del minor traumatismo possibile ha portato negli ultimi anni allo sviluppo di metodiche cosiddette micro-invasive, le quali oltre a garantire piccoli tagli non richiedono né l'instaurarsi di una circolazione extracorporea né l'arresto del cuore.

Alcune di queste cercano di rispettare il più possibile l'anatomia e la fisiologia originali: l'impianto di corde di per via trans-ventricolare e/o il posizionamento di anelli mitralici. Altre adottano tecniche di sostituzione della valvola o ancora la possibilità di posizionare una clip in mezzo alla valvola.

Tutte queste tecniche micro-invasive richiedono che l'anatomia della valvola mitrale del paziente di adatti alla tecnica e per questo motivo non può essere adattata a tutti i pazienti. Alcune di queste tecniche di nuova generazione non hanno ancora dei risultati a lungo termine e per questo motivo vengono riservate a pazienti con breve aspettativa di vita (non più di 10 anni) o considerati ad elevato rischio chirurgico.

Neochord⁽⁴⁾ è una tecnica che prevede il posizionamento di corde artificiali in Gore-tex a sostegno dei lembi valvolari, ricostituendo una corretta coaptazione (lunghezza del contatto verticale fra il lembo posteriore e quello anteriore) ed evitando dunque il rigurgito mitralico. Trovano indicazione ideale nel prollasso monolemba

a carico del lembo posteriore (in particolare di quello centrale, detto P2), ma in casi selezionati possono anche utilizzate in casi più complessi coinvolgenti il lembo anteriore o entrambi i lembi⁽⁵⁾. Negli ultimi anni questa tecnica ha inoltre avuto molto successo in casi di recidiva di insufficienza mitralica dopo riparazione chirurgica associata a posizionamento di anello⁽⁶⁾. Neochord rappresenta attualmente l'apice del concetto di micro-invasività chirurgica in quanto non prevede l'arresto cardiaco né la CEC, e ristabilisce la competenza della valvola mitrale nella maniera più fisiologica possibile (fig.10).

I pazienti ideali per questa tecnica sono pazienti in cui il posizionamento di corde è sufficiente per ristabilire una corretta coaptazione. Sono quindi pazienti che oltre ad avere un'insufficienza di tipo II secondo Carpentier, non devono presentare importante dilatazione delle camere cardiache e non devono avere una dilatazione dell'annulus mitralico tale da impedire il corretto ripristino della coaptazione.

Il taglio, eseguito di solito a livello del V spazio intercostale sinistro, risulta di dimensioni ridotte con tutti i benefici ad esso associati: necessità di terapia intensiva in meno del 50% dei casi; tempi di degenza ospedaliera di 3-4 giorni. I risultati a 3 anni sono più che soddisfacenti con un successo del 92.5 % (insufficienza mitralica residua inferiore o uguale e lieve o necessità di reintervento)

Attualmente sono stati eseguiti circa 2200 casi, ma la diffusione a livello mondiale e l'affinarsi della tecnica potrebbe renderla una alternativa al trattamento chirurgico



Fig 10, Tecnica Neochord: impianto di corde artificiali ancorate ai lembi mitralici per via transapicale

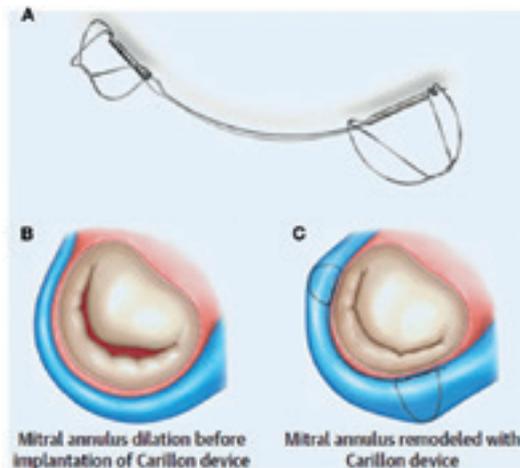


Fig. 11, Sistema Carillon (a); anulus mitralico prima (b) e dopo (c) il posizionamento del device

tradizionale, in particolare in pazienti giovani.

Più indietro nell'utilizzo e con risultati meno incoraggianti sono invece le tecniche di annuloplastica percutanea. Il posizionamento di un anello per ridurre il diametro antero-posteriore della valvola mitrale è fondamentale per un successo duraturo in particolare in quei pazienti con malattia avanzata e quindi dilatazione dell'anello. Sul mercato sono presenti due sistemi: Il Carillon (annuloplastica indiretta) e il Cardioband (annuloplastica diretta).

Il Carillon CARILLON® Mitral Contour System™ (fig. 11) è costituito da un emianello impiantabile in nitinolo (metallo con memoria di forma), progettato per essere posizionato nel seno coronarico, e da un sistema di rilascio. È completamente ricatturabile ed è disponibile in diverse misure compatibili con l'anatomia. La percentuale di successo è circa del 60% (riduzione dell'insufficienza almeno lieve), ma ha due grandi vantaggi: essere la procedura transcateretere meno invasiva tanto che può essere eseguita in anestesia locale passando dalla vena giugulare destra; non preclude nessuna altra procedura sulla valvola mitrale (chirurgica o transcateretere)^(7,8). E' stata progettata per trattare le insufficienze mitraliche di tipo I (da dilatazione dell'anello), ma può essere usata in combinazione con altre tecniche micro-invasive, ad esempio Neochord, per migliorarne il risultato.⁽⁹⁾

Il Cardioband (fig. 12), anch'esso un emianello, viene posizionato attorno alla valvola a cui è collegato mediante una serie di ancoraggi (simili a quelli del Pace Maker). Una volta ancorato l'anello, è possibile regolare la dimensione della valvola operando sulla chiusura dell'anello stes-

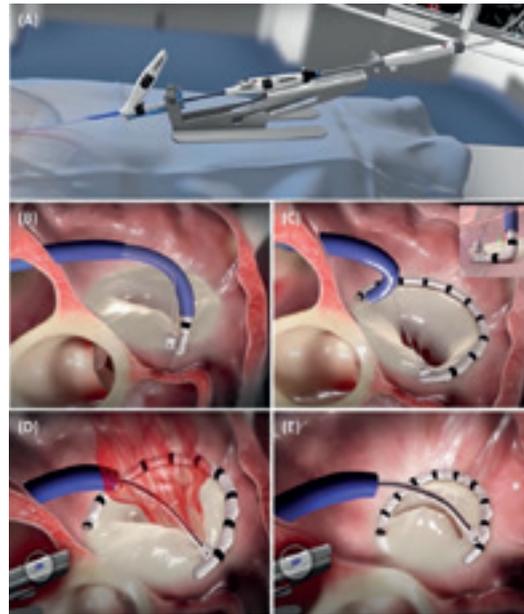


Fig. 12, Sistema Cardioband e tecnica di impianto

so⁽¹⁰⁾. Rispetto al Carillon è più efficace, di contro però è decisamente più complesso in quanto l'intervento deve essere eseguito in anestesia generale e a tempi di esecuzione decisamente più lunghi (4 ore rispetto a 60-90 minuti). Proprio per questa sua complessità e per dei risultati al di sotto delle aspettative questa tecnica è sempre meno utilizzata.

Vi sono poi numerosi device in via di utilizzo sperimentale (non approvati CE o FDA) quali il Mitralign, l'Iris, l'Amend e l'ARTO. Decisamente più utilizzata è invece la tecnica transcateretere edge-to-edge (TEER). Si tratta di una «clip» che viene agganciata sui lembi della valvola mitrale e serve a ridurre significativamente il rigurgito mitralico (fig. 13). Questa tecnica è la trasposizione a cuore battente di un intervento descritto per la prima volta dal Prof. Ottavio Alfieri.⁽¹¹⁾

Il dispositivo, introdotto per via percutanea nella vena femorale, raggiunge prima l'atrio destro, poi, tramite una puntura nel setto interatriale del cuore, raggiunge l'atrio sinistro e la valvola mitrale.

I risultati di questa tecnica sono molto buoni in pazienti che presentano insufficienze di tipo organico ed età avanzata (sopra gli 80 anni) in cui si riesce a diminuire significativamente il rigurgito mediante il posizionamento di una sola clip⁽¹²⁾. Si è invece dimostrata meno efficace nei pazienti con insufficienza secondaria funzionale. È la tecnica transcateretere ampiamente più utilizzata al mondo (sono state eseguite più di 200.000 procedure), ma se da una parte è di facile esecuzione e a basso rischio, dall'altra l'uso indiscriminato della

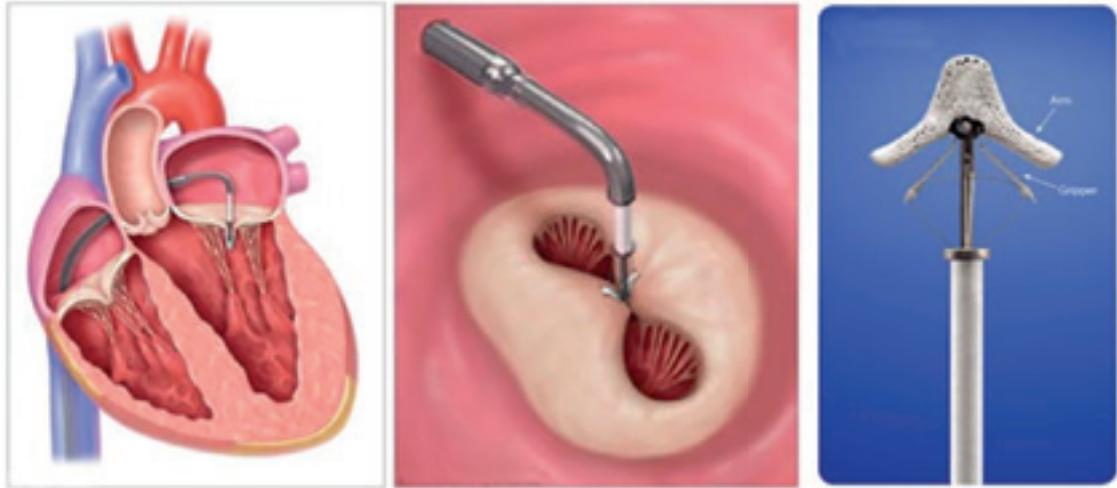


Fig. 13, Dispositivo Mitraclip: via d'accesso, posizionamento della clip a livello della porzione mediale dei due lembi; conformazione del dispositivo.

tecnica in pazienti che non hanno l'anatomia ideale o hanno una bassa aspettativa di vita, porta ad un totale dei fallimenti superiore al 35% ad un anno (decessi, non beneficio clinico o persistenza o ritorno di insufficienza severa) come riportato dal STS database degli Stati Uniti⁽¹³⁾.

Infine, vi sono le bioprotesi mitraliche transcaterete (TMVI) il cui sviluppo è molto complesso a causa dell'anatomia della valvola mitrale. Infatti, la mitrale è una valvola molto grande (soprattutto se paragonata alla valvola aortica in cui è stato decisamente più semplice sviluppare le protesi transcaterete, la cosiddetta TAVI) e trovandosi nel mezzo del cuore il posizionamento di una protesi può creare problemi alle strutture adiacenti.

Al momento vi è una sola valvola approvata sul mercato, la Tendyne (fig. 14).

Questa protesi autoespandibile viene impiantata per via transventricolare mediante una piccola incisione nel torace di sini-

stra e poi assicurata tramite un filo fuori dal cuore. Il grande vantaggio di questa protesi è dato dal fatto che è completamente riposizionabile e recuperabile durante l'impianto. Di contro pochi pazienti possono usufruire di questa tecnologia a causa del rischio di ostruzione del tratto di efflusso ventricolare (la parte del cuore subito al di sotto la valvola aortica e che è in stretta continuità con la valvola mitrale).⁽¹⁴⁾

Ci sono poi numerosissime TMVI in cui sono stati eseguiti i cosiddetti "first-in-human", ognuno con i suoi pregi e difetti, ma ancora nessuno ha raggiunto i risultati per poter essere approvata e venduta sul mercato.

Di seguito le immagini di alcune di quelle con lo stato i trial clinici più avanzati (fig. 15)

Fra queste vi è la protesi Epygon (fig. 16), una delle ultime in cui è stato eseguito con successo un intervento su una donna. Citiamo questa protesi per due motivi principali: il primo è che è stata sviluppata interamente in Italia, e più precisamente in Piemonte a Collettero Giacosa ed è stata impiantata per la prima volta con successo a Torino; il secondo è che è l'unica fra tutte le protesi in via di sviluppo che si avvicina di più all'anatomia della valvola mitrale. Infatti, questa protesi presenta un solo lembo, rispetto a tutte le altre che ne hanno tre, e per questo ha la capacità di riprodurre lo stesso flusso della valvola mitrale nativa, preservando così più a lungo la funzionalità del ventricolo sinistro⁽¹⁵⁾.

In conclusione, la chirurgia tradizionale della valvola mitrale è diventata veramente meno invasiva grazie a nuove tecniche che permettono di non aprire più lo ster-

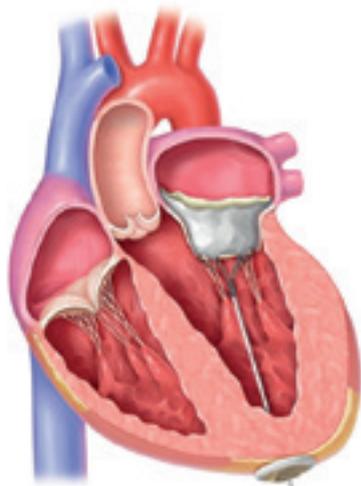


Fig. 14, Bioprotesi mitralica transcaterete Tendyne con via d'accesso trans-ventricolare



Fig. 15

no ma di riparare o sostituire la valvola mitrale mediante un piccolo taglio nel torace di destra. A questo si aggiungono le nuove tecnologie che permettono, oltre a non aprire lo sterno, di eseguire, in casi selezionati, interventi a cuore battente e senza l'ausilio della circolazione extracorporea.

Possiamo pertanto affermare che ormai sottoporsi ad un intervento sulla valvola mitrale, in particolare quando questa è riparabile, non deve più essere considerato un intervento invasivo per cui il paziente preferisce posticipare fino a quando non sta bene e quindi poi con rischi aumentati.

Ad oggi la mortalità per intervento di riparazione della valvola mitrale per una grave insufficienza in un paziente giovane, senza altre patologie associate e senza sintomi è inferiore allo 0.5 %, rispetto allo stesso tipo di paziente che giunge con sintomi, in cui la mortalità è stimata fra l'1 e il 2.5%. Ebbene sì la chirurgia della valvola mitrale è veramente mini-invasiva, a basso rischio e con alti benefici.

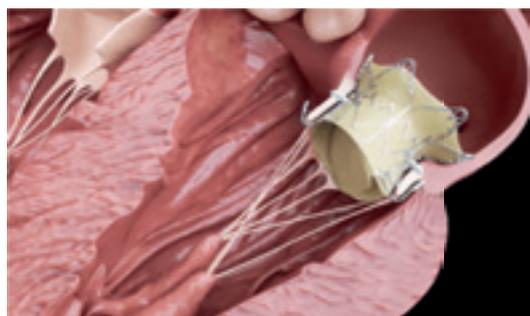


Fig 16, Bioprotesi Epygon

Bibliografia

- (1) Delling FN, Rong J, Larson MG, Lehman B, Fuller D, Osypiuk E, Stantchev P, Hackman B, Manning WJ, Benjamin EJ, Levine RA, Vasan RS. Evolution of Mitral Valve Prolapse: Insights From the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2016 Apr 26;133(17):1688-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020621. Epub 2016 Mar 22. PMID: 27006478; PMCID: PMC4856536.
- (2) Carpentier A, Chauvaud S, Fabiani JN, et al., Reconstructive surgery of mitral valve incompetence: ten-year appraisal, *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1980;79(3):338-48
- (3) Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
- (4) D'Onofrio A, Fiocco A, Nadali M, Mastro F, Aruta P, Lorenzoni G, Pittarello D, Gerosa G; Padova Neochord Working Group. Outcomes of transcatheter mitral valve repair with neochordae implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2023 Mar;165(3):1036-1046.e4.
- (5) Salizzoni S, Marro M, Rovera C, Speziali G, Rinaldi M. Off-Pump NeoChord Mitral Valve Repair to Simultaneously Treat Posterior Leaflet Prolapse and Systolic Anterior Motion. *Ann Thorac Surg*. 2017;103(1):e29-e30. doi:10.1016/j.athoracsur.2016.05.052
- (6) Gerosa G, Besola L, Beiras-Fernandez A, et al. The Neochord Procedure After Failed Surgical Mitral Valve Repair. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2021;33(1):35-44. doi:10.1053/j.semtcvs.2020.06.015
- (7) Bail DH. Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty using the Carillon Mitral Contour System-Currently available data state. *J Interv Cardiol*. 2017;30(2):156-162. doi:10.1111/joic.12370
- (8) Nagaraja V, Kapadia SR. Transcatheter Mitral Annuloplasty: Carillon Device. *Interv Cardiol Clin*. 2024;13(2):249-255. doi:10.1016/j.iccl.2023.12.004
- (9) Yokoyama H, Ruf TF, Geyer M, Tamm AR, Da Rocha E Silva JG, Göbller TAM, Zirbs J, Schwidtal B, Münzel T, von Bardeleben RS. Reverse cardiac remodeling in patients undergoing combination therapy of transcatheter mitral valve repair. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Feb 15;10:1029103. doi: 10.3389/fcvm.2023.1029103. PMID: 36873404; PMCID: PMC9975952.
- (10) Ferrero Guadagnoli A, De Carlo C, Maisano F, et al. Cardioband system as a treatment for functional mitral regurgitation. *Expert Rev Med Devices*. 2018;15(6):415-421. doi:10.1080/17434440.2018.1485487
- (11) Maisano F, Franzen O, Baldus S, Schäfer U, Hausleiter J, Butter C, et al. Percutaneous mitral valve interventions in the real world: Early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy in Europe. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1052-61
- (12) Benfari G, Sorajja P, Pedrazzini G, Taramasso M, Gavazzoni M, Biasco L, Essayagh B, Grigioni F, Bae R, Tribouilloy C, Vanoverschelde JL, Michelena H, Bapat VN, Vancraynest D, Klersy C, Curti M, Thapa P, Enriquez-Sarano M. Association of transcatheter edge-to-edge repair with improved survival in older patients with severe, symptomatic degenerative mitral regurgitation. *Eur Heart J*. 2022 May 1;43(17):1626-1635.
- (13) Feldman T, Kar S, Elmariyah S, et al. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(25):2844-2854. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018
- (14) Hell MM, Wild MG, Baldus S, Rudolph T, Treede H, Petronio AS, Modine T, Andreas M, Coisne A, Duncan A, Franco LN, Praz F, Ruge H, Conradi L, Zierer A, Anselmi A, Dumonteil N, Nickenig G, Piñón M, Barth S, Adamo M, Dubois C, Torracca L, Maisano F, Lurz P, von Bardeleben RS, Hausleiter J; TENDER Investigators. Transcatheter Mitral Valve Replacement: 1-Year Results of the Real-World Tendyne European Experience Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2024 Mar 11;17(5):648-661. doi: 10.1016/j.jcin.2023.12.027. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38385922.
- (15) Salizzoni S, Vairo A, Montefusco A, et al. A Mono-Leaflet, Low-Profile Transcatheter Mitral Prosthesis: First-in-Human Implantation. *JACC Cardiovasc Interv*. 2023;16(23):2918-2919. doi:10.1016/j.jcin.2023.09.033

ECCO COME SIAMO PASSATI DALLA “VALVOLA DIMENTICATA” AD UN APPROCCIO MOLTO PIÙ DIRETTO ED EFFICACE

Insufficienza tricuspide e tecniche percutanee

Nonostante sia spesso dimenticata, rimane una cardiopatia valvolare ad elevata prevalenza e con alta mortalità: la conoscenza dei dettagli anatomici è fondamentale per tali pazienti

Elvis Brscic - Valentina Bernardini



Dr. Elvis Brscic
Responsabile
U.O. Cardiologia
Humanitas
Gavazzeni
Bergamo

GENERALITÀ

L'insufficienza tricuspide (IT) rappresenta una patologia strutturale cardiaca, caratterizzata dalla mancata coaptazione dei lembi valvolari durante la sistole. È un reperto ecocardiografico frequente, interessando dal 5% al 20% della popolazione adulta. Spesso coesiste con difetti valvolari del cuore sinistro, ma può essere presente anche in forma isolata. Tale valvulopatia ha un impatto prognostico negativo

in termini di morbilità e di mortalità, indipendentemente dal grado di severità. Problematica è la gestione terapeutica del paziente con significativa IT. Storicamente, infatti, la terapia del paziente sintomatico per IT è medica, basata essenzialmente sull'utilizzo di farmaci diuretici. Tuttavia, tale approccio non ha dimostrato un beneficio in termini di mortalità. Il trattamento chirurgico invece è stato condizionato dall'evidenza di un alto tasso di

complicanze e mortalità, soprattutto per le forme isolate, tipicamente presenti in pazienti con elevato rischio chirurgico. Per tali fattori, la valvulopatia tricuspide è stata storicamente trascurata guadagnandosi la denominazione gergale di “valvola dimenticata”. Negli ultimi anni, l'introduzione di tecniche di correzione percutanea, gravate da un minor rischio procedurale, ha radicalmente cambiato l'approccio e l'attenzione del mondo scientifico su questa patologia offrendo ai pazienti nuovi scenari di cura.

