

Il Cuore, oggi e domani 2018

*XXI Corso Nazionale di Aggiornamento
in Medicina Cardiovascolare*

ATTI

*Editor
Giovanni Gregorio*

CENTRO CONGRESSI HOTEL ARISTON

PAESTUM 11 – 12 OTTOBRE 2018

SOMMARIO

007 • Presentazione

009 • Indice per relatore

1. PROBLEMATICHE PROFESSIONALI ED ASSISTENZIALI

013 • Tempi e Luoghi del cuore **G. GREGORIO**

023 • La responsabilità professionale oggi: certezze e dubbi **G. ROSATO**

033 • La medicina difensiva tra mito e realtà. **Q. TOZZI**

039 • Il testamento biologico **O. SILVESTRI**

045 • Le cadute in Ospedale **G. GALLO**

065 • Il Dolore in Ospedale **E. GNARRA**

2. LA DIMISSIONE: DAL DOCUMENTO DI CONSENSO ANMCO ALLA REALTA'

071 • La dimissione come processo **M. G. GAGLIARDO**

075 • La gestione della dimissione ospedaliera **R. GROMPONE**

077 • Le schede di valutazione , **R. GROMPONE**

079 • La lettera di dimissione come sintesi del percorso ospedaliero del paziente
e ponte tra Ospedale e Territorio **N. RAGOSA**

3. FIBRILLAZIONE ATRIALE, EMBOLIA POLMONARE E N.A.O.

091 • L' elettrocardiogramma di base è in grado di prevedere la insorgenza di fibrillazione atriale? **A. BOCCANELLI**

099 • Il punto sull'impatto dei nuovi anticoagulanti orali nella terapia della F.A.N.V. **G. BELLIZZI**

105 • La gestione del paziente in trattamento con NAO: il problema della compliance e la gestione delle complicanze emorragiche **P. CALDAROLA**

111 • I NAO nel paziente oncologico **N. MAUREA**

113 • La gestione del paziente con Embolia Polmonare: l'organizzazione del Follow-up **B. SCARDOVI**

123 • NAO nell' embolia polmonare e nella trombosi venosa profonda **P. SILVESTRI**

4. CARDIOPATIA ISCHEMICA

135 • La Interventistica coronarica tra presente e futuro. **R. VIOLINI**

141 • SCA con ST elevato: Quando e come rivascolarizzare **F. SCOTTO DI UCCIO**

145 • SCA con st non elevato Il punto sulla terapia medica: l'essenziale dalle linee guida **C. BALDI**

153 • La stratificazione del rischio nel post SCA : dubbi e certezze **V. CAPUANO**

159 • Il dopo SCA: la doppia antiaggregazione a chi e per quanto tempo **G. SIBILIO**

5. IMAGING CARDIOVASCOLARE

171 • L'imaging cardiovascolare nel dopo SCA **P. CASO**

181 • Quando eseguire e quando non eseguire un Ecocardiogramma transtoracico **B. LICCARDO**

203 • Quando eseguire e quando non eseguire un Ecostress **R. CITRO**

211 • La diagnostica per immagini nella Dissezione Aortica **A. D'ANDREA**

6. TERAPIA CARDIOVASCOLARE

229 • Come gli ARNI hanno cambiato la terapia dello Scopenso Cardiaco
D. GABRIELLI

233 • Fondaparinux tra presente e futuro. **R. ROTUNNO**

239 • Ranolazina tra presente e futuro **F. GIORDANO**

245 • Aderenza e persistenza della terapia: utilità e limiti delle “polipillole”
D. MICELI

7. ELETTROSTIMOLAZIONE

251 • Il defibrillatore sottocutaneo: dubbi e certezze **M. SANTOMAURO**

261 • RCT come identificare i responders, come sospettare i non responders
E. VASSALLO

263 • RCT : stimolazione multipunto e performance cardiaca **M. SANTORO**

PRESENTAZIONE

“Il Cuore, Oggi e Domani” giunge quest’anno alla XXI edizione. Nella presentazione delle prime edizioni del Corso, scrivevamo che il rinnovarsi di un incontro scientifico trova la sua ragione d’essere nella bontà dell’idea originaria, nella perseveranza e l’entusiasmo di chi lo organizza, nell’interesse, nelle capacità critiche e di comunicazione dei partecipanti. Caratteristiche che hanno segnato il cammino de “Il Cuore, Oggi e Domani”, facendone uno dei più grandi Eventi Formativi Nazionali, caratterizzato dall’incontro appassionato di migliaia di partecipanti.

La vita di medici, cardiologi, infermieri e pazienti è dominata sempre più dal rapido evolversi delle conoscenze scientifiche, dal progredire dei mezzi di diagnosi e cura, dalle difficoltà derivanti dalla globalizzazione del mondo moderno. L’essere costantemente aggiornati e riuscire a coniugare gli aspetti umani della professione con quelli più specificatamente tecnici è la sfida entusiasmante che tutti noi siamo chiamati a vivere quotidianamente.

La centralità del paziente, del suo bisogno di conoscere gli interventi, le procedure ed i percorsi diagnostico-assistenziali, del come e perché si debbano praticare, obbliga il personale sanitario ad un approccio più disponibile al dialogo e più aperto al confronto.

Il programma di questo anno si muove nel solco della tradizione, mantenendo sostanzialmente immodificata la architettura di aggiornamento, ancorato alle certezze ed ai problemi dell’oggi, ma anche proiettato sulle questioni che caratterizzeranno il domani, centrato sulle problematiche assistenziali del paziente con Malattia Cardiovascolare.

Il Cuore, Oggi e Domani, infatti, è la messa a punto scientificamente rigorosa ma anche realisticamente pratica, delle conoscenze e dei traguardi raggiunti dalla cardiologia, ponendosi, al tempo stesso, come una esplorazione corretta sulle questioni che domineranno il futuro. E’ per dirla con una metafora, un tuffo nelle certezze ed i dubbi dell’oggi, ma anche uno slancio verso il domani, così ricco di innovazioni, problemi e prospettive.

Il Cuore, Oggi e Domani non si sarebbe potuto realizzare senza il contributo determinante, da un lato, di relatori e moderatori competenti e di alto profilo che, con i loro interventi, garantiscono un elevato livello scientifico e didattico, e, dall’altro lato, dei partecipanti che, con la loro attiva e critica presenza, hanno in maniera determinante contribuito al successo della iniziativa.

Un grazie sentito va al personale della U.O. CARDIOLOGIA dell’Ospedale San Luca di Vallo della Lucania che con il suo impegno e sacrificio ha reso possibile il realizzarsi dell’Evento.

Giovanni Gregorio

INDICE PER RELATORI

| | | | |
|-----------------|---------------|------|--------|
| BALDI | CESARE | Pag. | 145 |
| BELLIZZI | GENNARO | Pag. | 99 |
| BOCCANELLI | ALESSANDRO | Pag. | 93 |
| CALDAROLA | PASQUALE | Pag. | 105 |
| CAPUANO | VINCENZO | Pag. | 153 |
| CASO | PIO | Pag. | 169 |
| CITRO | RODOLFO | Pag. | 203 |
| D'ANDREA | ANTONELLO | Pag. | 211 |
| GABRIELLI | DOMENICO | Pag. | 229 |
| GAGLIARDO | MARIA GIACOMA | Pag. | 71 |
| GALLO | GERARDO | Pag. | 45 |
| GIORDANO | FRANCESCO | Pag. | 239 |
| GNARRA | ENERICO | Pag. | 65 |
| GREGORIO | GIOVANNI | Pag. | 11 |
| GROMPONE | ROSAMARIA | Pag. | 75, 77 |
| LICCARDO | BIAGIO | Pag. | 181 |
| MAUREA | NICOLA | Pag. | 111 |
| MICELI | DOMENICO | Pag. | 245 |
| RAGOSA | NICOLA | Pag. | 79 |
| ROSATO | GIUSEPPE | Pag. | 23 |
| ROTUNNO | RAFFAELE | Pag. | 233 |
| SANTOMAURO | MAURIZIO | Pag. | 251 |
| SANTORO | MICHELE | Pag. | 263 |
| SCARDOVI | BEATRICE | Pag. | 113 |
| SCOTTO DI UCCIO | FORTUNATO | Pag. | 141 |
| SIBILIO | GEROLAMO | Pag. | 159 |
| SILVESTRI | OSVALDO | Pag. | 39 |
| SILVESTRI | PAOLO | Pag. | 123 |
| TOZZI | QUINTO | Pag. | 33 |
| VASSALLO | ENRICO | Pag. | 261 |
| VIOLINI | ROBERTO | Pag. | 133 |

1. PROBLEMATICHE PROFESSIONALI ED ASSISTENZIALI

- Tempi e Luoghi del cuore **G. GREGORIO**
- La responsabilità professionale oggi: certezze e dubbi **G. ROSATO**
- La medicina difensiva tra mito e realtà. **Q. TOZZI**
- Il testamento biologico **O. SILVESTRI**
- Le cadute in Ospedale **G.GALLO**
- Il Dolore in Ospedale **E. GNARRA**

LUOGI E TEMPI DEL CUORE

Giovanni Gregorio

U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania

La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti. Nessuno può essere obbligato a un determinato trattamento sanitario se non per disposizione di legge.

La legge non può in nessun caso violare i limiti imposti dal rispetto della persona umana.
COSTITUZIONE DELLA REPUBBLICA ITALIANA ART 32

*All'alba di un mondo che speravamo nuovo,
in un tempo difficile e duro, molte illusioni sono cadute, molte occasioni sfuggite
perché i nostri legislatori hanno guardato al passato e hanno mancato di coerenza o di coraggio.
L' Italia procede ancora nel compromesso, nei vecchi sistemi del trasformismo politico,
del potere burocratico, delle grandi promesse,
dei grandi piani e delle modeste realizzazioni.*
ADRIANO OLIVETTI, 1949

La storia dell'umanità è stata segnata sin dalle origini dal fascino esercitato nella mente degli uomini dal cuore, dalla circolazione e dalle affezioni cardiovascolari. L' uomo primitivo aveva già una nozione della importanza del cuore come organo vitale. Nei dipinti rupestri di Altamira e El Pindal in Spagna, Lascaux e di Niaux in Francia e di altre grotte risalenti al 25.000 a.c., si sono ritrovati mammut o bisonti con il locus anatomico del cuore marcato come segno della posizione più vulnerabile dell' animale. Si può dire che sin dall'alba della sua comparsa sulla terra l'uomo ha associato al cuore l'dea della vita. E come per la vita il significato del cuore assume rilievo particolare se viene filtrato attraverso il prisma del tempo e del luogo.

Insieme al cuore tempo e luogo hanno scandito il cammino dell'umanità attraverso i secoli. Un luogo è identificato in geografia per mezzo di coordinate geografiche di latitudine rispetto all'equatore e longitudine, rispetto al meridiano di Greenwich. La geografia umana considera i *luoghi* come spazi emotivamente vissuti: il luogo acquista importanza per i sentimenti, i ricordi e le suggestioni che trasmette al singolo individuo, attraverso modalità del tutto personali. In contrapposizione al concetto di luogo si è fatto strada di recente il concetto di non luogo: il non-luogo rappresenta la perdita di centralità e di identità di un luogo, un processo che caratterizza la società post-moderna, metropolitana e globalizzata. Marc Augé, antropologo francese, oppone al luogo, inteso come spazio centrale della città consolidata, il non-luogo della città diffusa. Esempi di non-luoghi possono essere offerti dalle periferie delle grandi città contemporanee, e non luoghi stanno sempre più diventando i luoghi della Sanità. Insieme alla esplorazione e conoscenza dei luoghi, una delle aspirazioni più suggestive coltivate dall'uomo è stata la possibilità di misurare il tempo

Tutto ciò che si muove nello spazio e/o si trasforma è così descritto anche a livello temporale..

A volte si percepisce il passare del tempo come più rapido ("il tempo vola"), significando che la durata appare inferiore a quanto è in realtà; al contrario accade anche di percepire il passare del tempo come più lento ("non finisce mai").

La mitologia identifica il tempo con Crono, chiamato anche Kronos (e Κρόνος in greco antico) è una divinità della religione greca, nata dall'unione di Gea, la terra, con Urano, il cielo. Viene considerato il titano del tempo, della fertilità e della terra. Per gli antichi greci c'erano almeno tre modi di indicare il tempo: aion, kronos e kairos. *Aion* rappresenta l'eternità, l'intera durata della vita, l'eterno; è il divino principio creatore, eterno, immoto e inesauribile; *kronos* indica il tempo nelle sue dimensioni di passato presente e futuro, lo scorrere delle ore; *kairos* indica il tempo opportuno, la buona occasione, il momento propizio, con una certa approssimazione, quello che noi oggi definiremmo il tempo debito. Come nota argutamente Carlo Rovelli il tempo non scorre con la stessa velocità ovunque. Per spiegare il fenomeno Rovelli afferma: "Inizio da un fatto semplice: il tempo scorre più veloce in montagna e più lento in pianura. La differenza è piccola, ma si può controllare con orologi precisi... Con gli orologi di laboratori specializzati si osserva il rallentamento del tempo anche fra pochi centimetri di dislivello: l'orologio per terra va un pelino più lento dell'orologio sul tavolo. Non sono solo gli orologi a rallentare: in basso tutti i processi sono più lenti. Due amici si separano, uno va a vivere in pianura, l'altro in montagna. Dopo anni si ritrovano: quello in pianura ha vissuto meno, è invecchiato meno, il pendolo del suo cucù ha oscillato meno volte, ha avuto meno tempo per fare cose, le sue piante sono cresciute meno, i suoi pensieri hanno avuto meno tempo per svolgersi... In basso c'è meno tempo che in alto."

Se applichiamo questi concetti alla realtà di ogni giorno è facile rendersi conto come il mondo della sanità sia caratterizzato da un lentissimo e patologico scorrere del tempo rispetto ai ritmi imposti dalle società moderne e dalla esigenza di dare risposte concrete alla domanda di salute.

La cronaca di tutti i giorni è ricca di esempi di come il tempo ed i luoghi si intreccino talora in maniera tragica.

Così tutti abbiamo vissuto con commozione il dramma del crollo del ponte Morandi a Genova: Il **viadotto Polcevera** (noto anche come **ponte Morandi** o ponte delle Condotte) è un ponte autostradale che attraversava il torrente Polcevera e i quartieri di Sampierdarena e Cornigliano, nella città di Genova. Fu progettato dall'ingegner Riccardo Morandi e venne costruito fra il 1963 e il 1967 per opera della Società Italiana per Condotte d'Acqua. Fa parte del tracciato dell'autostrada A10, gestita dalla concessionaria Autostrade per l'Italia, costituendone un'infrastruttura strategica per il collegamento viabilistico fra il nord Italia e il sud della Francia, oltre a essere il principale asse stradale fra il centro-levante di Genova, il porto container di Voltri-Pra', l'aeroporto Cristoforo Colombo e le aree industriali della zona genovese.

È chiuso al traffico dal 14 agosto 2018 a seguito del crollo parziale della struttura, che ha provocato 43 morti e 566 sfollati. La vita del ponte è stata di appena 51 anni. Per contro in Calabria esiste un ponte costruito nel II secolo avanti Cristo che ancora sfida il tempo. Lungo il tragitto verso il mare del fiume Savuto, troviamo, nel territorio di Scigliano(Cs), un ponte romano detto di **S. Angelo o di Annibale**, monumento storico nazionale che insieme al **ponte Fabbrico** dell'isola tiberina (69 a. C.) sono i più antichi d'Italia.

Il ponte faceva parte dell'antica *via romana, la Popilia*, che venne costruita a partire da Reggio Calabria per poi congiungersi con le altre arterie che portavano a Roma. Attualmente il ponte è uno tra monumenti recensiti e sotto protezione dell'Unesco ma, inspiegabilmente, pur essendo tra i ponti più antichi d'Italia, è fuori da ogni circuito turistico sia regionale che nazionale

Esempio questo di una delle tante contraddizioni che caratterizzano luoghi e tempi d'Italia, un paese celebrato per le sue bellezze, così come la Campania, terra decantata per la salubrità e le bellezze naturali, tanto che, come testimonia Plinio il Vecchio, "Perfino i Greci, popolo assai prodigo di lodi solo verso se stesso, diedero un lusinghiero giudizio sull'Italia chiamando Magna Grecia una piccola parte del suo territorio." Per un beffardo gioco del destino, in cui tempo e luogo si incrociano tragicamente, Plinio il Vecchio moriva sommerso dalla eruzione del Vesuvio.

L'oratore e letterato Plinio il Giovane (61 – 113 d.C.), nipote di Plinio il Vecchio, descrisse la fine di suo zio in una lettera indirizzata allo storico latino Tacito (56 – 120 d.C.), scritta trent'anni dopo l'accaduto.

"Caro Tacito, mi chiedi di narrarti la fine di mio zio, per poterla tramandare ai posteri con maggiore esattezza. E te ne sono grato: giacché prevedo che la sua fine, se narrata da te, è destinata a gloria non peritura.

Egli era a Miseno [capo Miseno, promontorio del Golfo di Napoli, dove si trovava un'importante base navale romana] e comandava la flotta in persona. Il nono giorno prima delle calende di settembre, verso l'ora settima, [nono giorno... ora settima: il 24 agosto, a mezzogiorno] mia madre lo avverte che si scorge una nube insolita per vastità e aspetto... la cui forma nessun albero avrebbe espresso meglio di un pino. Da persona erudita qual era, gli parve che quel fenomeno dovesse essere osservato meglio e più da vicino. Si affretta là donde gli altri fuggono, così privo di paura da dettare e descrivere ogni fenomeno di quel terribile flagello, ogni aspetto, come si presenta ai suoi occhi. Già la cenere cadeva sulle navi, tanto più alta e densa quanto più si approssimava; già cadevano della pomice e dei ciottoli anneriti, cotti e frantumati dal fuoco... Frattanto dal monte Vesuvio in parecchi punti risplendevano larghissime fiamme e vasti incendi, il cui chiarore e la cui luce erano resi più vivi dalle tenebre notturne."

E' questo uno dei tanti esempi delle contraddizioni che hanno segnato la vita di una regione, la Campania, nella quale si muore prima rispetto al resto d'Italia e dove il SSR è caratterizzato da bassi livelli di performance ed efficienza.

Eppure questa regione in tempi antichi ha visto il fiorire di rinomate Scuole di medicina. Basti ricordare la Scuola Media Eleatica e la Scuola Medica Salernitana. A Velia, colonia fondata nel 540 a.C. dai Focei, esuli da Alalia, fiorì unitamente alla celebre Scuola Filosofica un Collegio medico ed una Scuola di medicina. Parmenide, l'esponente più illustre, fu più di un semplice medico, fu un Ouliodes Phusicòs, un fisico medico, autentico Pholarcos del Collegio, che all'esperienza del curare univa una solida preparazione scientifico-filosofica. L'esperienza della scuola medica eleatica influenzò senz'altro la celebre Scuola Medica Salernitana, alla quale si uniformarono i vari Colleges e Seminari che sorsero in Europa. La più rivoluzionaria innovazione introdotta dai medici salernitani fu quella di non arrendersi passivamente all'evento morboso ma di porre in primo piano, insieme alla cura, la possibilità di prevenire l'insorgenza della malattia. Dall'ordinamento

della Scuola salernitana le diverse Facoltà mediche europee trassero l'insegnamento propedeutico della filosofia, la più importante cattedra dello Studio salernitano, che chiamò dottor fisici, (physician, tuttora, il medico inglese), e cioè naturalisti, i suoi laureati, Philosophorum et Medicorum Collegium il ristretto cenacolo dei suoi sapienti Maestri. , questi ricercatori restano affascinati dalle abitudini di vita ed alimentari italiane, a tal punto da trasferirsi in Italia, in un paesino del Cilento, Più recentemente a Pioppi, nella pace di Minnelea, in un luogo a mezza strada tra Salerno, dove fiorì la Scuola Medica Salernitana, ed Elea, dove ebbe sede la Scuola Medica Eleatica. Jeremiah Stamler così ricorda il suo incontro con l'Italia e il Cilento: "Venni in Italia per la prima volta nel 1960 per partecipare a Milano ad un Congresso su Droga ed Ipercolesterolemia organizzato da Garattini e Paoletti. Nel Cilento venni qualche anno e fui catturato dalle Sirene di questi posti: mare, natura, amici, serenità. Il 6 giugno del 1966 fui invitato da Ancel Keys nella sua casa di Pioppi per celebrare gli 80 anni di Paul White, un grande della medicina. Mi innamorai di questa terra

..... Ho il ricordo di un paese che uscito dalla II guerra mondiale faceva passi da gigante per entrare a far parte dei grandi paesi del mondo. Quell'Italia era un paese nel quale le abitudini di lavoro, di vita e alimentari incominciavano a cambiare, avvicinandosi a quelle degli altri paesi occidentali. L'Italia degli anni 50 e 60 era un paese di gente che svolgeva lavori con notevole attività fisica, di gente che aveva ancora una dieta mediterranea e che presentava bassi livelli di rischio cardiovascolare" (10).

Un altro dei padri del Seven Country, Ancel Keys, così descrive i cambiamenti verificatisi nell'ultimo scorcio di secolo in Italia: "Il 10 febbraio 1952 parcheggiammo la nostra macchina davanti all'Hotel Santa Lucia ...Il 4 marzo quando lasciammo Napoli, eravamo convinti che la cardiopatia coronarica era molto rara nella popolazione di Napoli. Scoprimmo che i valori di colesterolo nel Siero erano molto bassi, con una media di 160 mg/dl e solo raramente così alti come 200.. Oggi (1987)... la dieta media sta diventando più ricca di acidi grassi saturi, sta aumentando il colesterolo e il fumo sempre più...Non sorprende che ci sia un chiaro aumento della frequenza di infarto miocardio e di morte coronarica" (11).

Per quelle coincidenze che hanno talora segnato la storia degli uomini in quegli anni in un'area remota d'Italia, il Cilento, avveniva qualcosa di importante.

Parte dal Cilento la grande stagione della epidemiologia cardiovascolare che pone le basi per i futuri traguardi della Cardiologia, i cui progressi impongono la diffusione capillare di trattamenti che consentono a sempre un maggior numero di pazienti di essere trattati e recuperati alla vita attiva. Si fa sempre più strada il concetto della tempestività dell'intervento che va di pari passo con la educazione sanitaria della popolazione. "Il tempo è muscolo" diventa la sintesi della importanza che assume il trattamento precoce del paziente colpito da infarto miocardio acuto. E che tale traguardo non sia facilmente raggiungibile è dimostrato dalla quota di pazienti che alle soglie del terzo millennio continua ad arrivare in ritardo in Unità Coronarica. Esemplificativo a tale riguardo è la descrizione che un uomo di cultura come Luigi Barzini junior descrive il suo attacco di cuore sul finire negli anni 60. "*Mi sentivo gradatamente invadere da uno strano malessere...Era un indolenzimento sordo delle costole...Si spinse, dal petto, alla ascella, poi lungo il*

braccio, fino al polso ...Poi...si spinse anche verso il collo, richiudendolo in una soffice stretta dolorante, e infine più in su, fino ai denti che cominciarono tutti a farmi male contemporaneamente, senza una ragione...a questo punto , cominciavo a capire di che probabilmente si trattava....salii lentamente le scale, pensando. Mia moglie accorse quasi subito... Si diede da fare, impartì ordini, fece molte telefonate, cercò un cardiologo. Lo trovò. Sarebbe venuto appena possibile, disse. Nell'attesa , come se fossi stato veramente colpito da una sciocca indisposizione mi chiese : "Ti faccio una camomilla?" E sia, risposi, grazie, vada per la camomilla...

Poi, mentre l'aspettavo , mi venne in mente che quasi tutti gli amici erano Morti mentre di là, in cucina, qualcuno, la moglie , gli stava preparando un decotto di camomilla. Forse avevo commesso un'imprudenza, accettando."

A ciò fa da riscontro l'affermarsi del concetto di Rete tempo-dipendente, come di un assetto organizzativo che consenta la tempestiva diagnosi e il rapido trattamento dell'infarto miocardico acuto. Per contro la implementazione delle reti nel paese Italia ha ancora molta strada da percorrere.

Del resto l'incrociarsi di tempo e luogo segna spesso la vita della Sanità.

Basta qui ricordare le vicende parallele di due ospedali, l'ospedale del Mare di Napoli e l'Ospedale

Nel **2003** la Regione Campania, il comune di Napoli e la Asl Na 1 decisero la costruzione di un grande ospedale a Ponticelli, ospedale che sarebbe dovuto entrare in funzione cinque anni dopo.

Il Contratto per la costruzione fu firmato con l'Ati capeggiata da Astaldi nel 2004, lavori iniziati nel 2005, poi rallentamenti fino allo stop definitivo consumatosi tra il 2009 ed il 1 ottobre 2010.

In partenza l'intero progetto prevedeva 500 erano posti letto, diciotto sale operatorie, un centro commerciale, un centro direzionale, un parcheggio, un albergo per familiari dei degenti. In tutto quattro edifici, per un costo di 210 milioni di euro di cui 91 privati (il cosiddetto " project financing"). I privati avrebbero avuto in concessione per 25 anni la gestione dei servizi accessori (non sanitari) della struttura. Il contenzioso a monte dello stop ai lavori era tra l'Asl e l'Ati (alla quale era subentrata una società di Astaldi, poi una seconda Ati sempre con Astaldi in primo piano), nato per una variante introdotta da quest'ultima e mai approvata dalla prima, e per vicendevoli ritardi – nei pagamenti, ma anche nei lavori. A questo, in un panorama già abbastanza articolato, si sono aggiunte un'inchiesta nei riguardi di tecnici e funzionari della Asl Na 1, la querelle relativa alla collocazione del nosocomio all'interno della zona rossa del Vesuvio; le proteste di numerosi comitati e associazioni che, fin dal principio, hanno lamentato l'eccessiva polarizzazione in fatto di assistenza sanitaria generata da un ospedale simile.

Per cui la cifra da pagare utile a portare l'opera a compimento, adesso 265 milioni, sarebbe stata corrisposta interamente da Regione, governo ed Unione europea.

A distanza di 14 anni dall'inizio dei lavori nel 2018 l'Ospedale è aperto, ancora con problemi da risolvere.

A Mestre più o meno con una procedura analoga a quella utilizzata per l'Ospedale del Mare veniva varato il progetto dell'Ospedale dell'Angelo.

I lavori in finanza di progetto, a cura di Astaldi, Mantovani, Mattioli, Gemmo, Cofathec e Studio Altieri, dal costo preventivato di circa 220 milioni di euro (dei

quali 140 milioni a carico dell'ATI) sono iniziati il 20 febbraio 2004 e sono terminati 4 anni dopo, con i primi reparti aperti il 5 maggio 2008. L'ultimo reparto aperto è stato il pronto soccorso il 13 giugno 2008, a circa 4 anni dall'inizio dei lavori. Più vicina a noi è la vicenda dell'Ospedale San Luca di Vallo della Lucania, che dimostra in modo esemplificativo di come tempi e luoghi condizionano la realizzazione di opere in Sanità.

Nel 2000 venne deciso la costruzione di una Emodinamica: nella primavera-estate dello stesso anno vennero espletate le procedure per l'acquisizione della apparecchiatura che venne inaugurata nel dicembre dello stesso anno. Intorno al 2010 si è reso necessaria l'acquisizione di un nuovo angiografo in sostituzione del vecchio obsoleto.

Con delibera 469 e 519 del 2013 la ASL SALERNO ha acquistato un Angiografo attraverso gara Consip. Ad oggi la apparecchiatura non risulta ancora installata. Contemporaneamente dalla stessa gara Consip hanno acquistato Angiografo come quello deliberato dalla Asl Salerno l'A.O. Cardarelli, l'A.O. San Giuseppe Moscati", l'ASL Napoli Sud che hanno installato e collaudato da tempo le attrezzature.

Il Sistema Sanitario Italiano ha attraversato nell'ultimo scorcio del secolo scorso una autentica rivoluzione culturale dovuta alla transizione da una condizione centrata sui bisogni sanitari ad una situazione dominata dalla esasperata proliferazione legislativa, dalla contestuale e costante non osservanza delle leggi, dalla introduzione di strutture di tipo aziendalistico in sanità governate con una logica di colonizzazione clientelare, dalla comparsa di manager della sanità nella maggior parte dei casi improvvisati, da una strategica marginalizzazione dei medici e delle altre professionalità sanitarie, dal reclutamento della Dirigenza fondata più sulle tessere di partito che sulle competenze, dalla sistematica e colpevole ignoranza degli obiettivi di salute della popolazione. La mancanza di una seria programmazione ha di fatto determinato il progressivo invecchiamento della classe medico impedendo di fatto un ricambio generazionale.

Come argutamente notava, sin dal 1993 Di Michele, *“La politica ha prestato alla sanità i suoi uomini, il simbolismo della sua parola – nella versione più fatua, quella caratterizzata da logorrea e vacuità – e, purtroppo, il più importante dei suoi vizi: il clientelismo.”* Di fatto si è realizzata, nella stragrande maggioranza dei casi, una situazione nella quale gli aspetti politici ed economici prevalgono nettamente su quelli professionali e sanitari. La stessa malattia, approssimazione e diletterismo, ha finito per contagiare Sanità e Politica.

La cronaca recente e passata ha mostrato come di fronte a fatti di grande gravità a pagare è sempre il terminale più debole, di solito medici ed operatori sanitari, mentre proconsoli (Direttori generali), consoli (Assessori Regionali), governatori (Presidenti di Regione), Vicerè (Ministri) e monarca (Premier) continuano a rimanere al loro posto. Il risultato di tale situazione è sotto gli occhi di tutti: è il costante, cinico e teorizzato saccheggio della cosa pubblica. Come acutamente ha sottolineato Francesco Greco: *“Nella prima repubblica c'erano i pirati, nella seconda ci sono i corsari. Qual è la differenza? I Corsari hanno la patente di corsa: se tu fai un servizio per la regina il Bottino te lo puoi tenere. Insomma quello che oggi conta è lo scambio politico... Il Manager fa un favore ai partiti, ma ha la facoltà*

di tenere il bottino, salvo piccole royalty.” E la Sanità è stato il campo senz’altro, salvo poche eccezioni, più ampiamente solcato.

Questo contesto rende conto della progressiva disassuefazione e della pericolosa perdita di entusiasmo e di attaccamento al lavoro da parte di medici e di operatori sanitari sempre più ignorati nelle scelte di governo della sanità. In molti ospedali il clima che si respira è simile a quello tipico dei paesi dell’Est, prima della caduta del muro di Berlino, sintetizzata in questa testimonianza di un operaio di Berlino, riportata da Charles Handy *“Per noi il lavoro era un luogo dove andare, non qualcosa da fare. Non sempre eravamo nella condizione di lavorare al meglio, perché capitava che mancassero i pezzi o gli attrezzi necessari. In ogni caso, i clienti erano abituati ad aspettare e noi eravamo pagati comunque, che lavorassimo o no”*.

In quanti ospedali la carenza di personale, le deficienze strutturali, la obsolescenza delle attrezzature, la incapacità dei manager, la assenza di programmazione e di visione strategica fa sì che le risposte ai bisogni del paziente siano approssimate ed inappropriate, affidate come sono alla buona volontà ed alla passione di medici ed infermieri. La presenza di professionisti ed operatori motivati è la chiave di qualsiasi progresso in Sanità perché come è stato giustamente sottolineato *“Potete comprare il tempo di un uomo; potete comprare la sua presenza in un determinato luogo; potete persino comperare un certo numero di prestazioni lavorative, da svolgere ad un ritmo prestabilito. Non potete però comperare l’entusiasmo. Non potete comperare l’iniziativa né la fedeltà, e neppure la devozione del cuore, della mente e dell’anima dell’uomo. Perché sono cose che vi dovete guadagnare.”* E raramente i responsabili del governo della Sanità si mettono in tale condizione e quando ciò accade acquista il valore di un autentico miracolo. Le vicende della cronaca recente hanno evidenziato che anche in presenza di grandi disastri sanitari la responsabilità non è mai di chi ha guidato il sistema ma di chi in quel sistema è stato costretto ad operare la cui colpa più grande è stata, nella maggioranza dei casi, quella di aver con passione ed entusiasmo cercato di dare una risposta ai problemi del paziente.

Sempre più attuali appaiono le parole pronunciate circa un secolo addietro da Adriano Olivetti: All’alba di un mondo che speravamo nuovo, in un tempo difficile e duro, molte illusioni sono cadute, molte occasioni sfuggite perché i nostri legislatori hanno guardato al passato e hanno mancato di coerenza o di coraggio.

L’Italia procede ancora nel compromesso, nei vecchi sistemi del trasformismo politico, del potere burocratico, delle grandi promesse, dei grandi piani e delle modeste realizzazioni. Ciò giustifica l’affermazione che è sempre più evidente di come la prassi attuale sia sempre più dominata da quello che Zerocalacre chiama la profezia dell’Armadillo: «Si chiama "profezia dell'armadillo" qualsiasi previsione ottimistica fondata su elementi soggettivi e irrazionali spacciati per logici e oggettivi, destinata ad alimentare delusione, frustrazione e rimpianti, nei secoli dei secoli. Amen.»

Di certo il panorama esaminato ha lati oscuri e chiari.

Per dirla con Parmenide occorre uscire dalla notte e percorrere i sentieri della luce. E giunti a quello che il filosofo eleatico chiama triodos, il bivio da cui si diparte la via dell’alétheia, la verità, che si ottiene attraverso lavoro, competenza e passione, e la via della Doxa, la strada della apparenze e dell’approssimazione, compiere le scelte più appropriate che non sempre sono le più facili.

BIBLIOGRAFIA

- AUGÉ M.,1996 - Nonluoghi. Introduzione a una antropologia della surmodernità, Milano, Elèuthera, 1996
- BURCHEL H.B. 1991 - La crescita della conoscenza. In: Hurst J.W., Schlant R.C., Il Cuore. Arterie e vene.Mc GrawHill, pp. 33-35.
- CORBELLINI G. 1998 - Le radici storico culturali della medicina evoluzionistica. In: Donghi P. (a cura), La Medicina di Darwin. Laterza, Bari.
- DI MICHELE N.,1993 - Politiche sociali in L'Arco di Giano 1,1993 ,PP 113-119.
- EBNER P., 1997 - Velia e la Scuola di Medicina Ed. Centro di Promozione Culturale per il Cilento 1997
- FRANCIO CLARENCE,1996 - citato da Megginson et al Management.Concetti e applicazioni Franco Angeli Milano 1996
- GREGORIO G. 1996 - Dai fattori di rischio al profilo di rischio cardiovascolare. Atti 5° Congresso di Cardiologia, Napoli 6-7 Dicembre 1996, 84-91.
- GREGORIO G. 1999 - Ambiente, Società, Individuo e Malattie Cardiovascolari. In: Prevenzione e Cardiologia Oggi. Atti del Convegno. Praiano, 25 settembre 1999
- GREGORIO G. 2000 - Pazienti, medici e cardiologi tra sviluppo, umanità e tecnologia: come eravamo, come siamo, come saremo. In: Il Cuore, Oggi e Domani. Atti del Convegno. Paestum 22-23 settembre 2000.
- GREGORIO G. 2006 - Tempi e luoghi della prevenzione cardiovascolare Monadi Arch Chest Dis 2006; 66:1, suppl 2,4-8
- GREGORIO G., 2007 -Cuore e Società tra passato, presente e futuro. Il Cuore Oggi e Domani 2007 Paestum 4-5- ottobre 2007 Atti, 47-58
- GREGORIO G 2008 - La Sindrome della Cozza Cardiologia negli Ospedali Gennaio-Febbraio 2008, n°161: 47-49
- GREGORIO G 2016 - La Metamorfosi in Cardiologia Cardiologia negli Ospedali Maggio- Giugno 2016, N°211: 39-42
- G.GREGORIO, G.DE LUCA, D.GABRIELLI, L. MORETTI, 2017 - L'Oggi e il Domani dell'Ospedale e della Cardiologia. ANMCO Area Management e Qualità 2017
- GULIZIA M. M. , .GREGORIO G, 2015 - Rapporto sugli effetti dell'Applicazione del regolamento sugli standard ospedalieri in area cardiovascolare ANMCO 2015

- GULIZIA M., GREGORIO G. LUCCI D., ROMEO F., 2017 -Struttura ed Organizzazione della Cardiologia Italiana VII Censimento ANMCO-SIC delle Strutture Cardiologiche G Ital Cardiol | Vol 18 | Maggio 2017
- KELLY D.T. 1997 - Our future Society. Circulation, 95:2459-2463.
- KEYS A. 1995 - Mediterranean Diet and public health: a personal reflections. Am. J. Clin. Nutr., 61(supp): 1321-1323.
- HANDY CHARLES ,1994 -L'epoca del paradosso dare un senso al futuro Editore Olivares 1994
- MULIN KARY Ballando nudi nel campo della Mente Baldini e Castoldi ed. 2000
- MUSIL R. L'uomo senza qualità Einaudi Torino 1957
- OLIVETTI A. Democrazia senza partiti Edizioni di Comunità 2013
- OMS 1999 - Santé 21. La politique cadre de la santé pour la Regione européenne de l'OMS. OMS Bureau régional de l'Europe, Copenaghen.
- PARMENIDE I frammenti trad. B.Salucci, acura di g. Gilardoni Firenze 1969
- ROVELLI C. L'ordine del tempo Adelphi 2017
- WHITE P.D. 1973 - Sviluppo delle nostre cognizioni riguardanti il cuore e le sue malattie. In: Hurst J.W., Logue R.B, Il Cuore. Trattato di patologia clinica cardiovascolare. Vallardi Editore.
- ZEROCALCARE La Profezia dell'Armadillo BAO Publishing 2011

LA RESPONSABILITÀ PROFESSIONALE OGGI: CERTEZZE E DUBBI.

Giuseppe Rosato

past president OMCEO Avellino

Avevamo accolto la nuova legge sulla responsabilità professionale con favore ed entusiasmo, ma oggi, a distanza di diciotto mesi, ci accorgiamo che non basta.

Sicuramente scioglie alcuni nodi sulla responsabilità per chi lavora in sanità, ma restano ancora tanti punti da chiarire, a partire dai decreti attuativi su cui non c'è certezza di tempi e senza i quali la legge è "zoppa".

Sicuramente il provvedimento costituisce un passo in avanti, malgrado i tanti dubbi emersi successivamente, riuscendo a contemperare i due grandi temi che sono tra loro connessi:

- Il diritto alla salute del paziente
- Il diritto dei medici e del personale sanitario a svolgere con maggiore serenità e senza paura la loro difficile attività professionale.

Non possiamo però negare che vi sono anche tanti dubbi emersi su cui si dovrà intervenire e provvedere a risolvere.

LA SICUREZZA DELLE CURE

La sicurezza delle cure è la dichiarazione programmatica che qualifica l'intero impianto normativo. Ad essa devono concorrere tutte le attività finalizzate alla prevenzione del rischio sanitario, un utilizzo appropriato delle risorse strutturali, tecnologiche e organizzative, nonché il personale delle strutture sanitarie pubbliche e private. Tutto ciò in conformità agli indirizzi europei in materia che prevedono l'inserimento della sicurezza dei pazienti tra le priorità di tutti i programmi di politica sanitaria a livello nazionale, regionale e locale.

NOVITÀ ORGANIZZATIVE

Importanti novità organizzative sono rappresentate dall'istituzione presso le Regioni della funzione del garante del diritto alla salute, da affidarsi all'Ufficio del difensore civico, con il compito di intervenire a tutela degli interessati su segnalazione di disfunzioni nel sistema dell'assistenza, nonché l'istituzione, in ciascuna Regione, di un centro per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente, che dovrà raccogliere i dati sui rischi e gli eventi avversi e sul contenzioso sanitario nel relativo ambito territoriale.

Altra importante novità è l'istituzione presso l'AGENAS dell'osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza in sanità, al quale andranno inoltrati annualmente, dai centri per la gestione del rischio, i dati raccolti in ambito regionale, per l'individuazione di idonee misure per la prevenzione e gestione del rischio sanitario e il monitoraggio delle buone pratiche per la sicurezza delle cure, per la formazione e l'aggiornamento del personale.

Dopo i primi due decreti attuativi relativi all'istituzione dell'osservatorio nazionale delle buone pratiche sulla sicurezza nella sanità (Decreto Ministeriale 29 settembre 2017) e all'istituzione e regolamentazione dell'elenco che individua gli enti e le istituzioni pubbliche e private, nonché le società scientifiche e le

associazioni tecnico-scientifiche delle professioni sanitarie che devono elaborare le linee guida (Decreto Ministeriale 2 agosto 2017), il mondo sanitario è in attesa dei decreti in materia assicurativa di cui agli art.10 e 14 della Legge 24/2017.

OBBLIGO ASSICURATIVO

Una delle più rilevanti novità di questa legge è rappresentata dall'obbligo assicurativo a carico delle strutture sanitarie pubbliche e private, al quale, tuttavia, non corrisponde alcun obbligo a contrarre a carico delle imprese assicurative.

L'obbligatoria copertura assicurativa per la responsabilità civile della struttura verso terzi (nonché verso i propri prestatori d'opera) è estesa anche alle prestazioni svolte in regime di libera professione intramuraria ovvero in regime di convenzione con il SSN nonché attraverso la telemedicina. Detto obbligo di copertura assicurativa della struttura può essere surrogato dall'adozione, da parte della stessa struttura, di "altre analoghe misure" ferma restando l'azione di rivalsa o di responsabilità amministrativa. Proprio al fine di garantire efficacia a tali azioni, ciascun esercente la professione sanitaria operante a qualunque titolo in strutture sanitarie deve provvedere alla stipula, con oneri a proprio carico, di un'adeguata polizza di assicurazione per colpa grave. In tale complesso ambito, concernente la copertura rischi tramite assicurazione o altre analoghe misure, è prevista l'emanazione di quattro decreti che tardano ad uscire:

- uno detta i requisiti delle polizze per la responsabilità della struttura e dei sanitari prevedendo le individuazioni di classi di rischio a cui far riferimento massimali differenziati, i requisiti minimi di garanzia e le condizioni generali di operatività delle analoghe misure, anche di assunzione diretta del rischio;
- un secondo disciplina il fondo di garanzia che dovrebbe coprire i danni oltre il massimale;
- un terzo definisce il ruolo di vigilanza dell'IVASS sui comportamenti delle assicurazioni;
- il quarto dettaglia i dati delle polizze stipulate e le altre analoghe misure e sono stabiliti le modalità e i termini per la comunicazione di tali dati da parte delle strutture dell'osservatorio.

Non v'è dubbio che il più importante, strategico e atteso dei quattro emendandi decreti sia il primo, quello volto alla definizione dei requisiti minimi delle polizze e dei requisiti minimi di garanzia e le condizioni generali di operatività delle altre analoghe misure.

OBBLIGO DI TRASPARENZA

La legge sancisce poi l'obbligo di trasparenza per tutte le prestazioni sanitarie erogate dalle strutture pubbliche e private.

La corretta formulazione della documentazione è di importanza assoluta per gli eventuali atti che l'interessato potrà attivare.

LINEE GUIDA

La valorizzazione e la modifica delle linee guida costituisce il cuore pulsante della riforma.

“Gli operatori sanitari, nell’esecuzione delle prestazioni, debbono attenersi alle raccomandazioni previste dalle linee guida o, in mancanza, alle buone pratiche clinico-assistenziali (salvo le specificità del caso concreto), da pubblicarsi in apposito elenco istituito e regolato con Decreto Ministeriale e inserito nel sistema nazionale per le linee guida, da aggiornarsi ogni due anni.

La previsione costituisce un ulteriore passo verso “la codificazione” delle linee guida elaborate dalla comunità scientifica, le quali assumeranno precipuo rilievo per la valutazione, specie in sede penale, della condotta dei professionisti.

Tra gli aspetti da valutare con favore va annoverato:

- lo sforzo di tipizzare le fonti di riferimento per i professionisti, ma anche di riflesso per i giudici;
- l’aver previsto delle linee guida codificate ne agevola la conoscenza prima che la condotta venga tenuta.

Esistono tuttavia delle criticità emergenti dall’aver attribuito alle linee guida un ruolo così importante, preponderante.

Non sempre sarà semplice o possibile dar luogo a regole valide per tutti i casi.

Non sarà sempre agevole o addirittura possibile seguire ad adeguarsi alle linee guida in ospedali, cliniche, centri che non dispongono dei mezzi, delle strutture, delle risorse e delle apparecchiature necessarie per poter compiere quanto prescritto dalle linee guida e dalle buone pratiche.

È proprio sulla capacità di intervenire correttamente sulle linee guida, evitando confusioni, sovrapposizioni, eccessi di burocratizzazione e dando vita a un reale e costante aggiornamento delle stesse che si giocherà la buona riuscita della legge Gelli Bianco.

Per far sì che la riforma dia i suoi frutti occorrerà massima serietà e capacità organizzativa-culturale nell’elaborazione e nella pubblicazione delle stesse, evitando che siano accreditate linee guida tra loro antitetiche e contraddittorie.

Il primo e immediato limite all’applicazione delle raccomandazioni è la mancata creazione dell’elenco da parte dell’ISS o meglio la mancata definizione e pubblicazione di queste.

Proprio attraverso tali precostituite raccomandazioni, argomenta la Corte di Cassazione a Sezioni Unite, si hanno parametri tendenzialmente circoscritti per sperimentare l’osservanza degli obblighi di diligenza, prudenza, perizia. Ed è in relazione a questi ambiti che il medico ha la legittima aspettativa di vedere giudicato il proprio operato, piuttosto che in base a una norma cautelare legata alla scelta soggettiva del giudicante. La Cassazione, tuttavia, esclude con fermezza che tale sistema possa ritenersi agganciato ad automatismi, precisando, al contrario, che le linee guida debbono essere intese quali “regole cautelari valide solo se adeguate all’obiettivo della migliore cura per lo specifico caso del paziente ed implicanti, in ipotesi contraria, il dovere degli operatori sanitari di discostarsene”.

Il comportamento oggetto di valutazione sarà quello che ha prodotto un evento casualmente connesso a un errore colpevole, a sua volta dipendente dalla violazione di una prescrizione pertinente.

La ratio di tale conclusione si individua nella scelta del legislatore di pretendere “che l’esercente la professione sanitaria sia non solo accurato e prudente nel seguire l’evoluzione del caso sottopostogli, ma anche e soprattutto preparato sulla

legis artis e impeccabile nelle diagnosi anche differenziali, aggiornato in relazione non solo alle nuove acquisizioni scientifiche, ma anche allo scrutinio di esse da parte delle Società e Organizzazioni accreditate con la nuova procedura, capace di fare scelte ex ante adeguate e di personalizzarle anche in relazione alle evoluzioni del quadro che gli si presentino.”

LA RESPONSABILITÀ PENALE

L'art. 6 introduce un nuovo articolo nel codice penale, l'art. 590 sexies, rubricato “responsabilità colposa per morte o lesioni in ambito sanitario”.

Viene previsto che se i fatti di cui all'art. 589 “omicidio colposo” e 590 “lesioni personali colpose” sono connessi nell'esercizio della professione sanitaria, si applicano le pene ivi previste in caso di: condotta negligente o imprudente del medico.

Solo se l'evento si sia verificato a causa di imperizia la punibilità è esclusa, purché risultino rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida o, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali, sempre che le raccomandazioni previste risultino adeguate alle specificità del caso concreto.

Per la prima volta si introduce una nuova norma del codice penale che disciplina esclusivamente e precipuamente l'omicidio e lesioni colpose commesse nell'esercizio dell'attività sanitaria. Ciò certifica che la responsabilità penale del sanitario per morte o lesioni colpose di un paziente presenta caratteristiche del tutto peculiari.

Nell'esercizio della professione sanitaria l'evento infausto è una possibilità tutt'altro che infrequente e sovente indipendente da eventuali errori del sanitario, ragione per la quale occorre utilizzare con particolare cautela lo STRUMENTO PENALE.

Rispetto alla disciplina della legge BALDUZZI, le novità introdotte dall'art 589 sexies c.p. per la responsabilità penale del medico riguardano:

- La mancata distinzione tra gradi della colpa, con soppressione del riferimento alla colpa lieve;
- Stante l'esclusione dell'illecito penale nel solo caso di imperizia, sempre ove siano rispettate le citate linee guida o le buone pratiche, la PUNIBILITÀ dell'omicidio colposo e delle lesioni colpose causate dal sanitario per NEGLIGENZA O IMPRUDENZA, indipendentemente dalla gravità della condotta, quindi anche per negligenza o imprudenza lieve.

Qui sorge un dubbio importante perché sarà difficile per i legali e il consulente tecnico dimostrare che non sussistono volta per volta negligenza e imprudenza.

C'è penale responsabilità per imperizia quando non sono rispettate le raccomandazioni previste dalle linee guida, definite e pubblicate ai sensi di legge o, in mancanza, di buone pratiche clinico-assistenziali.

L'imperizia (nel suo significato di mancato rispetto delle raccomandazioni previste dalle linee guida) potrebbe dunque assorbire le altre tradizionali categorie della colpa, la negligenza e l'imprudenza. Queste ultime hanno perso la loro autonomia concettuale per essere inglobate nel monstrum imperizia. In altre parole l'imperizia potrebbe sussistere ugualmente se si è negligenti nella applicazione delle raccomandazioni (ad esempio se si dimostra trascuratezza nel seguirle o lo si fa parzialmente, oppure si interviene in ritardo), oppure se si è

imprudenti (si seguono le raccomandazioni ma ponendole in essere nell'espletamento della professione, senza le necessarie cautele ed accorgimenti). Tutto potrebbe essere considerato imperizia.

Inoltre non si rileva più, ai fini dell'affermazione della penale responsabilità in ambito sanitario, il grado della condotta colposa del medico che può consistere, indifferentemente, in lieve scostamento delle normali regole di condotta da parte dello stesso, quanto in una violazione più marcata e accentuata dei propri doveri, essendo eliminato ogni riferimento alla distinzione tradizionale tra colpa grave, che determina la penale responsabilità e la colpa lieve che invece era priva di rilevanza penale. Importa solo se si sono osservate le raccomandazioni previste dalle linee guida o, in assenza di queste, le buone pratiche cliniche. Viene da chiedersi, a questo punto, se l'imputazione dell'evento avvenga soltanto per il mancato rispetto da parte del sanitario di tali regole cautelari specifiche oppure anche quando non si osservano norme comportamentali e cautele innominate. Che fine ha fatto la colpa generica?

La condotta colposa generica ha perso rilevanza penale, perché il comportamento del sanitario non si traduce in violazioni delle linee guida e delle buone pratiche specificamente stabilite e pubblicate e pertanto l'evento non si verifica per imperizia e non può essere posto a carico dell'agente, oppure, invece, continua ancora a sopravvivere come clausola di salvaguardia del sistema a tutela della salute del paziente?

Cioè la colpa generica è ancora criterio di imputazione soggettiva dell'evento, anche se non si è violato le raccomandazioni e le buone pratiche, perché comunque l'imperizia deve essere valutata in relazione al comportamento del sanitario di cui deve essere sempre giudicata l'idoneità sotto ogni profilo, oppure no?

La risposta si ricava dalla norma in commento che dice che la colpa generica continua ad avere rilevanza penale.

Ciò perché la norma richiede, comunque, per l'esclusione della punibilità, che le raccomandazioni previste dalle linee guida siano "ADEGUATE ALLE SPECIFICITÀ DEL CASO CONCRETO" ossia che la condotta del sanitario debba essere valutata nel suo complesso. Solo così si può stabilire se è stata o meno adeguata al caso concreto. Tale valutazione implica e presuppone la sopravvivenza della colpa generica, in quanto si deve andare a verificare in concreto se la condotta complessivamente tenuta sia stata adeguata o al contrario si sia tradotta nella violazione di regole di cautela, di prudenza e di diligenza non specificatamente e tassativamente previste, ma il cui rispetto sia imposto dalla basilare e comune pratica dell'arte e scienza delle professioni sanitarie per l'espletamento dell'atto tipico da parte del medico, avuto riguardo al caso concreto nelle sue sfaccettature e peculiarità. In altre parole si è imperiti anche quando non si osservano cautele e regole non specificatamente previste ma ordinariamente necessarie per il corretto e normale svolgimento delle professioni sanitarie e, in tal caso, risulta comunque giustificata l'irrogazione della pena al medico che continua ad essere responsabile per la lesione. Chiarito che è scomparsa la distinzione tra colpa lieve e grave e che la colpa cosiddetta generica continua a costituire valido criterio di imputazione subiettiva della responsabilità

penale, occorre adesso stabilire quando concretamente il professionista possa andare in concreto esente da pena.

Le raccomandazioni previste dalle linee guida devono essere definite e pubblicate ai sensi di legge ed è necessario ribadire che la preventiva individuazione e la successiva pubblicazione delle specifiche regole cautelari deve obbligatoriamente essere espletata per renderle opponibili agli esercenti le professioni sanitarie come unico mezzo che consente di poter contestare ai sanitari la loro violazione e, in mancanza di queste, le buone pratiche clinico-assistenziali.

La fonte primaria del diritto penale è costituita dalle raccomandazioni previste dalle linee guida che rappresentano, nell'intenzione del legislatore, le regole principali poste alla base del corretto esercizio delle professioni sanitarie.

Il primo e immediato limite all'applicazione delle raccomandazioni è la loro mancata definizione e pubblicazione.

Per superare questa impasse è stato espressamente previsto che trovino applicazione, in mancanza di raccomandazioni, le buone pratiche clinico-assistenziali.

La legge di riforma impone al sanitario non di rispettare regole cautelari, specifiche e precise, facendo derivare dalla loro violazione l'attribuzione della penale responsabilità come logica e inevitabile conseguenza della trasgressione, ma di attenersi a "RACCOMANDAZIONI" previste da linee guida che sembrano oggettive e rigide, ma che in realtà hanno un contenuto flessibile ed elastico, destinato comunque ad essere sottoposto ad una valutazione di "ADEGUATEZZA" alle specificità del caso concreto.

Le raccomandazioni previste dalle L.G. partecipano dunque della cogenza e vincolatività delle norme di condotta soltanto per l'effetto che producono, ma sono in realtà regole cautelari dal contenuto "APERTO" ad una tendenziale valutazione della loro adeguatezza ed idoneità in relazione al caso concreto oggetto di indagine e accertamento in sede penale.

Le buone pratiche cliniche assistenziali sono norme comportamentali sussidiarie e di chiusura del sistema "RIFORMATO" delle professioni sanitarie. Se le raccomandazioni avevano comunque un certo contenuto di oggettività e obiettività (senza però che fosse possibile eliminare dei contenuti soggettivi e discrezionali insite in esse), le buone pratiche non presentano le stesse caratteristiche. Sono difficilmente vincolanti e soprattutto categorizzabili e opponibili. L'istituzione di un osservatorio delle buone pratiche non sembra idonea a colmare tale lacuna, anche perché dovrà avvenire mediante decreto del Ministero della Salute, ma soprattutto perché per poter raccogliere una mole di dati per validare le prassi clinico-assistenziali occorrerà necessariamente lavoro e tempo, mentre la salute è un bene che deve essere adeguatamente tutelato da subito.