ANATOMIA

Una adeguata funzione della valvola tricuspide dipende dall'integrità dei componenti dell'apparato valvolare, costituito da: lembi tricuspidalici, annulus, corde tendi-

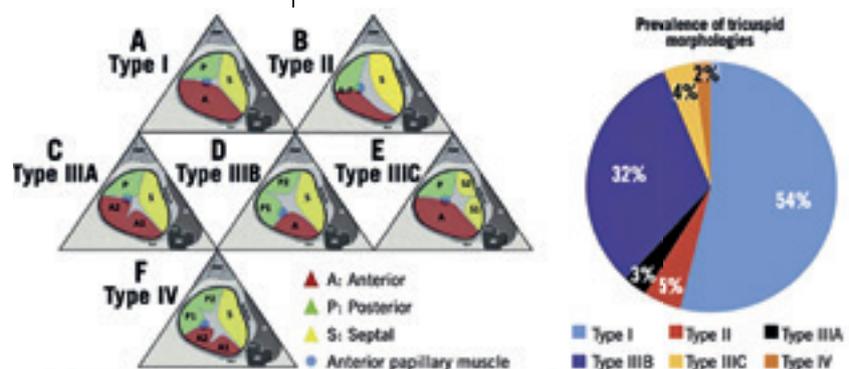


Figura 1. Classificazione ecocardiografica della valvola tricuspide, sulla base della posizione e numerosità dei lembi valvolari.

nee, muscoli papillari, miocardio atriale e ventricolare destro.

La valvola tricuspide si trova localizzata in una posizione più apicale rispetto alla valvola mitrale, e consiste di tre lembi: settale, anteriore e posteriore (spesso chiamato anche lembo murale o inferiore). Il lembo anteriore è dotato della maggior area di superficie, mentre il lembo settale si presenta come il più piccolo dei tre.

È importante sottolineare come l'anatomia dei lembi valvolari tricuspidalici sia estremamente variabile, con meno del 55% dei pazienti che presenta la classica conformazione a tre lembi.

Recentemente è stata proposta una nuova classificazione della morfologia della valvola tricuspide, basata su immagini ottenute all'ecocardiogramma transesofageo. Sulla base di tale classificazione è possibile riconoscere 4 diversi tipi di morfologie della valvola tricuspide. In particolare (Figura 1):

- Tipo 1 rappresenta la tipica forma a tre lembi
- Tipo 2 è una configurazione a due lembi, determinata dalla mancata separazione del lembo anteriore e posteriore, che formano pertanto un unico foglietto di endocardio valvolare.
- Tipo 3, invece, presenta una configurazione a 4 lembi, e può essere ulteriormente classificata in sottogruppi a seconda della posizione del lembo addizionale:
 - IIIA quando il lembo addizionale si trova in posizione anteriore,
 - IIIB se posteriore,
 - IIIC se settale.
- Tipo 4, quando sono presenti più di 4 lembi.

Le morfologie epidemiologicamente più frequenti sono la tipo 1 e IIIB.

Per quanto concerne la posizione dei lembi valvolari, il lembo settale si trova localizzato in una porzione fibrosa dell'anello tricuspide, in corrispondenza del trigono fibroso.

Il lembo posteriore è posizionato a livello della parete inferiore del ventricolo destro, e la sua escursione è limitata dalla presenza del diaframma.

Tali caratteristiche anatomiche si associano ad importanti implicazioni fisiopatologiche e spiegano il motivo per cui in caso di dilatazione dell'anulus tricuspide, il

rigurgito valvolare funzionale avvenga principalmente in direzione antero-laterale (Figura 2).

L'anello tricuspide presenta una forma ellittica, con orientamento tale per cui la porzione postero-settale si trova localizzata più apicalmente rispetto a quella antero-settale. Si differenzia notevolmente pertanto dalla conformazione "a sella" della valvola mitrale. L'anulus tricuspide, inoltre, viene descritto come una struttura dinamica che può notevolmente variare dal punto di vista dimensionale sulla base delle diverse fasi del ciclo cardiaco e del carico volumico del ventricolo destro. I muscoli papillari del ventricolo destro, facenti parte dell'apparato valvolare tricuspide, presentano una dimensione inferiore rispetto a quelli di competenza della valvola mitralica, sono inoltre spesso multipli e variabilmente suddivisi. Ciascun papillare si connette, mediante corde tendinee, al lembo omolaterale (diversamente dai muscoli papillari del ventricolo sinistro, a cui si attaccano le corde tendinee di ciascun foglietto mitralico). Tale organizzazione anatomica si associa ad importanti implicazioni fisiopatologiche e spiega la facilità con cui l'anulus tricuspide si dilata, come conseguenza alla dilatazione delle camere destre, determinando un'insufficienza valvolare funzionale.



Dr.ssa Valentina Bernardini
Cardiologia
Humanitas
Gavazzeni
Bergamo

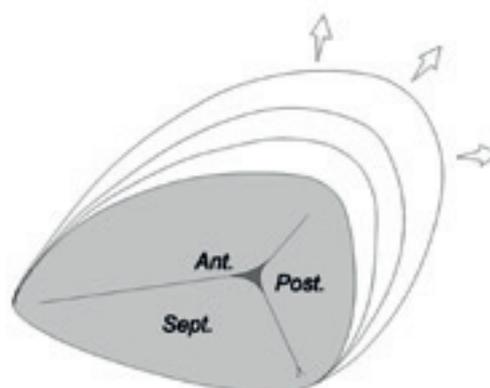


Figura 2. Anatomia della valvola tricuspide e direzione del rigurgito valvolare funzionale in caso di dilatazione anulare.

EZIOLOGIA

Dal punto di vista eziologico, possiamo distinguere due forme di insufficienza tricuspida-

- Forma primitiva, si associa ad un'anomalia della valvola tricuspide (insufficienza tricuspida-
- Forma secondaria o funzionale, dovuta alla dilatazione del ventricolo o dell'atrio destro, che si associa ad allargamento dell'anulus valvolare e/o a retrazione (tethering) dei lembi.

Insufficienza tricuspida-

primitiva è determinata da un processo organico a carico della valvola o dell'apparato sottovalvolare, che può essere congenito o acquisito.

Le forme congenite sono tipiche dei soggetti giovani e correlano con l'anomalia di Ebstein, in cui il lembo settale e posteriore della tricuspide sono dislocati apicalmente nel ventricolo destro, determinando la sua atrializzazione.

La febbre reumatica rimane, tuttavia, la causa primaria più frequente di insufficienza tricuspida-

acquisita a livello mondiale, spesso associata ad una componente stenotica e ad una concomitante valvulopatia mitralica. L'insufficienza tricuspida-

reumatica può presentarsi sia in una forma organica, caratterizzata da ispessimento ed accorciamento dei lembi valvolari determinando un deficit di coaptazione degli stessi, sia in una forma funzionale con dilatazione dell'anello secondaria ad ingrandimento del ventricolo destro, che spesso avviene in pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro.

L'insufficienza tricuspida-

primitiva si presenta inoltre come manifestazione della sindrome da carcinoide, che porta al coinvolgimento delle valvole e dell'endocardio del cuore destro. In particolare, in tale condizione, si può osservare la formazione di placche fibrose a livello della superficie endocardica dei lembi valvolari, che determina una perdita di coaptazione degli stessi. L'endocardite interessante i lembi valvolari tricuspida-

Insufficienza tricuspida-

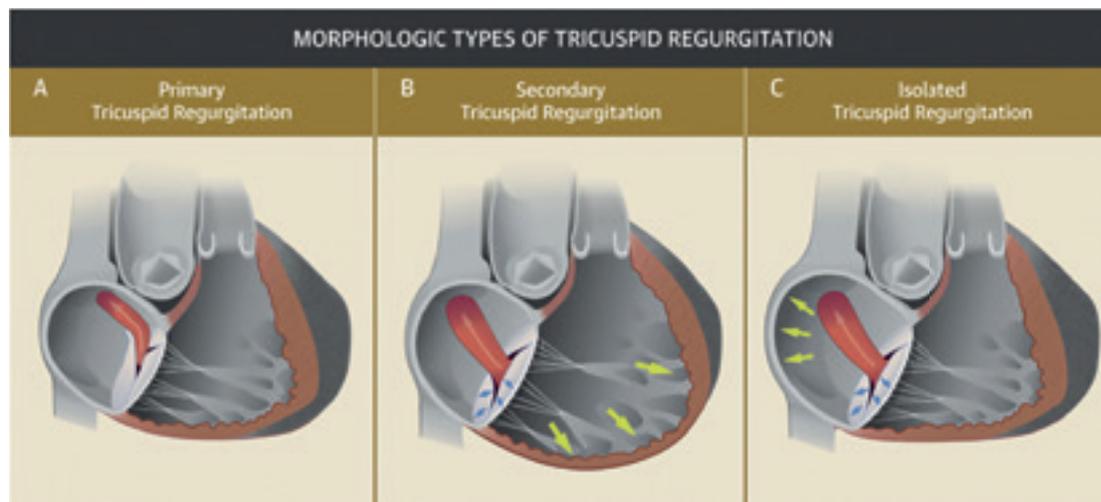
secondaria è rappresentata dalla presenza di una severa insufficienza tricuspida-

funzionale associata ad un ascesso anulare o alla presenza di una massa mobile sui foglietti valvolari. In soggetti che fanno uso di sostanze, in realtà, si può osservare insufficienza tricuspida-

EPIDEMIOLOGIA

anche in assenza di endocardite infettiva: soprattutto in caso di abuso di farmaci dopaminergici come pergolide o anoretizzanti. Altre cause di insufficienza tricuspida-

Figura 3. Classificazione fisiopatologica dell'insufficienza tricuspidalica



nei pazienti con disfunzione del ventricolo sinistro. E' presente in più della metà dei pazienti con insufficienza mitralica di grado severo ed in un quarto dei pazienti con stenosi aortica severa. Inoltre tende a progredire indipendentemente dalla correzione chirurgica o percutanea delle valvulopatie sinistre.

La prevalenza di significativa insufficienza della valvola tricuspide nella popolazione generale è condizionata dall'età e dal sesso raggiungendo valori di 1.5% negli uomini e 5.6% in donne con più di 70 anni.

FISIOPATOLOGIA

I meccanismi che si associano alla comparsa di insufficienza tricuspida sono differenti (Figura 3).

Insufficienza tricuspida primitiva

La forma primitiva si associa ad alterazioni strutturali, come perforazione o restrizione dei lembi valvolari, fusione delle commissure, lassità o rottura delle corde tendinee (Figura 3a). La comparsa di insufficienza tricuspida determina un sovraccarico volumico del cuore destro con successiva anulectasia. Si instaurano così, in fase avanzata, forme miste di IT.

Insufficienza tricuspida secondaria o funzionale

La forma secondaria o funzionale, è legata alla dilatazione dell'atrio e/o del ventricolo destro, con diversi gradi di dilatazione dell'anulus tricuspida e restrizione nel movimento dei lembi valvolari (Figura 3b). Non si tratta pertanto di una valvulopatia

propriamente detta, in quanto è il risultato di un processo patologico che coinvolge in prima istanza la cavità atriale o ventricolare con conseguente deficit di coaptazione dei lembi valvolari.

Con coaptazione si intende il contatto tra le superfici endocardiche dei lembi valvolari durante la sistole, con conseguente chiusura della valvola. Se, per qualunque ragione (es. dilatazione dell'anello tricuspida, limitazione del movimento dei lembi), la superficie di contatto dei lembi valvolari si riduce, la coaptazione avviene in corrispondenza del margine libero dei foglietti endocardici, in maniera simmetrica o asimmetrica creando i presupposti per un'insufficienza valvolare.

Maggiore è il grado di dilatazione dell'anello e/o di restrizione dei lembi, tanto maggiore sarà il deficit di coaptazione e di conseguenza il grado di insufficienza.

L'ipertensione polmonare è la causa più frequente di insufficienza tricuspida funzionale. Nello specifico, essa determina un rimodellamento del ventricolo destro, con espansione della parete antero-laterale in corrispondenza della porzione medio-ventricolare con conseguente dislocamento dei muscoli papillari (portando in particolare il muscolo papillare anteriore in una posizione più caudale) e conseguentemente ad una lassità dei lembi valvolari.

Per questo motivo, l'insufficienza tricuspida funzionale da ipertensione polmonare è essenzialmente dovuta alla deformazione della valvola, con retrazione dei lembi e solo modesta dilatazione dell'anulus valvolare. Con l'aumento dell'insuf-

ficienza tricuspidalica, il ventricolo destro si dilata e peggiora la sua funzione sistolica, determinando un aumento della pressione di riempimento ventricolare ed uno spostamento del setto interventricolare. Per via dell'interdipendenza ventricolare, questo causa una compressione del ventricolo sinistro, un aumento della pressione diastolica del ventricolo sinistro, con peggioramento dell'ipertensione polmonare determinando un ulteriore rimodellamento del ventricolo destro.

Le forme di insufficienza funzionale non legate ad ipertensione polmonare, sono dette idiopatiche (Figura 3c) e sono essenzialmente causate da dilatazione dell'atrio e/o ventricolo destro e dell'anello valvolare. In questo ambito la fibrillazione atriale, molto comune nella popolazione anziana e caratterizzata da dilatazione della camere atriali, ne è una delle cause più comuni.

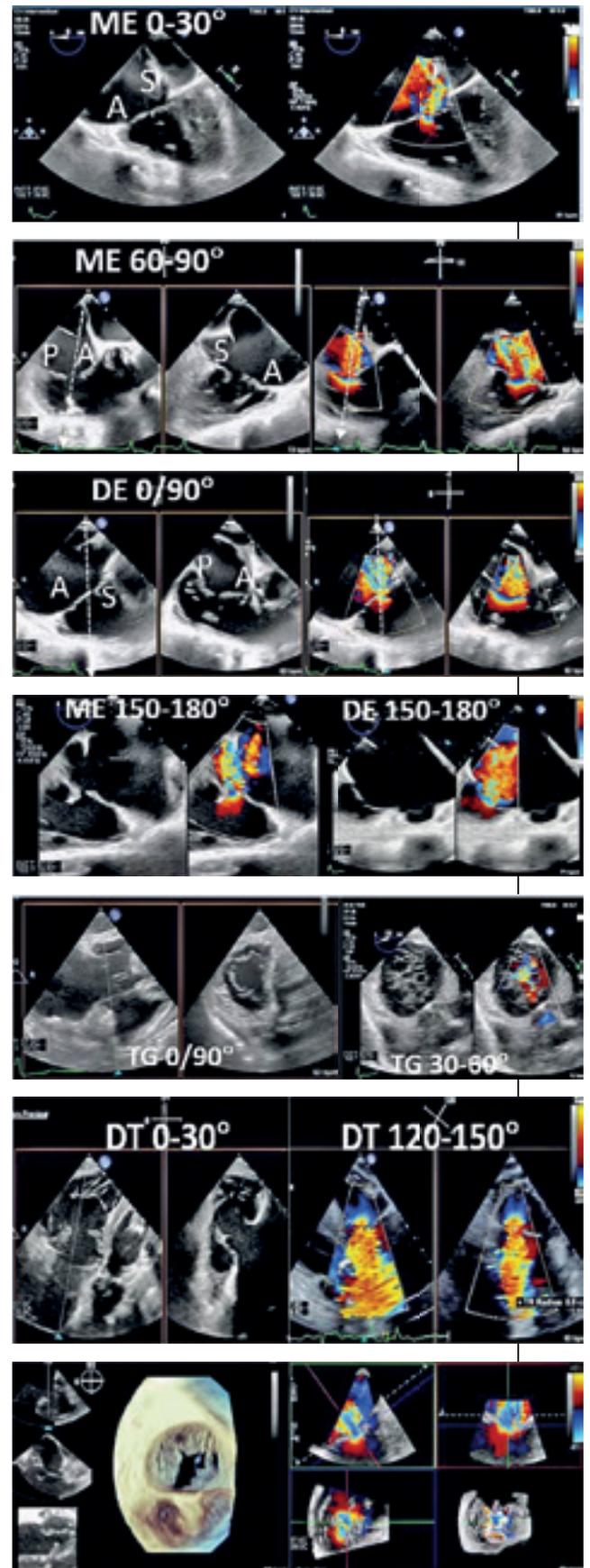
IMAGING MULTIMODALE DELL'INSUFFICIENZA TRICUSPIDALE

Ecocardiografia

L'ecocardiogramma, è la metodica di riferimento per la caratterizzazione morfologica della valvola tricuspide e la valutazione della gravità della sua insufficienza (Figura 4). Attualmente, per valutare la morfologia valvolare, si utilizzano metodiche ecocardiografiche avanzate, come l'ecocardiografia tridimensionale che consentono, attraverso la visualizzazione anatomica delle componenti dell'apparato valvolare e il rapporto con le strutture circostanti, di identificare l'eziologia dell'insufficienza tricuspide e la definizione della strategia terapeutica più adeguata. Con l'ecocardiografia l'entità dell'insufficienza può essere misurata con parametri quantitativi e semiquantitativi, quali la vena contratta, area effettiva dell'orifizio di rigurgito (EROA) e volume di rigurgito. In particolare:

- IT di grado severo si caratterizza per la presenza di vena contratta ≥ 7 mm, un'area effettiva dell'orifizio di rigurgito (EROA) ≥ 40 mmq e un volume di rigurgito ≥ 45 ml
- IT massiva si definisce in presenza di vena contracta ≥ 14 mm con EROA > 60 mmq

Figura 4. Rappresentazione dell'insufficienza tricuspidalica all'ecocardiogramma transtoracico e transesofageo.



- IT torrenziale in caso di vena contracta ≥ 21 mm e EROA ≥ 80 mmq.

Risonanza magnetica cardiaca

La risonanza magnetica cardiaca è attualmente la metodica di riferimento per la quantizzazione dei volumi e per la valutazione della morfologia e della funzione del ventricolo destro e diventa essenziale se persistono dubbi dopo l'esecuzione di altre metodiche non invasive (figura 5).

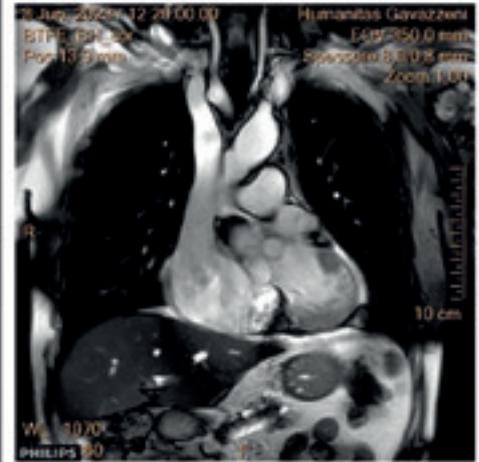
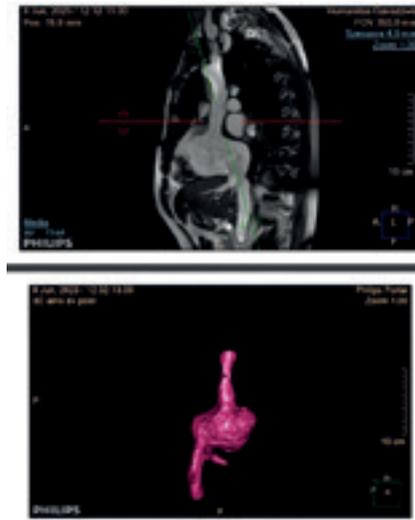


Figura 5. Valutazione pre-operatoria insufficienza tricuspidalica mediante RMN cardiaca

Tomografia Computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) non è parte integrante della valutazione di routine dell'insufficienza tricuspidalica. Tuttavia diventa essenziale nei pazienti sottoposti a chirurgia o ad alcuni interventi transcateretere, come i pazienti sottoposti a sutura diretta o anuloplastica dell'anello tricuspidalico, nonché quelli sottoposti a sostituzione transcateretere della valvola tricuspide, sia ortotopica che eterotopica. Consente un'adeguata valutazione della posizione e delle dimensioni dell'anulus tricuspidalico, nonché delle strutture circostanti, come l'arteria coronaria destra, a potenziale rischio di danno in alcuni interventi. Inoltre, la TC consente la valutazione dei rapporti delle grandi vene con le strutture circostanti, che sono informazioni chiave nella fase preoperatoria di alcuni interventi, come nel caso dell'impianto eterotopico della valvola bicavale.

Cateterismo cardiaco destro

Il cateterismo del cuore destro è scarsamente utilizzato per valutare i pazienti con insufficienza tricuspidalica. Finora il suo ruolo è stato relegato a metodo di riferimento per escludere l'ipertensione polmonare grave o per differenziare i sottotipi di ipertensione polmonare, soprattutto se è necessario un intervento chirurgico o transcateretere.