Questa è la più grossa lacuna del criterio-sussidiario delle buone pratiche clinico-assistenziali, che comunque hanno un alto contenuto discrezionale e soggettivo, e che, pertanto, per la loro peculiare natura sono destinate a complicare ulteriormente l'accertamento o l'esclusione della penale responsabilità del sanitario qualora manchino le raccomandazioni.

RESPONSABILITÀ CIVILE

Si traccia una netta demarcazione tra la responsabilità della struttura pubblica o privata e della persona fisica del personale medico o sanitario che incorre nella responsabilità.

Mentre viene ad attrarsi nella responsabilità contrattuale la responsabilità della struttura e quindi soggetta alle norme dell'art. 1218 c.c., l'esercente la professione sanitaria risponde del proprio operato ai sensi dell'art. 2043 c.c., salvo che abbia agito nell'adempimento di obbligazione contrattuale assunta con il paziente. Questa differenza ha delle ripercussioni almeno sotto due profili:

- Onere probatorio (più agevole provare la responsabilità contrattuale);
- Prescrizione (10 anni contrattuale e 5 anni extracontrattuale).

Ma qual è il contratto che lega il paziente con la struttura?

Prima si sosteneva il contratto di opera intellettuale, ora invece il contratto atipico cosiddetto di speditività, ovverosia quello in forza del quale la struttura sanitaria è tenuta a fornire al paziente una prestazione complessa di assistenza sanitaria, che va dalla messa a disposizione di spazi veri e propri, alla garanzia di tempestività d'azione e quindi di personale sufficiente e tecnicamente efficiente, all'utilizzo di macchinari in linea con la tecnologia che un determinato momento storico è in grado di fornire. Questo è quindi composto di una serie di prestazioni sia di natura sanitaria che altre accessorie, non ultime quelle connaturate all'aspetto alberghiero.

Vale la pena sottolineare che in vigenza della vecchia legge si prevedeva l'ampliamento della responsabilità contrattuale anche in capo ai singoli medici o sanitari e la fonte dell'obbligazione veniva individuata attraverso l'art. 1173 c.c. secondo cui "le obbligazioni derivano da contratto da fatto illecito, o da ogni altro atto o fatto idoneo a produrle in conformità dell'ordinamento giuridico".

Ovviamente, oggi, alla luce del fatto che la responsabilità della struttura sanitaria sarà di natura contrattuale mentre quella degli esercenti di natura extracontrattuale, e tenuto conto dei vantaggi relativi all'onere probatorio, converrà per il paziente sempre rivalersi nei confronti della struttura e con ciò acquista rilevanza l'azione di rivalsa prevista poi dalla nuova legge ammessa solo in caso di dolo o colpa grave.

Si comprende bene la valorizzazione in questa riforma del principio sotteso all'art. 1228 c.c. ovvero ci si basa molto sulla responsabilità della struttura che risponde anche delle condotte del suo dipendente.

Quindi attenzione spostata su chi governa i fattori, anche remoti, che hanno reso possibile l'incidente, che può trovare un suo antecedente causale in disfunzioni organizzative.

Andiamo a vedere la responsabilità del sanitario ex art. 2043 c.c. a chi e in quali casi risponde:

- Nei confronti della struttura e dell'impresa assicuratrice di questa, a titolo di rivalsa, solo per dolo o colpa grave (e si tenga conto che è stato inserito il limite del triplo dello stipendio conseguito nell'anno d'inizio della condotta causa dell'evento);
- In via amministrativa, per danno erariale, solo per dolo o colpa grave e se c'è "deminutio patrimoniale";

Dunque la posizione delle strutture si presenta oggi pesante, quella del medico si è alleggerita e non poco (perché risponde per dolo o colpa grave verso la struttura e l'assicurazione con il limite quantitativo; in via amministrativa stessa cosa; verso il paziente senza limiti, ma è comunque assicurato dalla struttura).

La struttura in quanto depositaria di un RISCHIO IMPRESA deve assicurare i suoi dipendenti "perla loro operatività" e deve in ogni caso assicurare se stessa. Può però rivalersi, ma solo per colpa grave o dolo e fino al triplo dello stipendio annuo.

In ogni caso, il sanitario ha l'obbligo di stipulare un'adeguata polizza assicurativa per la responsabilità civile per colpa grave, con oneri a proprio carico, per garantire efficacia sia all'azione di rivalsa sia all'azione di responsabilità amministrativa che all'azione di rivalsa da parte dell'impresa assicurativa.

LA DEFLAZIONE DEL CONTENZIOSO

Nell'intento di ridurre il contenzioso da responsabilità sanitaria, la legge introduce un tentativo obbligatorio di conciliazione quale condizione di procedibilità della domanda risarcitoria da attuarsi nelle forme del ricorso ex art. 696bis c.p.c. per l'espletamento di una consulenza tecnico-preventiva o, in alternativa, in quella del procedimento di mediazione.

Se la conciliazione non riesce o il procedimento non è concluso entro sei mesi, la domanda diventa procedibile. La mancata partecipazione delle parti al procedimento di consulenza tecnica preventiva obbliga il giudice a condannare al pagamento delle spese di consulenza e di lite, a prescindere dall'esito del giudizio, oltre che a una pena pecuniaria in favore della parte che è comparsa alla conciliazione.

AZIONE DI RIVALSA

L'azione di rivalsa o di responsabilità amministrativa che la struttura sanitaria può esercitare nei confronti del sanitario può avvenire solo in caso di dolo o colpa grave. Se il sanitario non è stato parte del giudizio di risarcimento del danno, l'azione di rivalsa può essere esercitata solo dopo che il danno è stato effettivamente risarcito ed entro un anno dall'avvenuto pagamento.

La decisione pronunciata nel giudizio di risarcimento promosso contro la struttura sanitaria o contro l'assicurazione non fa stato nel giudizio di rivalsa se il sanitario non è stato parte del giudizio. In caso di accoglimento della richiesta risarcitoria nei confronti di una struttura pubblica, l'azione di responsabilità amministrativa nei confronti del sanitario è esercitata dal pubblico ministero presso la Corte dei conti.

L'importo della condanna per responsabilità amministrativa non può superare, in caso di colpa grave, una somma pari al triplo della retribuzione lorda percepita nell'anno di verifica dell'evento.

Nei tre anni successivi al passaggio ingiudicato della decisione di accoglimento della domanda proposta dal danneggiato, il sanitario non può assumere incarichi professionali superiori a quelli ricoperti e, in ogni caso, il giudicato costituisce oggetto di specifica valutazione da parte dei commissari nei pubblici concorsi per incarichi superiori.

CTU E PERITI NEI GIUDIZI DI RESPONSABILITÀ SANITARIA

Viene riformata la disciplina sulla nomina dei CTU in ambito civile e dei periti in ambito penale. Aspetto molto importante, perché le perizie sono fondamentali nell'ambito del contenzioso e dei giudizi sanitari.

Sono rafforzate le procedure di verifica delle competenze e resi trasparenti i possibili conflitti d'interesse, rendendo di fatto disponibili ai giudici tutti gli albi presenti a livello nazionale, da aggiornare ogni cinque anni. La legge impone che l'autorità giudiziaria debba affidare sempre la consulenza e la perizia a un collegio costituito da un medico specializzato in medicina legale e a uno o più specialisti aventi specifica e pratica conoscenza di quanto oggetto del procedimento ed in possesso di adeguate e comprovate competenze nell'ambito della conciliazione, acquisite anche mediante specifici percorsi formativi.

CONCLUSIONI

Tra i punti di merito della riforma vi è sicuramente la valorizzazione delle pratiche di risk management, con la sicurezza delle cure che diventa l'obiettivo primario dell'attività sanitaria. Importante è inoltre il divieto di utilizzare al di fuori delle procedure di gestione del rischio clinico i relativi atti, vincolandoli a una riservatezza interna che dovrebbe maggiormente tutelare gli operatori sanitari. Altro dato positivo, sul piano civile, è lo spostamento del maggior rischio sul soggetto forte (la struttura sanitaria), la restrizione del margine temporale di coinvolgimento del medico (prescrizione quinquennale) e i vantaggi sul piano processuale (onere della prova; azione diretta).

Non sono positive le conclusioni che possono trarsi dall'analisi della "riformata" responsabilità penale dell'esercente le professioni. Infatti:

la riforma enfatizza troppo il ruolo delle raccomandazioni previste dalle linee guida definite e pubblicate ai sensi di legge nella gerarchia delle regole cautelari destinate ad operare nell'ambito delle professioni sanitarie. Il rischio evidente è di proceduralizzare oltremodo l'esercizio delle professioni sanitarie, dimenticando che esse sono non soltanto scienza e tecnica, ma, al contempo, un'arte, che viene esercitata tenendo conto delle prerogative, conoscenze, cultura e preparazione di ogni sanitario.

Imporre dunque al sanitario di rispettare meccanicamente raccomandazioni previste dalle linee guida definite e pubblicate ex lege da un lato trasforma la professione sanitaria in una tecnica standardizzata e in una metodica dal contenuto generalizzato e qualitativamente ridotto, impoverendo il pregio dell'opera prestata in favore del paziente, dall'altro complica l'accertamento della colpa penale, sia perché i criteri previsti non hanno ancora avuto la "validazione" necessaria per essere applicati, sia perché, anche se recepiti, la validazione di "adeguatezza" che viene comunque imposta in relazione al caso concreto aumenta il rischio del ricorso a scorciatoie dal punto di vista probatorio per l'accertamento, al di là di ogni ragionevole dubbio, della necessaria sussistenza del nesso di causalità tra la condotta "imperita" e l'evento dannoso.

Infine l'aver previsto come criterio sussidiario le buone pratiche clinico-assistenziali destinate a operare in mancanza di raccomandazioni, senza averne imposto la definizione e pubblicazione ai sensi di legge, ma rimettendo la raccolta di tali dati al costituendo osservatorio nazionale, rappresenta una scelta legislativa

che aumenterà, prevedibilmente, le incertezze applicative ed interpretative, visto che le buone pratiche non hanno natura oggettiva ma, al contrario, hanno un contenuto altamente discrezionale e variabile a seconda del territorio, delle condizioni e dell'ambito in cui vengono esercitate le professioni sanitarie, della scala dei valori presa in considerazione e dei risultati ottenuti.

Si tratta di lacune che soltanto operatori di diritto potranno colmare e sarà necessario possedere particolari competenze tecniche per poter arrivare ad affermare o tentare di escludere la penale responsabilità dell' esercente le professioni sanitarie in un caso concreto , attivandosi in tal senso già dalla fase delle indagini preliminari, fase che assume così decisiva e fondamentale importanza per gli accertamenti da svolgere (irripetibili per lo più), per evitare il conseguente rischio di dispersione degli elementi di prova.

Per verificare l'effettiva portata riformistica della legge sarà necessario attenderne l'applicazione pratica, quotidiana, intervenendo eventualmente con le opportune modifiche che dovessero rendersi indifferibili.

Probabilmente il cammino verso la ricerca e la definizione del limite della responsabilità in materia sanitaria non è ancora concluso. Anche questa legge, lungi dal costituire un approdo definitivo, è solo uno step, sia pure importante, poiché costituisce l'architrave, il nucleo di principio essenziali non negoziabili sulla base del quale saranno modulate le modifiche ritenute indispensabili.

Siamo così solo a metà dell'opera. Tale legge potrà essere giudicata solo con lo studio delle sentenze che verranno emesse sulla base della sua applicazione.

LA MEDICINA DIFENSIVA TRA MITO E REALTÀ.

Quinto Tozzi

Roma

Da sempre e per loro stessa intrinseca natura le attività umane hanno a che fare con la possibilità che si commetta un errore; evento questo con una connotazione sempre negativa ed a volte drammatica. In ambito sanitario l'errore assume, in primis per le conseguenze sulla salute e l'alto impatto emotivo ed etico, una valenza ulteriormente accentuata e sovente tale da distorcere la comprensione delle reali dinamiche e di alcuni aspetti del suo stesso significato e, conseguentemente, delle misure oggettivamente più appropriate per prevenirlo. Da tener sempre ben presente inoltre che gli errori non sono solo i pochi che macroscopicamente giungono alla ribalta, a volte non proprio disinteressata, dei media ma sono molto più numerosi comprendendo sia quelli che, fortunatamente, non danno luogo a danni ai pazienti sia quelli poco visibili indiretti e/o organizzativi che predispongono o inducono agli errori clinico assistenziali.

In altri termini l'errore anche in sanità è un evento concettualmente ineliminabile ed impone, quantomeno eticamente, che vengano sempre messe in atto tecniche corrette per la valutazione ed il monitoraggio del rischio che accada e interventi metodologicamente corretti per ridurlo; il solo pensare da parte di alcuni di eliminarli completamente è segno certo di grande ignoranza.

Un aspetto, quasi sempre sottovalutato ma di particolare rilevanza in questi tempi di grande scarsità di risorse, sono le conseguenze economiche degli errori; conseguenze sia dirette in termini di inefficienza e sprechi (alias inappropriata organizzativa e clinica per eccesso), sia indirette relative ad un uso alternativo ed appropriato ai reali bisogni di quelle stesse risorse. Ciò vale in vario modo e misura per tutti: per il paziente, per i suoi parenti, per chi lo commette, per l'organizzazione in cui si verifica, e per la popolazione generale.

Il legame, non sempre evidente ma molto reale, tra errori e MD è che una prescrizione basata su MD è tecnicamente un errore in quanto non la si doveva fare oppure non è stata fatta ma la si doveva fare (è cioè inappropriata per eccesso o per difetto) oppure è stata fatta nel modo sbagliato.

L'interesse, certamente non recente, per la MD deriva principalmente da questi concetti cui è da aggiungerne però uno altro importante, fondamentale e diffuso: l'impatto a volte devastante ma sempre importante che la MD ha su moltissimi operatori sanitari (medici in particolare) ed in particolare sui loro comportamenti non solo professionali.

Nel determinismo generale della MD, insieme ad altri fattori, gioca un ruolo assolutamente cruciale e del tutto particolare la qualità delle informazioni di cui dispone chi, coscientemente o no, la mette in atto e chi, a livello istituzionale, gestionale e professionale, è tenuto a prenderla in considerazione. E' infatti sulla qualità (spesso parziale e non esatta) delle informazioni (veridicità, completezza, accuratezza, tempistica, interpretabilità, fruibilità, ecc.) che scaturiscono i giudizi e le opinioni e da queste ovviamente i comportamenti che se non corretti danno luogo

ad altri ulteriori errori mantenendo e potenziando il circolo vizioso della MD. Altri problematici aspetti direttamente correlati sono la scarsa o assente percezione di queste dinamiche da parte dagli operatori sanitari e sulle quali nel momento decisionale si inseriscono sia il “vissuto” cioè l’esperienza diretta e indiretta sia le componenti emozionali, quelle pseudo razionali e quelle mai semplici di contesto. C’è però da fare una importante considerazione riguardo l’attivazione da parte dei medici dei comportamenti difensivi: il medico sa da prima ancora di laurearsi che la medicina è una scienza probabilistica e che la certezza assoluta è un concetto estremamente raro; il medico sa che ogni sua decisione soprattutto clinica ha intrinseca quasi sempre una possibilità di errore. Tutti i medici infatti convivono “normalmente” con questa condizione e sanno benissimo di poter sbagliare e ogni giorno, molte volte aggiornano prendono decisioni con questa consapevolezza accettandone il rischio e quindi anche le conseguenze; ciò che nessun medico però accetta è di essere accusato ingiustamente per non aver commesso un errore (prevedibile e prevenibile), perché l’accaduto non è un errore ma una complicità (prevedibile ma non prevenibile).

Su questa base si inseriscono inoltre, con dinamiche solo in parte simili, anche le aspettative non sempre corrette dei pazienti (ad Esempio per i pazienti in una medicina spesso interpretata come miracolistica oppure il credere di aver sempre diritto a qualsiasi prestazione sanitaria anche inappropriata) e le emozioni, di per se ben poco razionali, legate ad un evento morboso o, per gli operatori sanitari, al lavorare in un contesto del tutto particolare come quello sanitario. E’ da questo complesso, poco evidente, interconnesso e dinamico insieme che scaturiscono le motivazioni principali della MD e delle aspettative dei pazienti

A tutto questo si aggiunga trasversalmente la componente relazionale è meglio la qualità e l’efficacia vera del rapporto tra medico e paziente; è infatti questo che, molto più spesso di quanto si creda, funge da detonatore a controversie di varia natura ma è anche questo uno degli elementi più cruciali su cui si deve intervenire se si vuole veramente cercare di risolvere il problema della MD: informare realmente il paziente sui rischi connessi alle procedure cui viene sottoposto e in modo più ampio ma non meno importante condividere in modo non burocratico le scelte che lo riguardano.

Conseguentemente e parallelamente a queste criticità di contesto e relazionali è andata sempre più diffondendosi la pratica della Medicina Difensiva (MD) quale istintivo, grossolano ed in realtà non efficace strumento di difesa da errori e/o dalle conseguenti, vere o presunte, accuse di averli commessi; il tutto sostanzialmente nella vana speranza di evitare eventuali conseguenze risarcitorie e giudiziarie; la medicina difensiva in realtà non difende nessuno il più delle volte è solo un’impressione di essere più sicuri.

L’equivoco o meglio l’errore di base che da origine ai comportamenti di MD è la intuitiva convinzione, in realtà opinione soggettiva perché non suffragata da reali evidenze oggettive, che tali comportamenti aumentino la propria sicurezza riducendo il rischio di essere coinvolti in procedimenti penali e/o risarcitori.

In realtà la vera, oggettiva e realistica prevenzione del rischio di commettere errori e di essere denunciati può derivare solo dalla messa in atto di sistematiche

appropriate attività di prevenzione degli errori e da una corretta ed esaustiva comunicazione con i pazienti / parenti.

In altri termini la sicurezza degli operatori sanitari può (e deve) solo passare dalla sicurezza dei pazienti. Non si può cioè neppure immaginare di essere “al sicuro” senza che realmente lo siano *prima* i pazienti; in altri termini gli operatori sanitari corrono meno rischi solo se i pazienti corrono meno rischi; ogni altro approccio è pura ed illogica illazione emotiva. Concetti basilari ma non sempre conosciuti o veramente recepiti in termini di comportamenti.

Come tutti sanno, o dovrebbero sapere, la valutazione della rischiosità e l'aumento della sicurezza dei pazienti utilizza da tempo una metodologia ben solida e precisa e non può essere (come fa la MD) limitata a semplici intuizioni o deduzioni dettate dal buon senso, dall'esperienza o dalle emozioni contingenti. Il problema a volte è che per gli operatori sanitari è spesso più facile adottare comportamenti di MD piuttosto che adottare sistematicamente tecniche di valutazione e di riduzione del rischio che richiedono anche interventi al di fuori della propria sfera di potere (responsabili della UO, amministrazione, colleghi, collaboratori, ecc). Ciò avviene sovente per ignoranza (nel senso di non conoscere l'esistenza stessa di queste metodologie). Ma la responsabilità non può e non deve però essere a carico dei soli operatori sanitari che troppo spesso fungono anche da capri espiatori di responsabilità altrui ed in particolare di gravi inadempienze gestionali di sistema. Una vera e corretta gestione del rischio clinico non è infatti un'attività limitata al singolo operatore sanitario ma investe in modo sistemico tutta la catena gestionale aziendale (responsabili di UO, risk manager, direzioni sanitarie, vertici aziendali) ma anche regionale per gli aspetti programmatori e di verifica.

La sicurezza del tutto presunta e falsa data dalla pratica della MD dipende principalmente dal fatto che la sua messa in atto è solo apparentemente razionale e conseguenza di una sempre presente anche se non sempre cosciente componente emotiva alla base dei comportamenti difensivi. Di tale diffuso comportamento nel nostro paese si è parlato molto ma sovente più sulla base di emozioni contingenti e convinzioni soggettive dando spesso luogo a variegata opinioni non sempre suffragate da dati sufficientemente oggettivi, recenti, completi e quindi veritieri.

Uno dei problemi principali, peraltro non sempre correttamente percepito, è che spesso mancano o non sono recenti, completi e attendibili i dati in merito all'incidenza del fenomeno nel nostro specifico contesto sanitario nazionale, alle sue cause evidenti e profonde ed a tutte le sue conseguenze. Ciò ha delle ricadute importanti sulla percezione del fenomeno a livello di popolazione, sullo stesso versante istituzionale e su quello professionale contribuendo in tal modo ad aggravare l'entità e le conseguenze del fenomeno.

Storicamente il problema degli errori in ambito sanitario origina negli anni 70 negli USA ma è nel 2000 con il report “*To err is human*” dell'Istitute of Medicine – IOM che si focalizzava fortemente l'attenzione del mondo sanitario e della popolazione generale sulla sicurezza della Sanità. Negli Stati Uniti venivano infatti stimati da 44.000 a 98.000 i morti ogni anno a causa degli errori medici. Questi dati sono stati successivamente proiettati nella realtà italiana, commettendo un palese errore metodologico, e comunicati ai media senza tener conto del nostro specifico

contesto ed in particolare delle profonde differenze culturali, organizzative e normative tra i due sistemi sanitari.

Nel nostro paese il risultato è stato di creare nella popolazione e negli stessi operatori sanitari opinioni sovente falsate e non oggettive in merito all'entità del fenomeno ed alla rischiosità delle strutture sanitarie; ciò ha contribuito all'ulteriore deterioramento del rapporto medico paziente e del clima lavorativo diffondendo sempre di più la MD ed aumentando, spesso paradossalmente, il rischio di errori. L'aumento costante e prevedibile del contenzioso medico legale tra pazienti / parenti e istituzioni / professionisti sanitari è una delle conseguenze e uno degli indicatori più rappresentativi di questa condizione.

Elemento cardine delle prestazioni sanitarie definite come difensive è la loro inappropriata cioè prestazioni erogate senza sufficienti evidenze scientifiche e quindi non dovute e non necessarie. Partendo dal concetto che una prestazione sanitaria non difensiva in genere dovrebbe essere appropriata, una azione / non azione sanitaria connotata come difensiva è da considerare inappropriata per eccesso o per difetto (o positiva / negativa). Da qui il concetto che la *MD positiva* (inappropriata per eccesso) rientra anche nel concetto di "spreco" mentre la *MD negativa* (inappropriata per difetto) non è uno spreco ma una prestazione "dovuta" in termini di evidenze scientifiche e quindi un costo dovuto. La sommatoria tra MD positiva (preponderante) e negativa (minoritaria) dà l'impatto economico della MD in generale.

L'entità del problema anche in Italia è sicuramente rilevante; i dati oggettivi sono però scarsi, parziali e non recenti; la percezione, come detto, spesso distorta e con una diffusa, forte e condizionante componente emotiva tale da farne uno dei principali elementi "etiologici" della MD.

L'approccio per una corretta comprensione del problema e per una sua soluzione razionale e duratura non può quindi che essere sistemico e pertanto non può prescindere da una conoscenza più approfondita delle sue molte *cause*, delle loro complesse *dinamiche* ed *interrelazioni* e delle molteplici e gravi *conseguenze*.

Quando si verifica un grave evento avverso, le conseguenze possono coinvolgere tre tipi di vittime:

- *prima vittima*: è ovviamente il paziente e la famiglia coinvolta
- *seconda vittima*: è il personale sanitario coinvolto (in termini di vissuto e del conseguente cambiamento dei comportamenti professionali e non solo)
- *terza vittima*: è la stessa organizzazione sanitaria (in termini di ripercussioni negative sia sul personale, sia sull'organizzazione, sia di tipo economico); tale aspetto è, nonostante il verosimilmente notevole impatto sull'efficienza e sull'efficacia, molto poco conosciuto e quasi mai sinora è stato preso in adeguata considerazione.

Le conseguenze dei comportamenti difensivi possono essere di varia natura ma hanno quasi sempre una importante valenza emotiva e per questo sovente innescano una spirale negativa in termini di reattività, atteggiamenti clinici, organizzativi e gestionali: l'essere in precedenza coinvolti in un vero o presunto grave evento avverso o aver assistito alle vicende di altri cambia, in genere negativamente, i comportamenti dei pazienti o dei loro familiari, degli operatori sanitari ed a volte anche delle stesse organizzazioni sanitarie. La natura e gli esiti

di questi comportamenti non sono sempre evidenti, spesso questi stessi comportamenti non sono tecnicamente corretti e sono solo apparentemente razionali; il tutto da luogo ad una pericolosa falsa sicurezza.

Conoscere le cause, le dinamiche del singolo e del contesto ed il reale impatto del fenomeno ha quindi rilevanza cruciale nella scelta delle azioni migliori da mettere in atto per contrastare il problema.

L'obiettivo di questo studio "pilota" è pertanto di sperimentare e validare una metodologia di valutazione ed analisi del fenomeno MD al fine di mettere a disposizione delle istituzioni nazionali e regionali lo strumento estendendo successivamente tale analisi e valutazione su tutto l'ambito nazionale e/o regionale. Il fine, oltre a quello di acquisire informazioni preliminari in merito all'incidenza della MD nelle nostre strutture sanitarie, è quello di definire con più precisione le sue cause e le sue dinamiche per migliorare la gestione degli interventi finalizzati al suo contrasto.

Come detto in precedenza nella letteratura primaria internazionale sono disponibili innumerevoli e differenti tipologie di studi originali sul tema della medicina difensiva, tuttavia essi sembrerebbero basarsi su limitate evidenze e pertanto, allo stato attuale, non è possibile determinare da essa conclusioni diffusamente estensibili sull'entità globale, le reali cause, e i costi del fenomeno nel nostro paese; pochi e datati sono in particolare gli studi sulla MD il più recente è il Progetto "*Medicina Difensiva: sperimentazione di un modello per la valutazione della sua diffusione e del relativo impatto economico*", realizzato da Agenas nel 2014 con un finanziamento della Ricerca corrente del Ministero della salute. Detto studio parte dalla ricerca di una corretta definizione di MD così come intesa dalla letteratura internazionale. Sono stati quindi posti come riferimento di base dei Quesiti di ricerca coerenti con gli obiettivi del progetto e su questi è stata analizzata e sintetizzata tutta la relativa letteratura internazionale. E' stato quindi progettato e realizzato un Questionario allineato, anche per la confrontabilità dei dati, con detta letteratura.

Il questionario è stato somministrato con tecnologia web based e su base volontaria agli operatori sanitari di quattro Regioni (Lombardia, Marche, Sicilia, Umbria); la numerosità del campione ottenuto è significativa per gli obiettivi e lo scopo del progetto (validazione del modello di valutazione della MD).

Sono stati quindi elaborati i dati e costruito un report.

Gli obiettivi e gli output del Progetto sono stati raggiunti.

Il questionario, tarato sulla letteratura internazionale e composto da 71 item, è stato somministrato, previa sperimentazione, su base volontaria ed anonima in quattro regioni scelte per distribuzione geografica (Lombardia, Umbria, Marche e Sicilia) cui hanno risposto 1484 medici (60% ospedalieri, 20% ambulatoriali, 11% DEA/PS, 8% laboratorio e servizi tecnici) di 38 specialità.

Il 58% dei rispondenti ha dichiarato di aver esercitato attività di MD nell'ultimo anno. L'azione prevalente è stata la richiesta non necessaria di esami strumentali e di laboratorio (entrambi al 33%) e di visite specialistiche (16%). Il 6% di chi pratica MD riferisce di non fornire, per motivi difensivistici, cure potenzialmente efficaci ma ad alto rischio di complicanze, mentre il 4% riferisce per

gli stessi motivi di evitare di assistere pazienti ad alto rischio di complicanze. Dell'intero campione il 93% ritiene che la MD è destinata ad aumentare.