OPZIONI TERAPEUTICHE DELL'INSUFFICIENZA TRICUSPIDALE

Il gold standard per il trattamento dell'insufficienza tricuspidalica severa è ancora rappresentato dalla riparazione chirurgica, che secondo le linee guida dell'American Heart Association/American College of Cardiology è raccomandato nei seguenti casi:

- in pazienti con insufficienza tricuspidalica severa al momento dell'intervento chirurgico sulla valvola sinistra;
- in pazienti sintomatici con insufficienza tricuspiale severa primaria;
- in pazienti sintomatici con insufficienza tricuspiale funzionale scarsamente responsivi alla terapia medica ottimale, in cui coesiste una dilatazione anulare, in assenza di ipertensione polmonare grave o di malattia del cuore sinistro;
- in pazienti con insufficienza tricuspiale progressiva al momento dell'intervento chirurgico alla valvola sinistra se hanno sofferto di insufficienza cardiaca destra o in caso di coesistente dilatazione anulare ≥ 40 mm o ≥ 21 mm/m²;
- pazienti asintomatici con insufficienza tricuspiale severa, sottoposti a precedente intervento chirurgico alla valvola sinistra, in assenza di grave ipertensione polmonare o disfunzione sistolica del ventricolo destro;
- in pazienti asintomatici con insufficienza tricuspiale primaria severa e progressiva dilatazione del ventricolo destro o disfunzione sistolica.

Sostituzione chirurgica della valvola tricuspide

Come per la valvola mitrale, la riparazione chirurgica della tricuspide, quando possibile, dovrebbe essere preferita alla sostituzione della stessa. È stato osservato che, quando eseguita contemporaneamente a un intervento chirurgico sul cuore sinistro, la concomitante riparazione chirurgica della tricuspide ha dimostrato di non imporre ulteriori rischi operatori e di essere associata al rimodellamento inverso del ventricolo destro, nonché al miglioramento dello stato funzionale.

La scelta di una specifica tecnica chirurgica dipende dallo stadio della storia naturale in cui si approccia tale valvulopatia. In presenza di dilatazione dell'anello tricuspidalico senza ancoraggio significativo (altezza di coaptazione <8 mm), è preferibile l'annuloplastica con anelli protesici. La sostituzione chirurgica della valvola tricuspide è gravata da un'elevata mortalità, in gran parte legata al fatto che i pazienti che necessitano di sostituzione hanno una malattia avanzata, con importanti comorbidità.

Quando è necessaria la sostituzione della valvola, una bioprotesi dovrebbe essere preferita rispetto a una protesi meccanica, per il minor rischio di complicanze tromboemboliche.

Tuttavia, un'ampia percentuale di pazienti potenzialmente candidati all'intervento vengono rifiutati a causa dell'elevato rischio perioperatorio, sia perché indirizzati in uno stadio avanzato della malattia sia perché spesso già sottoposti ad un pregresso intervento cardiocirurgico.

Opzioni terapeutiche transcattere per l'insufficienza tricuspidalica

Con l'obiettivo di trattare un maggior nu-

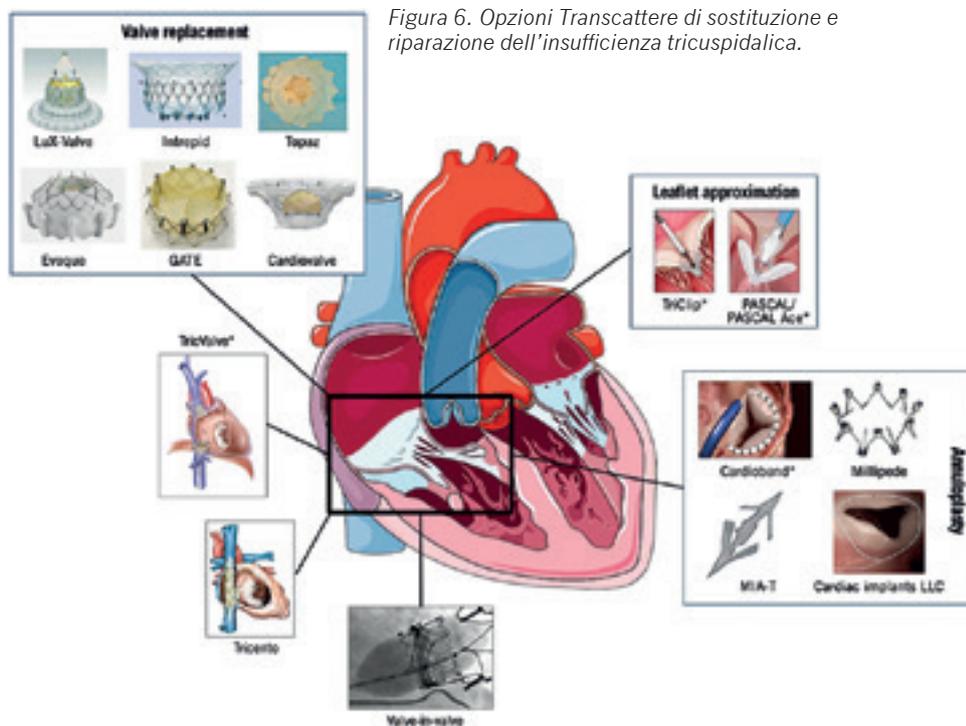


Figura 6. Opzioni Transcattere di sostituzione e riparazione dell'insufficienza tricuspidalica.

mero di pazienti, compresi quelli con elevato rischio chirurgico, negli ultimi anni è emerso un grande interesse nella comunità della cardiologia interventistica per lo sviluppo di procedure transcattere con approccio percutaneo per il trattamento della valvola tricuspide (Figura 6).

La complessa anatomia della valvola, le importanti strutture che circondano il complesso tricuspidalico (sistema di conduzione, coronaria destra, seno coronarico) a potenziale rischio di danno durante le procedure, l'assenza di calcio nell'anello tricuspidalico, e l'apparato sottovalvolare prominente sono solo alcune delle sfide affrontate dal cardiologo interventista e sottolineano il motivo per cui molte procedure sono state finora descritte come un "tentativo" di approccio percutaneo.

Gli attuali interventi transcattere disponibili per l'insufficienza tricuspide possono essere suddivisi in due gruppi:

- Sistemi di riparazione transcattere della valvola tricuspide, che comprendono:
 - dispositivi di coaptazione, il cui obiettivo è aumentare la coaptazione dei lembi nativi riducendo l'area dell'orifizio rigurgitante;

- o sistemi di annuloplastica, il cui scopo è ridurre la dimensione dell'anulus tricuspidalico.

- Sostituzione della valvola tricuspide con valvole eterotopiche o ortotopiche.

Dispositivi di coaptazione

I dispositivi transcateretere finalizzati a ridurre il difetto di coaptazione attualmente più utilizzati sono rappresentati dal sistema TriClip (Abbott Vascular, Figura 7) e Pascal (Edwards Lifescience). Si tratta di dispositivi analoghi ai sistemi di correzione percutanea dell'insufficienza mitralica. Entrambi i dispositivi sono caratterizzati da un catetere flessibile che viene introdotto per via venosa femorale e transtettale cardiaca e che sotto guida ecografica e radiologica permette di ridurre la superficie di rigurgito della valvola attraverso il rilascio di una o più clip. Tali clip vengono agganciate ai bordi dei lembi avvicinando-

li in maniera simile alla tecnica di riparazione chirurgica secondo Alfieri (tecnica "edge to edge"). In questo modo si crea un secondo o terzo orifizio valvolare con riduzione dell'area di rigurgito e di conseguenza del grado di insufficienza.

Risultati migliori con tali sistemi sulla tricuspide sono stati ottenuti in pazienti con le seguenti caratteristiche cliniche ed ecocardiografiche:

- Insufficienza tricuspidalica primaria da prolasso o forma funzionale;
- Jet di rigurgito centrale/anterosettale;
- Presenza di una profondità di coaptazione <10mm;
- Ampiezza del difetto di coaptazione < 8 mm (meglio se < 4mm);
- Presenza di lembo valvolare con lunghezza >10mm;
- Assenza di disfunzione globale del ventricolo destro.



Figura 7. Sistema di riparazione transcateretere di insufficienza tricuspidalica (TriClip).



Figura 8. Sistema di sostituzione eterotopica transcateretere di valvola tricuspide.



Figura 9. Sistema di anuloplastica percutanea (Cardioband).

Dispositivi per l'annuloplastica transcatetere

I dispositivi per l'annuloplastica transcatetere sono meno utilizzati rispetto ai precedenti. Il device più conosciuto è denominato Cardioband (Edwards, Figura 9). Si tratta di un dispositivo per anuloplastica percutanea che permette migliorare l'insufficienza tricuspide attraverso la riduzione della dimensione anulare. Il sistema viene introdotto per via venosa femorale, richiede un attento monitoraggio coronarico, per il rischio di lesioni alla coronaria destra, e permette il rilascio di un anello in Dacron regolabile, incompleto, di tipo chirurgico, che viene fissato sotto guida ecografica e fluoroscopica, lungo il lato atriale dell'anello tricuspide utilizzando fino a 17 ancoraggi, iniziando dalla commissura antero-settale, avanzando dall'anulus anteriore a quello posteriore. La lunghezza dell'anulus tricuspide (dal lembo anteriore al seno coronarico) valutata mediante TC è importante per determinare la dimensione del dispositivo. È inoltre necessaria un'attenta esclusione di anelli o lembi calcificati pesanti, nonché un'appropriata valutazione della distanza della zona di atterraggio dall'RCA, a causa della possibile deformazione derivante dalla riduzione dell'anello tricuspide.

Sostituzione transcatetere della valvola tricuspide

La sostituzione transcatetere della valvola tricuspide può essere ortotopica o eterotopica a seconda che il sistema venga impiantato direttamente sull'apparato valvolare o agisca indirettamente su di esso,

vicariando la funzione della valvola.

Per quanto riguarda l'impianto ortotopico, diversi devices sono stati elaborati a tal fine e sono attualmente in corso di studio. Di questi il dispositivo EVOQUE (Edwards Lifescience, Figura 10) ha ottenuto l'approvazione della FDA per il suo impiego terapeutico. Tutti i sistemi presentano nel complesso caratteristiche analoghe. Consistono in una bioprotesi valvolare, derivata da pericardio bovino e montata su una struttura autoespandibile in nitinolo che si ancora ai lembi della tricuspide e viene rilasciata attraverso un catetere dedicato di grosse dimensioni capace di flettersi in atrio. Cruciali per la pianificazione dell'impianto sono lo studio tramite ecocardiogramma transesofageo e AngioTAC per la valutazione dell'anatomia dei lembi, delle dimensioni dell'anello e dell'orientamento della cava inferiore rispetto all'atrio destro che condiziona l'approccio del sistema alla valvola. Criticità sono rappresentate dalle restrizioni anatomiche all'impiego della protesi (soprattutto le dimensioni anulari), il rischio di danno al sistema di conduzione con necessità di impianto PM, la necessità di terapia anticoagulante cronica, la necessità di cateteri di grandi dimensioni per l'impianto.

L'impianto eterotopico (TRICVALVE, TRICENTRO) prevede il posizionamento di stent autoespandibili valvolati in posizione cavale superiore ed inferiore (tricuspide) al fine di ridurre il grado di congestione venosa sistemica prodotta dall'insufficienza tricuspide. È da considerarsi una terapia palliativa dell'insufficienza avanzata in quanto non corregge il difetto valvolare e non produce effetti sul rimodellamento ventricolare destro ma agisce sullo scompenso clinico destro del paziente. Nella pianificazione di tale intervento fondamentale è lo studio AngioTAC dell'anatomia cavale e delle camere cardiache destre. L'idoneità all'impianto eterotopico transcavale di valvola tricuspide, prevede la dimostrazione di un reflusso cavale pulsatile e di adeguate misure delle vene cave (≤ 42 mm per le valvole autoespandibili). Problemi aperti legati a questo tipo di procedura sono rappresentati dalle ripercussioni emodinamiche quali la ventricolorizzazione della camera atriale destra, la progressione della dilatazione

ventricolare, il carico aritmico potenziale e la mancanza di definizione della terapia antitrombotica ottimale

Quando, come e cosa scegliere

I pazienti da valutare per riparazione o sostituzione transcateretere della valvola tricuspide dovrebbero essere quelli con insufficienza tricuspide severa isolata, con sintomi persistenti nonostante la terapia medica ottimizzata e che sono stati ritenuti non idonei all'intervento chirurgico. La presenza di grave disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra <30%) o grave ipertensione polmonare (≥ 60 mmHg) rappresentano criteri di esclusione al trattamento. In ogni caso la decisione deve essere affrontata collegialmente in ambito di Heart Team ed in centri di comprovata esperienza nel trattamento sia chirurgico che transcateretere delle valvulopatie.

La scelta della strategia di approccio transcateretere dipende da fattori anatomici e clinici. La riparazione "edge to edge" mediante impianto di clip finalizzata a ridurre il gap di coaptazione è nella maggior parte dei centri la tecnica di correzione predominante dell'insufficienza tricuspide sia primaria che funzionale. Essa permette di ottenere una riduzione del precarico che favorisce un rimodellamento negativo del ventricolo destro e un miglioramento della classe funzionale del paziente per effetto della ripercussione positiva sulla fase diastolica del ventricolo sinistro data l'interdipendenza delle camere ventricolari. Inoltre tale tecnica, non determinando una completa abolizio-

ne del rigurgito, presenta un basso rischio di produrre un brusco cambiamento del postcarico ventricolare e di conseguenza di disfunzione acuta del ventricolo destro (il cosiddetto afterload mismatch). Tale rischio è molto più presente in caso di impianto valvolare transcateretere ed è il motivo per cui, laddove si decida di affrontare tale approccio per la correzione dell'insufficienza, è cruciale un'attenta valutazione della funzione e della riserva contrattile del ventricolo destro.

Attualmente in Italia, la correzione dell'insufficienza tricuspide avviene in più del 90% dei casi mediante ricorso ai dispositivi di riduzione della coaptazione, mentre sono limitati gli impianti di protesi sia eterotopiche che ortotopiche.

CONCLUSIONI

Nonostante venga spesso dimenticata, l'insufficienza tricuspide rimane una cardiopatia valvolare ad elevata prevalenza e con alta mortalità. La conoscenza dei dettagli anatomici della valvola tricuspide, insieme alle differenze nella fisiopatologia dell'insufficienza tricuspide, è fondamentale quando si approcciano tali pazienti. La complessa anatomia della tricuspide e l'eterogenea fisiopatologia della sua insufficienza spiegano i diversi tentativi di approccio percutaneo a tale valvulopatia. Diversi dispositivi di sostituzione e riparazione hanno dimostrato efficacia e sicurezza se utilizzati in questo ambito. Nel prossimo futuro, tali approcci percutanei potrebbero fornire un'opzione di trattamento efficace per tutti coloro i quali non sono idonei alla chirurgia.

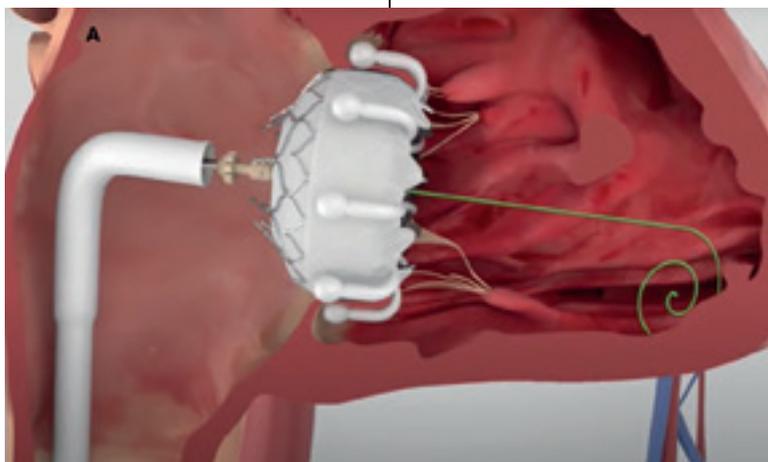


Figura 10. Sistema di sostituzione valvolare transcateretere (Evoque system).

NEGLI ULTIMI DECENNI I SISTEMI DI ASSISTENZA VENTRICOLARE SINISTRA SONO MIGLIORATI IN MANIERA ESPONENZIALE

Artificiale, ma questo cuore è sempre più affidabile

Il prossimo step decisivo sarà investire su queste tecnologie e un numero più largo di pazienti per eliminare ogni rischio di infezione

Mauro Rinaldi - Antonio Loforte



Prof. Mauro Rinaldi
Direttore S.C.D.U. Cardiocirurgia
Prof. Ordinario MED/23 Chirurgia Cardiaca
Università degli Studi di Torino

Lo scompenso cardiaco avanzato è una frequente sindrome clinica caratterizzata da alta morbilità e mortalità, po- vera capacità funzionale e scarsa qualità di vita con conseguente impatto signifi- ficativo sui costi sanitari. La prevalenza è ancora del 2,6% nella popolazione ge- nerale. Il trapianto di cuore ha sempre rappresentato il 'gold standard' della terapia sostitutiva secondo la co- munità cli-

nico-scientifica dedicata [1]. Il trapianto cardiaco risulta comunque un'op- zione terapeutica con variabile range di comp- licanze, correlate alla terapia farmacologica adottata, alle caratte- ristiche del graft e sua preservazione, all'inter- azione donatore-riceven- te, all'ottimizzazione e pre-condizionamento del donatore e/o ricevente, ed allo stato di margi- nalità del donatore e/o ricevente, soprattutto nei tempi correnti [1]. Si parla di complicanze di natura infettiva, oncolo-

gica, vasculopatiche, di rigetto, e di 'fai- lure del graft' a breve, medio e lungo ter- mine, con impatto significativo e con una frequenza cumulativa del 40% [1] (Fig. 1). A questo si aggiunge la carenza di donato- ri disponibili e peraltro con caratteristiche di marginalità sempre più frequenti anche per età avanzata degli stessi. Nuove tec- nologie per preservazione e trasporto del graft come anche nuove categorie di donato- ri (c-DCD) cercano ad oggi di soddisfare il fabbisogno e l'ottimizzazione dei risul- tati trapiantologici sulla base della qualità di riceventi e donatori [2]. Ma non basta. Secondo l'algoritmo di calcolo di Miller e

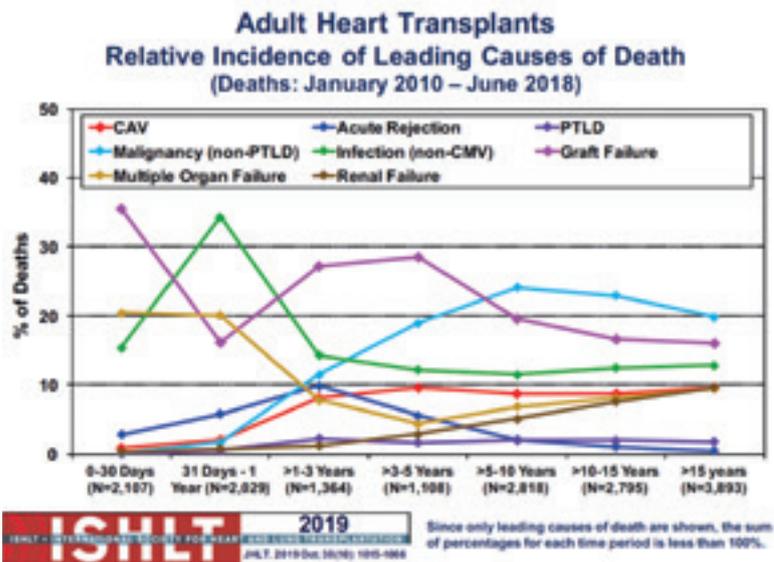


Figura 1. Eventi avversi correlati al Trapianto Cardiaco. ISHLT report.

Guglin ^[3], negli USA circa 7 milioni di persone sono affette da scompenso cardiaco (3.5 milioni di tipo sistolico), di cui 150-250.000 in classe funzionale NYHA IIIB/IV, e risulterebbero potenziali candidati ad assistenza circolatoria meccanica impiantabile o trapianto cardiaco. In Italia, secondo lo stesso calcolo, circa 2800 pazienti necessiterebbero terapia sostitutiva avanzata annualmente, a fronte di circa 360 trapianti di cuore e 170 sistemi di assistenza ventricolare (VAD) o cuore artificiale totale (TAH) per anno (CNT report 2023).

Negli ultimi decenni i sistemi di assistenza ventricolare sinistra (LVAD) sono emersi come terapia salvavita in pazienti affetti da scompenso cardiaco terminale e refrattario alla terapia medica massimale ^[4-10]. Grazie ad un'aumentata esperienza clinico-chirurgica ed al perfezionamento delle tecnologie, il successo della terapia LVAD è migliorato in maniera esponenziale, in termini di sopravvivenza a medio e lungo termine e libertà da eventi avversi correlati, diffondendone l'utilizzo su larga scala anche in pazienti non eleggibili a trapianto e aprendo, in casi selezionati, lo scenario di recupero definitivo della funzione miocardica ^[9,10].

La storia dei supporti meccanici al circolo impiantabili è intrisa di innovazione, sfide scientifiche ed un impegno incessante verso il miglioramento della qualità della



Figura 2. Impianto di primo Cuore Artificiale Totale nel 1969.

vita dei pazienti cardiopatici abbracciando diversi scenari clinici, anatomia peculiare e quadri di disfunzione mono- e bi-ventricolare avanzata.

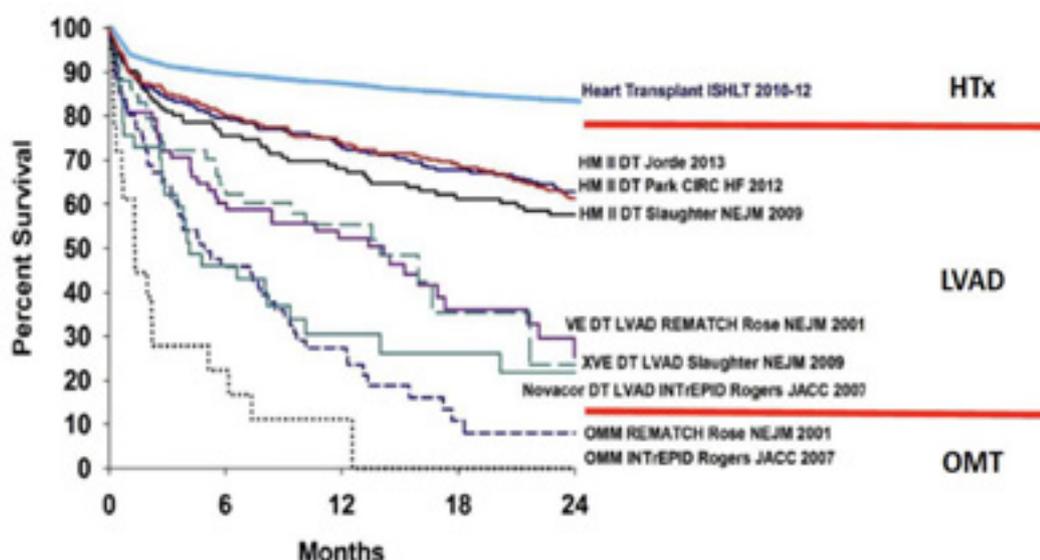
La storia delle assistenze meccaniche al circolo (MCS) ^[4-8] parte già dal XIX secolo: il primo ad ipotizzare il loro utilizzo fu Cesar Legallois, medico francese, che nel 1812 scriveva: "se si potesse sostituire il cuore con una sorta di iniezione e nello stesso tempo si fosse potuta fornire all'iniezione in modo continuo una provvista di sangue arterioso sia naturale sia artificiale, si sarebbe arrivati a mantenere la vita indefinitamente". I primi esperimenti animali su modelli di supporto totale di circolo risalgono al 1937, quando il giovane biologo Vladimir Demikhov riuscì a mantenere in vita un cane per cinque ore e mezza mediante il supporto di una pompa biventricolare. Dopo qualche anno, nel 1939, Gibbon pubblicò i primi risultati sperimentali sulla circolazione extracorporea che nel 1951 fu utilizzata per la prima volta come supporto agli interventi di cardiocirurgia. Fu Dennis ad effettuare il primo intervento a cuore aperto in un umano mediante un sistema di bypass del cuore sinistro. A Filadelfia, il 16 maggio 1953, Gibbon e Miller, dopo 25 anni di studi ed esperimenti in laboratorio, eseguirono con successo il primo intervento a cuore aperto in circolazione extra-corporea riparando una cardiopatia congenita in una ragazza di 18 anni. Il 3 dicembre 1967, all'ospedale Groote Schuur a Cape Town, in Sud Africa, vi fu un avvenimento che, oltre a cambiare la storia della chirurgia, ebbe un enorme effetto emotivo sull'opinione pubblica: Christiaan Barnard eseguì il primo trapianto cardiaco su un essere umano. Nonostante iniziale entusiasmo, che scatenò comunque critiche di natura etica, la logistica e i risultati del trapianto cardiaco non funzionarono per una decade per problemi di non adeguata terapia immunosoppressiva e per limite di donazione che si focalizzava su strategia nc-DCD con donatore in loco.

L'attenzione si spostò quindi sulla realiz-



Prof. Antonio Loforte
Professore Associato
MED/23 Chirurgia Cardiaca,
Università degli Studi di Torino,
Dipartimento di Scienze Chirurgiche,
ASOU Città della Salute e della Scienza di Torino,
SDCU di Cardiocirurgia,
Corso Bramante 88/90 - 10126
Torino, Italia
Dir. Prof. Mauro Rinaldi

Figura 3. Progressione dei risultati sui primi trial in terapia LVAD.



zazione e utilizzo di un cuore artificiale totale (TAH) meccanico anche su stimolo del presidente J.F. Kennedy negli USA [4-8]. Denton Cooley, allievo e poi rivale professionale di Michael De Bakey, il 4 aprile del 1969 eseguì nell'uomo il primo impianto di cuore artificiale totale 'off-label' e sperimentato solo sull'animale, come BTT (Fig. 2). Si trattava di un cuore artificiale disegnato da Domingo Liotta e testato da De Bakey in laboratorio, costituito da due pompe pneumatiche esterne, non molto differenti rispetto ai modelli utilizzati al giorno d'oggi. Il paziente rimase in supporto meccanico per circa 64 ore prima del trapianto cardiaco. Nel 1981, Cooley eseguì il secondo impianto TAH nell'uomo (Akutsu III) in un uomo di 36 anni con shock postcardiotomico a seguito di un intervento chirurgico di bypass coronarico. Il paziente è stato sottoposto a trapianto dopo 55 ore di supporto, poi deceduto una settimana dopo a causa di uno shock settico. Qualche anno dopo, nel 1982, il DeVries impiantò il primo cuore artificiale totale a lunga durata, in poliuretano, costruito da Robert Jarvik e Willem Johan Kolff. I primi due pazienti sopravvissero con il supporto del Jarvik 7 per 112 e per 620 giorni, rispettivamente. Il primo tentativo di 'total heart replacement' di lunga durata con successivo trapianto di cuore, detto anche doppio trapianto stadiato, fu eseguito da Jack Copeland in Arizona nel 1985.

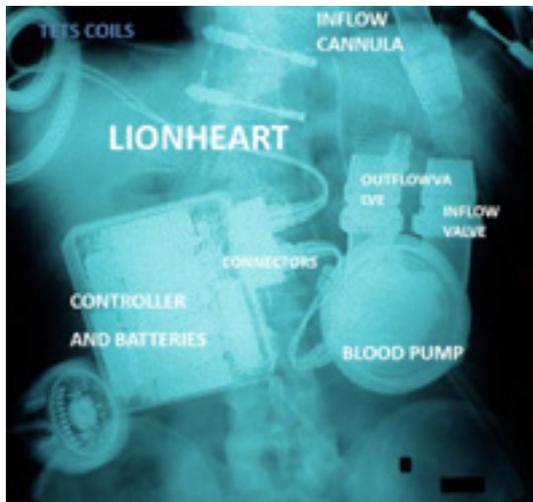
Il concetto di assistenza mono-ventricolare si sviluppò invece nel 1962 [4-8], quando l'ingegnere e chirurgo argentino Liotta, emigrato in nord America a Houston, riportò il primo utilizzo clinico di ventricolo

artificiale in paziente con shock cardiogeno dopo chirurgia valvolare aortica. In quel periodo, gli ingegneri e i medici iniziarono ad esplorare il concetto di dispositivi di assistenza ventricolare pulsatile, con lo scopo di mimare il battito cardiaco: nel 1965, Michael DeBakey impiantò il primo LVAD pneumatico, conosciuto come 'left ventricular bypass pump' per supportare un paziente in shock post-cardiotomico fino alla ripresa ('recovery') della funzionalità cardiaca.

L'ampio utilizzo di queste tecnologie in tandem con il trapianto cardiaco, portò alla prima approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) degli Stati Uniti di un dispositivo di supporto circolatorio meccanico, il ThermoCardiosystems Inc. [TCI] pneumatico HeartMate I LVAD, come ponte al trapianto nel 1994. A seguito dell'applicazione del LVAD come ponte al trapianto, fu avviato il trial REMATCH (1998-2001) che dimostrò il potenziale successo di questa tecnologia (HeartMate XVE) come terapia autonoma a breve termine (entro 2 anni) rispetto alla terapia farmacologica massimale isolata (Fig. 3). La sopravvivenza a lungo termine sarebbe stata possibile solo se l'impianto del dispositivo fosse stato seguito dal trapianto. Norman Shumway, a Stanford in California, evidenziò come l'uso di una pompa di 2 anni avrebbe semplicemente aggiunto pazienti alla lista di attesa per il trapianto (un problema noto come 'incubo di Shumway') a quei tempi con strategia peraltro nc-DCD con donatore in loco e quindi rendendone più difficile la fattibilità [4].

I risultati erano comunque migliori dei

Figura 4. Sistema di Assistenza Ventricolare Sinistra (LVAD) pulsatile di prima generazione



passi fatti per sistemi TAH (meno durevoli, di grandi dimensioni e elevata frequenza di rottura dei meccanismi di funzionamento) e si cominciò quindi ad investire più sulla tecnologia LVAD (Fig. 4) anche per basse superfici corporee e per la popolazione pediatrica [4-8].

Nacque quindi necessità di pompe più piccole, con componentistica di migliore allocazione intratoracica, meno ingombranti e associate a minor tasso di complicanze trombo-emboliche. Si trattava di pompe rotanti, dotate di un rotore interno immerso nel flusso ematico e sospeso da cuscinetti a contatto, capaci di generare un flusso "assiale" continuo; le dimensioni erano notevolmente ridotte, grazie all'eliminazione di reservoir e valvole, necessarie invece nelle vecchie pompe a flusso pulsatile, con minor rischio di rottura e maggiore durabilità [4-8]. Fu l'impianto del primo LVAD a flusso continuo, l'Hemopump, precursore delle attuali pompe micro-assiali Impella (Abiomed) e poi di HeartMate II (Thoratec), nel 1988 (idea di un giovane bioingegnere e chirurgo Richard Wampler, progettato dall'ingegnere aerospaziale Kevin Butler ed impiantato chirurgico di Bud Frazier), a spostare l'attenzione verso questo nuovo tipo di tecnologia (CF-LVAD). Il primo impianto nell'uomo di pompa a flusso continuo a lungo termine intra-toracica, il MicroMed DeBakey I NASA Heart, realizzato l'11 novembre 1998 a Berlino, si deve invece a Roland Hetzer e Michael De Bakey, grazie alla col-

laborazione con ingegneri della NASA che presero spunto come disegno del device dai propulsori di carburante delle navette spaziali per la Luna. Seguirono poi il Jarvik LVAD (Jarvik Heart) e l'HeartMate II LVAS (Thoratec). Quest'ultima è la pompa di seconda generazione con maggior volume di impianto/utilizzo e superiore follow-up nel mondo e per prima approvata dalla Food and Drug Administration (FDA) come 'bridge to transplant' e 'destination therapy', consentendo flussi fino a 10 l/min con un range di 8000-15000 giri per minuto [4-8]. Tutti i sistemi LVAD intratoracici erano e sono dotati di un cavo di attuazione elettrica (driveline) trans-addominale, trans-toracico o di fissaggio su scalpo craniale (pedestal) che si connette ad un piccolo computer di regolazione (controller) e ad una fonte di energia esterna (batterie) indossabile. Questa tecnologia risultava però ancora ingombrante e relativamente versatile, richiedendo a volte la creazione di una sacca preperitoneale per l'alloggio della pompa stessa.

Il nuovo millennio ha visto una crescita esponenziale nell'utilizzo degli LVAD, con miglioramenti significativi nella durabilità delle batterie, nella facilità di gestione delle periferiche, nel peso e indossabilità dei componenti, nella emocompatibilità delle turbine e nella progressiva miniaturizzazione del dispositivo stesso. Gli LVAD si avviavano quindi a diventare un trattamento standard per pazienti con insufficienza cardiaca avanzata non candidabili al trapianto di cuore o come ponte ottimale alla terapia trapiantologica.

Nasce quindi la terza generazione di LVAD, che consiste di pompe a completa levitazione idrodinamica o magnetica o mista, con flusso radiale assiale o centrifugo, in cui la turbina ruota immerso nel flusso ematico senza alcun contatto meccanico; questo garantisce una maggior durabilità nel tempo e un minor "shear stress" a carico dei componenti del sangue, con un minor rischio di eventi avversi emocompatibilità-relati [4-8,11]. La ridotta dimensione di questi dispositivi e la cannula di inflow integrata permettono un impianto totalmente intrapericardico, adiacente al cuore, evitando la necessità di chirurgia addominale, necessaria invece per i dispositivi della generazione precedente (Fig. 5). Di questa generazione fanno parte il Berlin

Figura 5. Sistemi di Assistenza Ventricolare Sinistra (LVAD) miniaturizzati radiali a flusso continuo.



Heart Incor (Berlin Heart GmbH), il DuraHeart (Terumo), il VentrAssist (VentrAssist Inc.), l'HeartWare HVAD (Medtronic), e l'HeartMate 3 (Abbott). L'HeartWare HVAD e l'HeartMate 3 rappresentano un passo in avanti nella terapia dello scompenso cardiaco cronico, perché associati a miglior 'outcome' rispetto alle generazioni precedenti. Per la prima volta con HeartWare HVAD è possibile un impianto routinario e versatile con approccio mini-invasivo e/o a cuore bat-

tente, con fattibilità di sutura dell'outflow su vasi arteriosi periferici o centrali, che dimostra sopravvivenza e libertà da eventi avversi superiori all'approccio tradizionale secondo LATERAL trial [12]. L'ENDURANCE trial ha dimostrato peraltro non inferiorità dell'HVAD rispetto ai precedenti LVAD a flusso assiale di controllo, ma con frequenza di complicanze bassa ma necessitante ancora accurata gestione [13]. Diversi studi hanno confrontato le centrifughe HVAD e HeartMate 3 in termini di

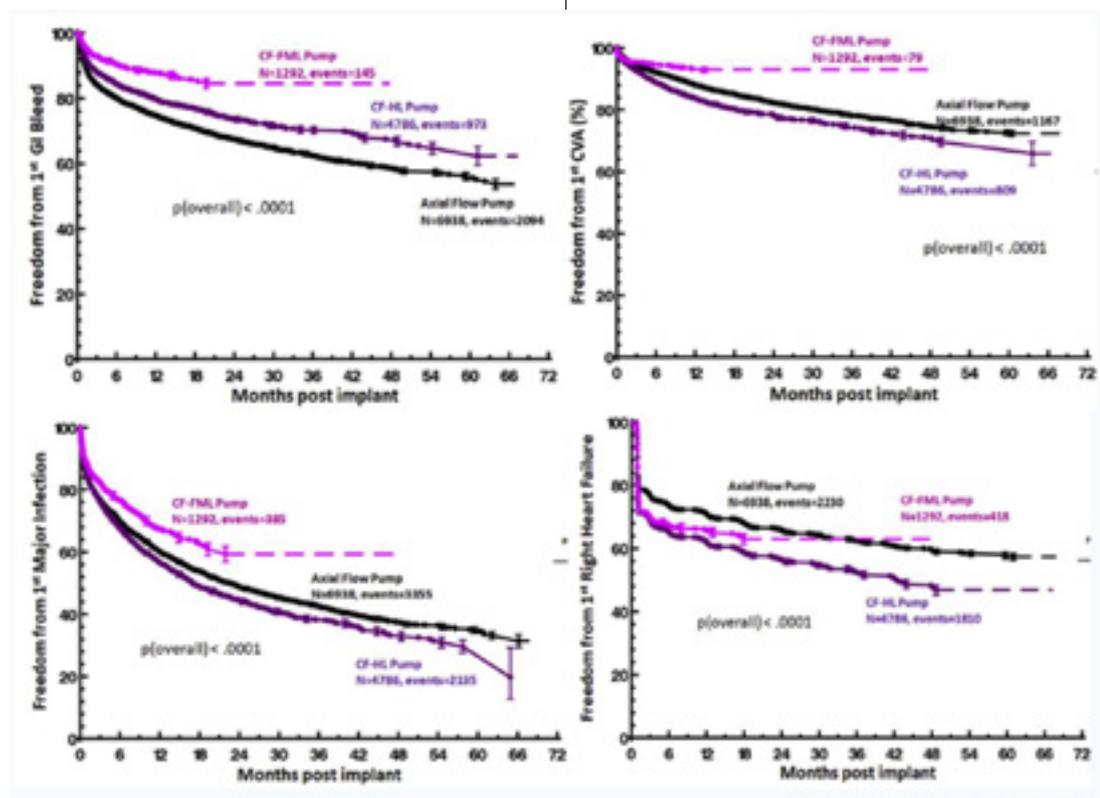
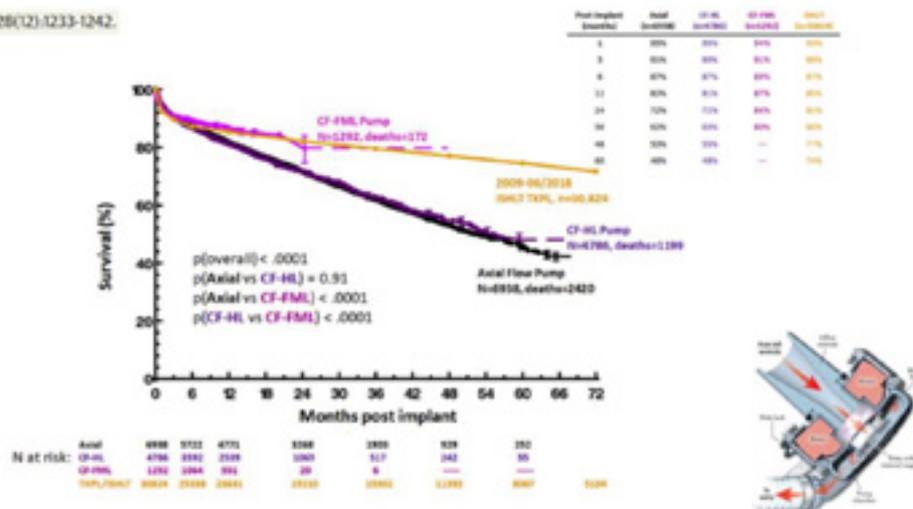


Figura 6. STS INTERMACS report.

(Ann Thorac Surg 2020;109:649-60)

Figura 7. Momentum 3 trial.

JAMA. 2022;328(12):1233-1242.



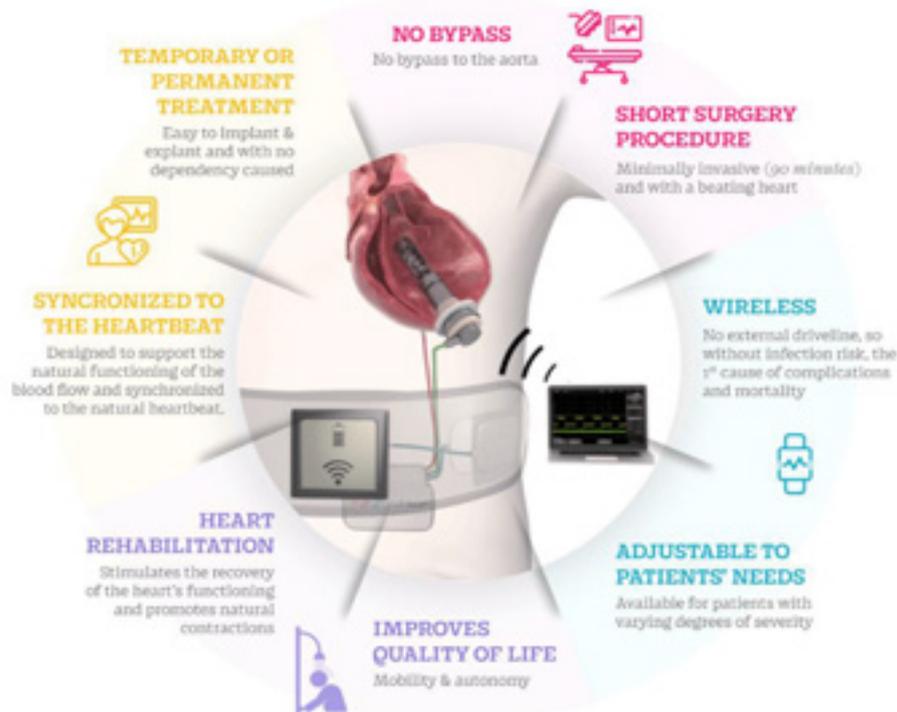
Serious adverse event	HeartMate 3 (515 patients, 1234 patient years)	HeartMate II (505 patients, 997 patient years)	Rate Ratio (95% CI)	P-Value*
Any bleeding	0.430	0.765	0.56 (0.50 - 0.63)	<0.001
Gastrointestinal bleeding	0.252	0.423	0.60 (0.51 - 0.69)	<0.001
Any stroke	0.050	0.136	0.37 (0.27 - 0.50)	<0.001
Suspected or confirmed pump thrombosis	0.010	0.108	0.09 (0.05 - 0.16)	<0.001
Any major infection	0.515	0.551	0.94 (0.83 - 1.05)	0.25
Cardiac arrhythmia	0.207	0.283	0.73 (0.62 - 0.87)	<0.001
Right heart failure	0.149	0.146	1.02 (0.82 - 1.27)	0.87
Other neurologic event†	0.073	0.065	1.12 (0.81 - 1.54)	0.49

outcomes a lungo termine. Una analisi italiana del MIRAMACS registry ha comparato la sopravvivenza e la libertà da eventi avversi maggiori a 5 anni dall'impianto, dimostrando una netta superiorità dell'HeartMate 3 con una libertà da stroke ischemico ed emorragico, da sanguinamento gastrointestinale e da trombosi di pompa intorno al 90% a oltre 6 anni dall'impianto (lo stroke ischemico e il sanguinamento gastrointestinale non differiscono significativamente dopo analisi propensity-matched) [14]. In accordo con tali dati, Pagani et al. hanno pubblicato un report dell'STS INTERMACS database con evidenza di importante vantaggio in termini di sopravvivenza a 2 anni dopo l'impianto di HeartMate 3 rispetto a HVAD^[15] (Fig. 6). La subanalisi MIRAMACS della coorte di BTT mostra inoltre un minor numero di trapianti di cuore nei pazienti supportati da HeartMate 3, spiegato probabilmente da un basso tasso di trombosi di pompa, causa frequente di urgentizzazione [14]. Mueller et al. e Numan

et al. hanno riportato una minor incidenza di stroke emorragico e trombosi di pompa in HeartMate 3 a 12 e 36 mesi, rispettivamente [16,17], mentre Mihalj et al. hanno riportato un minor rischio di malfunzionamento di pompa [18]. Un'analisi dell'EUROMACS registry di Potapov et al. ha riportato una più bassa incidenza di trombosi di pompa e stroke emorragico a 2 anni nei pazienti supportati da HeartMate 3, seppur con sopravvivenza sovrapponibile rispetto ad HVAD.