Per quanto riguarda le cause il 31% del campione ritiene che la causa principale sia la legislazione sfavorevole al medico, il 28% il rischio di essere citato in giudizio, il 14% lo sbilanciamento del rapporto medico paziente ed in particolare le eccessive pressioni e aspettative del paziente e dei familiari.

Interessante notare che il 25% dei medici che praticano la MD non ritiene di averne tratto giovamento e che il 69% lo ritiene un fattore limitante la propria professione.

Fa invece molto riflettere il dato che il 42% degli intervistati ritiene che la MD distraiga dall'obiettivo primario della centralità del paziente e che il 19% ritiene che incrementi il rischio per gli assistiti e il 14% ritiene che invece le migliori perché (il 40%) il paziente crede di essere meglio curato.

Il 64% dei medici ritiene che aver assunto comportamenti di MD abbia ridotto il rischio di incorrere in procedimenti legali e il 34% che sia stato ininfluente e solo il 2% che abbia aumentato tale rischio.

Non sono state riscontrate differenze di opinione suddividendo le risposte per fasce di età.

L'86% dei medici che praticano MD ritiene che abbia aumentato i costi e il 14% che non ha influito.

Per quanto riguarda l'impatto economico la MD incide sui costi del SSN per il 10,5% circa per una cifra pari a 10 miliardi di €, cifra in linea con altre precedenti ricerche italiane. Tale cifra rappresenta la stima dei costi diretti sulla base della sovrapprescrizione delle varie tipologia di prestazioni dovute a MD (in ordine decrescente: farmaceutica, visite specialistiche, esami di laboratorio ed esami strumentali). A questi sono da aggiungere i costi indiretti della MD negativa (tempo del personale, aumento della lunghezza della degenza, aumento dei tempi delle liste di attesa, ecc.). Importante tener presente che ai fini del risparmio di risorse non è pensabile ritenerlo di 10 miliardi di € in quanto la parte oggettivamente aggredibile con interventi efficaci è sicuramente molto minore e oggettivamente limitata a quelle prestazioni che hanno una evidenza scientifica forte e inconfutabile.

Secondo gli intervistati gli interventi organizzativi principali per controllare il fenomeno della MD sono: 47% riforma delle norme che disciplinano la responsabilità professionale, 19% maggiore interessamento da parte dell'opinione pubblica, 17% incentivi per le performance mediche positive, 14% maggior supporto da parte delle aziende. Gli interventi professionali ritenuti importanti sono: 17% aderenza alle evidenze scientifiche, aggiornamento, 16% migliore comunicazione con il paziente.

Lo studio, pur non dando risultati assoluti e non essendo specificamente tarato per la Cardiologia, fornisce importanti informazioni per la conoscenza del problema e per individuare interventi mirati al suo contenimento anche in ambito cardiologico. Molto utile sarebbe l'applicazione di questo strumento alle professionalità della cardiologia su tutto il territorio nazionale.

La conoscenza e la consapevolezza del fenomeno ha, come visto, un valore cruciale ed è imprescindibile per affrontare correttamente il problema sia con azioni di sistema di livello regionale, aziendale, di unità operativa, di equipe che personali.

TESTAMENTO BIOLOGICO

Oswaldo Silvestri

Napoli

Il morire e la morte costituiscono situazioni limite per il singolo, la medicina moderna, la società.

Il percorso triste e doloroso che porta in maniera ineluttabile al termine della vita e il modo in cui questa si conclude talora creano situazioni di conflitto tra la medicina moderna, che comunque si erge a difesa della vita, e il paziente e i suoi familiari che in particolari situazioni vedono l'atto medico come un accanimento terapeutico nei confronti del paziente il quale desidera solo chiudere la vita in maniera dignitosa e possibilmente indolore.

Questa situazione è ancora più esasperata quando, in seguito a grave incidente stradale o a malattia severamente e progressivamente invalidante, il paziente perde la propria autonomia e subentra, spesso dopo il coma, uno stato vegetativo con perdita di ogni facoltà psichica superiore e quindi di ogni funzione percettiva e cognitiva. La vita di questi pazienti perde ogni connotazione che dovrebbe renderla degna di essere vissuta. Il rapporto gerarchico tra "vita" e "dignità della persona" si assottiglia fino ad invertirsi e comunque diviene suscettibile di un complesso e delicato bilanciamento non sempre in grado di soppesare in maniera giusta tutti gli elementi in gioco.

A tale proposito i casi di Piergiorgio Welby, Eluana Englaro e di Dj Fabo hanno sottolineato il drammatico bisogno di un'autonomia decisionale circa un'interruzione della terapia nei primi due casi e nella volontà espressa in maniera incontrovertibile di mettere fine alla propria vita nel terzo caso. Le tre situazioni, sia pure in maniera diversa, hanno ribadito l'importanza del diritto all'autodeterminazione anche per chi non è più in grado di esprimere la sua volontà. Questa autodeterminazione può essere interpretata secondo diverse modalità di espressione ognuna degna di considerazione e di riflessione:

1. l'eutanasia che indica la scelta volontaria di un malato terminale di porre fine alla sua vita. L'eutanasia prevede l'intervento del medico volto all'interruzione della vita e può essere:
 - passiva quando il medico si astiene dal praticare cure che continuino a tenere in vita il malato terminale;
 - attiva quando il medico causa direttamente la morte del malato
 - attiva volontaria quando il medico agisce su richiesta esplicita del malato;
2. la cessazione dell'accanimento terapeutico ossia la sospensione di tutti i trattamenti sproporzionati in rapporto alla situazione clinica del paziente, che di fatto causano più danni che benefici alla persona trattata, e che non riescono né a stabilizzare né a migliorare la sua condizione generale;
3. l'abbandono terapeutico e assistenziale ossia l'omissione volontaria di tutti quegli atti proporzionati e adeguati alla situazione clinica del paziente che contribuisce o favorisce la morte del paziente o perché non si interrompe il decorso naturale della malattia o perché lo si priva di sostegni vitali di varia natura”;

4. la perseveranza terapeutica, la modalità trattamento terapeutico di persone che, pur essendo affette da patologie attualmente inguaribili, possono usufruire di cure adeguate alla loro situazione clinica in grado di garantire una qualità di vita proporzionata alla loro situazione reale.
Con l'eccezione dell'eutanasia le altre tre situazioni rappresentano punti di riferimento validi in circostanze concrete e pertanto necessitano di conoscenze e competenze adeguate e specifiche per essere attuate

Il 16 gennaio 2018 è entrata in vigore La legge 219/2017.

La legge consta di 8 articoli di cui solo 5 sono dedicati espressamente al fine vita.

L'art.1 dice che nessun trattamento sanitario può essere iniziato o proseguito se privo del consenso libero e informato della persona interessata. La volontà del malato, espressa attraverso un consenso libero e informato, rappresenta il nodo centrale sul quale si basa tutta la normativa. Si promuove e si valorizza, attraverso il consenso informato, la relazione di fiducia tra medico e paziente come il punto d'incontro tra l'autonomia decisionale del paziente e l'autonomia professionale e la responsabilità del medico.

Viene riconosciuto il diritto di ognuno di conoscere le proprie condizioni di salute e di essere informato in modo completo, aggiornato e comprensibile in merito alla diagnosi, alla prognosi, ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, ma anche il diritto soggettivo di rifiutare qualsiasi accertamento diagnostico o trattamento terapeutico e alle conseguenze dell'eventuale loro rifiuto. La volontà di sottoporsi a trattamenti sanitari è sempre revocabile anche se ciò comporta la cessazione delle cure.

La principale innovazione introdotta con questa legge consiste nella precisazione che la nutrizione artificiale e l'idratazione artificiale sono considerate trattamenti sanitari in quanto si tratta di somministrazione di nutrienti mediante dispositivi medici e per questo motivo dunque oggetto di consenso ma anche di rifiuto secondo le precise volontà del paziente.

Il medico deve prospettare al paziente e ai suoi parenti quali possono essere le conseguenze in termini di sopravvivenza della scelta di rinunciare o rifiutare determinati trattamenti ma comunque è obbligato a rispettare la volontà espressa dal paziente e questo lo esime da responsabilità civili o penali. Il paziente può esprimere la propria rinuncia a trattamenti ma non può obbligare il medico ad azioni terapeutiche contrarie alle norme di legge vigenti. Non esistono obblighi professionali che costringano il medico ad accettare queste richieste.

L'art. 2 è intitolato "Terapia del dolore, divieto di ostinazione irragionevole nelle cure e dignità nella fase finale della vita". In questo articolo è detto che nei casi di paziente con prognosi infausta a breve termine o di imminenza di morte il medico dovrà:

- alleviare le sofferenze del paziente anche in caso di rifiuto o di revoca del consenso al trattamento sanitario indicato dal medico
- astenersi da ogni ostinazione irragionevole delle cure o dal ricorrere a trattamenti inutili o sproporzionati
- ricorrere, se necessario, anche alla sedazione palliativa profonda in associazione alla terapia del dolore sempre con il consenso del paziente.

L'art. 3 tratta del consenso di minori e incapaci.

La volontà del paziente va considerata e rispettata anche in caso di minori o di soggetti incapaci.

In tale ipotesi il consenso informato al trattamento sanitario è espresso o rifiutato dal genitore o dal tutore tenuto conto della volontà della persona minore di età o legalmente incapace o sottoposta ad amministrazione di sostegno. Il minore o incapace ha diritto alla valorizzazione delle proprie capacità di comprensione e decisione e quindi deve ricevere informazioni sulle sue scelte ed essere messo in condizione di esprimere la sua volontà. Qualora sorga un conflitto tra il rappresentante legale e il medico la decisione è rimessa al giudice tutelare che naturalmente dovrà, secondo la ratio della legge, orientare la propria decisione sulla base della ricostruzione delle volontà reali del soggetto incapace.

L'art. 4, intitolato "Disposizioni anticipate di trattamento" dice che ogni persona maggiorenne e capace di intendere e di volere, in previsione di una propria futura incapacità di autodeterminarsi può, attraverso disposizioni anticipate di trattamento (DAT) costruite anch'esse secondo il modello del consenso informato, esprimere le proprie convinzioni e preferenze in materia di trattamenti sanitari. Deve essere indicata un fiduciario che rappresenti il malato nelle relazioni con il medico e con le strutture sanitarie.

Il medico è vincolato al rispetto delle DAT. Le disposizioni possono essere disattese esclusivamente quando appaiano palesemente incongrue e se nel frattempo siano mutate le condizioni del paziente, o se siano sopraggiunte nuove terapie non prevedibili al momento della loro compilazione; in caso di conflitto tra fiduciario e medico si farà ricorso al giudice tutelare.

Anche in questi casi, in virtù dell'obbligo del medico di rispettare la volontà espressa dal paziente, è sottolineata la conseguente esenzione da ogni eventuale responsabilità civile e penale.

L'art. 5 riguarda la "Pianificazione condivisa delle cure". Nella relazione tra medico e paziente, rispetto all'evolversi delle conseguenze di una patologia cronica e invalidante, può essere realizzata una pianificazione delle cure condivisa tra il paziente e il medico, alla quale quest'ultimo è tenuto ad attenersi. Anche in questo caso può essere indicato un fiduciario. La pianificazione delle cure può essere aggiornata al progressivo evolversi della malattia su richiesta del paziente o su suggerimento del medico.

La legge per quanto importante e relativa ad argomenti molto delicati riguardanti sia la morale che la coscienza dei singoli, medici e malati, ha sollevato numerosi dubbi e perplessità.

Nell'art. 1, comma 2, il consenso informato, in rapporto anche all'art.13 della Costituzione, esprime la massima "autonomia decisionale" del paziente che ha il diritto di lasciarsi morire attraverso il rifiuto di qualsiasi trattamento sanitario.

Secondo il legislatore non si tratta di un inesistente diritto di morire quanto piuttosto della formalizzazione di un diritto di rifiutare tutte le cure. In linea con l'art 13 della Costituzione imporre un trattamento, anche se vitale, contro la volontà del paziente, rappresenta un'indebita invasione nel suo diritto individuale.

Sorge, però, un problema di bilanciamento di valori tra la libera autodeterminazione della volontà e tutela della dignità del paziente da un lato e tutela della salute da parte

dello Stato dall'altro. Nella nostra Costituzione il diritto alla vita e non sulla vita appare come un diritto inviolabile e prioritario e inevitabilmente dunque l'eutanasia è considerata come reato contro la vita. La centralità del consenso informato del paziente che rende legittima la scelta ma anche il rifiuto delle terapie è compatibile con il riconoscimento del valore costituzionale del diritto alla vita? Il diritto alla libertà di cui all'art. 13 della Costituzione su cui è basato il consenso informato può prevaricare e pregiudicare l'indisponibilità del bene vita?

Se la volontà indiscutibile del paziente quale espressione di diritto di libertà rende lecita ogni scelta e ogni rifiuto terapeutico l'omissione dell'intervento medico rifiutato potrebbe essere vista come forma di eutanasia passiva o anche attiva, laddove il medico debba attivarsi per dare attuazione alla volontà del paziente'.

Alimentazione e idratazione artificiali

Il punto che probabilmente ha sollevato le critiche più decise è il fatto che alimentazione e nutrizione artificiali vengono equiparati agli altri interventi medici. Un paziente cosciente e stabile, quindi non in fase terminale, e pur tuttavia bisognoso di essere idratato e nutrito attraverso un sondino, potrebbe trovare la morte in seguito alla sua scelta di sospendere nutrizione e idratazione così somministrati. Tale possibilità si può verificare anche per un paziente in stato di incoscienza, per volontà del fiduciario da lui stesso nominato o del tutore.

Esistono poi casi non infrequenti in cui l'idratazione e la nutrizione artificiale non sono trattamenti sanitari ma semplici atti di sostegno vitale, atti dovuti eticamente, deontologicamente e giuridicamente in quanto indispensabili per garantire le condizioni fisiologiche di base per vivere

La sospensione di nutrizione ed idratazione non giustificata potrebbe avere il significato di un vero e proprio atto di eutanasia omissiva.

Il "nuovo" rapporto medico-paziente

Il modello normativo del consenso informato pone al centro di ogni prospettiva decisionale la volontà del malato: ne consegue un cambiamento profondo del rapporto medico-paziente. Il medico, dunque, diviene l'esecutore della volontà del paziente rispetto alla quale non è riconosciuta alcuna possibilità di sindacato e in conseguenza di quest'obbligo egli è esentato da ogni responsabilità civile e penale. Aumenta inevitabilmente il rischio di atteggiamenti difensivistici. La clausola di esenzione da responsabilità civile e penale per il medico che esegua la volontà del paziente, comporterà che, proprio per evitare ogni responsabilità, il medico sarà portato a massimizzare l'esposizione ai rischi possibili di ogni intervento.

Obiezione di coscienza

La legge dunque non ammette in alcun modo qualsivoglia forma di obiezione di coscienza da parte del medico. La libertà di autodeterminazione è riconosciuta al paziente ma non al medico.

Il sanitario è tenuto, secondo la legge, a "rispettare la volontà espressa dal paziente di rifiutare il trattamento sanitario o di rinunciare al medesimo" e quindi viene meno l'obbligo giuridico del medico di curare il paziente anche a costo della sua morte e "in conseguenza di ciò, è esente da responsabilità civile o penale".

La mancata attivazione di un trattamento per volontà espressa del paziente può essere equiparata alla revoca dello stesso trattamento? Per un medico, sempre per

ottemperare alla volontà del paziente, l'omissione di una cura ha lo stesso peso di un'interruzione di un trattamento già in atto?

Poiché la legge considera idratazione e nutrizione artificiali sempre e comunque come trattamenti sanitari ai quali è possibile rinunciare, il medico è chiamato ad agire attivamente e a sospenderli anche nei casi in cui essi non siano configurabili come accanimento terapeutico. In pratica, è questo un punto davvero delicato, il medico è obbligato a sospendere il trattamento e dunque a portare a morte il paziente, se questa è la scelta del paziente (o del tutore o fiduciario). La conseguente esenzione da ogni responsabilità civile o penale", è un riferimento implicito a quegli articoli del Codice penale che puniscono l'omicidio del consenziente e l'aiuto al suicidio?

Le DAT

Vi sono varie obiezioni di carattere generale alle Disposizioni anticipate di trattamento. Le disposizioni date da un paziente prima che questo si trovi davvero in una certa condizione di salute potrebbero rivelarsi controproducenti. Il paziente potrebbe non essere sufficientemente informato al momento della scelta o potrebbe essere nell'impossibilità di conoscere anticipatamente che cosa desidererebbe in una condizione che effettivamente non ha mai vissuto. In questo caso, l'esecuzione delle DAT potrebbe paradossalmente portare ad agire contro ciò la reale volontà del paziente.

Altre critiche vengono dal fatto che le DAT mettano in secondo piano il ruolo dell'esperienza medica nel formulare la soluzione migliore per il paziente e che, conseguenzialmente, potrebbero rappresentare il primo passo verso la legalizzazione dell'eutanasia attiva.

Un'ultima critica viene dalla considerazione delle situazioni che si dovessero creare in caso di emergenza. In situazioni di pericolo di vita nella quale una decisione terapeutica, pur teoricamente idonea a salvare la vita del paziente, potrebbe esporre quest'ultimo a conseguenze invalidanti, Rapporto medico-paziente come un ictus cerebrale o di un arresto cardiaco per infarto, il rispetto pedissequo della volontà del paziente, quale presupposto dell'esenzione da ogni responsabilità, determinerà inevitabilmente anche il rischio di un abbandono terapeutico.

Conclusioni

Indubbiamente si tratta di una legge importante quanto quella sul divorzio o sull'aborto.

La legge è stata scritta con linguaggio chiaro e comprensibile con appropriatezza di linguaggio.

E in maniera inequivocabile ha sottolineato l'importanza della autodeterminazione alle scelte terapeutiche e il diritto del paziente alla sua dignità.

Al contrario, la legge è stata elusiva circa il potenziale significato di alcune scelte che vengono chiaramente in conflitto con l'attuale contenuto della nostra Costituzione.

La vera carenza di questa legge è di tipo etico-morale. Il legislatore non ha saputo o non ha voluto dire quanto il contenuto si allontani o in cosa differisca o al contrario quanto sia vicino o addirittura coincida con l'eutanasia sia essa passiva o attiva.

Tuttavia questa è una legge necessaria. Come successe per la legge sull'aborto noi potremmo non essere d'accordo sul contenuto ma non potremo privare coloro che lo desiderano o ne sentono il bisogno della libertà di questo diritto di legge.

LE CADUTE IN OSPEDALE

Gerardo Gallo, Enrico Gnarra , Anna Pepe, Giuseppina Guida, Giuseppina Guzzo, Monica Compitiello, Lorenzo Gamberale, Alessandro Laurito, Antonio Elia, Lucio Carotenuto, Gianfranco Lerro, Gianluca Di Sevo, Antonietta Sacco, Gerardo Passaro, Aniello Carbone, Anna Di Nicuolo, Giovanni Visco, Scola Antonietta, Rosa Migliorino, Gennaro Falabella, Giovanni Gregorio.

U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania

Secondo l'OMS "le cadute e i danni ad esse correlati sono una problematica prioritaria per i sistemi sanitari e sociali in Europa e nel mondo, soprattutto tenendo conto del rapido accrescersi dell'aspettativa di vita. Le cadute provocano un aumento della disabilità, dell'ospedalizzazione e dei decessi. Vi è una grande attenzione sul tema da parte dei più autorevoli organismi internazionali grazie all'importanza assunta negli ultimi anni dalla tematica del miglioramento della qualità con particolare riferimento alla sicurezza delle cure e alla gestione del rischio clinico.

A dimostrazione di quanto affermato, si evidenzia che:

- ✓ l'evento "cadute" viene considerato dall'Organizzazione per la Cooperazione e lo Sviluppo Economico (OCSE) uno degli indicatori di sicurezza da monitorizzare;
- ✓ l'Agency for Health Research and Quality (AHRQ) pone l'evento "cadute" tra gli indicatori di sicurezza delle cure;
- ✓ tra i sei obiettivi per la sicurezza del paziente troviamo quello di "ridurre il rischio di danni al paziente derivanti dalle cadute.

A livello Nazionale va infine segnalato che il problema "cadute" delle persone assistite è stato oggetto delle raccomandazioni del Ministero della Salute nell'ambito del "Programma Rischio Clinico del Dipartimento della Qualità" ed attualmente viene previsto nella lista degli eventi sentinella prioritari come "Morte o grave danno per caduta di paziente".

Lo Scopo principale è quello di migliorare la sorveglianza ed il monitoraggio del fenomeno "cadute" nei pazienti ricoverati e di fornire a tutti gli operatori sanitari istruzioni operative per la prevenzione delle cadute in ospedale e per la gestione del paziente caduto.

Gli obiettivi specifici sono:

- ✓ Favorire il coinvolgimento di operatori e persone assistite nella prevenzione delle cadute;
- ✓ Identificare ed eliminare situazioni che comportano rischi di caduta legate all'ambiente;
- ✓ Identificare le persone a rischio di caduta e garantire interventi assistenziali appropriati di prevenzione primaria;

- ✓ Condividere e applicare metodi e strumenti di rilevazione ed analisi della caduta;
- ✓ Garantire interventi assistenziali appropriati in caso di caduta e favorire il pronto recupero della persona assistita;
- ✓ Uniformare le modalità di segnalazione dell'evento "caduta" applicando una specifica scheda di segnalazione da indirizzare al Responsabile dell'U.O. Gestione del Rischio Clinico;
- ✓ Attuare interventi che evitino il ripetersi dell'evento.

Questa procedura si applica a tutti i pazienti valutati a rischio di caduta.

Secondo l'OMS i fattori di rischio si possono suddividere in due categorie:

- a. fattori intrinseci al paziente
- b. fattori estrinseci relativi all'ambiente e alle attrezzature

Fattori intrinseci al paziente:

- ✓ Anamnesi di precedenti cadute e/o ricovero causato da una caduta;
- ✓ Età avanzata (l'incidenza delle cadute aumenta con l'aumentare dell'età);
- ✓ Farmaci assunti, le benzodiazepine sono associate con un aumento fino al 44% di rischio di frattura di femore e caduta nelle ore notturne. Aumento del rischio anche per farmaci psicotropi, antiaritmici, diuretici e sedativi. Il rischio aumenta significativamente se una persona assume più di 4 farmaci indipendentemente dal tipo. L'utilizzo di 4 o più farmaci è associato con un rischio di nove volte maggiore di alterazione cognitiva e paura di cadere.
- ✓ Patologie: circolatorie, cerebro-vascolari, polmonari cronico-ostruttive, infezioni e malattie acute (infezioni delle vie urinarie, influenza), depressione e artriti;
- ✓ Ridotta mobilità e alterata andatura causate da debolezza muscolare;
- ✓ Abitudini di vita sedentarie; esse determinano, in una sorta di circolo vizioso, riduzione della forza e indebolimento muscolare che si somma a quello, di per sé fisiologico legato all'invecchiamento;
- ✓ Stato psicologico paura di cadere; il 70% delle persone che sono cadute recentemente e circa il 40% di coloro che non riferiscono recenti cadute dichiarano di aver paura di cadere. La ridotta attività fisica e funzionale è associata alla paura e all'ansia di cadere. Si instaura un circolo vizioso per cui la persona, a causa della paura, tende a muoversi di meno con conseguenti danni da riduzione della mobilità e aumentato rischio di cadere;
- ✓ Deficit nutrizionale: un indice di massa corporea al di sotto della norma è associato con un aumentato rischio di caduta. La carenza di Vitamina D è particolarmente comune negli anziani istituzionalizzati e può portare ad alterazioni dell'andatura, debolezza muscolare e osteoporosi;
- ✓ Deficit cognitivo: anche a livello modesto è associato ad un rischio aumentato di caduta;

- ✓ Problemi di vista: acuità, sensibilità al contrasto, campo visivo, cataratta, glaucoma sono fattori contribuenti al rischio di caduta così come le lenti bifocali o multifocali;
- ✓ Problemi ai piedi: calli, deformità, ulcere, problemi alle unghie e dolore durante il cammino aumentano le difficoltà di equilibrio e il rischio di caduta. Le calzature adeguate sono fattori altrettanto importanti.

Fattori estrinseci relativi all'ambiente e alle attrezzature

A livello strutturale, occorre invece considerare:

- ✓ Pavimenti (scivolosi, dislivelli, bagnati, presenza di cartelli durante il lavaggio);
- ✓ Corridoi (corrimano, larghezza, presenza di arredi ingombranti);
- ✓ Scale (corrimano, gradini con materiale antiscivolo);
- ✓ Camere di degenza e bagni (dimensione minima a norma, apertura porta verso l'esterno, luci diurne e notturne adeguate, interruttori visibili al buio);
- ✓ Letti (altezza regolabile, spandine rimuovibili e adattabili in altezza, campanello di chiamata raggiungibile, ruote e freni funzionanti);
- ✓ Carrozze (braccioli e poggiatesta estraibili o reclinabili /ripiegabili, buona manovrabilità, ruote con freni agevolmente comandati);

Ausili per la deambulazione adeguati.

Si definisce caduta:

- ✓ "Evento in cui il paziente viene trovato seduto o giacente al suolo o riferisce di essere caduto e di essere riuscito a tornare nel letto o sulla poltrona/sedia".
- ✓ "Improvviso non intenzionale, inaspettato spostamento verso il basso della posizione ortostatica, o assisa o clinostatica" La testimonianza della caduta è basata sul ricordo del paziente e/o la descrizione della caduta da parte dei testimoni. Questa definizione include i pazienti che dormendo sulla sedia cadono per terra, i pazienti trovati sdraiati sul pavimento, le cadute avvenute nonostante il supporto.

L'intervento primario per prevenire le cadute accidentali consiste nella valutazione della persona al momento del ricovero in ospedale, nell'individuazione dei pazienti a rischio e nella messa in atto di misure di prevenzione. Nella valutazione del rischio la scala di Conley è quella che presenta un alto valore di sensibilità (69%), consentendo di individuare molti pazienti a rischio di cadute che effettivamente cadranno (veri positivi); è di facile comprensibile e di rapida compilazione, consentendo di discriminare quali pazienti siano maggiormente a rischio di caduta. Avendo però un basso livello di specificità (41%), per ottenere una maggiore affidabilità e completezza, è necessario integrarla con una seconda parte da compilare in base al risultato dell'indice di Conley.

| ATTIVITA' | DIR. STRUTT. | DIR.MED. | COORD. | INF. | OSS. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|----------|--------|------|------|
| Attuazione interventi preventivi | R | R | R | R | R |
| Gestione paziente caduto. Primo soccorso, dinamica evento, interventi assistenziali | | R | C | R | C |
| Informare la famiglia sull'evento caduta | | R | C | C | |
| Compilazione scheda segnalazione | | R | C | R | |
| Invio scheda segnalazione in direzione sanitaria e supervisione per il rispetto della procedura | | | R | | |

Matrice di responsabilità R= responsabile C=Collabora

Prima valutazione (allegato 1)

La scheda di rilevazione del rischio di cadute permette di individuare il fabbisogno assistenziale in termini di carico di lavoro e viene applicata dall'infermiere in fase di accettazione del paziente in reparto (entro 24 ore).

Valutazioni successive

- ✓ dopo 72 ore dalla prima valutazione;
- ✓ quando viene rilevato un cambiamento nelle condizioni cliniche del paziente;
- ✓ quando vengono effettuate variazioni terapeutiche importanti (aggiunta o sostituzione di farmaci induttori del sonno, ansiolitici, psicofarmaci-benzodiazepine, diuretici etc).