L'HeartMate 3 ha soppiantato nel tempo HVAD, peraltro ritirato ad oggi dal commercio (Medtronic, Giugno 2021). HeartMate 3 LVAD è dotato di un rotore a completa levitazione magnetica (tecnologia full-MagLev) con un più ampio spazio e canali di lavaggio tra il rotore stesso e la camera in titanio, che permettono così di minimizzare lo shear stress e migliorarne quindi notevolmente l'emocompatibilità; il rotore cambia inoltre velocità periodica per generare un flusso pulsatile migliorando il lavaggio del sistema e la qualità di

Figura 8. Sistema prospettico FineHeart (Flowmaker®) LVAD.



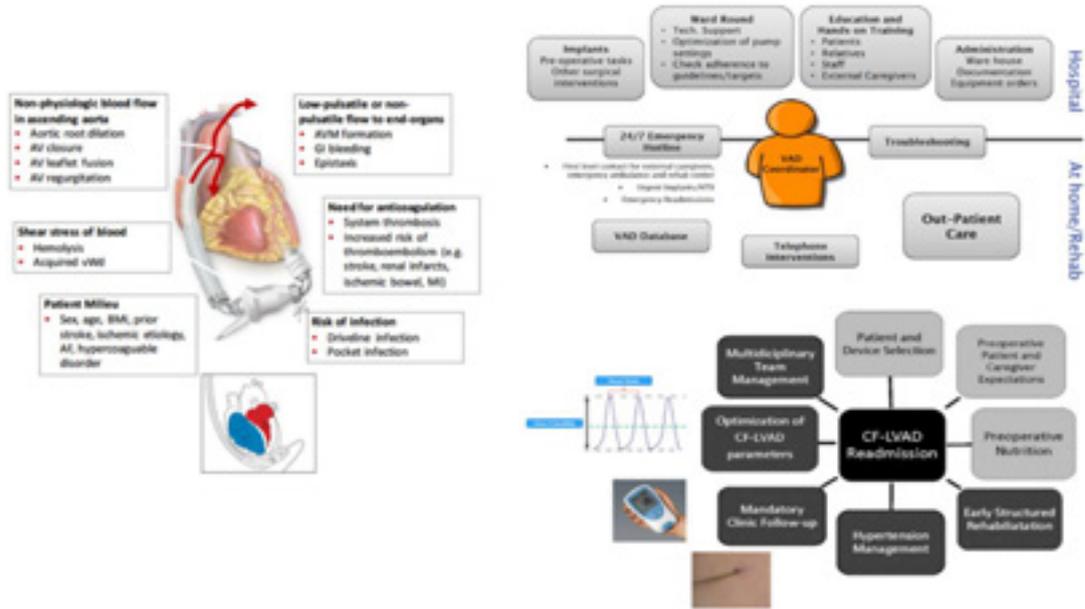
perfusion periferica sistemica^[11]. Tale dispositivo è stato testato nel MOMENTUM 3 trial, che ha dimostrato la superiorità in termini di 'outcomes' della pompe centrifughe rispetto alle assiali (comparando HeartMate 3 e HeartMate II). A 5 anni di follow-up, il MOMENTUM 3 ha dimostrato una sopravvivenza del 58,4%, contro il 43,7% delle pompe a flusso assiale^[19] (Fig. 7). Il numero di eventi avversi correlati ad emocompatibilità è significativamente più basso nel gruppo di pompe a flusso centrifugo vs. flusso assiale; in particolare 0.050 vs. 0.136 stroke/paziente-anno, 0.010 vs. 0.108 trombosi di pompa/paziente-anno e 0.430 vs. 0.765 eventi emorragici/paziente-anno^[19] (Fig. 7). Cumulativamente gli eventi avversi correlati ad emocompatibilità sono significativamente più bassi nelle pompe a flusso centrifugo (3.9% vs 10.7%), con conseguente più bassa incidenza di stroke e trombosi di pompa^[19].

L'analisi dei dati a lungo termine del MOMENTUM 3 ha mostrato inoltre come, nonostante lo scompenso cardiaco avanzato e l'elevato rischio della chirurgia di impianto LVAD, il 94% dei pazienti è dimesso a domicilio con successo, con una mortalità a 5 anni del 35%; oltre un terzo

di questi fa parte della categoria "a basso rischio predetto", con una mortalità a 5 anni che scende sotto il 23%^[20], sovrapponibile quindi al trapianto cardiaco, nonostante il 61% dei pazienti sia stato giudicato, al momento dell'impianto di LVAD, non eleggibile terapia trapiantologica ed impiantato quindi come 'destination therapy' o 'supporto permanente'. Nella coorte di pazienti con almeno uno o più fattori di rischio, la mortalità a 5 anni continua ad essere inferiore al 50%. Il follow-up a 5 anni dello studio ha quindi confermato l'eccellente performance dell'HeartMate 3, con una sopravvivenza media che supera i 5 anni e una riduzione significativa delle complicanze correlate al dispositivo rispetto alle generazioni precedenti di LVAD.

Questi risultati hanno mostrato quindi come, nei pazienti in assenza di markers prognostici di rischio e quindi adeguatamente selezionati e ottimizzati pre-impianto con terapia farmacologica adeguata e supporti meccanici a breve termine a risoluzione dello shock cardiogeno in acuto, la mortalità a medio e lungo termine sia sovrapponibile a quella riportata per il trapianto di cuore nonostante la maggior parte dei pazienti impiantati con

Figura 9. Complicanze correlate a terapia LVAD e ruolo del VAD coordinator.



LVAD, consolidando il ruolo della terapia meccanica sostitutiva come ‘competitiva’, e contribuendo attivamente a soddisfare le esigenze di volume di pazienti in scompenso cardiaco avanzato e la scarsa donazione d’organo corrente. Risultanti sono quindi terapie di supporto in LVAD per periodi superiori ai 10 anni con successo con anche la possibilità di cambio di pompa nel tempo [4-10]. Rimane comunque fondamentale una contestuale attenta valutazione preoperatoria associata ad un precoce referral cardiologico, per il corretto timing del trattamento con terapia LVAD, anche per evitare disfunzione ventricolare destra.

I successi tecnologici hanno poi spinto negli ultimi anni all’utilizzo degli stessi sistemi LVAD in posizione biventricolare come BVAD impiantabile o come cuore artificiale totale (HeartMate 6 o 2HVAD) con efficacia ed estendendo il panorama di utilizzo alla popolazione in scompenso biventricolare [4-10] (Fig. 5). Ulteriore passo già in avanzamento, come per FineHeart (Flowmaker®), sarà il disegno di LVAD via transapicale con possibilità di coinvolgimento della cardiologia interventistica o ibrida per impianto transcateretere, con approcci sempre meno invasivi e mini-toracotomici [8] (Fig. 8).

All’affidabilità della terapia LVAD ha comunque contribuito non solo il progresso

tecnologico insito al sistema e le evoluzioni delle industrie produttrici ma anche la migliore capacità di gestione multidisciplinare clinica e tecnica nella fase pre-, intra- e post-operatoria come di follow-up negli anni di supporto, determinandone migliore ‘know-how’ corrente in istituzioni e centri ‘Hub’ dedicati al settore.

Linee guida EACTS e ISHLT recenti hanno riunito i maggiori esperti fornendo informazioni di selezione, gestione e risoluzione di complicanze rendendo omogeneo e standard il trattamento ed il linguaggio per un adeguato utilizzo dei dispositivi meccanici al circolo [9,10].

Nelle ultime due decadi sono nate figure definite come ‘VAD coordinators’. Si tratta di clinici, infermieri e tecnici di perfusione focalizzati alla sola terapia MCS e VAD [21-23]. Persone certificate ufficialmente e addestrate a gestire la sola terapia meccanica sostitutiva a breve e a lungo termine con stretto monitoraggio locale ed in remoto dei pazienti in VAD, prevenendo e trattando in tempo eventi avversi correlati al dispositivo (Fig. 9).

E’ stato realizzato sempre più training da parte dei centri Hub ai centri periferici, ASL e 118, ai care givers ed alla famiglia stessa del paziente in LVAD su come gestire il sistema meccanico e le periferiche, su come gestire l’anticoagulazione e la terapia antiaggregante, su come gestire

Figura 10. Sistema LVAD come sistema 'smart' di codifica e monitoraggio dati.



la pressione arteriosa sistemica durante il flusso continuo e su come gestire il monitoraggio e la disinfezione del cavo driveline. Si è creato anche addestramento all'autonomia dei pazienti stessi nella gestione dell'eventuale cambio controller o periferiche, nel trattamento della ferita del cavo e nell'avviso di eventuali allarmi di sistema [21-23].

I sistemi di display, controller e monitor dei VAD sono diventati sempre più 'smart' e adatti a elaborazione di intelligenza artificiale. La prevenzione anche qui diventa la cura dei pazienti. Questo insieme a sistemi di elaborazione dati su monitor del VAD che si traducono in curve di flusso e consumo di pompa a variabile morfologia/ampiezza, e misurazioni algoritmiche di parametri come flusso, consumo, indice di pulsatilità e giri per minuto del sistema visibili su monitor e scaricabili su USB e quindi con possibilità di elaborazione avanzata su laptop del trend in forma di autolog files, hanno consentito un'ottimale gestione dell'LVAD anche in fase di emergenza [4-10, 21-23] (Fig. 10).

Unico importante limite non superato della terapia LVAD rimane la necessità di un cavo driveline spesso trans-addominale connesso ad un controller esterno e coppia di batterie che impatta sulla qualità di vita del paziente e sul potenziale rischio aumentato di infezioni locali e sistemiche [24,25]. Sono state realizzate periferiche sempre più leggere e indossabili come anche cavi driveline sempre più piccoli in diametro e flessibili come anche posizionamento dell'attuazione elettrica

su superfici ossee stabili come lo scalpo craniale su mastoide. Questo ha ridotto la frequenza di infezioni (5-10%) permettendo al paziente accettabile stile di vita, possibilità di viaggiare in auto e aereo ma impedendone ancora l'immersione in acqua.

Tentativi di eliminazione della driveline usando sistemi di 'trasferimento di energia transcutanei' (TET) sono stati esplorati nei VAD a flusso pulsatile e nei cuori artificiali totali di vecchia generazione ma con limitazioni correlati alla dimensione eccessiva del dispositivo TET ed emissione di calore che determinava lesioni di cute e fenomeni emorragici [4-8]. La ricerca di tecnologie alternative ha portato allo sviluppo del 'trasferimento di energia coplanare' (CET), più efficace, a minor dispersione di calore e con una maggior durabilità della batteria interna (>6h), utilizzato per la prima volta su una serie limitata di pazienti dal 2019 sulla pompa assiale Jarvik mediante tecnologia Leviticus Cardio®, e adesso in studio sulla pompa centrifuga CalonCardio® [25]. Si investirà nel prossimo futuro su queste tecnologie e su un più largo numero di pazienti, permettendo un ulteriore miglioramento non soltanto della sopravvivenza e della libertà da infezione, che rappresenta oggi una delle complicanze più frequenti in corso di supporto LVAD [22-24], ma anche un notevole miglioramento nella qualità della vita dei pazienti.

In ultimo, sono attualmente in corso trial atti a dimostrare la sicurezza nell'utilizzo dei nuovi anticoagulanti orali (NAO) nei

pazienti con LVAD ^[26], mentre è già dimostrata la non inferiorità della sola terapia anticoagulante vs. antiaggregante+anticoagulante nei pazienti in supporto con HeartMate 3 (ARIES trial) ^[27].

In un'epoca in cui si assiste ad un severo incremento del numero pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato refrattario e ad una limitata disponibilità di donatori di cuore, i VAD sembrano essere una strategia incoraggiante e sempre più affidabile come ponte al trapianto cardiaco, al re-

cupero della funzione miocardica o come supporto permanente.

Bilancio dei costi e miglioramenti tecnologici in termini di ulteriore miniaturizzazione, durabilità, emocompatibilità, completa impiantabilità, modulazione del flusso continuo a pulsatile e tele-monitoraggio automatico a distanza, con ausilio di collaborazioni bioingegneristiche dedicate, saranno necessari nel futuro prossimo per garantire ai nostri pazienti sistemi sempre più perfettibili.

Bibliografia

- Potena L, Zuckermann A, Barberini F, Aliabadi-Zuckermann A. Complications of Cardiac Transplantation. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(9):73.
- Schroder JN, Scheuer S, Catarino P, et al. The American Association for Thoracic Surgery 2023 Expert Consensus Document: Adult cardiac transplantation utilizing donors after circulatory death. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023;166(3):856-869.e5.
- Miller LW, Guglin M. Patient selection for ventricular assist devices: a moving target. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(12):1209-1221.
- Frazier OH. Evolutionary perspective of mechanical circulatory support as a bridge to heart transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(12):1283-1285.
- Hetzer R, Javier MFD, Dandel M, Loebe M, Javier Delmo EM. Mechanical circulatory support systems: evolution, the systems and outlook. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2021;11(1):309-322.
- Garbade J, Bittner HB, Barten MJ, Mohr FW. Current trends in implantable left ventricular assist devices. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:290561.
- Potapov EV, Loforte A, Weng Y, et al. Experience with over 1000 implanted ventricular assist devices. *J Card Surg*. 2008;23(3):185-94.
- Loforte A, Botta L, Boschi S, et al. Durable Continuous-Flow Mechanical Circulatory Support: State of the Art. *Hearts*. 2021;2(1):127-138.
- Saeed D, Feldman D, Banayosy AE, et al. The 2023 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for Mechanical Circulatory Support: A 10-Year Update. *J Heart Lung Transplant*. 2023;42(7):e1-e222.
- Potapov EV, Antonides C, Crespo-Leiro MG, et al. 2019 EACTS Expert Consensus on long-term mechanical circulatory support. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2019;56(2):230-270.
- Mehra MR, Nayak A, Morris AA, et al. Prediction of Survival After Implantation of a Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device. *JACC Heart Fail*. 2022;10(12):948-959.
- McGee E Jr, Danter M, Strueber M, et al. Evaluation of a lateral thoracotomy implant approach for a centrifugal-flow left ventricular assist device: The LATERAL clinical trial. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(4):344-351.
- Rogers JG, Pagani FD, Tatooles AJ, et al. Intrapericardial Left Ventricular Assist Device for Advanced Heart Failure. *N Engl Med*. 2017;376:451-60.
- Francica A, Loforte A, Attisani M, et al. Five-Year Outcome After Continuous Flow LVAD With Full-Magnetic (HeartMate 3) Versus Hybrid Levitation System (HeartWare): A Propensity-Score Matched Study From an All-Corners Multicentre Registry [published correction appears in *Transpl Int*. 2023 Oct 9;36:12088]. *Transpl Int*. 2023;36:11675.
- Pagani FD, Cantor R, Cowger J, et al. Concordance of Treatment Effect: An Analysis of the Society of Thoracic Surgeons Intermacs Database. *Ann Thorac Surg*. 2022;113(4):1172-82.
- Mueller M, Hoermandinger C, Richter G, et al. Retrospective 1-Year Outcome Follow-Up in 200 Patients Supported With HeartMate 3 and HeartWare Left Ventricular Assist Devices in a Single Centre. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;57(6):1160-5. Erratum in: *Eur J Cardiothorac Surg*. 2020;58(2):410.
- Numan L, Ramjankhan FZ, Oberski DL, et al. Propensity Score-Based Analysis of Long-Term Outcome of Patients on HeartWare and HeartMate 3 Left Ventricular Assist Device Support. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1596-603.
- Mihalj M, Heinisch PP, Schober P, et al. Third-Generation Continuous-Flow Left Ventricular Assist Devices: A Comparative Outcome Analysis by Device Type. *ESC Heart Fail*. 2022;9(5):3469-82.
- Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA*. 2022;328(12):1233-1242.
- Nayak A, Hall SA, Uriel N, et al. Predictors of 5-Year Mortality in Patients Managed With a Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(9):771-781.
- Schroeder SE, Boschi S, Schlöglhofer T. The role of the ventricular assist device coordinator: quo vadis? *Ann Cardiothorac Surg*. 2021;10(3):386-388.
- Stulak JM, Davis ME, Haglund N, et al. Adverse events in contemporary continuous-flow left ventricular assist devices: A multi-institutional comparison shows significant differences. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151:177-189.
- Mehra MR, Nayak A, Desai AS. Life-prolonging benefits of LVAD therapy in advanced heart failure: a clinician's action and communication aid. *JACC Heart Fail*. 2023;11(8):1011-1017.
- Schlöglhofer T, Michalovics P, Riebandt J, et al. Left ventricular assist device driveline infections in three contemporary devices. *Artif Organs*. 2021;45(5):464-472.
- Pya Y, Maly J, Bekbossynova M, Salov R, et al. First human use of a wireless coplanar energy transfer coupled with a continuous-flow left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant*. 2019;38(4):339-343.
- Netuka I, Tucanova Z, Ivak P, et al. A Prospective Randomized Trial of Direct Oral Anticoagulant Therapy with A Fully Magnetically Levitated LVAD: The DOT-HM3 Study. *Circulation*. 2024. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.069726.
- Mehra MR, Netuka I, Uriel N, et al. Aspirin and Hemocompatibility Events With a Left Ventricular Assist Device in Advanced Heart Failure: The ARIES-HM3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(22):2171-2181.

TANTO L'ANEMIA QUANTO LA CARENZA MARZIALE SONO COMUNI NEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO

Ferro basso, cuore ad alto rischio

L'incremento di ferro per via endovenosa ha dimostrato di saper ridurre il rischio di nuove ospedalizzazioni per scompenso cardiaco

Walter Grosso Marra - Marco Matteo Cingolani - Francesca Troiano - Alessandra Truffa Giachet



Dottor Walter
Grosso Marra
Direttore SC
Cardiologia
Ivrea ASL TO4

INTRODUZIONE

Al giorno d'oggi la terapia dello scompenso cardiaco si avvale di classi di farmaci prognostici, che, secondo le più recenti linee guida¹, devono essere prescritti in tutti i pazienti dato il beneficio su mortalità ed ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Tra i target di terapia dello scompenso cardiaco non va dimenticata la carenza marziale, indipendentemente dalla sua associazione con la presenza di anemia. Sia anemia sia carenza marziale sono comuni nei pazienti con scompenso cardiaco: la prevalenza dell'anemia raggiunge il 30-40% dei pazienti con scompenso cardiaco², mentre la prevalenza del deficit marziale raggiunge addirittura il 40-50% dei pazienti³. La loro presenza è associata ad un peggioramento della capacità funzionale, ad un maggior numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e ad un incremento della mortalità⁴.

Tuttavia, la letteratura non ha documentato un beneficio prognostico sulla correzione dell'anemia nei pazienti con scompenso cardiaco, né tramite trasfusioni di emazie⁵ né tramite

l'impiego di eritropoietina⁶.

Se è vero che la presenza di anemia rende più facile l'identificazione di sideropenia, è necessario sapere che il 25-42% dei pazienti con scompenso cardiaco presenta un deficit marziale in assenza di anemia⁷. Il deficit marziale è definito dalla presenza di valori di ferritina sierica inferiori a 100 ng/mL o, per valori di ferritinemia compresi tra 100-299 ng/mL, da una saturazione della transferrina (TSAT) inferiore a 20%. Un altro marcatore indicativo di una deplezione delle riserve di ferro intracellulare è il recettore solubile della transferrina (sTfR), i cui valori risultano aumentati in presenza di anemia da deficit marziale⁸. Valori di sTfR $\geq 1,41$ mg/L sono risultati associati ad un aumentato rischio di mortalità in una coorte di pazienti con scompenso cardiaco⁹; tuttavia, questo marcatore non è ancora stato applicato nel guidare l'indicazione a supplementazione marziale.

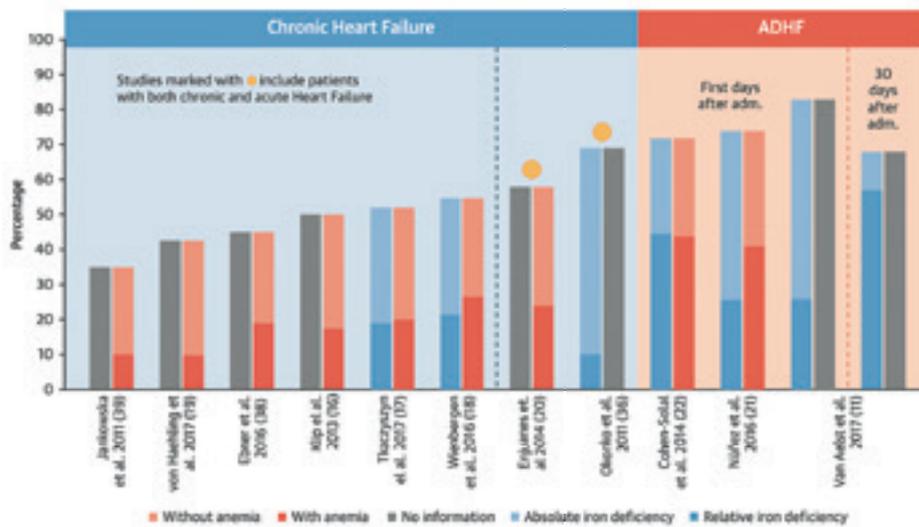
MECCANISMI DI REGOLAZIONE MARZIALE

Per comprendere a pieno il ruolo del ferro nello scompenso cardiaco è necessario conoscerne approfonditamente il metabolismo. Il contenuto di ferro di un individuo adulto è di circa 5-6 g, di cui il 60% è contenuto nell'emoglobina, il 10% nella mioglobina e il restante negli epatociti e nei macrofagi. Il ferro alimentare viene assorbito nelle cellule intestinali, dalle quali raggiungerà il plasma tramite proteine della famiglia delle ferroportine: una parte di ferro verrà trasportato nel torrente ematico legato alla transferrina sino alle cellule bersaglio (perlopiù i globuli rossi ed il midollo osseo eritropoietico), in cui



Dott.
Marco Matteo
Cingolani
Cardiologia
Ivrea ASL TO4

Figura 1. Prevalenza di anemia e deficit marziale assoluto e relativo nei pazienti con scompenso cardiaco. Modificato da J Am Coll Cardiol 2018;71:782-93.



verrà assorbito prevalentemente tramite il recettore della transferrina. Il ferro in eccesso verrà immagazzinato a livello epatico e intestinale in una proteina, la ferritina, per prevenire la formazione di specie reattive dell'ossigeno da parte del ferro libero¹⁰.

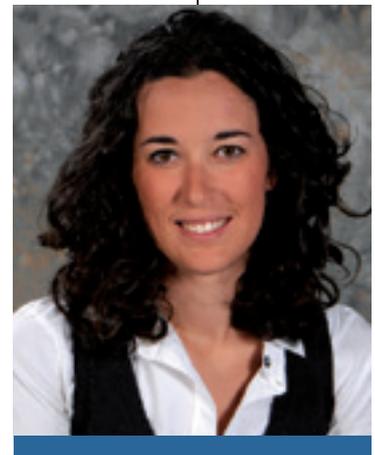
Un ruolo chiave nella regolazione dell'omeostasi del ferro è svolto dall'epcidina. Tale proteina è sintetizzata a livello epatico e regola l'attività della ferroportina: come anticipato, essa regola sia l'assorbimento intestinale del ferro, sia la mobilizzazione dello stesso dai macrofagi e dalle cellule del sistema reticolo-endoteliale. Quando l'epcidina è legata alla ferroportina, viene degradata a livello lisosomiale ed il ferro non può essere né assorbito, né mobilizzato.

Gli stimoli infiammatori (come l'infiammazione cronica presente nello scompenso cardiaco) determinano un aumento della produzione dell'epcidina, cui conseguono una ridotta mobilizzazione ed un ridotto assorbimento di ferro.

Essendo il ferro uno dei principali protagonisti delle funzioni energetiche cellulari a livello mitocondriale, un suo deficit si ripercuote sulla contrattilità delle cellule muscolari, in particolare quelle cardiache, provocando alterazioni strutturali delle stesse ed incremento delle dimensioni cardiache¹¹.

In letteratura vengono riconosciuti due tipi principali di deficit marziale: assoluto e

funzionale. Il deficit marziale assoluto è secondario al consumo delle riserve marziali dell'organismo, sia per un ridotto introito o inadeguato assorbimento, sia per un aumento del consumo. Il deficit marziale funzionale risulta invece secondario ad un blocco della mobilizzazione delle riserve di ferro per un'aumentata produzione di epcidina (come avviene nelle malattie infiammatorie croniche: neoplasie, insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco...)¹².



Dott.ssa
Francesca
Troiano
Cardiologia
Ivrea ASL TO4

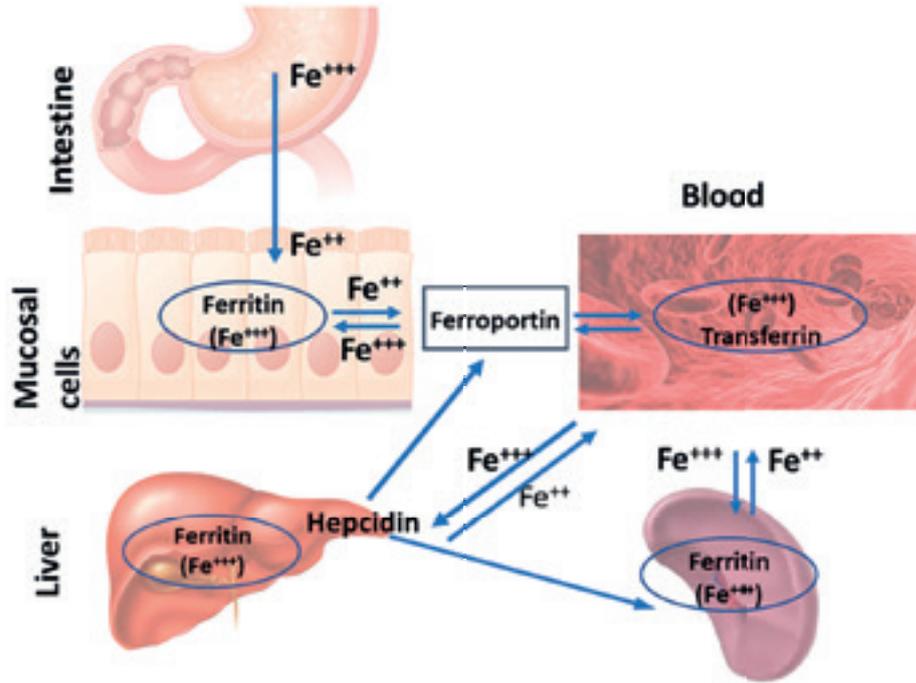
ANEMIA E DEFICIT MARZIALE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Circa 1/3 dei pazienti con scompenso cardiaco presenta un deficit marziale funzionale, legato alla presenza di uno stato infiammatorio cronico con incremento dell'espressione di epcidina e riduzione del ferro effettivamente disponibile per l'eritropoiesi, cui consegue l'anemia. Inoltre sono molteplici le cause di deficit marziale assoluto: l'edema delle anse intestinale dovuto alla congestione addominale che limita l'assorbimento di nutrienti con il cibo, lo



Dott.ssa
Alessandra
Truffa Giachè
Dirigente
Medico - SC
Cardiologia
Ivrea ASL TO4

Figura 2. Metabolismo del ferro. Modificato da Medicines 2019, 6, 85.



stillicidio ematico cronico in pazienti frequentemente in terapia anticoagulante e/o antiaggregante che slantizza eventuali fonti di sanguinamento gastro-intestinale, la riduzione dell'appetito e degli introiti alimentari nelle fasi più avanzate di scompenso cardiaco con cachessia¹².

STRATEGIE TERAPEUTICHE DI SUPPLEMENTAZIONE DEL FERRO

Ad oggi esiste la possibilità di somministrare ferro ai pazienti che ne sono carenti per via orale o per via endovenosa. La via orale, più pratica ma con maggiori effetti collaterali gastrointestinali, ha di-

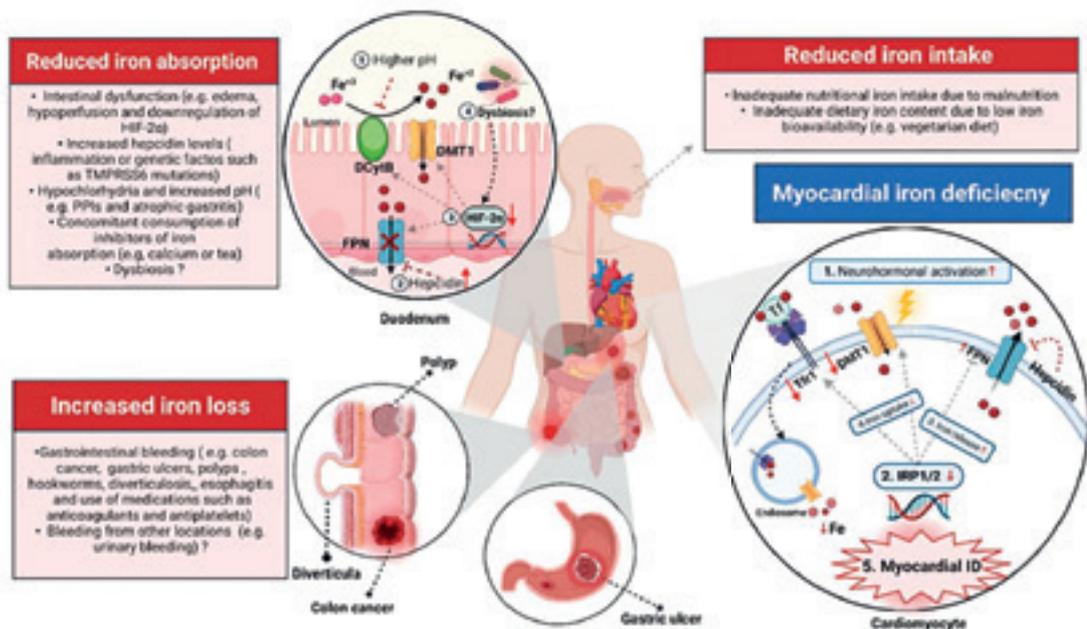
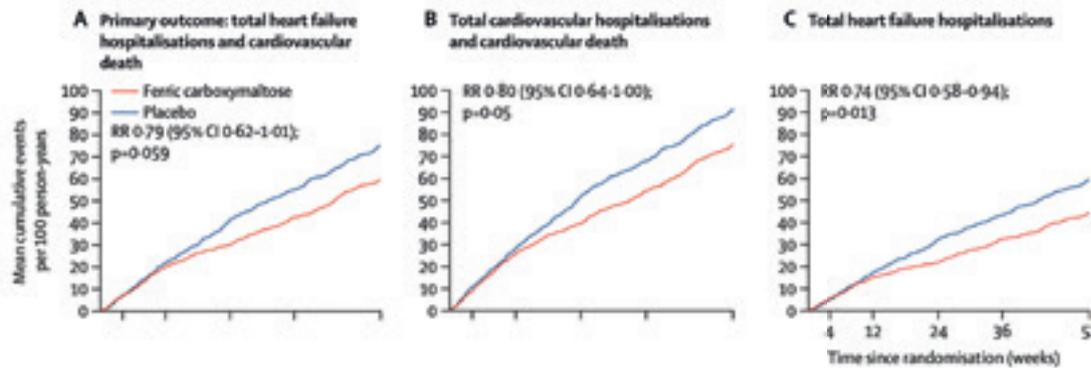


Figura 3. Meccanismi di deficit marziale nello scompenso cardiaco. Modificato da J. Clin. Med. 2022, 11, 125

Figura 4. Riduzione dell'endpoint primario (ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e mortalità cardiovascolare) con la somministrazione di ferro carbossimaltoso nello studio AFFIRM-AHF. Modificato da Lancet. 2020 Dec 12;396:1895-1904.



mostrato scarsa efficacia nel ripristinare in maniera efficace le riserve di ferro nei pazienti con scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta¹³, senza beneficio riguardo la capacità d'esercizio. Ciò deriva probabilmente dalla limitazione dell'assorbimento intestinale del farmaco.

La somministrazione per via endovenosa di ferro carbossimaltoso nello scompenso cardiaco cronico è stata invece già validata dalle linee guida ESC del 2016, anche in assenza di anemia.

È infatti del 2009 la pubblicazione del primo trial randomizzato controllato sull'utilizzo del ferro carbossimaltoso nei pazienti con scompenso cardiaco cronico con FE <40%, in classe NYHA II-III, con carenza marziale (ferritina <100 µg/L o tra 100 e 299 µg/L con saturazione di transferrina <20%) ed valori di emoglobina compresi tra 9.5 e 13.5 g/dl. Rispetto a placebo, il farmaco ha dimostrato miglioramento dei sintomi, della capacità funzionale e della qualità di vita, senza effetti collaterali significativi.

Nel 2015 è stato pubblicato lo studio multicentrico CONFIRM HF14 che ha arruolato 304 pazienti ambulatoriali, sintomatici, con FE ≤45%, trattandoli con ferro carbossimaltoso endovenoso: nel lungo follow-up (52 settimane) si dimostrava un significativo miglioramento della classe NYHA, della qualità della vita dopo 24 settimane di trattamento; si riduceva inoltre il tasso di ospedalizzazione.

Nel 2020 lo studio AFFIRM-AHF15 ha indagato il beneficio di trattare con ferro carbossimaltoso endovenoso i pazienti

ricoverati per scompenso cardiaco acuto dopo stabilizzazione del quadro emodinamico: in questo setting è stato dimostrato che il trattamento è sicuro e riduce il rischio di re-ospedalizzazione per scompenso cardiaco senza apparenti effetti sul rischio di mortalità cardiovascolare.

Pertanto le linee guida ESC 2021 hanno introdotto in classe di evidenza IIa la possibilità di somministrare prima della dimissione il ferro carbossimaltoso endovenoso a pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco con FE ≤50% e dimostrato deficit di marziale (ferritina <100 µg/L o tra 100 e 299 µg/L con saturazione di transferrina <20%), al fine ridurre il rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco e migliorare i sintomi.

CONCLUSIONI

La sideropenia è un problema frequente e spesso sottodiagnosticato nei pazienti con scompenso cardiaco, ed ha origine multifattoriale: sia per ridotto assorbimento, sia per inattivazione funzionale dell'utilizzo di ferro da parte degli stimoli infiammatori cronici caratteristici della malattia cardiaca stessa. Inoltre, ha impatto sui sintomi e sulla classe funzionale. Anche in assenza di anemia, è importante correggere il deficit marziale sia nei pazienti acuti (una volta stabilizzati) sia nei pazienti cronici, poiché la supplementazione di ferro endovenosa ha dimostrato in letteratura, in più setting, di ridurre il rischio di nuove ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e migliorare i sintomi dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

- 1 *European Heart Journal* (2021) 42, 35993726
- 2 *Circ Heart Fail.* 2014;7:401-8
- 3 *Eur Heart J.* 2010;31:1872-80
- 4 *Eur J Heart Fail* 2018;20:1257-1266
- 5 *Am Heart J* 2009;158:653-8
- 6 *N Engl J Med* 2013;368:1210-9
- 7 *Am Heart J.* 2013;165:575-582 e3
- 8 *Sci Rep* 2022 Jul 13;12(1):11911
- 9 *Eur J Heart Fail.* 2022 Mar;24(3):591
- 10 *Mol Biosyst* 2009;5:422-43
- 11 *Clin Sci* 2005;109:277-86
- 12 *Diagnostics* 2023, 13, 304.
- 13 *JAMA.* 2017;317:1958-1966
- 14 *Eur. Heart J.* 2015;36:657-668
- 15 *Lancet.* 2020 Dec 12;396:1895-1904

**QUANDO PUÒ NASCERE IL SOSPETTO E QUALI SONO GLI ESAMI NECESSARI
PER UNA DIAGNOSI DEFINITIVA**

Amiloidosi: 10 domande su una malattia rara ma in realtà non troppo

In questi casi è quindi necessaria una stretta collaborazione tra cardiologi, ematologi, neurologi, nefrologi, internisti, radiologi e chirurghi dei trapianti

Paola Lusardi



Dott.ssa Paola
Lusardi
Ambulatorio
Scopenso
Cardiaco e
Cardiomiopatie
Maria Pia
Hospital, Torino

1. COSA SONO LE AMILOIDOSI

Le amiloidosi sono un gruppo di malattie, ereditarie o acquisite, in cui una proteina difettosa (la cosiddetta sostanza amiloide) si aggrega e si deposita nei tessuti sotto forma di fibrille che l'organismo non riesce a degradare; si instaura pertanto un processo infiammatorio cronico che porta a fibrosi e perdita progressiva della funzionalità degli organi colpiti (cuore, reni,

apparato gastrointestinale, fegato, cute, nervi periferici e occhi).

Il cuore è tra i maggiori bersagli della malattia: le pareti dei ventricoli diventano più rigide, con conseguente riduzione dell'efficienza contrattile, alterato rilasciamento e compromissione del microcircolo coronarico; le valvole cardiache si inspessiscono e di-

ventano insufficienti o stenotiche (in particolare la valvola aortica); l'infiltrazione del sistema di conduzione dello stimolo elettrico causa aritmie di ogni tipo che possono condurre all'arresto cardiaco (Figura 1).

Le forme più comuni di amiloidosi cardiaca sono due: l'amiloidosi da catene leggere (AL) e l'amiloidosi da transtiretina (ATTR).

L'amiloidosi AL è una malattia ematologica (Figura 2). Nel 10-15% dei casi si associa alla presenza di mieloma multiplo (un tumore delle cellule del sistema immunitario, le plasmacellule, che si moltiplicano senza controllo nel midollo osseo e talora in altre parti del corpo); più frequente-

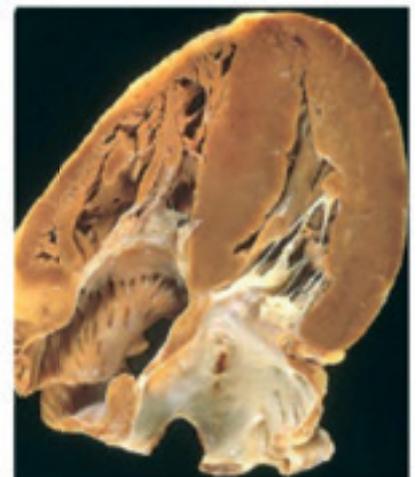
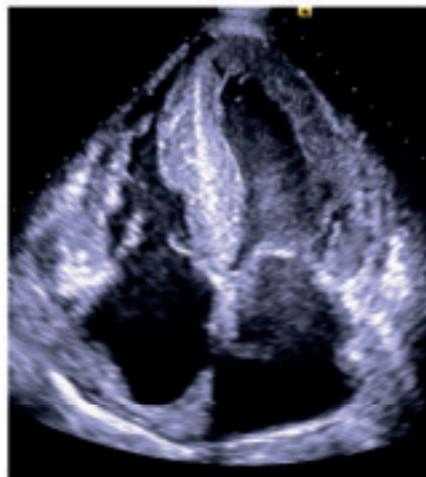
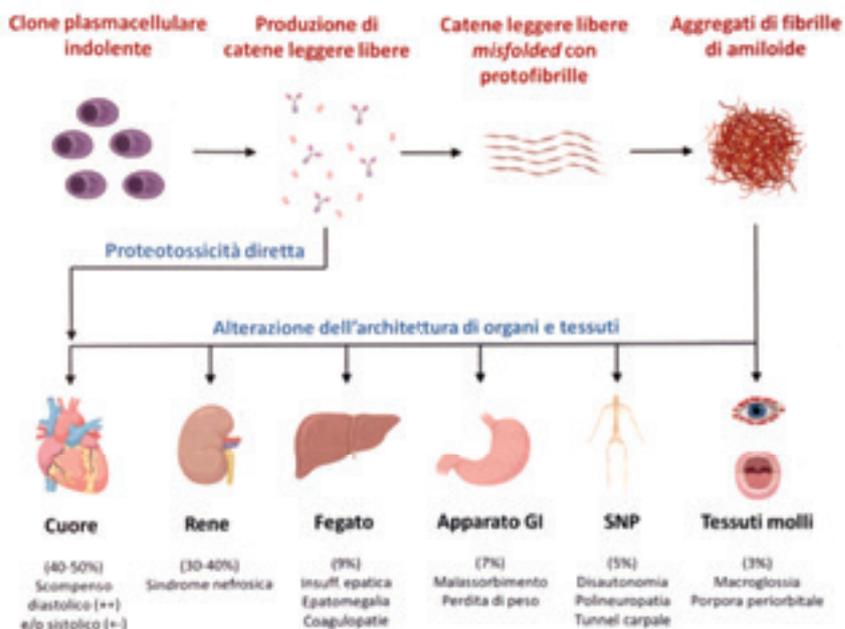


Figura 1

Figura 2- Emdin M et al. Sant'Anna Medical Reviews.



mente si sviluppa a partire da un clone plasmacellulare indolente che produce immunoglobuline instabili, che, frammentandosi, rilasciano in circolo le cosiddette catene leggere (mieloma smouldering, macroglobulinemia di Waldenstrom, gammopatia monoclonale).