Criteri di inclusione/esclusione

La scheda dovrà essere somministrata a tutti i pazienti in regime di ricovero ordinario, Day Hospital, Day Surgery che presentino i 3 fattori OMS sotto riportati o, in caso di dubbio, che ne presentino anche solo uno:

- ✓ assunzione di più di 4 farmaci;
- ✓ debolezza alle anche che può essere tradotta come debolezza dei muscoli stabilizzatori del bacino durante il passo e nei cambi di posizione;
- ✓ equilibrio instabile che potrebbe essere valutato attraverso i seguenti parametri:
- ✓ incapacità di mantenere la posizione seduta in autonomia
- ✓ incapacità di mantenere la posizione eretta in autonomia

Istruzioni tecniche per la compilazione L' infermiere:

- ✓ valuta tutti i pazienti ricoverati per verificare la rispondenza ai criteri di inclusione della persona assistita compilando il primo riquadro della scheda di valutazione del rischio di caduta;
- ✓ se, dei criteri descritti nel riquadro ne risulta anche solo uno present e si sia quindi crociato almeno un SI, l'infermiere continua con la compilazione del secondo riquadro della scheda (Scala di Conley);
- ✓ in presenza di "indice di Conley ≥ 2 " viene quindi fatta diagnosi infermieristica di paziente a rischio di caduta e in questo caso, per maggiore completezza dei dati si continua la compilazione del terzo riquadro della scheda verificando la presenza o assenza delle altre variabili contenute in essa (sulla base della documentazione sanitaria, dell'intervista fatta al paziente/familiare e l'osservazione diretta del paziente), annerendo i pallini corrispondenti a SI o NO;
- ✓ rivaluta poi il tutto su tutti i pazienti dopo 72 ore dalla prima valutazione (anche quando la prima valutazione si fosse fermata alla compilazione del riquadro con tutti i criteri crociati sul NO);
- ✓ rivaluta inoltre il tutto ogni qual volta venga rilevato un cambiamento nelle condizioni cliniche del paziente oppure ancora quando vengano effettuate variazioni importanti nei trattamenti terapeutici (es. aggiunta o sostituzione di farmaci induttori del sonno, ansiolitici, psicofarmaci-benzodiazepine, diuretici etc). la scheda si inserisce nella cartella clinica.

Valutazione dei rischi ambientali

(allegato 2)

Le caratteristiche dell'ambiente della struttura sanitaria possono influire sui rischi di caduta dei pazienti. È necessario individuare quali sono i fattori di rischio strutturali connessi agli ambienti ed i presidi che non dipendono dalle condizioni dei pazienti e possono contribuire al verificarsi della caduta è necessario mettere a punto una checklist che contenga i principali fattori di rischio di ambienti e presidi per poter controllare costantemente il livello di rischio e contribuire alla segnalazione di fattori predisponenti le cadute. Al momento dell'applicazione della checklist i valutatori (Infermiere Coordinatore e Direttore U.O.) effettueranno a cadenza trimestrale l'osservazione degli ambienti della struttura guidati dalla checklist che verrà nel frattempo compilata.

Una volta compilata e debitamente firmata la checklist andrà inviata in copia protocollata a:

- ✓ Direzione Sanitaria
- ✓ Responsabile Ufficio Tecnico

La checklist originale deve essere tenuta in archivio nella U.O.

In caso di riscontro di non conformità o gravi carenze strutturali o materiali, la checklist potrà essere utile al fine di determinare interventi migliorativi ambientali o materiali.

Interventi preventivi e di educazione sanitaria per la persona assistita a rischio di caduta:

RISCHI AMBIENTALI

Collocare la persona nella camera e nel posto letto idoneo valutando le distanze e lo spazio nella camera. Limitare gli spostamenti per evitare problemi di orientamento. Illustrare alla persona l'ubicazione dei servizi igienici e degli spazi comuni, gli ausili a disposizione nella camera di degenza (impianto di chiamata, illuminazione ecc.). Fornire gli accessori supporto per il letto (spandine, trapezio ecc.). L'arredo deve prevedere mobili stabili a cui possa appoggiarsi la persona incerta nel cammino. Migliorare l'illuminazione, rendendo comodi e visibili gli interruttori di chiamata e di illuminazione. Accendere le luci notturne vicine al letto e nei bagni. Garantire l'ordine non lasciando sul pavimento oggetti che possono costituire intralcio. Sensibilizzare il personale delle imprese di pulizia rispetto all'informazione al paziente sui pavimenti bagnati e rischi connessi, far pulire immediatamente i pavimenti sporchi di liquidi. Rendere stabili i letti ed il mobilio ad esso vicino; assicurare la perfetta funzionalità delle carrozzine (freni ecc.). Disporre di barre a cui aggrapparsi vicino al water, che siano poste in verticale piuttosto che in orizzontale.

RISCHIO A CAUSA DELLE CONDIZIONI CLINICHE

Informare la persona assistita sulle strategie per ridurre le cadute in caso di vertigini o ipotensione (sedersi o stare seduti finché non ci si sente meglio o richiedere l'intervento del personale, cambiare posizione in maniera lenta, alzarsi lentamente per evitare instabilità ed in più fasi). Verificare le condizioni del paziente, controllare e gestire le sorgenti di dolore o le cause di agitazione. Valutare impedimenti o incertezze del soggetto dovute a problemi facilmente risolvibili (es. mettere gli occhiali o l'apparecchio acustico, accendere la luce o altro prima di effettuare gli spostamenti, pannoloni non ben posizionati che possono muoversi durante la marcia).

Correggere /gestire il soggetto se cammina a testa bassa trascina i piedi, si appoggia ovunque con il rischio di tenersi a qualcosa di instabile, o se utilizza il bastone o le stampelle in modo sbagliato. Valutare ed eventualmente suggerire l'abbigliamento adeguato alla persona comodi, abbottonati sul davanti, pantaloni non lunghi ecc).

ALTERAZIONE DEI SENSI

Porre attenzione alla persona assistita con deficit visivi-uditivi predisponendo la stanza di degenza in modo da favorire l'orientamento del paziente e percorsi ad hoc all'interno dell'unità operativa; garantire l'intervento degli operatori di supporto in base ai problemi emersi.

ELIMINAZIONE ALTERATA

Porre il paziente con urgenze evacuative vicino al bagno, identificando il bagno con disegni o scritte; sistemare eventuale sedia comoda in camera. Controllare i pazienti che assumono lassativi e diuretici; accompagnare in bagno i pazienti a rischio ad

intervalli regolari e subito prima del riposo notturno. Valutare l'opportunità di utilizzare i presidi per l'incontinenza durante la notte.

MOBILITA' ALTERATA

Mantenere il letto in una posizione bassa (se disponibile) assicurando che i freni del letto siano bloccati, facendo in modo che il paziente possa raggiungere gli oggetti che gli sono necessari. Utilizzare sponde lunghe metà letto per ridurre il bisogno del paziente di scavalcarle per alzarsi. Controllare la deambulazione, l'affaticamento durante la mobilizzazione. Istruire il paziente ad alzarsi lentamente. Utilizzare cinture di sicurezza nelle sedie e nelle carrozzine (attenzione: le cinture sono mezzi di contenzione, quindi informare accuratamente il paziente e chiedere il consenso); utilizzare cuscini antidecubito per prevenire lo scivolamento del paziente; selezionare sedie adatte che abbiano i braccioli e siano di altezza appropriata per alzarsi e sedersi.

Assistere i pazienti a rischio nei vari trasferimenti (letto/sedia/poltrona)

ANDATURA E ATTI VITA' QUOTIDIANE

Fornire gli ausili per la deambulazione indicata dal caso (bastone, tripode, deambulatore, carrozzina).

Aiutare la persona ad alzarsi, sedersi e stabilizzare il corpo da un lato all'altro, per stimolare i meccanismi di equilibri.

STATO MENTALE ALTERATO

Favorire il coinvolgimento dei familiari, orientare il paziente nell'ambiente ospedaliero, quando siede in poltrona sistemare un tavolino davanti a lui, pensare ad un sistema di allarme o sistemarlo in un locale vicino a zone dove vi sia movimento o vicino alla medicheria. Il ricorso alla contenzione aumenta il rischio di caduta.

RISCHIO DI EFFETTI COLLATERALI DA TERAPIA FARMACOLOGICA

Far rivalutare le terapie prescritte (se possibile) considerando la possibilità di modificare gli orari di somministrazione per diminuire gli effetti collaterali ed il rischio di cadute; limitare le interazioni tra farmaci quando possibile.

Controllare i pazienti a cui sono stati somministrati lassativi o diuretici.

Gestione del paziente caduto

- 1) Non mobilizzare la persona assistita senza averla prima valutata;
- 2) Controllare i parametri vitali e lo stato di coscienza (orientato, disorientato, agitato, soporoso);
- 3) Accertare la presenza di ferite, ematomi e/o deformazioni dei vari segmenti corporei suggestive di frattura;
- 4) Comunicare al medico la caduta del paziente, i dati dei parametri e i problemi già rilevati;
- 5) Registrare tutti i dati dei parametri vitali e lo stato di coscienza;
- 6) Provvedere alla somministrazione di eventuali misure terapeutiche prescritte;
- 7) Documentare ora luogo e circostanze dell'accaduto in cartella clinica con apposita scheda;

- 8) Discutere, se possibile, con la persona assistita, valutando insieme i fattori che hanno determinato la caduta e gli eventuali interventi sui fattori di rischio modificabili. Informare la famiglia dell'assistito sulla caduta del parente;
- 9) Monitorare il paziente nelle ore successive se ha riportato fratture, trauma cranico, ecc.;
- 10) Allertare il medico in caso di peggioramento del quadro clinico;
- 11) Compilare la scheda di segnalazione cadute in originale + 2 copia: l'originale da inserire in Cartella Clinica, poi inviare una copia alla Direzione Sanitaria e l'altra al Responsabile U.O. Rischio Clinico;
- 12) Documentare le azioni di follow-up;
- 13) Valutare e modificare il programma di prevenzione delle cadute attuando interventi volti a ridurre i fattori di rischio modificabili in quanto il paziente caduto è da ritenere a rischio di ulteriori cadute.

Anche se le cadute non sempre comportano conseguenze disastrose rappresentano tuttavia eventi pericolosi per possibili quadri di:

- ✓ immobilità: dovuta a contusione e/o lesione delle parti molli con dolore al movimento.
- ✓ riduzione della quota motoria quotidiana per l'ansia che la caduta si ripeta.
- ✓ complicanze internistiche: ad esempio infezioni delle vie urinarie, broncopneumite, legate soprattutto alla sindrome da immobilizzazione che potrebbe conseguire alla caduta.

Segnalazione dell'evento

L'infermiere e il medico, testimoni diretti o indiretti della caduta del paziente, sono tenuti a segnalare l'evento impiegando l'apposita scheda di segnalazione evento. La scheda di segnalazione dell'evento contiene dati relativi alla modalità della caduta, ai fattori di rischio del paziente, alle conseguenze riportate nella caduta, agli interventi effettuati e alla eventuale necessità di follow up. Tale scheda deve essere inviata al Responsabile dell'U.O. Rischio Clinico tale segnalazione attiverà poi un processo a sé stante finalizzato all'analisi e alla prevenzione dei rischi di cadute.

Indicatori/Parametri di controllo

Il Responsabile dell'U.O. Rischio Clinico, dopo specifico Corso di formazione su questa procedura, indirizzato a tutto il personale sanitario procederà a verificare semestralmente quanto messo in pratica presso le UU.OO. che avrà come oggetto di verifica:

- ✓ l'avvenuto accertamento dell'eventuale rischio di caduta della persona assistita attraverso la presenza della Scheda di Valutazione della Persona Assistita a Rischio di Caduta compilata all'interno di tutte le Cartelle Cliniche dei pazienti considerati a rischio di caduta secondo le indicazioni della procedura aziendale;

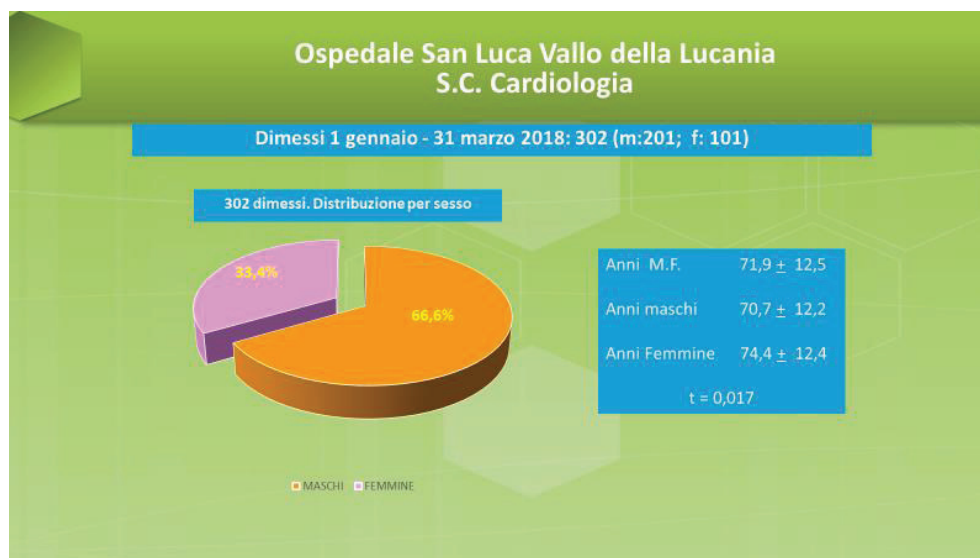
- ✓ la presenza della Checklist Procedura Controllo Sicurezza Ambientale riposta in archivio di reparto;
- ✓ la presenza di registrazione, su tutte le Cartelle Cliniche dei pazienti considerati a rischio di caduta, dell'adozione di interventi preventivi ed educativi e per la loro prevenzione.

L'analisi e l'elaborazione dei dati raccolti attraverso le schede di segnalazione avviene ad opera del Responsabile Rischio Clinico allo scopo di mettere in atto tutte le misure preventive necessarie.

La nostra Esperienza

La implementazione della procedure per le “Cadute in Ospedale” è avvenuta nella U.O. di Cardiologia dell’Ospedale San Luca di Vallo della Lucania dal 1 gennaio 2018. Una prima valutazione è stata effettuata valutando i ricoveri avvenuti nel primo trimestre.

Nel primo trimestre del 2018, abbiamo ricoverato nella nostra U.O. 302 pazienti, 201 maschi e 101 femmine, con un'età media di 71,9 anni; 70,7 a. per i maschi e 74,4 a. per le femmine. I risultati sono stati riassunti nelle Figure seguenti:



Valutazione iniziale



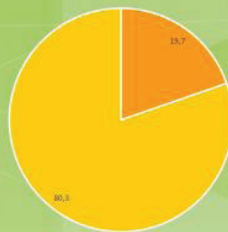
Scala di Conley

| POPOLAZIONE | PARAMETRO | INGRESSO | A 72 ORE |
|-------------|-----------|-----------|-----------|
| TUTTI | MEDIA, DS | 0,8 ± 1,3 | 0,8 ± 1,3 |
| MASCHI | MEDIA, DS | 0,8 ± 1,1 | 0,8 ± 1,1 |
| FEMMINE | MEDIA, DS | 0,9 ± 1,4 | 0,9 ± 1,4 |

Diagnosi di Dimissione



% di soggetti con indice di Conley ≥ 2



Caratteristiche dei soggetti con indice di Conley > = 2

| CONDIZIONE | % |
|---------------------------------------------------|------|
| PATOLOGIE IN CORSO | 100 |
| DEFICIT VISTA | 20,0 |
| DEFICIT UDITO | 20,0 |
| FREQUENTE NECESSITA' NECESSITA' BAGNO | 13,3 |
| PERDITA URINE FECI | 13,3 |
| CAMMINA CON BASTONI | 13,3 |
| CARROZZELLA | 0,0 |
| SI AGGRPPA AGLI ARREDI | 6,7 |
| CAMMINA CON AUSILI | 0,0 |
| NECESSITA ASSISTENZA SPOSTAMENTI | 26,7 |
| DIFFICOLTA A MUOVERSI NEL LETTO | 13,3 |
| UTILIZZA CALZATURE APERTE SENZA SUOLE ANTISCIVOLO | 0,0 |
| DIFFICOLTA STAZIONE ERETTA | 40,0 |
| DIFFICOLTA A COMPIERE LE ATTIVITA' QUOTIDIANE | 6,7 |
| CAMMINA A TESTA BASSA TRASCINANDO I PIEDI | 13,3 |
| E' CONFUSO | 0,0 |
| ASSUME VASODILATATORI - ANTIIPERTENSIVI | 40,0 |
| DIURETICI | 13,3 |
| ANTIISTAMINICI | 0,0 |

Conclusioni

Le cadute risultano essere un problema molto rilevante per le strutture sanitarie che sono sempre più tese ad una qualità di assistenza totale.

Il verificarsi di tali eventi implicano conseguenze importanti sia a livello fisico che a livello psicologico dei pazienti e rappresenta un problema per gli infermieri che hanno un ruolo primario nel garantire la loro assistenza.

Di qui la necessità di accrescere la consapevolezza dell'importanza della valutazione dei pazienti al fine di prevenire e limitare i danni da cadute.

BIBLIOGRAFIA

- ❖ Procedura Generale Prevenzione e gestione delle cadute della persona assistita - ASL CN2 BRA ALBA-31marzo2009, rev. 0
- ❖ Caldara C., Destrebecq A., Savoldi L. Determinazione del valore predittivo di una scala di valutazione del rischio di cadute in pazienti anziani ospedalizzati. In "Assistenza infermieristica e ricerca" Voi. 27 N°3, Il Pensiero Scientifico Editore - settembre 2008
- ❖ Programma nazionale per le linee guida (PNLG). "Prevenzione delle cadute da incidente domestico negli anziani", documento 13 - Istituto Superiore di Sanità, maggio 2007 Ministero della Salute "Protocollo sperimentale di Monitoraggio degli Eventi Sentinella 1° Rapporto settembre 2005 - febbraio 2007" - aprile 2007 - allegato 2 - "Raccomandazioni per la sicurezza dei pazienti: cadute dei pazienti"

- ❖ Protocollo Azienda Sanitaria Genovese "Le cadute in ospedale e nelle strutture residenziali: gestione del paziente caduto e segnalazione dell'evento". Revisione 2 - 2007
- ❖ Barelli P. Prevenzione delle cadute nell'anziano. Dossier infad. Editore ZADIG, n .5 2006
- ❖ P. Chiari, D. Mosci, S. Fontana. Valutazione di due strumenti di misura del rischio di cadute dei pazienti. In Assistenza infermieristica e ricerca. Vol. 2 1 N°3, Il Pensiero Scientifico Editore – 2002

Elenco allegati

ALLEGATO 1. Scheda di valutazione del paziente a rischio caduta

ALLEGATO 2. Check list controllo sicurezza ambientale

ALLEGATO 3. Scheda segnalazione cadute.

ALLEGATO 1
SCHEDA DI VALUTAZIONE DEL RISCHIO CADUTA DEI PAZIENTI

U.O. _____ Paziente _____

Data di nascita _____ Sesso M F

PRIMA VALUTAZIONE

| | Data | | Data | | Data | |
|-------------------------|------|----|------|----|------|----|
| Assume più di 4 farmaci | si | no | si | no | si | no |
| Debolezza alle anche | si | no | si | no | si | no |
| Equilibrio instabile | si | no | si | no | si | no |

Se si è risposto "si" ad almeno una variabile, proseguire la scheda con la compilazione della Scala di Conley, altrimenti continuare a rivalutare (ogni 72 ore tranne se cambiano alcune condizioni).

SCALA DI CONLEY

Istruzioni: le prime tre domande devono essere rivolte al paziente; in caso il paziente presenti gravi deficit cognitivi o fisici che gli impediscono di rispondere possono essere rivolte ad un familiare o al caregiver o all'infermiere. Occorre poi barrare il valore corrispondente alla risposta fornita e sommare i valori positivi. La risposta "Non so" è da considerare come risposta negativa.

| | Data | | Data | | Data | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----|------|----|------|----|
| Precedenti cadute (domande al paziente/caregiver/infermiere) | SI | NO | SI | NO | SI | NO |
| C1- E' caduto negli ultimi 3 mesi? | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| C2- Ha mai avuto vertigini o capogiri? (negli ultimi 3 mesi) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| C3- Le è mai capitato di perdere urine e feci mentre si recava in bagno? (negli ultimi 3 mesi) | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| Deterioramento cognitivo (osservazione infermieristica) | | | | | | |
| C4- Compromissione della marcia, passo strisciante, ampia base di appoggio, marcia instabile | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| C5- Agitato | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| C6- Deterioramento della capacità di giudizio/mancanza del senso di pericolo | 3 | 0 | 3 | 0 | 3 | 0 |
| Totale | | | | | | |

Se Indice di Conley ≥ 2 allora Diagnosi Infermieristica: paziente a rischio di caduta
 sì no

Compilare la parte sottostante solo nel caso in cui l'indice di Conley sia ≥ 2

| QUESITI | Data | Data | Data |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| PATOLOGIE IN CORSO Presenta almeno una delle seguenti patologie: cerebrovascolari, cardiache, neurol./psych. respiratorie, o ha subito interventi chirurgici maggiori o demolitivi | si no | si no | si no |
| ALTERAZIONE DEI SENSI Presenta deficit della vista tale da compromettere tutte le altre funzioni quotidiane Presenta deficit dell'udito | si no si no | si no si no | si no si no |
| ELIMINAZIONE Ha necessità di andare in bagno con particolare frequenza (intervalli < 3 ore) Presenta perdite di urine o feci mentre si reca in bagno | si no si no | si no si no | si no si no |
| MOBILITA' (sono possibili più risposte) Cammina con stampelle/bastone/deambulatore Si sposta utilizzando la sedia a rotelle Cammina senza ausili aggrappandosi agli arredi Cammina con uno dei seguenti presidi: asta, sacchetto urine, drenaggio Necessita di assistenza negli spostamenti Ha difficoltà a muoversi nel letto Utilizza calzature aperte senza suola antiscivolo | si no si no si no si no si no si no si no | si no si no si no si no si no si no si no | si no si no si no si no si no si no si no |
| ANDATURA E ATTIVITA' QUOTIDIANE Ha difficoltà a mantenersi stabilmente in posizione eretta Ha difficoltà nel compiere le sue attività quotidiane Cammina a testa bassa? (trascinando i piedi) | si no si no | si no si no | si no si no |
| STATO MENTALE E' disorientato e/o confuso | si no | si no | si no |
| TERAPIA FARMACOLOGICA Assume psicofarmaci Assume uno o più dei seguenti farmaci: - vasodilatatori usati nelle malattie cardiache - antiipertensivi - diuretici - antistaminici per uso sistemico | si no si no si no si no si no | si no si no si no si no si no | si no si no si no si no si no |

FIRMA DEL VALUTATORE

ALLEGATO 2

CHECK LIST PROCEDURA CONTROLLO SICUREZZA AMBIENTALE

U.O. _____ DATA _____

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--|
| PAVIMENTI: . non scivolosi . assenza di dislivelli . assenza di ostacoli . presenza di cartello di pericolo durante le operazioni di lavaggio | si no si no si no si no | |
| CORRIDOI: . corrimano . illuminazione diurna/notturna che permetta una buona visione . assenza di ostacoli (mobili ingombranti, ausili...) . larghezza che permette di muoversi agevolmente | si no si no si no si no | |
| SCALE: . corrimano preferibilmente sui due lati o almeno da un lato . gradini dotati di antiscivolo | si no si no | |
| BASTONI/STAMPELLE/TRIPODI: . regolabili in altezza | si no | |
| DEAMBULATORI: . bassi o alti secondo il caso . poco ingombranti | si no si no | |
| SEDIA A ROTELLE: . ruote posteriori grandi e schienale inclinabile . possibilità di inserimento tavola per il pasto . freni/ruote efficienti e agevolmente comandati . braccioli removibili . poggiatesta funzionanti ed estraibili . buona manovrabilità | si no si no si no si no si no | |
| BARELLE: . regolabili in altezza . spondine . ruote/freni efficienti | si no si no si no | |
| ASTA PER FLEBO: . integrata col letto . base stabile con più di cinque piedini . ruote efficienti . regolabile in altezza | si no si no si no si no | |

| | | |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| PREVENZIONE E GESTIONE DELLE CADUTE IN OSPEDALE | ASL Salerno Azienda Sanitaria Locale Salerno  | p.20 |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|

| | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----|--|
| - trapezio ai letti (o sistema elettrico) | si | no | |
| . ausili in numero sufficiente | si | no | |
| . efficienti | si | no | |
| CAMERE: | | | |
| . dimensione minima rispettata | si | no | |
| . apertura porta verso l'esterno | si | no | |
| . illuminazione diurna/notturna sufficiente | si | no | |
| . interruttori accessibili e visibili al buio | si | no | |
| . luci personali sulla testata del letto | si | no | |
| . luci notturne percorso camera/bagno | si | no | |
| . mobili stabile ed ordinato | si | no | |
| . sedia comoda | si | no | |
| . pavimenti asciutti e senza cera | si | no | |
| . assenza di spigoli sporgenti | si | no | |
| . assenza di fili elettrici malposizionati | si | no | |
| LETTI: | | | |
| . elettrici regolabili in altezza (o con sistema a pedale) | si | no | |
| . possibilità di inserire sponde o semisponde | si | no | |
| . possibili ausili per il paziente per girarsi | si | no | |
| COMODINO: | | | |
| . presenza di tavolo servitore | si | no | |
| . piano di appoggio adeguato, regolabile in altezza e girevole | si | no | |
| . ruote/freni efficienti | si | no | |
| BAGNI: | | | |
| . dimensione minima rispettata con spazi adeguati all'ingresso e alle manovre della carrozzina | si | no | |
| . apertura della porta verso l'esterno | si | no | |
| . interruttori accessibili e visibili al buio | si | no | |
| . illuminazione diurna/notturna adeguata | si | no | |
| . specchi accessibili a chi è seduto | si | no | |
| . campanelli di chiamata raggiungibili dai sanitari | si | no | |
| . alzawater e maniglioni ribaltabili | si | no | |
| | si | no | |
| | si | no | |

Infermiere Coordinatore

Direttore U.O.

Sezione a cura del medico

| Conseguenze caduta | | con danno | senza danno |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| Sede del danno | Tipo di danno: escoriazione contusione ematoma ferita | | distorsione trauma cranico frattura femore altre fratture |
| Accertamenti diagnostici richiesti | | nessuno RX TAC visita specialistica | |
| Trattamenti terapeutici effettuati a breve termine | | nessuno steristrips altro | sutura medicazione |
| Attuale terapia farmacologica | | sedativi del SNC antistaminici per uso sistemico diuretici antiaritmici ipotensivanti vasodilatatori per malattie cardiache | |
| Altri eventuali interventi correttivi intrapresi | | | |
| Specifici | | | |
| Generali | | | |
| Note | | | |
| FOLLOW UP | | | |
| Necessita di follow up dopo la dimissione in seguito alla caduta? SI NO | | | |
| Firma del medico | | | |

IL DOLORE IN OSPEDALE

**Enrico Gnarra , Aniello Tangredi, Gerardo Gallo, Angela Nicoletti,
Anna Citera, Piero Cirillo, Annamaria Orlanno, Angioletta Gugliucci,
Donato Gatto, Sabina Marotta, Nives Maiese, Olinda Volpe,
Antonietta Di Palma, Antonio Puglia, Francesca Curcio, Adriano Cirillo,
Gennaro Falabella, Giovanni Gregorio.**

U.O. -Cardiologia Ospedale San Luca Vallo Della Lucania

Premessa

L'invecchiamento della popolazione, l'aumento delle patologie cronicodegenerative e l'aumento dei tumori, ha determinato una crescita della dimensione assunta dal dolore quale problema sanitario a livello mondiale.