Nell'amiloidosi ATTR la proteina coinvolta è la transtiretina prodotta dal fegato, deputata al trasporto della vitamina A e degli ormoni tiroidei (Figura 3).

Esistono una forma ereditaria (ATTRv), causata dalla mutazione del gene della transtiretina, e una forma acquisita (ATTRwt) in passato detta amiloidosi cardiaca senile, perché colpisce in genere i maschi di età superiore ai 65 anni.

2. È DAVVERO UNA MALATTIA RARA?

Una malattia si definisce "rara" quando la sua prevalenza, intesa come il numero di casi presenti in una data popolazione, non supera una soglia stabilita. Nell'Unione Europea la soglia è fissata allo 0,05% della popolazione, cioè non più di 1 caso ogni 2000 persone.

L'incidenza dell'amiloidosi AL è circa di 10 nuovi casi su un milione di persone all'anno, ed il rischio di sviluppare questa malattia aumenta con l'età. In presenza di una MGUS (gammopatia mo-

noclonale) il rischio aumenta del 9% rispetto alla popolazione generale.

Se fino a pochi anni fa l'AL era considerata l'eziologia più frequente, attualmente oltre il 60% di tutte le diagnosi è ATTR.

La prevalenza della forma ereditaria (ATTRv) è difficile da stabilire a causa delle varie mutazioni osservate nelle diverse aree geografiche,

tuttavia recenti stime a livello europeo indicano una prevalenza pari a meno di 1 caso su 100.000 abitanti.

La forma acquisita (ATTRwt), in passato considerata patologia rara, è in realtà largamente sottodiagnosticata: studi recenti hanno evidenziato la sua presenza nel 13% dei pazienti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata e nel 16% dei pazienti in attesa di sostituzione valvolare percutanea della valvola aortica. Secondo i dati dell'Osservatorio delle Malattie Rare la prevalenza in Piemonte e Valle d'Aosta è stimata in 3,7 casi su 100.000.

Questa "esplosione epidemiologica" è solo apparente; ciò che è cambiato è l'aumentata capacità diagnostica di tutte le figure mediche interessate dalla patologia:



Figura 3

Figura 4 - C Chimenti et al, G Ital Cardiol 2023;24(2):127-135

SOSPETTO DI AMILOIDOSI CARDIACA. RED FLAGS					
Red flags extracardiaci			Red flags cardiaci		
Clinici	Polineuropatia periferica	AL, ATTR	Clinici	Ipotensione o normalizzazione di PA	AL, ATTR
	Disautonomia, alteraz sensorio	AL, ATTR	Laboratorio	Aumento eccessivo di NT-proBNP	AL, ATTR
	Macroglossia	AL		Livelli elevati di troponina	AL, ATTR
	Sdr tunnel carpale bilaterale	ATTR	ECG	Ridotto voltaggio QRS/massa ratio	AL, ATTR
	Rottura tendine del bicipite	ATTRwt		Pattern pseudoinfartuale	AL, ATTR
	Stenosi del canale lombare	ATTRwt		Disturbi di conduzione AV e IV	AL, ATTR
	Dito a scatto	ATTRwt	2D-Eco	Aspetto granular sparkling miocardio	AL, ATTR
	Depositi vitreali	ATTRv		Aumento spessore biventricolare	AL, ATTR
	Storia familiare	ATTRv		Ridotto strain long, con apical sparing	AL, ATTR
	Lividi cutanei	AL	CMR	LGE subendocardico/transmurale	AL, ATTR
Laboratorio	Proteinuria	AL		Elevati valori di T1 nativo	AL, ATTR
	Insufficienza renale	AL		Aumentato ECV, Anomala cinetica del gadolinio	AL, ATTR

internisti, cardiologi, neurologi ed ematologi. Altri tre fattori giocano un ruolo fondamentale:

- la disponibilità di nuove terapie specifiche (che crea un interesse reale e non solo “scientifico” alla diagnosi);
- l’aumentata diffusione delle conoscenze (a sua volta realizzata anche grazie al contributo delle industrie farmaceutiche produttrici dei nuovi farmaci, in grado di investire più risorse);
- la disponibilità di metodiche non invasive (ad esempio la scintigrafia con traccianti ossei) che hanno assunto il ruolo di standard diagnostico in molte condizioni, consentendo quindi di evitare o ridurre il ricorso alla biopsia d’organo.

3. QUANDO NASCE IL SOSPETTO?

Il sospetto diagnostico varia a seconda del sintomo predominante; spesso i pazienti giungono ad una diagnosi definitiva dopo aver consultato più specialisti nel corso dell’ultimo anno di malattia.

Si possono prospettare diversi scenari:

- Il paziente viene inviato da un altro specialista (ematologo, neurologo, nefrologo) già con diagnosi di malattia sistemica
- Il paziente giunge all’osservazione del cardiologo per segni e sintomi di scompenso cardiaco refrattario alle terapie

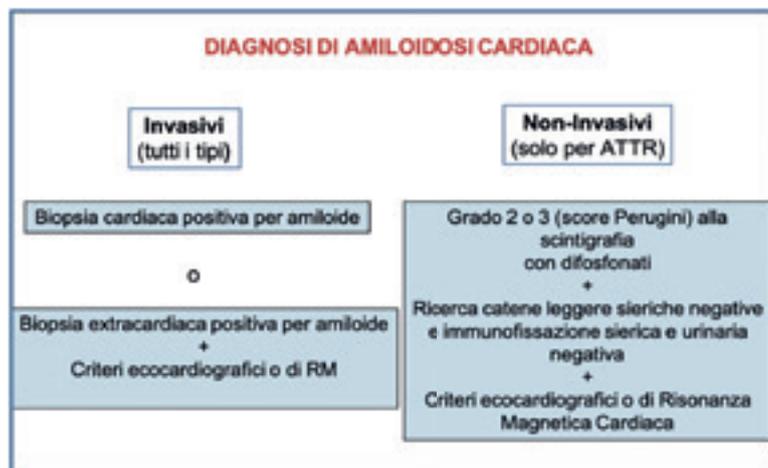
convenzionali

- Il paziente ha una stenosi aortica con segni ecocardiografici e clinici sospetti (low-flow, granular sparkling, GLS apical sparing)
- Viene riscontrata all’ecocardiogramma una ipertrofia non spiegata, con un ECG che desta sospetti (bassi voltaggi nelle derivazioni periferiche, pseudonecrosi). È fondamentale per lo specialista ricordare le “red flags” dell’amiloidosi, cioè quei campanelli di allarme che devono innescare il processo diagnostico (Figura 4).

4. QUALI SONO GLI ESAMI NECESSARI PER UNA DIAGNOSI DEFINITIVA?

L’amiloidosi viene diagnosticata con assoluta certezza quando vengono trovate fibrille di amiloide in un organo bersaglio: il “gold standard” per la diagnosi di amiloidosi cardiaca è sempre stato la biopsia endomiocardica. Oggi, tuttavia, esistono esami meno invasivi (Figura 5): la risonanza magnetica cardiaca rappresenta un’indagine strumentale particolarmente importante, anche se purtroppo non è in grado di distinguere tra le diverse forme di amiloidosi. Più accurata nella diagnosi differenziale è la scintigrafia ossea con difosfonati, che consente di identificare i casi di amiloidosi cardiaca da transtire-

Figura 5



tina e di individuare i depositi a uno stadio preclinico della malattia, quando ecocardiogramma, biomarcatori e talvolta risonanza magnetica risultano ancora normali.

Nel sospetto di una forma da catene leggere (AL), vengono invece eseguiti agoaspirato e biopsia osteo-midollare.

Le ultime linee guida della Società Europea di Cardiologia propongono una flow-chart diagnostica che sottolinea l'importanza di eseguire contemporaneamente la scintigrafia miocardica con difosfonati e la ricerca della componente monoclonale (Figura 6). La distinzione precoce delle due forme (ATTR e AL) consente di avviare prontamente le terapie mirate, completamente differenti tra loro.

Una diagnosi mancata o tardiva può avere un impatto profondo sulla prognosi del paziente, poiché ritarda l'avvio di trattamenti potenzialmente salvavita, in particolare la chemioterapia nel caso dell'amiloidosi da catene leggere.

5. L'ANALISI GENETICA È SEMPRE NECESSARIA?

Il test genetico va sempre eseguito nell'amiloidosi da transtiretina, per distinguere le forme ereditarie (ATTRv) da quelle acquisite (ATTRwt), anche in pazienti anziani e senza storia familiare.

La forma ereditaria è una forma autosomica dominante, dove cioè il difetto genetico viene generalmente ereditato da uno solo dei genitori, che ha il 50% di possibilità di trasmetterlo ad ogni figlio. Tuttavia bisogna sottolineare che la penetranza è incompleta: essere portatore del gene mutato non significa sviluppare con certezza la malattia, ma è importante che anche i portatori asintomatici vengano inseriti in un programma di follow-up per individua-

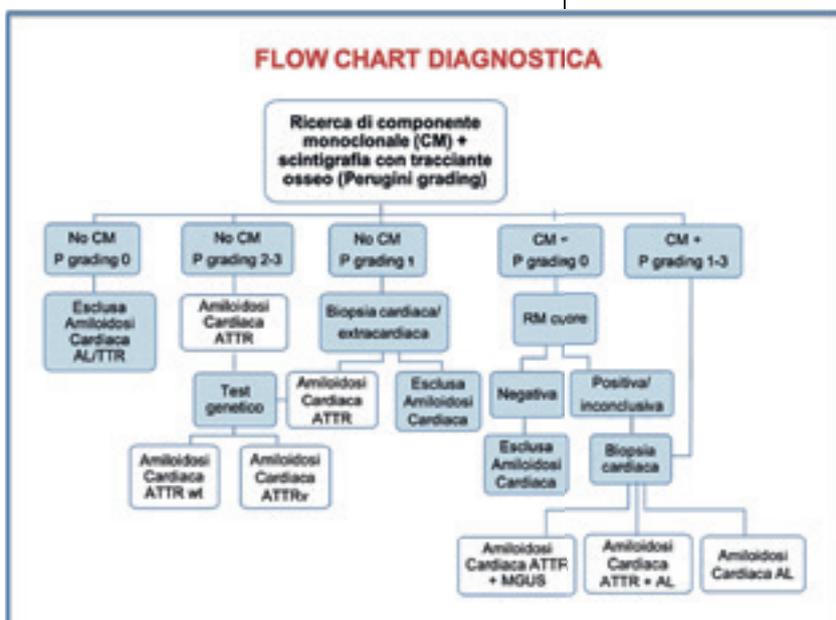
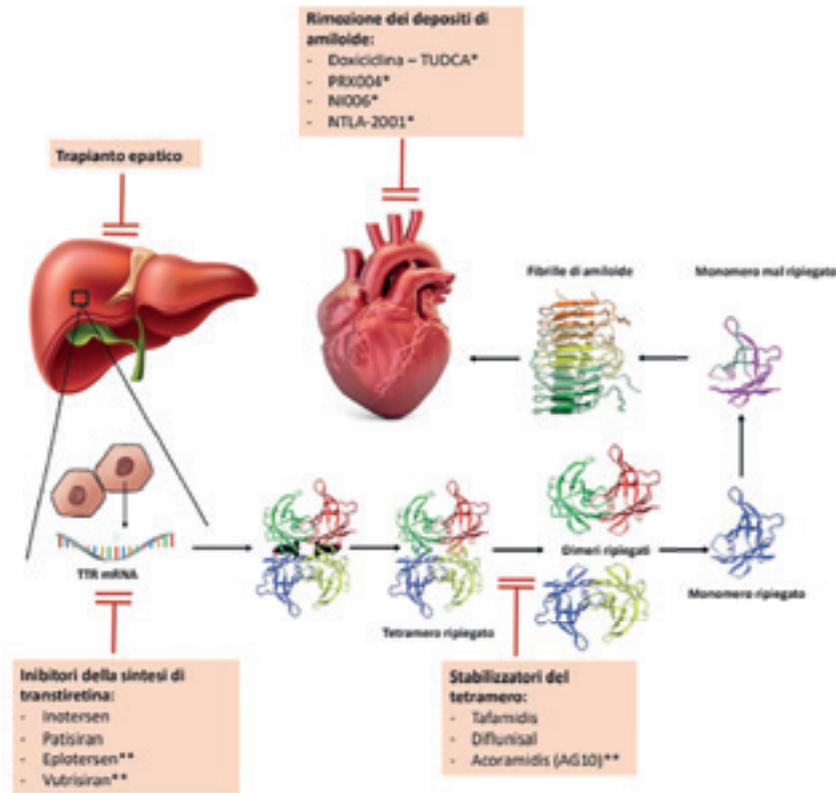


Figura 6

Figura 7 – Giovannetti A. *G Ital Cardiol* 2022;23(9):676-685



5 ai 15 anni. Tra le forme a prevalente o isolato interessamento cardiaco, siano esse wt o mutate, l'evoluzione naturale comporta un progressivo ispessimento delle pareti ventricolari con associati disturbi del ritmo, disfunzione diastolica e, infine, insufficienza ventricolare irreversibile. Le forme senili (wt) mostrano in genere una progressione più lenta della cardiopatia rispetto alle forme mutate, con una sopravvivenza mediana di circa 43 mesi vs i 25 mesi delle ATTRv.

re precocemente i primi segni di malattia e quindi iniziare prontamente i trattamenti in grado di modificarne la storia naturale.

6. QUAL È LA PROGNOSI DELLA MALATTIA?

Il grado di coinvolgimento cardiaco, specie in presenza di segni clinici e strumentali di scompenso cardiaco, è il maggior determinante della prognosi in tutte le forme di amiloidosi. Spesso i tempi di risposta biologica ai cicli di terapia sono troppo lunghi se rapportati all'attesa di vita residua imposta dalla cardiopatia.

Nelle forme mutate l'evoluzione naturale dipende dal tipo di mutazione e quindi dalla presenza di un fenotipo prevalentemente neurologico o cardiologico. Nel primo caso la neuropatia periferica può evolvere più o meno rapidamente: dal dolore con alterazioni della sensibilità dei quattro arti, fino ad un danno motorio con progressiva difficoltà alla deambulazione e all'uso dei movimenti fini delle mani. Il quadro è aggravato dall'alterazione della funzionalità gastrointestinale con perdita di peso e cachessia. La mediana di sopravvivenza delle forme neurologiche varia dai

7. QUALE SPECIALISTA DEVE OCCUPARSI DELLA MALATTIA?

L'amiloidosi è una patologia complessa, caratterizzata dall'interessamento di molti organi: è quindi necessaria una stretta e collaudata collaborazione tra vari specialisti: cardiologi, ematologi, neurologi, nefrologi, internisti, radiologi, chirurghi dei trapianti. La collaborazione con i centri di riferimento regionali è essenziale, poiché alcuni esami (ad esempio la scintigrafia ossea e la biopsia cardiaca) e la possibilità di prescrivere la terapia specifica non sono disponibili in tutti i centri.

8. QUALI SONO LE TERAPIE AD OGGI DISPONIBILI?

Si definiscono terapie "disease-modifying" quelle terapie specifiche in grado di bloccare o ritardare la formazione di depositi di amiloide nel cuore, ed in alcuni casi anche di farli regredire.

Il trattamento della forma AL è competen-

za degli ematologi: dal trapianto di cellule staminali al trattamento chemioterapico. L'ATTR per decenni ha avuto come unica opzione terapeutica il trapianto di fegato, dato che il 95% della transtiretina viene prodotta a livello epatico. Tale strategia, purtroppo, non è in grado di risolvere il danno d'organo legato alla quota di amiloide già depositata né la progressione di malattia. Grazie alla ricerca, sono stati sviluppati vari farmaci in grado di bloccare la genesi di amiloide a diversi livelli del processo biochimico (Figura 7).

Il tafamidis è la prima terapia "disease-modifying" approvata per il trattamento della ATTRwt e ATTRv, dimostrando di ridurre del 30% la mortalità per tutte le cause e le ospedalizzazioni per cause cardiovascolari in pazienti con scompenso cardiaco. Tuttavia non tutti i pazienti sono elegibili al trattamento: nelle fasi tardive della malattia la soppressione della sintesi di TTR non conferisce un beneficio significativo (Figura 8).

9. QUALI SONO LE TERAPIE DI SUPPORTO?

La terapia di supporto ha l'obiettivo di sostenere la funzionalità degli organi colpiti dalla malattia e di mantenere una qualità di vita soddisfacente: ne sono un esempio la terapia antidolorifica nella polineuropatia e il controllo farmacologico dei sintomi di-sautonomici gastrointestinali.

Le terapie di supporto cardiologico sono volte a mantenere il compenso di circolo evitando la riduzione della portata cardiaca e l'ipotensione (con il conseguente rischio di pericolose cadute); il rischio trombo-

embolico è alto, indipendentemente dalla presenza di fibrillazione atriale, per cui la terapia anticoagulante diventa pressoché mandatoria.

La terapia classica dello scompenso cardiaco (ACE-inibitori, ARNI, beta-bloccanti e diuretici) va adattata alla peculiare fisiologia restrittiva dell'amiloidosi.

Infine, è spesso necessario l'impianto di un pace-maker per trattare la malattia conseguente all'infiltrazione del sistema elettrico, mentre l'indicazione ad impianto del defibrillatore va discussa in team multidisciplinare.

10. MALATTIE RARE: BASTA LA TERAPIA?

La diagnosi di una malattia rara, spesso raggiunta dopo mesi di esami e consultazioni specialistiche, mette il paziente e i suoi famigliari a dura prova. Non è sufficiente essere indirizzati a un centro di competenza, in grado di prendere in carico il paziente e di erogare le terapie mirate: la sintomatologia invalidante, che spesso porta a senso di solitudine e rassegnazione, può rendere necessario il supporto dello psicologo clinico per affrontare le difficoltà. Le associazioni dei pazienti svolgono un ruolo importantissimo nel migliorare la gestione complessiva del paziente e la sua qualità di vita, dando preziosi suggerimenti sull'aspetto assistenziale.

BIBLIOGRAFIA

1. Garcia-Pavia P et al. *Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. European Journal of Heart Failure* (2021) 23, 512-526
2. Chimenti C et al. *Position paper ANMCO: L'amiloidosi per il cardiologo clinico. Un "clinical primer" dell'Area Malattie Rare ANMCO. G Ital Cardiol* 2023;24(2):127-135
3. Emdin M et al. *Amiloidosi cardiaca. Come si diagnostica, come si cura. Sant'Anna Medical Reviews.*
4. www.osservatorio.malattierare.it
5. www.malattierare.piemonte.it
6. www.famy.it Associazione Italiana Amiloidosi Familiare ONLUS
7. www.amiloidosi.cardiaca.it

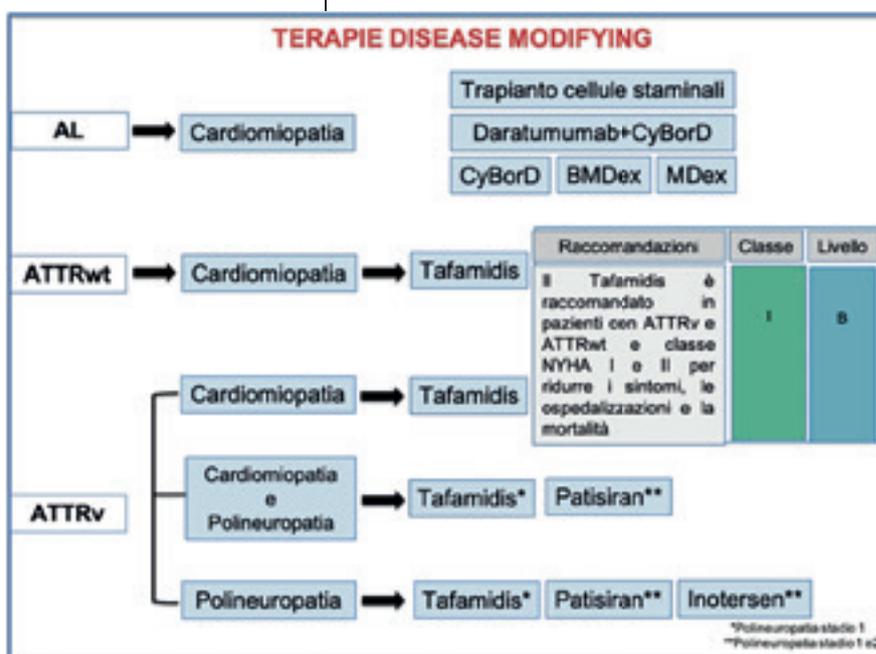


Figura 8

**UN ESAME EFFETTUATO CON IL PAZIENTE SVEGLIO
E TRATTATO SOLTANTO CON UNA BLANDA SEDAZIONE**

Ecocardiografia transesofagea conosciamola meglio Così è indispensabile

Scopriamo insieme l'utilità di questo controllo e cosa ci aggiunge rispetto all'ecocardiografia

Gianluca Alunni



*Dott. Gianluca Alunni
Responsabile SSD
Coordinamento
Ecocardiografia
Avanzata
Cardiovascolare
Dip.
Cardiovascolare
e Toracico
Ospedale
Molinette –
Città della
Salute Torino*

CHE COS'È ?