" Non anni alla vita ma qualità di vita agli anni"

Ciò che conta è il controllo della sintomatologia dolorosa. Il controllo del dolore é efficace non solo sull'autcome clinico ma anche sulla risposta terapeutica della patologia di base, con un serio miglioramento della qualità della vita e delle invalidità secondarie.

"Sarebbe inutile l'obiettivo della scienza di aggiungere anni alla vita, se non fosse possibile aggiungere qualità di vita agli anni" (Rita Levi Montalcini)

La necessità di una legge

In Italia il 26% della popolazione é affetta da dolore cronico, un 13% ha dolore moderato e un 13% soffre di dolore severo, ma, almeno fino al 2006, solo una bassissima percentuale, circa l'1%, veniva adeguatamente trattata con gli oppiacei.

Da qui la necessità di istituire una legge e precisamente la n° 38 del 2010.

La legge 38/2010, con l'art. 7, sancisce l'obbligo di riportare la rilevazione del dolore all'interno della cartella clinica, sezione medico-infermieristica e, con l'art. 8, obbliga medici ed infermieri alla formazione ed all'aggiornamento in materia di cure palliative e terapia del dolore.

Pubblicata sulla G. U. n. 69 del 19 marzo 2010, la legge puntava tra l'altro, a tre obiettivi fondamentali:

- L'utilizzo di un linguaggio comune
- Una efficace valutazione del paziente con dolore
- L'utilizzo di un diario quotidiano del dolore

La situazione attuale

Oggi, per la rilevazione del dolore, si utilizzano specifiche "scale" validate, atte a rilevare l'intensità soggettiva del dolore per poi garantire un trattamento adeguato seguendo protocolli basati sull'evidenza. Naturalmente, risulta fondamentale, tenere sempre presente la valutazione clinica complessiva del paziente e il dolore che si vuole misurare.

Il dolore come 5° segno vitale

Bisogna registrare il dolore dei pazienti ogni qualvolta si registrano frequenza cardiaca, pressione arteriosa, temperatura e frequenza respiratoria.

E' chiaro che la percezione del dolore da parte del paziente é soggettiva e può venire influenzata dall'età, dal sesso, dalla capacità di linguaggio e da precedenti esperienze. Il medico deve sempre considerare i siti del dolore, la qualità e la tipologia, i sintomi e i segni associati, nonché l'interferenza sul modello e la qualità di vita quotidiana.

Non é da sottovalutare l'impatto sull'assetto psicologico.

Spesso infatti, il dolore genera ansia, l'ansia genera tensione muscolare e la tensione muscolare genera dolore. Si instaura così un vero e proprio circolo vizioso.

Le scale per la misurazione del dolore

Tre sono le scale più usate per la misurazione del dolore:

- Analogiche visive (VAS)
- Scale numeriche (NRS)
- Scale verbali (VRS)

La VAS é adatta per valutazioni rapide, é semplice da usare, ma può avere dei limiti soprattutto con pazienti di basso livello culturale e con gli anziani, oltre ad essere poco sensibile nel valutare gli effetti delle terapie che modificano la componente affettiva del dolore. Analoghi inconvenienti può determinare anche la scala verbale.

Rapida, semplice e di comune impiego é la scala Numerica di intensità del dolore (NRS).

Il dolore può essere valutato con una sola domanda: considerando una scala da 0 (zero) a 10 (dieci) in cui 0 corrisponde all'assenza di dolore e 10 il massimo dolore immaginabile.

La nostra esperienza

La NRS é la scala usata nella nostra Unità Operativa per la valutazione del dolore. si tratta di una scala validata, di facile somministrazione e di facile comprensione, cosa non meno importante, richiede poco tempo per la registrazione ed elaborazione dei dati.

Nel primo trimestre del 2018, abbiamo ricoverato nella nostra U.O. 302 pazienti, 201 maschi e 101 femmine, con un'età media di 71,9 anni; 70,7 a. per i maschi e 74,4 a. per le femmine.

Circa il 63% dei pazienti ha riferito una sintomatologia dolorosa, con localizzazione in prevalenza toracica. Le donne accusano più dolore rispetto agli uomini e in più sedi, oltre al torace, riferiscono con maggiore frequenza rispetto al sesso opposto, dolore al dorso e agli arti superiori.

La sintomatologia aumenta nei pazienti che hanno eseguito procedure, diminuisce col passare dei giorni e molte volte é meno intensa con l'avanzare dell'età. In ogni caso ciò che conta é che con la scomparsa del dolore, il paziente dimostra una immediata sensazione di benessere sia fisico che psicologico.

In conclusione possiamo affermare che sedare il dolore equivale a dare qualità alla vita del paziente, perciò ben vengano tutte le iniziative informative/formative, tese a migliorare la gestione del dolore. L'auspicio? "Un ospedale senza dolore".

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- American Pain Society Quality Improvement Committee- 2005.
- Ferrari R, Visentin M, Fipaldini E. Verso un ospedale senza dolore. Un'esperienza di svolgimento del progetto Recenti Progressi in Medicina, 95, 6, 2004
- Costantini M, Viterbori P, Gaddo F. Prevalence of pain in Italian hospital: results of regional cross-sectional survey. J Pain Symptom Manage 2002; 23: 221-30.
- Coda BA, Bonica JJ. General considerations of acute pain. In: Loeser JD (ed). Bonica's management of pain. 3rd edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 223-40.
- Maria Luisa Sotgiu La legge sulla terapia del dolore: una conquista civile che ci uniformaxxaixxaeixxeuropei Pathos Volume 17, numero 1-2

2.LA DIMISSIONE: DAL DOCUMENTO DI CONSENSO ANMCO ALLA REALTA'

- La dimissione come processo **M. G. GAGLIARDO**
- La gestione della dimissione ospedaliera **R. GROMPONE**
- Le schede di valutazione , **R. GROMPONE**
- La lettera di dimissione come sintesi del percorso ospedaliero del paziente e ponte tra Ospedale e Territorio **N. RAGOSA**

LA DIMISSIONE: DAL DOCUMENTO DI CONSENSO ANMCO ALLA REALTA'. LA DIMISSIONE COME PROCESSO

**Maria Giacomina Gagliardo, Nicola Ragosa, Rosamaria Grompone,
Dimitris Christodoulakis, Carmen Barbato, Paola Mascia, Vittorio Gatto,
Marianna Laurito, Susanna Poto, Giovanni Gregorio**
U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania

Position paper ANMCO: Gestione della dimissione ospedaliera.

Il documento ANMCO sulla gestione della dimissione ospedaliera nasce dalla considerazione che il miglioramento nella gestione della dimissione ospedaliera sia un aspetto determinante e qualificante nell'erogazione dell'assistenza (1).

La Dimissione come processo: approccio sistemico

Il costante invecchiamento della popolazione ha determinato un incremento del numero di ricoveri di pazienti complessi, una vera e propria "epidemia di cattiva senescenza", che, accompagnato da una riduzione del numero di posti letto, determina una pressione crescente sugli operatori sanitari, col rischio di:

- dimissioni precoci, causa spesso di riammissioni precoci;
- dimissioni ritardate, causa di disagio per i pazienti, per i familiari, per gli accompagnatori, per lo stesso ospedale e per altri pazienti che attendono di essere ricoverati.

E' cruciale, dunque, una corretta **gestione della dimissione ospedaliera**, che deve essere vista non come un evento isolato, ma come **un processo pianificato**, attivato al momento del ricovero o anche prima nel caso di ricoveri programmati, che deve iniziare con un processo di valutazione personalizzato immediato e comunque entro le 24 h., condiviso col malato e/o col caregiver come partner eguali, guidato da un coordinatore ed in sinergia con un team multidisciplinare, col quale definire obiettivi finalizzati al recupero fisico, funzionale e all'indipendenza del pz. in un continuum di cure e servizi, esplicitandone poi la destinazione post-ospedaliera con l'organizzazione di servizi post-ricovero che assicurino una rapida, sicura ed agevole transizione dall'ospedale ad altro ambiente di assistenza

Valutazione multidimensionale e piano di assistenza individuale

Il numero sempre crescente di ricoveri di soggetti anziani fragili, con multiple comorbilità e limitazioni, rende sempre più necessario un approccio multidimensionale:

demografico, biologico, sociale ed ambientale.

La valutazione multidimensionale è un processo diagnostico multidisciplinare condotto da diverse professionalità, mediante un approccio globale al paziente complesso, al fine di identificarne i problemi di natura fisica, psichica, funzionale, sociale e

personalizzare l'intervento terapeutico ed assistenziale teso al recupero funzionale e all'indipendenza.

Tale approccio diagnostico e terapeutico globale utilizza scale e strumenti validati per definire un piano d'intervento assistenziale socio-sanitario coordinato e personalizzato.

Esistono diverse scale, ma manca un consenso generale su quali di esse impiegare ed in quali pazienti.

Pianificazione della dimissione - Stratificazione prognostica

Per ridurre gli eventi avversi post-dimissione, non basta l'ottimizzazione delle strategie cliniche, ma è necessario valutare altri importanti aspetti, in ambito psichico-sociale, socio-economico, familiare e territoriale

ed effettuare una stratificazione prognostica per i malati con patologie croniche che sono a più alto rischio di ricoveri ripetuti e di riammissioni, come quelli affetti da scompenso cardiaco, diabete, BPCO, e pz. anziani con deficit cognitivi e problematiche sociali.

Per selezionare una popolazione ad alto rischio, si può usare il Lacey Index Score.

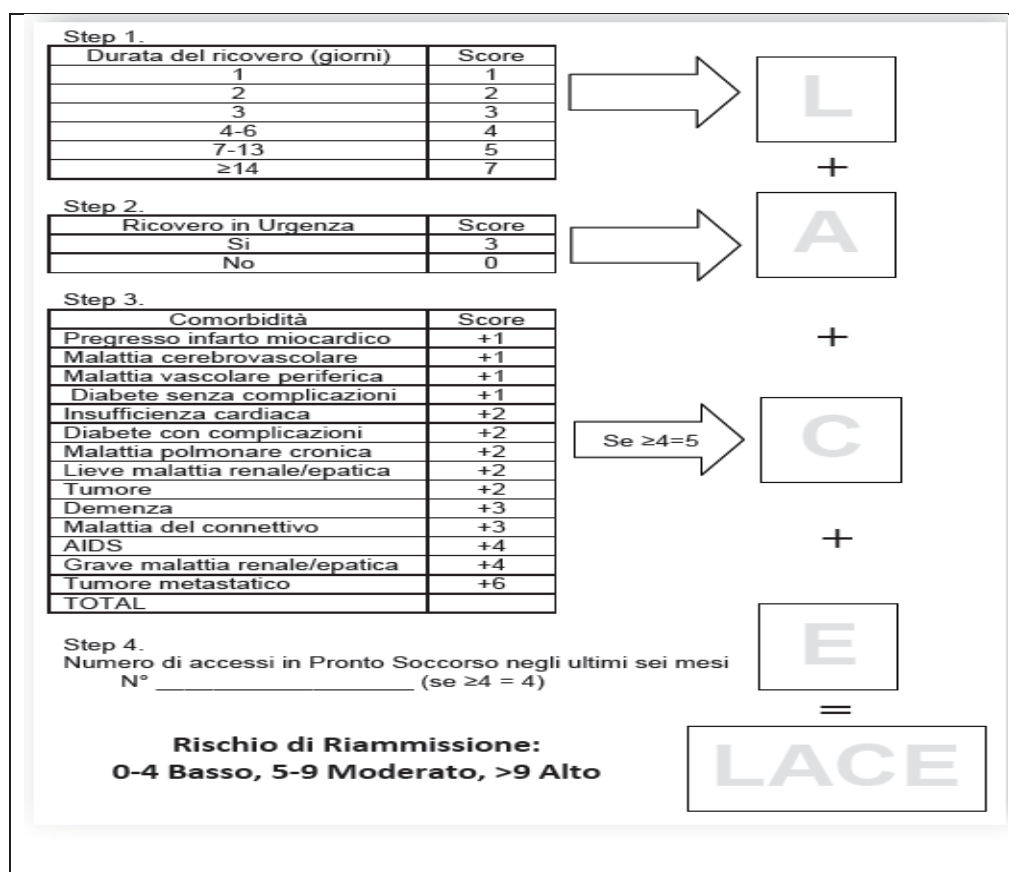


Figura 1. LACE index score per la valutazione del rischio di riammissione ospedaliera (van Walraven C, Dhalla IA, Bell C, et al.) (2)

LACE INDEX SCORE

Consiste in una specie di "Triage" per identificare i soggetti anziani più fragili e bisognosi, basato su 4 variabili: durata del ricovero, ricovero in urgenza o elettivo, presenza e gravità di comorbidità, numero di accessi in Pronto Soccorso nei 6 mesi precedenti il ricovero.

Il punteggio totale ottenuto identifica un rischio di dimissione ospedaliera: basso (0-4); moderato(5-9); alto(>9).

**Tabella 1 Blaylock Risk Assessment Screening BRASS
(Blaylock A, Cason C).(3)**

| | | | | |
|--------------------------------------------------------------------|---|--|-------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1. Et  (una sola opzione) | | | 6. Modello comportamentale | |
| ≤55 anni | 0 | | 6.1 Appropriato | 0 |
| 56-64 anni | 1 | | 6.2 Wandering | 1 |
| 65-79 anni | 2 | | 6.3 Agitato | 1 |
| ≥80 anni | 3 | | 6.4 Confuso | 1 |
| | | | 6.5 Altro | 1 |
| 2. Condizioni di vita e supporto sociale (una sola opzione) | | | 7. Mobilit  (una sola opzione) | |
| Vive con il coniuge | 0 | | Deambula | 0 |
| Vive con la famiglia | 1 | | Deambula con aiuto di ausili | 1 |
| Vive solo con il sostegno della famiglia/badante | 2 | | Deambula con assistenza | 2 |
| Vive solo con il sostegno di amici/conoscenti | 3 | | Non deambula | 3 |
| Vive solo senza alcun sostegno | 4 | | | |
| Assistenza domiciliare/residenziale | 5 | | 8. Deficit sensoriali (una sola opzione) | |
| | | | Nessuno | 0 |
| 3. Stato funzionale | | | Deficit visivi o uditivi | 1 |
| 3.1 Autonomo (indipendente in BADL e IADL) | 0 | | Deficit visivi e uditivi | 2 |
| 3.2 Dipendente in alimentazione/nutrizione | 1 | | | |
| 3.3 Dipendente in igiene/abbigliamento | 1 | | 9. N. ricoveri pregressi/accessi al pronto soccorso (una sola opzione) | |
| 3.4 Dipendente in andare in bagno | 1 | | Nessuno negli ultimi 3 mesi | 0 |
| 3.5 Dipendente in spostamenti/mobilit  | 1 | | Uno negli ultimi 3 mesi | 1 |
| 3.6 Dipendente in incontinenza intestinale | 1 | | Due negli ultimi 3 mesi | 2 |
| 3.7 Dipendente in incontinenza urinaria | 1 | | Pi  di 2 negli ultimi 3 mesi | 3 |
| 3.8 Dipendente in preparazione del cibo | 1 | | | |
| 3.9 Dipendente in responsabilit  nell'uso dei medicinali | 1 | | 10. N. problemi clinici attivi (una sola opzione) | |
| 3.10 Dipendente in capacit  di gestire il denaro | 1 | | 3 | 0 |
| 3.11 Dipendente in fare acquisti | 1 | | 3-5 | 1 |
| 3.12 Dipendente in utilizzo di mezzi di trasporto | 1 | | >5 | 2 |
| | | | Totale BRASS | |
| 4. Stato cognitivo (una sola opzione) | | | | |
| Orientato | 0 | | | |
| Disorientato in alcune sfere* qualche volta | 1 | | | |
| Disorientato in alcune sfere* sempre | 2 | | | |
| Disorientato in tutte le sfere* qualche volta | 3 | | | |
| Disorientato in tutte le sfere* sempre | 4 | | | |
| Comatoso | 5 | | | |
| 5. Numero di farmaci assunti (una sola opzione) | | | | |
| <3 | 0 | | | |
| 3-5 | 1 | | | |
| >5 | 2 | | | |

BRASS

Somministrato all'ammissione del pz. in Ospedale, consente di identificare coloro che sono a rischio di ospedalizzazione prolungata e di dimissione difficile. Si basa su dati concernenti et , condizioni di vita, stato funzionale, stato cognitivo, farmaci assunti, modello comportamentale, mobilit , deficit sensoriali, ricoveri pregressi, problemi clinici attivi.

Il punteggio totale ottenuto identifica tre classi di rischio:

- basso(0-10): i soggetti non richiedono particolare impegno per la dimissione; la disabilit    molto limitata
- medio(11-19): i soggetti richiedono una pianificazione della dimissione, ma probabilmente senza rischio di istituzionalizzazione;
- alto(20-40): i soggetti hanno problemi rilevanti che richiedono una continuit  di cure probabilmente in strutture riabilitative o istituzioni.

Dimissione facilitata dell'infermiere.

Nell'ambito del processo di pianificazione, notevole rilevanza assume la dimissione facilitata dell'infermiere, che non avviene per semplice passaggio di responsabilità dal medico all'infermiere, ma è decisa dal team multidisciplinare e basata su criteri clinico-organizzativi prefissati e misurabili.

Il responsabile del Team multidisciplinare autorizza lo staff infermieristico a facilitare la dimissione del pz, qualora alcuni criteri clinici ed organizzativi siano soddisfatti.

Non più di 24 h. prima della data stabilita, il team medico valuta clinicamente il pz. e prepara la lettera di dimissione. Il membro dello staff infermieristico competente monitorizza e documenta che il paziente abbia soddisfatto i criteri clinici e organizzativi stabiliti per la dimissione. La valutazione completa e la soddisfazione dei criteri devono essere eseguiti e documentati entro 1 h dalla dimissione. In tal modo i pazienti dovrebbero essere dimessi entro le prime ore del mattino, consentendo una migliore distribuzione del lavoro e un'ottimale gestione dei posti letto.

Le positive ricadute sull'organizzazione che adotta una gestione integrata medico/infermieristica della dimissione, con il coinvolgimento degli infermieri, possono essere:

- promozione del lavoro interdisciplinare
- impiego in modo efficace delle conoscenze e delle abilità dell'infermiere
- aumento delle dimissioni tempestive
- aumento della disponibilità di posti letto.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Mauro Mennuni, Michele Massimo Gulizia et al. Position paper ANMCO: Gestione della dimissione ospedaliera (G Ital Cardiol 2016; 17(9) 657-686
- 2) van Walraven C, Dhalla IA, Bell C, et al. Derivation and validation of an index to predict early death or unplanned readmission after discharge from hospital to the community. CMAJ 2010;182:551-7.
- 3) Blaylock A, Cason C. Discharge planning predicting patients' needs. J Gerontol Nurs 1992;18:5-10. **26.** Carrier JM, Kendall I. Professionalism

LA DIMISSIONE: DAL DOCUMENTO DI CONSENSO ANMCO ALLA REALTA'. GESTIONE DELLA DIMISSIONE OSPEDALIERA

**Rosamaria Grompone, Maria Giacomina Gagliardo, Nicola Ragosa,
Dimitris Christodoulakis, Carmen Barbato, Paola Mascia, Vittorio Gatto,
Marianna Laurito, Susanna Poto, Giovanni Gregorio**
U.O. Cardiologia P.O " San Luca " Vallo Della Lucania

Nella pratica clinica poche risorse sono dedicate alla qualità e completezza delle informazioni che il paziente riceve durante il ricovero e alla dimissione determinando conseguenze negative. Attualmente ci sono grossi limiti nella dimissione ospedaliera per carenza di comunicazione al paziente e al *care-giver*, figura essenziale nella prognosi del paziente.

Alla dimissione la comunicazione e informazione verbale deve essere integrata con elenchi scritti di istruzioni, corredati da materiale illustrato, libretti, opuscoli e un adeguato *coaching e counseling*.

Bisogna educare il paziente, che è attore principale e non più oggetto nella gestione. Il paziente va educato tramite la tecnica del *teach back* con la condivisione delle informazioni.

E' raccomandato:

- Iniziare l'educazione del paziente fin dall'ingresso e continuare durante tutto il ricovero secondo un protocollo standardizzato
- Identificare precocemente i caregiver ed estendere loro la formazione
- Usare un linguaggio comprensibile e consegnare materiale didattico
- Valutare costantemente il grado di comprensione/ricordo mediante il *teach back*.

In ogni ricovero è utile identificare i bisogni addizionali, sanitari o sociali del paziente per evitare ritardi nella diagnosi ma anche nei processi di dimissione. Fin dall'entrata in corsia un membro del team dovrebbe coordinare tutte le fasi della degenza:

- Trasferimento da una unità operativa ad un'altra
- Trasferimento da alta intensità di cura verso degenza
- Da degenza verso riabilitazione

Tutti processi critici in cui dovrebbero essere utilizzati appositi moduli di trasferimento, accompagnati da lettera di dimissione contenente tutti gli elementi necessari (come descritto nel protocollo SHARE).

Una alta percentuale di riammissioni ospedaliere è riconducibile a discrepanze nella terapia farmacologica assunta prima e dopo il ricovero per cui all'ingresso in ospedale bisogna effettuare una ricognizione accurata:

- L'U.O. deve possedere una procedura standardizzata per la revisione terapeutica
- Deve essere effettuata la formazione del team assistenziale
- All'ingresso del paziente deve essere stilata la lista dei farmaci assunti
- Dovrebbe essere presente un modulo standardizzato per raccogliere la lista dei farmaci continuamente aggiornato e consegnato in dimissione per il medico curante

BIBLIOGRAFIA

1. M. Mennuni, M. M. et al. Position paper ANMCO: Gestione della dimissione ospedaliera (G Ital Cardiol 2016; 17(9) 657-686
2. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee for service program (N Engl J Med 2009;360:1418-28).
3. Rogers AM, Ramanath VS, Grzybowski M, et al. The association between guideline based treatment instructions at the point of discharge and lower 1-year mortality in Medicare patients after acute myocardial infarction (Am Heart J 2007; 154:461-9).
4. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE: l'organizzazione dell'assistenza nella fase pst-acuta delle sindromi coronariche. (G. Ital Cardiol 2014; 15 (1 Suppl1): 3S- 27S).
5. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults (J Am Coll Cardiol 2014; 63: 747-62).
6. Fowler FJ Jr, Gerstein BS, Barry MJ. How patient centered are medical decisions? Results of a national survey (JAMA Inter Med 2013; 173: 1215-21).

LA DIMISSIONE: DAL DOCUMENTO DI CONSENSO ANMCO ALLA REALTA' . SCHEDE DI VALUTAZIONE

**Rosamaria Grompone, Maria Giacomina Gagliardo, Nicola Ragosa,
Dimitris Christodoulakis, Carmen Barbato, Paola Mascia, Vittorio Gatto,
Marianna Laurito, Susanna Poto, Giovanni Gregorio**
U.O. Cardiologia P.O " San Luca " Vallo Della Lucania

La valutazione multidimensionale geriatrica è una metodologia finalizzata alla valutazione funzionale attraverso misure di performance, dati clinici, psicologici e sociali. Sono identificati, descritti e spiegati i molteplici problemi dell'anziano analizzando la salute fisica; psico-mentale e socio-ambientale mediante scale di facile somministrazione.

Valutazione dello stato funzionale:

- BADL - basic activities of daily living
- IADL – instrumental activities of daily living

Valutazione psicologica e cognitive:

- SPMSQ – short portable mental status questionnaire

Valutazione sociale:

- Valutazione della vulnerabilità psico-sociale

Valutazione dello stato clinico:

- MNA – mini nutritional assessment
- SPPB – short physical performance battery
- CIRS - cumulative illness rating scale

Valutazione dell'aderenza:

- MMAS4 – Morisky medication adherence Scale

Valutazione dei rischi:

- ESS – Exton Smith scale: valutazione rischio ulcere da pressione
- Scala di Conley – rischio cadute

L'obiettivo generale è quello di migliorare l'accuratezza diagnostica, migliorare i risultati, migliorare la funzionalità e qualità di vita e l'assistenza a lungo termine.

BIBLIOGRAFIA

1. Position paper ANMCO: Gestione della dimissione ospedaliera (G. Ital Cardiol 2016; 17(9))
2. Katz s, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged. The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function (JAMA 1963; 185: 914-9)
3. Conley D, Schultz AA, Selvin R. The challenge of predicting patients at risk for falling: development of the Conley Scale. (Medsurg Nurs 1999; 8:348-54)

**LA DIMISSIONE: DAL DOCUMENTO DI CONSENSO ANMCO
ALLA REALTA'. LA LETTERA DI DIMISSIONE COME SINTESI DEL
PERCORSO OSPEDALIERO DEL PAZIENTE
E PONTE TRA OSPEDALE E TERRITORIO**

**Nicola Ragosa, Maria Giacoma Gagliardo, Rosamaria Grompone,
Dimitris Christodoulakis, Carmen Barbato, Paola Mascia, Vittorio Gatto,
Marianna Laurito, Susanna Poto, Giovanni Gregorio**
U.O. Cardiologia P.O "San Luca" (Vallo della Lucania)

Sempre più spesso pazienti con bisogni complessi sono ricoverati in ambiente cardiologico. Fiumi d'inchiostro sono stati versati per codificare le caratteristiche ottimali della lettera di dimissione. In realtà, la gestione della dimissione non deve essere vista come un evento che inizia e si conclude con la lettera di dimissione, ma come un processo, parte integrante dell'assistenza, che comincia con l'ingresso del malato e si compie durante tutto il ricovero. Per un'efficace gestione della dimissione ospedaliera sono richiesti la presenza di struttura (operatori, equipaggiamenti, formazione, raccolta dati) e di processi codificati (norme, protocolli, procedure), finalizzati ad un approccio di sistema (programmi, organizzazione, cultura organizzativa) per condurre ad esiti positivi (qualità, sicurezza, soddisfazione). C'è l'opportunità per ridisegnare i percorsi dei pazienti e migliorare il loro flusso per creare un significativo beneficio nella gestione dei posti letto ospedalieri, nel contempo migliorando la qualità e la sicurezza dell'assistenza. Il processo di dimissione dall'ospedale consiste in una molteplicità di eventi che devono decorrere in parallelo con il processo di cura. Viceversa, nella maggioranza dei casi, l'attuale approccio alla dimissione ospedaliera risulta frammentato e discontinuo. E' indispensabile e ideale distribuire le molteplici attività connesse con la dimissione durante tutto il ricovero a partire dalle fasi precoci e compatibilmente con le condizioni cliniche del malato. La dimissione ospedaliera è spesso scarsamente pianificata e standardizzata ed è caratterizzata da discontinuità e frammentazione delle cure, mettendo i pazienti a rischio di eventi avversi post-dimissione o a riammissioni precoci. Il documento di consenso dell'ANMCO riconsidera le componenti del processo di dimissione ospedaliera connesse a eventi avversi o a riospedalizzazioni con l'intento di migliorarle e suggerisce i metodi ottimali per riprogettare l'intero processo di dimissione. I principi chiave per una corretta dimissione ospedaliera o trasferimento di assistenza prendono atto che la dimissione:

- non è un evento isolato, ma un processo che deve essere pianificato subito dopo l'ingresso, assicurando che il malato e il caregiver capiscano e siano capaci di contribuire alle decisioni pianificate appropriate, come partner eguali;
- è facilitata da un approccio sistemico completo che inizia con il processo di valutazione;
- è il risultato di un approccio in team integrato multidisciplinare;
- usa in modo appropriato i servizi di cura transizionali e intermedi;
- è effettuata in un sistema organizzato di continuum di cure e di servizi;

— prevede e programma il passaggio di informazioni e servizi per l'assistenza post-dimissione.

BIBLIOGRAFIA

1. Mennuni M., Gulizia M.M. et al. Position paper ANMCO: Gestione della dimissione ospedaliera (G Ital Cardiol 2016; 17(9) 657-686
2. Hendy P, Patel JH, Kordbacheh T, Laskar N, Harbord M. In-depth analysis of delays to patient discharge: a metropolitan teaching hospital experience. Clin Med 2012;12:320-3.
3. Panis LJ, Verheggen FW, Pop P. To stay or not to stay. The assessment of appropriate hospital stay: a Dutch report. Int J Qual Health Care 2002;14:55-67.
4. Glasby J, Littlechild R, Pryce K. Show me the way to go home: delayed hospital discharges and older people. University of Birmingham, 2004:1-70.
5. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. N Engl J Med 2009;360:1418-28.
6. Ministero della Salute. Rapporto sull'attività di ricovero ospedaliero. Dati SDO. Primo semestre 2014. http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&tema=Assistenza,%20ospedale%20e%20territorio&area=ricoveriOspedalieri [ultimo accesso 4 agosto 2016].
7. Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, McCluskey A, Cameron ID, Barras SL. Discharge planning from hospital to home. Cochrane Database Syst Rev 2013;(1):CD000313.
8. Bauer M, Fitzgerald L, Haesler E, Manfrin M. Hospital discharge planning for frail older people and their family. Are we delivering best practice? A review of the evidence. Clin Nurs 2009;18:2539-46.
9. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37:2315-81.
10. Fattirolli F, Angelino E. L'informazione essenziale e irrinunciabile alla dimissione dal reparto per acuti dopo sindrome coronarica - Parte 2: Il progetto per migliorare la qualità delle cure. Monaldi Arch Chest Dis 2012;78:138-47.
11. Rogers AM, Ramanath VS, Grzybowski M, et al. The association between guideline-based treatment instructions at the point of discharge and lower 1-year mortality in Medicare patients after acute myocardial infarction. Am Heart J 2007;154:461-9.
12. Joint Commission International. Standard International Joint Commission per l'accREDITAMENTO degli Ospedali. V edizione. Milano: Progea, 2014.

13. Assessorato della Salute Regione Siciliana. Raccomandazioni regionali per la dimissione e la comunicazione con il paziente dopo ricovero per un evento cardiologico.
http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStruttura-Regionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_AreeTematiche/PIR_RaccomandazioneDopoRicoveroPerUnEventoCardiologico [ultimo accesso 4 agosto 2016].
14. Department of Health. Discharge from hospital: pathway, process and practice. January 28, 2003. <http://www.wales.nhs.uk>.
15. Department of Health & Human Services (DHHS) Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). CMS Manual System Revised Appendix A, Interpretive Guidelines for Hospitals: Discharge Planning. June 7, 2013. <http://www.cms.gov>.
16. Department of Health. Ready to go? Planning the discharge and the transfer of patients from hospital and intermediate care. March 12, 2010.
17. Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al. Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE: l'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol* 2014;15(1 Suppl 1):3S-27S.
18. Ellis G, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older hospital patients. *Br Med Bull* 2005;71:45-59.
19. Marceca M, Mastromattei A, Pasquarella A, Casagrande S, Guasticchi G. La valutazione multidimensionale in sanità pubblica. *Ann Ig* 2003;15:787-803.
20. Ministero della Salute. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, 683 Gestione della dimissione ospedaliera *g ital cardiol* | vol 17 | settembre 2016 dei Livelli di Assistenza e dei Principi Etici di Sistema. Commissione Nazionale per la Definizione e l'Aggiornamento dei Livelli Essenziali di Assistenza. DPCM 29 novembre 2001.
21. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:747-62.
22. Kim H, Ross JS, Melkus GD, Zhao Z, Boockvar K. Scheduled and unscheduled hospital readmissions among patients with diabetes. *Am J Manag Care* 2010;16:760-7.
23. Tuso P, Huynh DN, Garofalo L, et al. The readmission reduction program of Kaiser Permanente Southern California - knowledge transfer and performance improvement. *Perm J* 2013;17:58-63.
24. van Walraven C, Dhalla IA, Bell C, et al. Derivation and validation of an index to predict early death or unplanned readmission after discharge from hospital to the community. *CMAJ* 2010;182:551-7.
25. Dudas V, Bookwalter T, Kerr KM, Pantilat SZ. The impact of follow-up telephone calls to patients after hospitalization. *Am J Med* 2001;111:26S-30S.
26. Blaylock A, Cason C. Discharge planning predicting patients' needs. *J Gerontol Nurs* 1992;18:5-10.
27. Carrier JM, Kendall I. Professionalism and interprofessionalism in health and community care; some theoretical issues. In: Owens P, Carrier J, Horder J, eds. *Interprofessional Issues in Community and Primary Health Care*. London: Macmillan, 1995.

28. Preen DB, Bailey BE, Wright A, et al. Effects of a multidisciplinary, post-discharge continuance of care intervention on quality of life, discharge satisfaction, and hospital length of stay: a randomized controlled trial. *Int J Qual Health Care* 2005;17:43-51.
29. Cecchi M, Cuccuini A, Monti MG. Rapporti interprofessionali ospedale per intensità di cure. Osservatorio Regione Toscana ospedale per intensità di cure 2012. http://servizi.salute.toscana.it/csr/img/getfile_img1.php?id=22534 [ultimo accesso 4 agosto 2016].
30. Mitchell GK, Tieman JJ, Shelby-James TM. Multidisciplinary care planning and teamwork in primary care. *Med J Aust* 2008;188(8 Suppl):S61-4.
31. Department of Health. Achieving timely simple discharge from hospital: a toolkit for the multi-disciplinary team. August 26, 2004.
32. Tingley J, Dolansky MA, Walsh MN. Team-based transitions of care in heart failure. *Heart Fail Clin* 2015;11:371-8.
33. Flower L. Evaluating the development of a nurse-led discharge scheme. *Nurs Times* 2005;101:36-8.
34. Lees L. Making nurse-led discharge work to improve patient care. *Nurs Times* 2004;100:30-2.
35. Lees L. *Nurse Facilitated Hospital Discharge*. Keswick: M&K Publishing, 2007.
36. UTMB Handbook of Operating Procedures. Patient Discharge Planning, 2014. http://www.utmb.edu/policies_and_procedures/IHOP/Clinical/Admission_Discharge_and_Transfer/IHOP%20-%2009.01.14%20-%20Patient%20Discharge.pdf [accessed August 4, 2016].
37. NSW Agency for Clinical Innovation Acute Care Task Force. Criteria Led Discharge (CLD) 2014. http://www.aci.health.nsw.gov.au/__data/assets/pdf_file/0004/235264/ACI-ACT-CLD-Resource.pdf [accessed August 4, 2016].
38. The Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust. Nurse Led Discharge Protocol. 2014. <http://www.newcastle-hospitals.org.uk/downloads/policies/Nursing/NurseLedDischargePolicy201409.pdf> [accessed August 4, 2016].
39. Angelino E, Fattiroli F. L'informazione essenziale e irrinunciabile alla dimissione dal reparto per acuti dopo sindrome coronarica. Parte 1. *Monaldi Arch Chest Dis* 2012;78:79-84.
40. Dracup K, McKinley S, Doering LV, et al. Acute coronary syndrome: what do patients know? *Arch Intern Med* 2008;168:1049-54.
41. Villanueva T. Transitioning the patient with acute coronary syndrome from inpatient to primary care. *J Hosp Med* 2010;5(Suppl 4):S8-14.
42. O'Connor AM, Stacey D, Entwistle V, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001431.
43. Fowler FJ Jr, Gerstein BS, Barry MJ. How patient centered are medical decisions? Results of a national survey. *JAMA Intern Med* 2013;173:1215-21.
44. Ansmann L, Kowalski C, Ernstmann N, et al. Patients' perceived support from physicians and the role of hospital characteristics. *Int J Qual Health Care* 2012;24:501-8.

45. Elliott M, Lehrman W, Beckett M, et al. Gender differences in patients' perspective of inpatient care. *Health Serv Res* 2012;47:1482-501.
46. Abrignani MG, De Luca G, Gabriele M, Tourkmani N. Il Decreto dell'Assessorato della Salute della Regione Sicilia "Raccomandazioni Regionali per la dimissione e la comunicazione con il paziente dopo un ricovero per evento cardiologico". *Monaldi Arch Chest Dis* 2014;82:93-104.
47. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009;119:3028-35.
48. Rogers CR. Client-centered therapy. Its current practice, implications and theory. Boston, MA: Houghton Mufflin Harcourt, 1951.
49. Crucetti C, Parisini L, Priami D, et al.; Gruppo di Lavoro "La prevenzione delle malattie cardiovascolari". Linee Regionali: Il counseling nella relazione di (o che) cura per prevenire le recidive nei pazienti post IMA/SCA. Bologna: Centro Stampa Regione Emilia-Romagna, 2014.
50. Rollnick S, Butler CC, Kinningsley P, Gregory J, Mash B. Motivational interviewing. *BMJ* 2010;340:c1900.
51. Maron DJ, Boden WE, O'Rourke RA, et al.; COURAGE Trial Research Group. Intensive multifactorial intervention for stable coronary artery disease: optimal medical therapy in the COURAGE trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1348-58.
52. Giannuzzi P, Temporelli PL, Marchioli R, et al.; GOSPEL Investigators. Global secondary prevention strategies to limit event recurrence after myocardial infarction: results of the GOSPEL study, a multicenter randomized controlled trial from the Italian Cardiac Rehabilitation Network. *Arch Intern Med* 2008;168:2194-204.
53. Urbinati S, Olivari Z, Gonzini L, et al.; BLITZ-4 Investigators. Secondary prevention after acute myocardial infarction: drug adherence, treatment goals, and predictors of health lifestyle habits. The BLITZ-4 Registry. *Eur J Prev Cardiol* 2015;22:1548-56.
54. Auer R, Gaume J, Rofondi N, Cornuz J, Ghali WA. Efficacy of in-hospital multidimensional interventions of secondary prevention after acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2008;117:3109-17.
55. Wood DA, Kotseva K, Connolly S, et al. Nurse coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary artery disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease. A paired, cluster-randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:1999-2012.
56. Olsen JM, Nesbitt BJ. Health coaching to improve healthy lifestyle behaviors: an integrative review. *Am J Health Promot* 2010;25:e1-2.
57. Kivela K, Elo S, Kyngas H, Kaariainen M. The effects of health coaching on adult patients with chronic disease: a systematic review. *Patient Educ Couns* 2014;97:147-57.
58. Schillinger D, Piette J, Grumbach K, et al. Closing the loop: physician communication with diabetic patients who have low health literacy. *Arch Intern Med* 2003;163:83-90.
59. Raccomandazioni regionali per la dimissione e la comunicazione con il paziente dopo ricovero per un evento cardiologico. Decreto Regionale 11 agosto 2014, GURS (p. I) n. 36 del 29.8.2014 (n. 26).

60. Macmillan MS. Hospital staff's perception of risk associated with the discharge of elderly patients from acute hospital care. *J Adv Nurs* 1994;19:249-56.
61. Preston C, Cheater F, Baker R, Hearnshaw H. Left in limbo: patient's views on care across the primary/secondary interface. *Qual Health Care* 1999;8:16-21.
62. Houghton A, Bowling A, Clarke KD, Hopkins AP, Jones J. Does a dedicated discharge coordinator improve the quality of hospital discharge? *Qual Health Care* 1996;5:89-96.
63. Wenger NS, Young RT. Quality indicators for continuity and coordination of care in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc* 2007;55(Suppl 2):S285-92.
64. Berkenstadt H, Haviv Y, Tuval A, et al. Improving handoff communications. *Crit Care Chest* 2008;134:158-62.
65. Apker J, Mallak L, Gibson S. Communicating in the "gray zone": perceptions about emergency physician hospitalist handoffs and patient safety. *Acad Emerg Med* 2007;14:884-94.
66. Horwitz L, Moin T, Green M. Development and implementation of an oral sign-out skills curriculum. *J Gen Intern Med* 2007;22:1470-4.
67. Haig K, Sutton, S, Whittington, J. SBAR: a shared mental model for improving communication between clinicians. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006;32:167-75.
68. Pucher PH, Johnston MJ, Aggarwal R, Arora S, Darzi A. Effectiveness of interventions to improve patient handover in surgery: a systematic review. *Surgery* 2015;158:85-95.
69. Lane-Fall MB, Beidas RS, Pascual JL, et al. Handoffs and transitions in critical care (HATRICC): protocol for a mixed methods study of operating room to intensive care unit handoffs. *BMC Surg* 2014;14:96-107.
70. Joint Commission Center for Transforming Healthcare releases targeted solutions tool for hand-off communications. *Jt Comm Perspect* 2012;32:1, 3.
71. Whittaker J, Ball C. Discharge from intensive care: a view from the ward. *Intensive Crit Care Nurs* 2000;16:135-43.
72. Arora VM, Manjarrez E, Dressler DD, Basaviah P, Halasyamani L, Kripalani S. Hospitalist handoffs: a systematic review and task force recommendations. *J Hosp Med* 2009;4:433-40.
73. Giannuzzi P, Saner H, Bjornstad H, et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: position paper of the Working Group on Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:1273-8.
74. Witt BJ, Jacobsen SJ, Weston SA, et al. Increasing efficacy of cardiac rehabilitation after myocardial infarction in the community. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:988-96.
75. Greco C, Cacciatore G, Gulizia M, et al.; Commissione ANMCO/IACPR- GICR. Criteri per la selezione dei pazienti da inviare ai centri di cardiologia riabilitativa. *G Ital Cardiol* 2011;12:219-29.
76. Forster A, Murff H, Peterson J, et al. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. *Ann Intern Med* 2003;138:161-7.

77. Gleason KM, McDaniel MR, Feinglass J, et al. Results of the Medications at Transitions and Clinical Handoffs (MATCH) study: an analysis of medication reconciliation errors and risk factors at hospital admission. *J Gen Intern Med* 2010;25:441-7.
78. Forster AJ, Clark HD, Menard A, et al. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. *CMAJ* 2004;170:345-9.
79. Kwan JL, Lo L, Sampson M, Shojania KG. Medication reconciliation during transitions of care as a patient safety strategy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;158:397-403.
80. The Joint Commission and World Health Organization. Assuring medication accuracy at transitions in care. *Patient Safety Solution*, Vol 1, Solution 6, May 2007.
81. Regione Emilia-Romagna. Raccomandazione regionale per la sicurezza nella terapia farmacologica. N. 1, Marzo 2010.
82. Regione Veneto. Procedura regionale sulla ricognizione e sulla riconciliazione della terapia farmacologica. Decreto n. 84. Aprile 2015.
83. Ministero della Salute. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria Ufficio DGPROGS. Raccomandazioni per la riconciliazione della terapia farmacologica. Raccomandazione n. 17. Dicembre 2014.
84. Hansen LO, Young RS, Hinami K, et al. Interventions to reduce 30-day rehospitalisation: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155:520-8.
85. Kind AJ, Smith MA. Documentation of mandated discharge summary components in transitions from acute to subacute care. In: Henriksen K, Battles JB, Keyes MA, et al., eds. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2008.
86. Regulation and Quality Improvement Authority. Guidelines on regional immediate discharge documentation for patients being discharged from secondary into primary care 2011.
87. Health Information and Quality Authority. National standard for patient discharge. Summary information. August 1, 2013. <https://www.hiqa.ie/system/files/National-Standard-Patient-Discharge-Summary.pdf> [accessed August 4, 2016].
88. Jull Carpenito-Moyet L. *Nursing Care Plans & Documentation: Nursing Diagnoses and Collaborative Problems*. 5th edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health, 2009:22-6.
89. Case Management Society of America. Case Management Adherence Guidelines. June 2006. <http://www.cmsa.org/portals/0/pdf/CMAG2.pdf> [accessed August 4, 2016]
90. Ammenwerth E, Mansmann U, Iller C, Eichstadter R. Factors affecting and affected by user acceptance of computer-based nursing documentation: results of a two-year study. *J Am Med Inform Assoc* 2003;10:69-84.
91. Looking back on the millennium in medicine. *N Engl J Med* 2000;342:42-9.
92. Fuchs VR, Sox HC Jr. Physicians' views of the relative importance of thirty medical innovations. *Health Aff (Millwood)* 2001;20:30-42.
93. Fesmire FM, Percy RF, Wears RL. Diagnostic and prognostic importance of comparing the initial to the previous electrocardiogram in patients admitted for suspected acute myocardial infarction. *South Med J* 1991;84:841-6.

94. Lee TH, Cook EF, Weisberg MC, Rouan GW, Brand DA, Goldman L. Impact of the availability of a prior electrocardiogram on the triage of the patient with acute chest pain. *J Gen Intern Med* 1990;5:381-8.
95. Zurawska J, Krausz S. PACS – Medical imaging enters the digital era. *UWOM* 2006;74:15-7.
96. D.M. Salute 2 aprile 2015, n. 70: Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. *Gazzetta Ufficiale Serie Generale* n. 127 del 4-6-2015.
97. Patto per la Salute 2014-2016, 10 luglio 2014, articolo 5.
98. McAllister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:810-9.
99. Jaarsma T. Health care professionals in a heart failure team. *Eur J Heart Fail* 2005;7:343-9.
100. Legge 8 novembre 2000, n. 328 “Legge quadro per la realizzazione del sistema integrato di interventi e servizi sociali”. *Gazzetta Ufficiale* n. 265 del 13 novembre 2000 - Supplemento Ordinario n. 186.
101. Percorsi di dimissioni ospedaliere protette nelle Regioni italiane. Project (VS/2011/0052) - supported by the European Union Programme for Employment and Social Solidarity – PROGRESS (2007-2013). <http://www.projectaida.eu/wp-content/themes/thunderbolt/docs/Percorsi-di-dimissioni-ospedaliere-protette-nelle-Regioni-Italiane-Le-buone-prassi.pdf> [ultimo accesso 4 agosto 2016].
102. De Bleser L, Depreitere R, De Waele K, Vanhaecht K, Vlayen J, Sermeus W. Defining pathways. *J Nurs Manag* 2006;14:553-63.
103. Regione Piemonte. Raccomandazioni 685 Gestione della dimissione ospedaliera *g ital cardiol* | vol 17 | settembre 2016 per la creazione di percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali e profili integrati di cura nelle Aziende Sanitarie della regione Piemonte. 2007. http://www.epicentro.iss.it/igea/raccolta/Allegati/Piemonte/RaccomandazioniPDTA-PIC_2007.pdf [ultimo accesso 4 agosto 2016].
104. DPR n. 128 del 27 marzo 1969 Ordinamento interno dei servizi ospedalieri. *Gazzetta Ufficiale* del 23-4-1969 – Supplemento Ordinario n. 104.
105. Decreto Legislativo 19 giugno 1999 n. 229 (1999). Norme per la razionalizzazione del Servizio Sanitario Nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30 novembre 1998, n. 419. *Gazzetta Ufficiale* n. 165 del 16-7-1999 - Suppl. Ordinario n. 132.
106. Gregorio G. La responsabilità civile e penale del Direttore di S.C. In: Gregorio G, Tozzi Q, eds. *Management in Cardiologia: teoria e pratica di governance cardiologica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2014:143-7.
107. D.P.R. 28 dicembre 2000, n. 445. Testo Unico in materia di documentazione amministrativa. *Gazzetta Ufficiale* n. 42 del 20-2-2001.
108. Decreto Legislativo 30 giugno 2003, n. 196. Codice in materia di protezione dei dati personali. *Gazzetta Ufficiale* n. 174 del 29-7-2003 - Supplemento Ordinario n. 123, febbraio 2001.

109. Gregorio G. Il Direttore di Struttura Complessa. In: Gregorio G, Tozzi Q, eds. *Management in Cardiologia: teoria e pratica di governance cardiologica*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore, 2014:140-2.
110. Kazanjian VA, Matthes N, Wicker KG. Are performance indicators generic? The international experience of the Quality Indicators Project. *J Eval Clin Prat* 2003;9:265-76.
111. Focarile F. *Indicatori di qualità nell'assistenza sanitaria*. II edizione. Torino: Centro Scientifico Editore, 2001.
112. Ibrahim SA, Kwok CK, Krishnan E. Factors associated with patients who leave acute-care hospitals against medical advice. *Am J Public Health* 2007;97:2204-8.
113. Fiscella K, Meldrum S, Barnett S. Hospital discharge against advice after myocardial infarction: deaths and readmissions. *Am J Med* 2007;120:1047-53.
114. Brook M, Hilty DM, Liu W, Hu R, Frye MA. Discharge against medical advice from inpatient psychiatric treatment: a literature review. *Psychiatr Serv* 2006;57:1192-8.
115. Steinglass P, Grantham CE, Hertzman M. Predicting which patients will be discharged against medical advice: a pilot study. *Am J Psychiatry* 1980;137:1385-9.
116. Albert HD, Kornfeld DS. The threat to sign out against medical advice. *Ann Intern Med* 1973;79:888-91.
117. Alfandre DJ. "I'm going home": discharges against medical advice. *Mayo Clin Proc* 2009;84:255-60.
118. Grisso T, Appelbaum P. *Assessing competence in consent to treatment*. New York, NY: Oxford University Press, 1998.
119. Chase J. A clinical decision algorithm for hospital in patients with impaired decision-making capacity. *J Hosp Med* 2014;9:527-32.
120. NHS. Self discharge against medical advice and refusal of treatment. http://www.nhsforthvalley.com/documents/qi/ce_guideline_areawide/dama-form.pdf [accessed August 4, 2016].
121. Swota AH. Changing policy to reflect a concern for patients who sign out against medical advice. *Am J Bioeth* 2007;7:32-4.
122. Levy F, Mareiniss DP, Iacovelli C. The Importance of a proper against-medical-advice (AMA) discharge. *J Emerg Med* 2012;43:516-20.
123. Filippi A, D'Ambrosio G, Giustini SE, Pecchioli S, Mazzaglia G, Cricelli C. Pharmacological treatment after acute myocardial infarction from 2001 to 2006: a survey in Italian primary care. *J Cardiovasc Med* 2009;10:714-8.
124. Bovenzi F, Galvani M. L'insostenibile leggerezza dell'infarto miocardico. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:389-93.
125. Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, et al. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2006;166:1842-7.
126. Rockson SG, deGoma EM, Fonarow GC. Reinforcing a continuum of care: in-hospital initiation of long-term secondary prevention following acute coronary syndromes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:375-88.
127. World Health Organization. *Prevention of cardiovascular disease: pocket guidelines for assessment and management of cardiovascular risk*. Geneva: WHO, 2007:1-20.

128. Eagle KA, Montoye CK, Riba AL, et al. Guideline-based standardized care is associated with substantially lower mortality in Medicare patients with acute myocardial infarction: the American College of Cardiology's Guidelines Applied in Practice (GAP) projects in Michigan. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1242-8.
129. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:e1-157.
130. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA* 2007;297:831-41.
131. Vinson JM, Rich MW, Sperry JC, et al. Early readmission of elderly patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 1990;38:1290-5.
132. Consensus Conference. Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2006;7:383-432.
133. Doughty RN, Wright SP, Pearl A, et al. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management: the Auckland Heart Failure Management Study. *Eur Heart J* 2002;23:139-46.
134. Grady KL, Dracup K, Kennedy G, et al. Team management of patients with heart failure: a statement for healthcare professionals from the Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2443-56.
135. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. Section 8: Disease management, advance directives, and end-of-life care in heart failure. Education and counseling. *J Card Fail* 2010;16:e98- 114.
136. White E. Patients with implantable cardioverter defibrillators: transition to home. *J Cardiovasc Nurs* 2000;14:42-52.
137. Hauptman PJ, Chibnall JT, Guild C, et al. Patient perceptions, physician communication, and the implantable cardioverter- defibrillator. *JAMA Intern Med* 2013;173:571-7.
138. Balci KG, Balci MM, Akboga MK, et al. Perceived benefits of implantable cardioverter defibrillator implantation among heart failure patients and its relation to quality of life: a cross-sectional study. *Cardiol Ther* 2015;4:1-11.
139. Stewart GC, Weintraub JR, Pratibhu PP, et al. Patient expectations from implantable defibrillators to prevent death in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:106-13.
140. Strachan PH, Carroll SL, de Laat S, Schwartz L, Arthur HM. Patients' perspectives on end-of-life issues and implantable cardioverter defibrillators. *J Palliat Care* 2011;27:6-11.
141. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
142. Sadarmin PP, Betts TR. Risk perception and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2012;14:3-4.

143. Cinar FI, Tosun N, Kose S. Evaluation of an education and follow-up programme for implantable cardioverter defibrillator- implanted patients. *J Clin Nurs* 2013;22:2474-86.
144. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, et al. HRS expert consensus statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015;12:e69-100. 686 M Mennuni et al *ital cardiol* | vol 17 | settembre 2016
145. Robinson TN, Wallace JI, Wu DS, et al. Accumulated frailty characteristics predict postoperative discharge institutionalization in the geriatric patient. *J Am Coll Surg* 2011;213:37-42.
146. Creditor M. Hazards of hospitalization of the elderly. *Ann Intern Med* 1993;118:3219-23.
147. Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm - issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:731-7.
148. Courtney MD, Edwards HE, Chang AM, Parker AW, Finlayson K, Hamilton K. A randomized controlled trial to prevent hospital readmissions and loss of functional ability in high-risk older adults: a study protocol. *BMC Health Serv Res* 2011;11:202.
149. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al.; TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. *Am Heart J* 2003;146:e12.
150. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK, et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009;361:1529-38.
151. Whitney JA, Kunik ME, Molinari V, Lopez FG, Karner T. Psychological predictors of admission and discharge global assessment of functioning scale scores for geropsychiatric inpatients. *Aging Ment Health* 2004;8:505-13.
152. Woo BK, Golshan S, Allen EC, Daly JW, Jeste DV, Sewell DD. Factors associated with frequent admissions to an acute geriatric psychiatric inpatient unit. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006;19:226-30.
153. Epstein-Lubow G, Fulton AT, Gardner R, Gravenstein S, Miller IW. Post-hospital transitions: special considerations for individuals with dementia. *Med Health R I* 2010;93:125-7.
154. Kane RL. Finding the right level of posthospital care: "We didn't realize there was any other option for him". *JAMA* 2011;305:284-93.
155. Naylor MD, Hirschman KB, Bowles KH, Bixby MB, Konick-McMahan J, Stephens C. Care coordination for cognitively impaired older adults and their caregivers. *Health Care Serv Q* 2007;26:57-78.
156. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:1190-5.
157. Snow V, Beck D, Budnitz T, et al. Transitions of care consensus policy statement American College of Physicians, Society of General Internal Medicine, Society of Hospital Medicine, American Geriatrics Society, American College of

Emergency Physicians, Society of Academic Emergency Medicine. *J Gen Intern Med* 2009;24:971-6.

158. Fitzgerald LR, Bauer M, Koch SH, King SJ. Hospital discharge: recommendations for performance improvement for family carers of people with dementia. *Aust Health Rev* 2011;35:364-70.

3. FIBRILLAZIONE ATRIALE, EMBOLIA POMONARE E N.A.O.

- L' elettrocardiogramma di base è in grado di prevedere la insorgenza di fibrillazione atriale? **A. BOCCANELLI**
- I NAO nella fibrillazione atriale **G. BELLIZZI**
- La gestione del paziente in trattamento con NAO: il problema della compliance e la gestione delle complicanze emorragiche **P. CALDAROLA**
- I NAO nel paziente oncologico **N. MAUREA**
- La gestione del paziente con Embolia Polmonare : l'organizzazione del Follow-up **B. SCARDOVI**
- NAO nell' embolia polmonare e nella trombosi venosa profonda **P. SILVESTRI**

L'ELETTROCARDIOGRAMMA È IN GRADO DI PREVEDERE LA INSORGENZA DI FIBRILLAZIONE ATRIALE?