L'ecocardiografia è una metodica diagnostica non invasiva che utilizza gli ultrasuoni per esplorare l'anatomia e la funzione del cuore ottenendo informazioni "in diretta" durante l'esame.

Gli ultrasuoni sono generati da una sorgente (trasduttore) che nel caso dell'esame trans esofageo è posta all'estremità di una sonda che viene introdotta in esofago. Gli ultrasuoni emessi vengono riflessi man mano che

incontrano le varie strutture nel torace, ritornando così allo strumento, che li rileva e che ricostruisce l'immagine delle strutture incontrate. Con l'ecocardiogramma trans esofageo si possono visualizzare tutte le strutture cardiache. Tale approccio, sfruttando gli stretti rapporti anatomici esistenti tra esofago e cuore, è, per alcuni versi, superiore a quello transtoracico, permettendo un'analisi più precisa delle strutture cardiache e lo studio di alcune strutture cardiache altrimenti, non visualizzabili con la metodica trans toracica. Inoltre la metodica trans-esofagea 3D (ormai di routine) ha reso la stessa sempre più affidabile e precisa. Così come per l'ecocardiografia trans toracica 3D anche con la metodica trans esofagea 3D con una singola acquisizione si possono otte-

nere un volume di immagini (e di informazioni) che possono essere successivamente rielaborate in post processing.

Essendo una metodica invasiva va eseguita in centri con un alto volume di esami. I potenziali rischi sono rappresentati da aritmie, reazioni vaso-vagali, sanguinamento faringeo minore, ipossiemia, aspirazione di materiale nelle vie aeree, paralisi transitoria del nervo laringeo, edema della parotide, laringospasmo, ematemesi e molto raramente perforazione esofagea. Proprio per evitare quest'ultima e più complessa complicanza, nel nostro Centro, facciamo deglutire la sonda al paziente, con un doppio vantaggio: riduzione della sedazione affinché sia più collaborante e minor rischio di traumatismo spingendo la sonda "alla cieca". Comunque in letteratura l'incidenza di tutte le complicanze è risultata essere molto bassa (meno di 1 caso ogni 1000 esami).

COME SI ESEGUE L'ESAME ?

L'esame viene effettuato con il paziente sveglio e pretrattato con una blanda sedazione mediante una benzodiazepina e.v. (venga incannulata una vena periferica) e viene utilizzata lidocaina spray nel cavo orale come anestetico locale. Il pz è monitorato mediante telemetria durante tutta la procedura. Se l'esame viene effettuato in elezione, è opportuno che il paziente sia digiuno da almeno 4 ore. La sonda viene introdotta con il paziente in

Figura 1 - Modilità di esecuzione dell'elettrocardiogramma transesofageo



decubito laterale sinistro (Figura 1) e viene utilizzato un apposito paradenti. Una volta raggiunto l'esofago, si analizzano le immagini ecocardiografiche sul monitor, registrandole, se necessario, su appositi supporti digitali.

Terminato l'esame la sonda viene sterilizzata con soluzioni in grado di distruggere qualsiasi contaminante virale o batterico. Il paziente viene tenuto in osservazione per circa 30 minuti.

Perché è indispensabile e cosa ci aggiunge rispetto all'ecocardiografia transtoracica tradizionale

Risulta particolarmente utile eseguire un ecocardiogramma transesofageo quando vi sia il sospetto o si voglia avere ulteriori informazioni su:

- Patologia aortica acuta (dissezione, aneurisma, ematoma intramurale)
- disfunzione protesica valvolare per identificare e quantizzare il rigurgito, differenziare tra rigurgito centrale e para valvolare, individuare processi infettivi (ascessi, vegetazioni endocarditiche); valutare eventuale presenza di trombosi intraprotetica.
- fonti intracardiache di embolizzazione (per esempio valutare la presenza di formazioni trombotiche in auricola si-

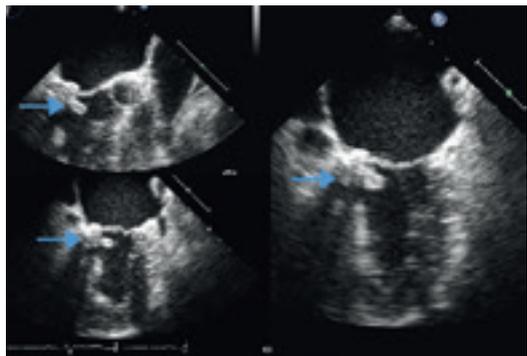


Figura 2 - Immagine di trombosi protesi mitralica

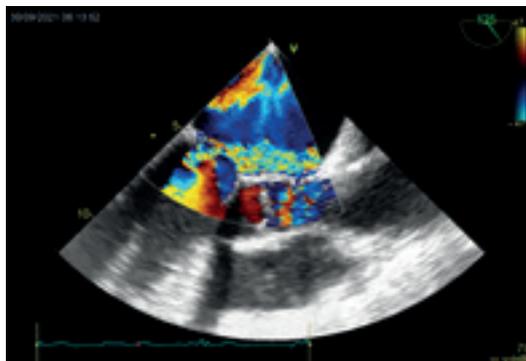


Figura 3 - Insufficienza mitralica severa

nistra) o condizioni anatomiche predisponenti allo stroke ischemico embolico (per esempio la presenza di Forame Ovale Pervio) ;

- masse intracardiache (tumori) per una migliore visualizzazione anatomica;
- endocarditi infettive sulle valvole native (se l'ecocardiografia convenzionale è insoddisfacente);
- screening delle insufficienze valvolari nei casi in cui il paziente deve eseguire interventi cardiocirurgici (es prollasso valvolare mitralico) o di correzione percutanea (TAVI, correzione della IM o IT edge to edge o possibilità di Valve in

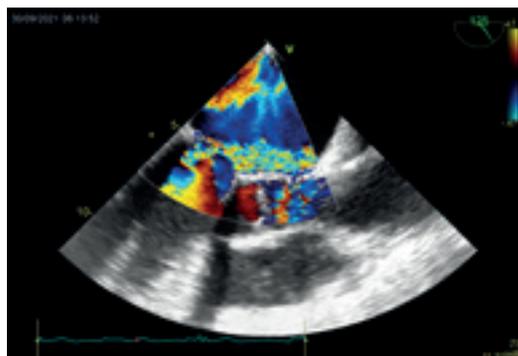


Figura 4 - Prolasso valvolare mitralico

Valve)

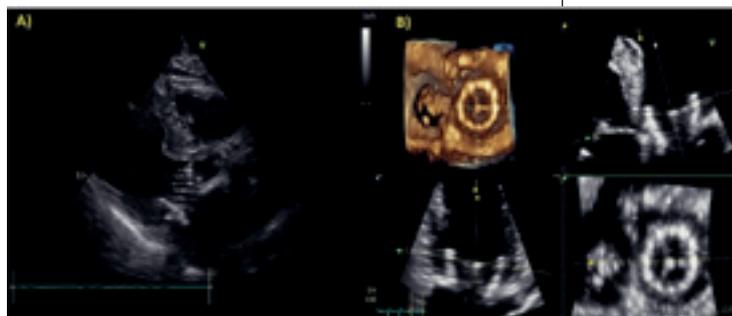


Figura 5 - Posizionamento di Valve in Valve

- cardiopatie congenite;
- complicanze di infarto miocardico (rottura del setto interventricolare o di muscolo papillare);
- L'esame è effettuato anche in sede intraoperatoria per guidare e per monitorare la funzione contrattile del ventricolo sinistro e del ventricolo destro o per verificare il successo di una riparazione valvolare o sostituzione valvolare.
- È la metodica imprescindibile e gold standard nella guida agli interventi percutanei delle correzioni edge to edge della patologia mitralica e tricuspidalica o di procedure percutanee di chiusura leaks paraprotetici o chiusura dell'auricola sinistra.

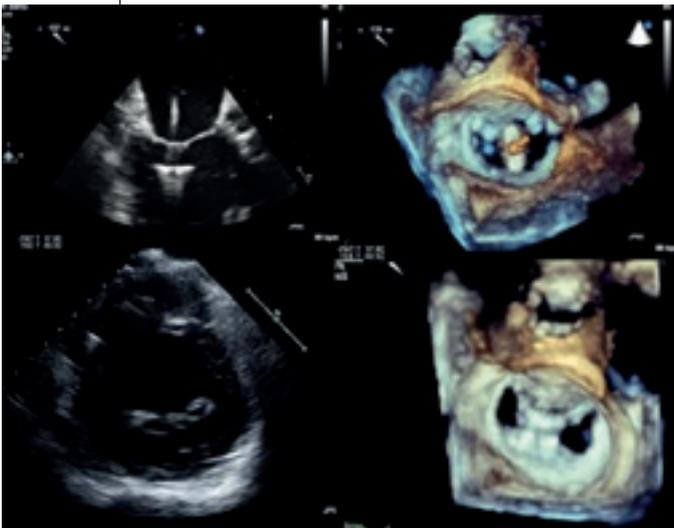


Figura 6 - MitralClip su valvola mitralica

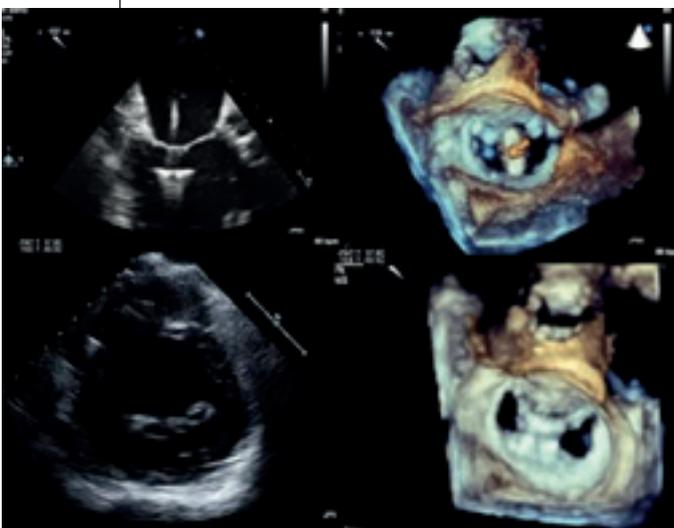


Figura 7 - Posizionamento di dispositivo per chiusura Forame Ovale Pervio

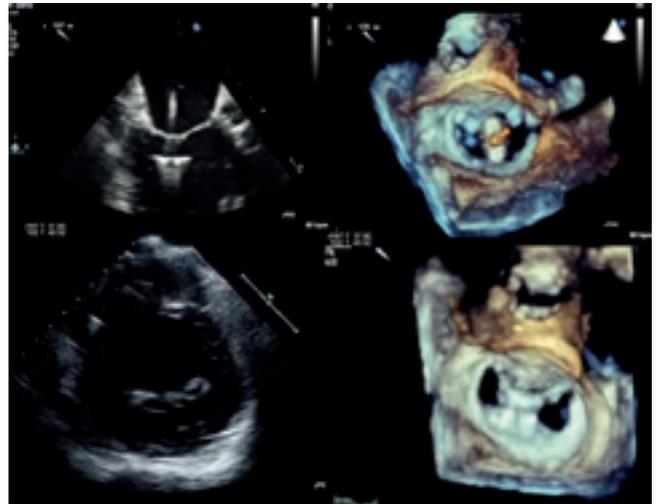


Figura 8 - Immagine tridimensionale della valvola mitrale. Stenosi della valvola mitrale.

Concludendo l'ecocardiografia trans esofagea resta un esame di secondo livello per studiare tutte le strutture cardiache ed è, al momento, l'esame indispensabile nella guida degli interventi di cardiocirurgia e negli interventi percutanei. Gli apparecchi di ultima generazione consentono di effettuare la ricostruzione in 3D delle strutture cardiache per avere una visione ancora più dettagliata.

Le immagini tridimensionali all'ecocardiogramma trans esofageo sono indubbiamente più nitide e precise rispetto a quelle effettuate con l'esame transtoracico, questo perché la vicinanza della sonda determina delle immagini di base molto più nitide, sulle quali vengono costruiti volumi 3D con migliore definizione.

Da spedire a:
AMICI DEL CUORE PIEMONTE O.D.V. - Segreteria
Via Villa della Regina, 21 - 10131 TORINO
Cell. 392.2214972

SCHEDA ISCRIZIONE A SOCIO	
Il sottoscritto/a:	
Codice Fiscale:	
Nato a	il
Residente a	
Via/corso/piazza:	
CAP:	Telefono:
Cellulare:	
E-mail:	
Chiede di poter far parte come Socio/a della O.D.V. e provvede a versare l'importo di Euro..... Quale socio: (socio ordinario € 35 - socio sostenitore € 100+35 - socio benemerito, sopra i € 500+35)	
Verso la quota in:	
<input type="checkbox"/> contanti <input type="checkbox"/> con bonifico bancario Banca INTESA SANPAOLO - IBAN IT97L0306909606100000115399 <input type="checkbox"/> per conto corrente postale n. 19539105 Intestato a: AMICI DEL CUORE PIEMONTE O.D.V. – Via Villa della Regina, 21 - 10131 TORINO	
N.B. Il versamento della quota per donazione deve essere effettuato a mezzo bonifico bancario	
Ho letto la Informativa per il trattamento dei dati personali stampata nella pagina sul retro <input type="checkbox"/> ACCONSENTO <input type="checkbox"/> NON ACCONSENTO al trattamento dei miei dati personali per l'invio della rivista Cardio Piemonte, di comunicazioni informative, istituzionali e promozionali	
Data	Firma



Informativa resa ai sensi dell'art. 13 del regolamento UE 2016/679 (GDPR)

Questa informativa è resa da Amici del Cuore Piemonte O.D.V., con sede legale in 10131 TORINO (TO) Via Villa della Regina 21, ("Amici del Cuore") in qualità di Titolare del trattamento. I dati raccolti sono trattati conformemente ai principi di correttezza, liceità, trasparenza e di tutela della Sua riservatezza e dei Suoi diritti. Il trattamento dei dati avviene con modalità manuali, telematiche e informatiche; sono adottate misure di sicurezza atte ad evitare i rischi di accesso non autorizzato, di distruzione o perdita, di trattamento non consentito o non conforme alle finalità della raccolta.

Il conferimento dei dati personali è obbligatorio limitatamente ai soli dati strettamente necessari ad instaurare il rapporto di associazione con l'erogazione dei relativi servizi. Tale conferimento costituisce requisito necessario e la sua assenza implica l'impossibilità di instaurare il rapporto di associazione con l'erogazione dei relativi servizi.

Categorie di dati personali trattati

Amici del Cuore e tratteranno i seguenti dati personali:

- *Dati anagrafici, indirizzo di residenza o domicilio e recapiti (telefono, indirizzo email);*
- *Dati bancari e/o di pagamento.*

Finalità e base giuridica del trattamento

I dati forniti sono trattati per le seguenti finalità:

- A. l'adempimento degli obblighi di legge, degli scopi istituzionali previsti dallo Statuto di Amici del Cuore;
- B. la gestione del rapporto associativo e l'erogazione dei servizi previsti;
- C. l'invio della rivista Cardio Piemonte, di comunicazioni informative, istituzionali e promozionali, previo consenso;

La base giuridica del trattamento è il rapporto associativo con l'erogazione dei relativi servizi.

Categorie di soggetti terzi a cui i dati possono essere comunicati

Per l'esecuzione del contratto e l'adempimento di obblighi di legge, Amici del Cuore potrà comunicare i dati personali alle seguenti categorie di soggetti:

- *soggetti che svolgono per conto di Amici del Cuore servizi di natura tecnica ed organizzativa;*
- *studi, consulenti e società nell'ambito di rapporti di assistenza e consulenza;*
- *autorità pubbliche, laddove ne ricorrano i presupposti.*

Tali soggetti tratteranno i dati in qualità di Responsabili del trattamento per conto di Amici del Cuore.

Durata del trattamento e periodo di conservazione

I dati saranno trattati solo per il tempo necessario per le finalità elencate.

Di seguito i periodi di utilizzo e conservazione dei dati personali con riferimento alle diverse finalità di trattamento:

- A. i dati trattati per l'esecuzione del rapporto associativo e per i servizi sottesi saranno conservati da Amici del Cuore per tutta la durata del contratto associativo e per un periodo di 10 anni successivo allo scioglimento del rapporto associativo, salvo sorga l'esigenza di una ulteriore conservazione, per consentire ad Amici del Cuore la difesa dei propri diritti;
- B. i dati trattati per l'adempimento di obblighi di legge saranno conservati da Amici del Cuore nei limiti previsti dalla legge;
- C. i dati saranno trattati per l'invio di comunicazioni informative, istituzionali e promozionali fino all'eventuale revoca del consenso prestato per tale scopo;

Diritti di accesso, cancellazione, limitazione e portabilità

Agli interessati sono riconosciuti i diritti di cui agli artt. da 15 a 20 del GDPR. A titolo esemplificativo, ciascun interessato potrà:

- A. ottenere la conferma che sia o meno in corso un trattamento di dati personali che lo riguardano;
- B. qualora un trattamento sia in corso, ottenere l'accesso ai dati personali e alle informazioni relative al trattamento nonché richiedere una copia dei dati personali;
- C. ottenere la rettifica dei dati personali inesatti e l'integrazione dei dati personali incompleti;
- D. ottenere, qualora sussista una delle condizioni previste dall'art. 17 del GDPR, la cancellazione dei dati personali che lo riguardano;
- E. ottenere, nei casi previsti dall'art. 18 del GDPR, la limitazione del trattamento;
- F. ricevere i dati personali che lo riguardano in un formato strutturato, di uso comune e leggibile da dispositivo automatico e richiedere la loro trasmissione ad un altro titolare, se tecnicamente fattibile.

Diritto di opposizione e di revoca del consenso in relazione al trattamento effettuato per finalità di comunicazioni informative, istituzionali e promozionali

Con riferimento al trattamento dei dati per le finalità C), di cui al suddetto paragrafo "*Finalità e base giuridica del trattamento*", ciascun interessato potrà revocare in ogni momento il consenso eventualmente prestato ovvero opporsi al loro trattamento, attraverso apposita richiesta formulata via email all'indirizzo

Titolare, Contitolare e Responsabile della Protezione dei Dati Personali

Il titolare del trattamento dei dati personali è:

Amici del Cuore Piemonte O.D.V., con sede legale in 10131 TORINO (TO) Via Villa della Regina 21, nella persona del Presidente pro-tempore, quale Rappresentante legale.

Dati di contatto: direzione@amicidelcuoretorino.it

GLI EVENTI AMICI DEL CUORE

TORINO - PIAZZA SAN CARLO - JUST THE WOMAN I AM - 1/3 MARZO 2024



CAMBIANO (TO)



CONFERENZA



CALUSO - ASSEMBLEA DEI SOCI - 17/2/2023



MORIONDO



Amici del Cuore
 PIEMONTE O.D.V.
 Associazione di volontariato per la prevenzione delle malattie cardiovascolari

Cardio Piemonte è inviata per posta elettronica o cartacea a coloro che ne hanno fatto esplicita richiesta, compilando l'apposito form o comunque autorizzando Amici del Cuore al trattamento dei loro dati personali. Il conferimento dei dati è facoltativo. La revoca al trattamento dei dati comporta tuttavia l'impossibilità di ottenere l'invio della rivista. È possibile richiedere la cancellazione del proprio indirizzo dalla lista di utenti destinatari di Cardio Piemonte via e-mail, scrivendo all'indirizzo: direzione@amicidelcuoretorino.it oppure via posta, scrivendo ad Amici del Cuore Piemonte O.D.V. 10131 TORINO (TO) Via Villa della Regina 31

LA SALUTE DEL TUO CUORE È ALLA BASE DELLA TUA VITA



Molte persone non sanno che possono ammalarsi di cuore: aiutaci a farlo capire in anticipo

donna il 5 X MILLE

Amici
del



cuore

Codice Fiscale

97504090016

Il tuo euro possono salvare la vita di tante persone

Da oltre trent'anni lavoriamo sul territorio per la prevenzione delle malattie cardiovascolari in collaborazione con l'Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino, diamo assistenza ai degenti in reparto, finanziamo borse di studio e l'acquisto di attrezzature ospedaliere. Le campagne di informazione e prevenzione sono un impegno costante, portato avanti da volontari, che contribuiscono ogni anno a monitorare lo stato di salute della popolazione. Il tuo sostegno ci permetterà di potenziare questi servizi, di cui beneficiamo tutti.

Sostenendo Amici del Cuore O.D.V. sosterrai la tua salute.

Amici
del
cuore

PIEMONTE O.D.V.

Associazione di volontariato
per la prevenzione delle malattie cardiovascolari

visita il sito

www.amicidelcuoretorino.it

Le nostre iniziative sono anche su