Alessandro Boccanelli

Casa di cura Quisisana Via Gian Giacomo Porro 5 00184 Roma

boccanelli.alessandro@gmail.com

La fibrillazione atriale (FA) è l'aritmia più frequente. A causa dell'invecchiamento della popolazione, la FA è un'epidemia in crescita e la sua importanza continuerà ad aumentare nei prossimi decenni [1]. Sebbene la prevalenza della FA sia elevata in età avanzata, il numero di soggetti con fattori predisponenti per la FA è molto più alto. La maggior parte di questi fattori aumenta il rischio di fibrosi atriale, una componente importante dei meccanismi atriali dell'aritmia. Le nuove tecniche per rilevare la fibrosi atriale confermano la forte associazione tra fibrosi atriale e rischio di FA. Per quanto riguarda i fattori predisponenti per FA, il blocco interatriale (IAB) sembra essere un fattore chiave. La diagnosi di IAB è facile da eseguire utilizzando l'ECG di superficie. IAB si definisce parziale quando la durata dell'onda P è ≥ 120 ms, e avanzato se in aggiunta l'onda P presenta una morfologia bifasica nelle derivazioni II, III e aVF.

Lo IAB è molto frequente negli anziani e, in particolare nel caso del tipo avanzato, è associato con FA e recidive di FA [2]. Questa associazione è stata recentemente denominata sindrome di Bayés. [3,4]. Inoltre, l'IAB aumenta il rischio di ictus, [5] e sembra essere associato a demenza. [6]. Un problema aperto è rappresentato dalla opportunità di prescrivere trattamento anticoagulante in pazienti anziani ad alto rischio di FA senza aritmie documentate [7], ma alcuni dati sembrano supportare questa ipotesi.

In effetti, l'associazione di IAB con l'incidenza di FA è stata confermata in diversi contesti, compresa la popolazione generale [8,9], centenari [6], pazienti con FA precedente [10–13], dopo ablazione dell'istmo cavotricuspide [14], pazienti con alto punteggio CHADS2 [15], pazienti con cardiopatia strutturale [2,16], insufficienza cardiaca [17-19], e cardiomiopatia di Chagas [20]. Nella maggior parte dei casi, il rischio era più alto nei pazienti con IAB avanzato [21]. Nonostante che le ragioni di queste associazioni non siano chiare, probabilmente il fattore chiave nella catena di eventi che porta a fibrosi atriale è il rimodellamento atriale dovuto a ritardata e anomala attivazione atriale, specie in caso di IAB di grado avanzato. Questa attivazione ritardata produce una anormale contrazione contro una valvola mitrale chiusa, [22] con aumento della pressione dell'atrio sinistro. Il risultato finale è un danno alla parete atriale, dilatazione progressiva e fibrosi. [7]. In effetti, i pazienti con IAB di grado avanzato presentano una abbondante fibrosi [23] con ridotta mobilità atriale e *strain* ridotto come verificabile con l'eco *speckle-tracking*

[24,25]. Questo ha la sua importanza nella gestione dei pazienti con FA, poiché è dimostrato che l'entità della fibrosi è più importante del fenotipo clinico della FA (parossistica vs. permanente) [26].

Come accennato in precedenza, i pazienti anziani con IAB hanno non solo un aumento del rischio di sviluppare fibrillazione atriale ma anche ictus tromboembolico. Questa associazione è stata anche dimostrata in diversi contesti, compresa la popolazione generale [27], centenari [6], pazienti ospedalizzati [28-30], e pazienti con alto punteggio CHA2DS2-VASc [31]. Questa associazione sembra essere correlata in particolare all'ipercoagulazione e alla fibrosi indotta dalla stasi del sangue come conseguenza di una anormale attivazione dell'atrio sinistro [7]. In effetti, probabilmente è il contesto fisiopatologico dell'atrio sinistro ciò che favorisce lo stato di iper-coagulazione, più della presenza di FA.

Infine, in soggetti molto anziani, sembra che IAB sia associato a deterioramento cognitivo, molto probabilmente a causa di fenomeni micro-embolici, poiché il tasso di demenza aumenta progressivamente in soggetti con un'onda P normale, a quelli con IAB parziale a quelli con IAB avanzato e FA [6].

Nei pazienti senza aritmie documentate, generalmente non sono raccomandati i farmaci anticoagulanti per la prevenzione dell'ictus. Tuttavia, più di dieci anni fa, prima dell'arrivo dei farmaci anticoagulanti diretti più sicuri, Ariyaratnam et al., [30] già avevano suggerito che l'anticoagulazione potrebbe avere un ruolo nei pazienti con IAB. I dati che supportano questo potenziale ruolo sono più forti nei pazienti con alto CHA2DS2VASc, [31] e in quelli di coorte globale con IAB avanzato, [27] al fine di prevenire il deterioramento cognitivo e l'ictus embolico [7,32,33]. Questa opzione sembra particolarmente interessante negli anziani in cui è presente cardiopatia strutturale. Il registro Interatrial Block and Yearly Events (BAYES) è incentrato su questi pazienti, [34] e contribuirà a valutare l'influenza dello IAB come precursore di FA, ictus e deterioramento cognitivo. Se il ruolo di IAB sarà confermato, il prossimo passo sarebbe quello di eseguire un trial clinico di confronto tra anticoagulazione e placebo, con la prospettiva di cambiare il paradigma attuale che rende necessaria la documentazione di FA per prescrivere la terapia anticoagulante. Questo risponderebbe alla domanda se pazienti anziani ad alto rischio di FA, ma senza che questa sia documentata, traggano beneficio dal trattamento anticoagulante.

BIBLIOGRAFIA

1 Chugh SS, Havmoeller R, Narayanan K, *et al.* Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation* 2014; 129: 837–847.

2 Bayés de Luna A, Cladellas M, Oter R, *et al.* Interatrial conduction block and retrograde activation of the Left Atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J* 1988; 9: 1112–1118.

- 3 Conde D, Seoane L, Gysel M, *et al.* Bayés' syndrome: the association between interatrial block and supraventricular arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2015; 13: 541–550.
- 4 Conde D, Baranchuk A. Interatrial block as anatomical-electrical substrate for supraventricular arrhythmias: Bayés syndrome. *Arch Cardiol Mex* 2014; 84: 32–40.
- 5 Spodick DH, Ariyaratnam V. Interatrial block: the pandemic remains poorly perceived. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32: 667–672.
- 6 Martínez-Sellés M, Massó-van Roessel A, Álvarez-García J, *et al.* Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm* 2016; 13: 645–651.
- 7 Martínez-Sellés M, Fernández Lozano I, Baranchuk A, *et al.* Should patients at high risk of atrial fibrillation receive anticoagulation? *Rev Esp Cardiol* 2016; 69: 374–376.
- 8 O'Neal WT, Zhang ZM, Loehr LR, *et al.* Electrocardiographic advanced interatrial block and atrial fibrillation risk in the general population. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1755–1759.
- 9 Nielsen JB, Kühl JT, Pietersen A, *et al.* P-wave duration and the risk of atrial fibrillation: results from the Copenhagen ECG Study. *Heart Rhythm* 2015; 12: 1887–1895.
- 10 Gul EE, Pal R, Caldwell J, *et al.* Interatrial block and interatrial septal thickness in patients with paroxysmal atrial fibrillation undergoing catheter ablation: long-term follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. Published Online First: Dec 25, 2016. DOI: 10.1111/anec.12428.
- 11 Enriquez A, Conde D, Hopman W, *et al.* Advanced interatrial block is associated with recurrence of atrial fibrillation post pharmacological cardioversion. *Cardiovasc Ther* 2014; 32: 52–56.
- 12 Wu JT, Long DY, Dong JZ, *et al.* Advanced interatrial block predicts clinical recurrence of atrial fibrillation after catheter ablation. *J Cardiol* 2016; 68: 352–356.
- 13 Caldwell J, Koppikar S, Barake W, *et al.* Prolonged P wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 2014; 39: 131–138.
- 14 Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, *et al.* New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace* 2015; 17:1289–1293.

- 15 Wu JT, Wang SL, Chu YJ, *et al.* Usefulness of a combination of interatrial block and a high CHADS2 score to predict new onset atrial fibrillation. *Int Heart J* 2016; 57: 580–585.
- 16 Bayés de Luna A, Guindo J, Viñolas X, *et al.* Third-degree inter-atrial block and supraventricular tachyarrhythmias. *Europace* 1999; 1: 43–46.
- 17 Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D, *et al.* advanced interatrial block predicts new onset atrial fibrillation in patients with severe heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2015; 20: 586–591.
- 18 Holmqvist F, Platonov PG, McNitt S, *et al.* Abnormal P-wave morphology is a predictor of atrial fibrillation development and cardiac death in MADIT II patients. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2010; 15: 63–72.
- 19 Alvarez-Garcia J, Roessel MV, Vives-Borras M, *et al.* Prevalence, clinical profile and short-term prognosis of interatrial block in patients admitted for worsening of heart failure [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1435.
- 20 Enriquez A, Conde D, Femenia F, *et al.* Relation of interatrial block to new-onset atrial fibrillation in patients with Chagas cardiomyopathy and implantable cardioverter-defibrillators. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1740–1743.
- 21 Hayashi H, Horie M. Biphasic P wave in inferior leads and the development of atrial fibrillation. *J Arrhythm* 2015; 31: 376–380.
- 22 Goyal SB, Spodick DH. Electromechanical dysfunction of the left atrium associated with interatrial block. *Am Heart J* 2001; 142: 823–827. 23 Benito EM, Carlosena-Remirez A, Guasch E, *et al.* Left atrial fibrosis quantification by late gadolinium-enhanced magnetic resonance: a new method to standardize the thresholds for reproducibility. *Europace*. Published Online First: Dec 8, 2016. DOI:10.1093/europace/euw219.
- 24 Lacalzada-Almeida J, García-Niebla J, Bayés-de Luna A. Speckle-tracking echocardiography and advanced interatrial block. *Rev Esp Cardiol*. Published Online First: Dec 8, 2016. DOI: 10.1016/j.rec.2016.11.014.
- 25 Longobardo L, Todaro MC, Zito C, *et al.* Role of imaging in assessment of atrial fibrosis in patients with atrial fibrillation: state-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 1–5.
- 26 Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, *et al.* Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA* 2014; 311: 498–506.

- 27 O'Neal WT, Kamel H, Zhang ZM, *et al.* Advanced interatrial block and ischemic stroke: the atherosclerosis risk in commuMartínez- Sellés M & Bayés de Luna A. AF in the elderly *Neurology* 2016; 87: 352–356.
- 28 Lorbar M, Levrault R, Phadke JG, Spodick DH. Interatrial block as a predictor of embolic stroke. *Am J Cardiol* 2005; 95: 667–668.
- 29 Ariyaratnam V, Apiyasawat S, Najjar H, *et al.* Frequency of interatrial block in patients with sinus rhythm hospitalized for stroke and comparison to those without interatrial block. *Am J Cardiol* 2007; 99: 49–52.
- 30 Ariyaratnam V, Puri P, Apiyasawat S, Spodick DH. Interatrial block: a novel risk factor for embolic stroke? *Ann Noninv Electrocardiol* 2007; 12: 15–20.
- 31 Wu JT, Wang SL, Chu YJ, *et al.* CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores predict the risk of ischemic stroke outcome in patients with interatrial block without atrial fibrillation. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 176–184.
- 32 Bayés de Luna A, Baranchuk A, Martínez-Sellés M, Platonov PG. Anticoagulation in patients at high risk of stroke without documented atrial fibrillation. Time for a paradigm shift? *Ann Noninvasive Electrocardiol*. Published Online First: Jan 22, 2017. DOI: 10.1111/anec.12417.
- 33 Chhabra L, Gowdar S. Interatrial block to guide the thromboembolic prevention strategy: should it be the next step? *Am J Cardiol*. Published Online First: May 18 2016. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.05.029.
- 34 Martínez-Sellés M, Baranchuk A, Elosua R, de Luna AB. Rationale and design of the BAYES (Interatrial Block and Yearly Events) registry. *Clin Cardiol*. Published Online First: Nov 24, 2016. DOI: 10.1002/clc.22647.

**IL PUNTO SULL'IMPATTO DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI
NELLA TERAPIA DELLA F.A.N.V.**

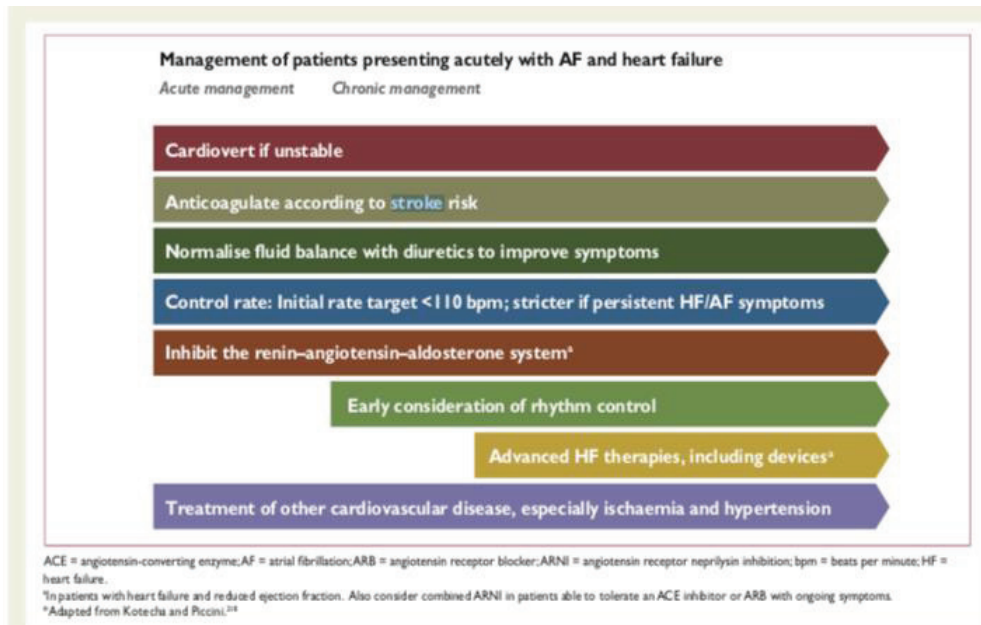
**G. Bellizzi, G. Bianchino, F. Botticella, C. Dragonetti, P. Gualdiero,
P. Guarino, C. Lo Conte, G. Manganelli, S.Minichiello, V. Pellecchia,**
Cardiologia – UTIC , Ospedale “S.Ottone” Ariano Irpino (Av) - ASL Avellino

Come è noto, l'evento più temuto, fra tutti quelli possibili nei pazienti con fibrillazione atriale (FA) è certamente quello tromboembolico (v. Tabella linee guida ESC 2016) In virtù di questo rilievo, uno dei cardini del trattamento dei pazienti affetti da questa patologia aritmica è certamente quello anticoagulante (v. Algoritmo L.ESC 2016)

Table 3 Cardiovascular morbidity and mortality associated with atrial fibrillation

| Event | Association with AF |
|------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Death | Increased mortality, especially cardiovascular mortality due to sudden death, heart failure or stroke. |
| Stroke | 20–30% of all strokes are due to AF. A growing number of patients with stroke are diagnosed with 'silent', paroxysmal AF. |
| Hospitalizations | 10–40% of AF patients are hospitalized every year. |
| Quality of life | Quality of life is impaired in AF patients independent of other cardiovascular conditions. |
| Left ventricular dysfunction and heart failure | Left ventricular dysfunction is found in 20–30% of all AF patients. AF causes or aggravates LV dysfunction in many AF patients, while others have completely preserved LV function despite long-standing AF. |
| Cognitive decline and vascular dementia | Cognitive decline and vascular dementia can develop even in anticoagulated AF patients. Brain white matter lesions are more common in AF patients than in patients without AF. |

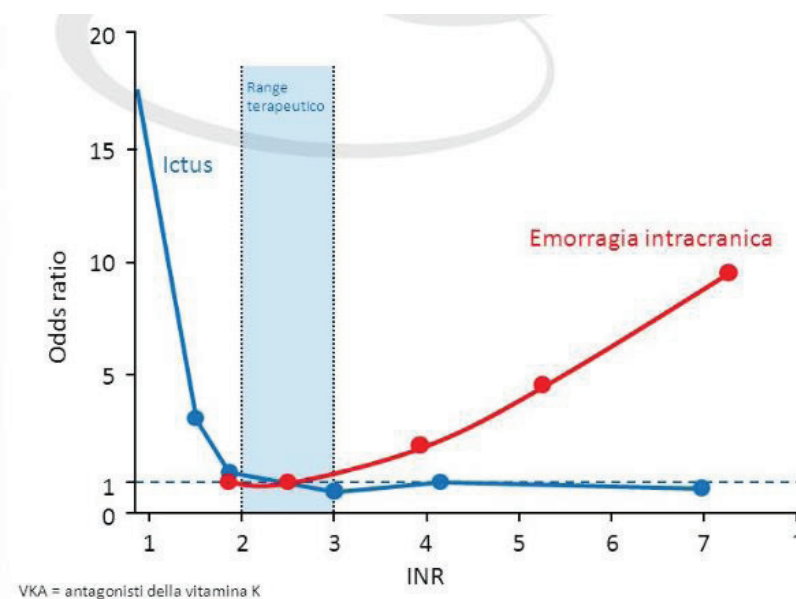
AF = atrial fibrillation; LV = left ventricular.



I nuovi anticoagulanti orali (NAO) rappresentano certamente una delle maggiori novità in campo farmacologico degli ultimi anni.

Come è noto, la ricerca, si è molto impegnata in questo specifico settore, nel tentativo di superare alcune problematiche inerenti gli antagonisti della vitamina K (AVK), da decenni impiegati, in particolare, nel trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare:

- lentezza nell'entrata e nel termine dell'azione;
- interazioni farmacologiche e alimentari
- casi di resistenza;
- necessità di continuo monitoraggio e frequenti correzioni nei dosaggi;
- imprevedibilità dell'azione;
- finestra terapeutica stretta (v. Immagine).



Come conseguenza di tali limiti abbiamo di conseguenza dovuto registrare:

- a) un sottoutilizzo della TAO in soggetti, chiaramente candidati, soprattutto negli anziani che vivono in contesti sociali incapaci di gestire le necessità connesse a tale terapia;
- b) una qualità inadeguata dell'anticoagulazione in diversi pazienti, pur correttamente gestiti;
- c) frequenti interruzioni della TAO.

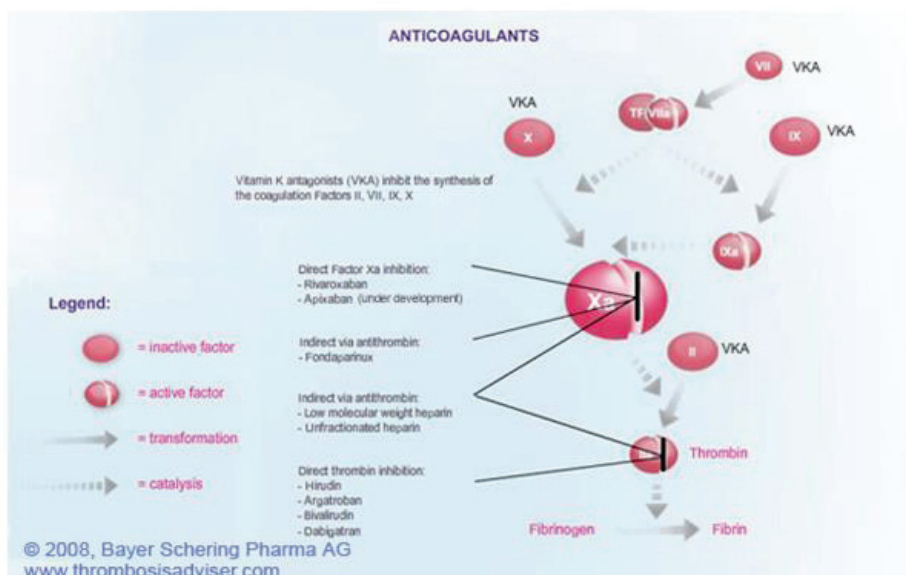
In particolare ancora oggi, nel mondo, oltre il 50 % della popolazione affetta da fibrillazione atriale, soprattutto permanente, utilizza trattamenti inefficaci quando non addirittura dannosi (ac,acetil salicilico e/e tienopiridine) o non effettua alcun trattamento di prevenzione dei fenomeni embolici. Un' analisi abbastanza recente (2016) dello studio PINNACLE ha rilevato come negli USA la terapia anticoagulante venga utilizzata solo dal 44.9% dei pazienti, la sola aspirina dal 25.9%, l' aspirina più una tienopiridina dal 5.5%, mentre addirittura il 23.8% dei soggetti studiati non effettua alcun trattamento specifico.

All'inizio del 2018 l'Associazione Europea del Ritmo Cardiaco (EHRA) ha realizzato un secondo aggiornamento della Guida pratica sull'uso dei NAO, nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare pubblicata per la prima volta nel 2013.

Innanzitutto è opportuno chiarire come, in realtà, nelle linee guida ESC 2016 l'espressione "non valvolare" sia stata eliminata, preferendo fare riferimento alla specifica cardiopatia valvolare di base.

| Condition | Eligibility for NOAC therapy |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mechanical prosthetic valve | Contraindicated |
| Moderate to severe mitral stenosis (usually of rheumatic origin) | Contraindicated |
| Mild to moderate other native valvular disease (e.g., mild-moderate aortic stenosis or regurgitation, degenerative mitral regurgitation etc.) | Included in NOAC trials |
| Severe aortic stenosis | Limited data (excluded in RE-LY) Most will undergo intervention |
| Bioprosthetic valve (after > 3 months post operatively) | Not advised if for rheumatic mitral stenosis |
| | Acceptable if for degenerative mitral regurgitation or in the aortic position |
| Mitral valve repair (after > 3 months post operatively) | Some patients included in some NOAC trials |
| PTAV and TAVI | No prospective data yet May require combination with single or dual antiplatelet therapy |
| Hypertrophic cardiomyopathy | Few data, but patients may be eligible for NOACs |

Come è risaputo, i NAO attualmente in commercio (o prossimi all'immissione) agiscono o come inibitori diretti della trombina (dabigatran e AZD0837) ovvero da inibitori diretti del fattore Xa (apixaban, betrixaban, edoxaban, rivaroxaban)



I dati importanti emersi dagli studi registrativi sono:

- 1) tutti i NAO riducono le emorragie intracraniche rispetto al warfarin in tutti gli studi di confronto e a tutti i dosaggi utilizzati per i NAO stessi, cosa importante, perché un'emorragia intracranica determina una disabilità molto maggiore rispetto all'ictus ischemico;
- 2) questo effetto di riduzione dell'emorragia intracranica dei NAO è del tutto indipendente dalla qualità dell'anticoagulazione con il warfarin, che viene usato come controllo, perché si verifica anche nei pazienti che sono stati trattati al meglio della terapia con il farmaco tradizionale.

Dunque non solo tali farmaci sono più comodi, ma anche più sicuri rispetto alla terapia tradizionale con anti-vitamina K.

Inoltre sono ormai noti anche altri rilievi che segnalano come, a fronte di un costo certamente più elevato dei NAO rispetto agli AVK, la riduzione delle complicanze e il ridotto numero di esami di laboratorio, alla fin equiparino il consumo di risorse. In questa guida EHRA sono stati trattati soprattutto alcuni temi riguardanti l'uso di tali molecole : dall'ammissibilità dei NAO, allo schema pratico di avvio di tale trattamento, allo "shift" fra i regimi anticoagulanti, ai comportamenti da tenere rispetto ad eventuali procedure chirurgiche che i pazienti sotto trattamento dovessero subire, ai pazienti con fibrillazione atriale e malattia coronarica.

Fra gli aspetti più interessanti va citato certamente anche il capitolo "antidoto". Come è noto è stato approvato il primo agente in grado di invertire l'effetto anticoagulante dei NOAC, e pertanto nel documento si offrono preziose indicazioni su come utilizzare idarucizumab (che inverte l'effetto anticoagulante di

dabigatran) nei casi in cui è presente un'emorragia, quando c'è necessità di un intervento chirurgico d'urgenza o quando il paziente è vittima di un ictus. Stesso discorso riguarda anche l' andexanet , l' agente che inverte l'effetto dei NOAC inibitori del fattore Xa, prossimo ad essere approvato.

Il dato che emerge da questa guida è abbastanza chiaramente quello di un orientamento forte verso l'utilizzo dei NAO nei pazienti con fibrillazione atriale, soprattutto nelle situazioni "naive", proprio in virtù dei profili di efficacia, sicurezza e praticità d'uso.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Di Pasquale, L. Riva . Profilassi cardioembolica 2011: siamo vicini al tramonto del warfarin? G.Ital. Cardiol. 2011; 12(9): 556-565
- 2 Heidbuchel H. et al. : Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation - Europace 2013; 15, 625-651
- 2 . 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS - European Heart Journal Advance Access published August 27, 20162.
3. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [Jan Steffel](#) [Peter Verhamme](#) [Tatjana S Potpara](#) [Pierre Albaladejo](#) [Matthias Antz](#) [Lien Desteghe](#) [Karl Georg Haeusler](#) [Jonas Oldgren](#) [Holger Reinecke](#) [Vanessa Roldan-Schilling](#) ...

LA GESTIONE DEL PAZIENTE IN TRATTAMENTO CON NAO: IL PROBLEMA DELLA COMPLIANCE E LE COMPLICANZE EMORRAGICHE

P. Caldarola, L. De Gennaro

U.O. Cardiologia Ospedale S. Paolo Bari

Per oltre 50 gli antagonisti della vitamina K (VKA) hanno rappresentato il cardine della terapia anticoagulante orale. Uno dei problemi più rilevanti della terapia con VKA è stato quello di garantire un'adeguata compliance del paziente alla terapia intesa come persistenza e aderenza. Secondo i dati di letteratura, nel primo anno di terapia oltre il 25% dei pazienti con più di 80 anni interrompe il trattamento e l'aderenza (intesa come % di giorni coperti da terapia) non supera il 50%.

Gli anticoagulanti diretti (DOAC), nei 4 trial registativi, hanno mostrato di essere efficaci in egual misura, se non addirittura maggiore, nella prevenzione dello stroke ma soprattutto sono farmaci più sicuri, in particolare hanno ridotto drasticamente il numero di emorragie intracraniche. I dati di efficacia e sicurezza associati ad una maggior praticità clinica (non richiedono un costante monitoraggio laboratoristico) hanno contribuito ad aumentare la persistenza e l'aderenza alla terapia (la persistenza della terapia con Dabigatran a 2 anni è del 69% e solo un terzo interrompe per eventi seri e non; l'aderenza, valutata come giorni coperti da terapia il cui valore sarà considerato ottimale quando supera 80%, per il Dabigatran è di circa il 72%, per il rivaroxaban è di 80%).

Vi sono una serie di fattori che condizionano la compliance intesa come aderenza e persistenza e questi fattori possono dipendere sia dal paziente che dal medico.

Tra i **fattori dipendenti dal paziente** vi sono:

la preferenza della monosomministrazione rispetto alla doppia somministrazione. I risultati della letteratura su quanto la monosomministrazione favorisca la compliance rispetto alla doppia somministrazione non sono univoci: infatti se in un registro tedesco su 7200 pazienti la persistenza con rivaroxaban è superiore non solo a warfarin ma anche a dabigatran (dati a favore della monosomministrazione), in un registro Danese di 54.000 apixaban e rivaroxaban hanno più bassa percentuale di non persistenza rispetto a Dabigatran e warfarin (non vi sono differenze tra mono e doppia somministrazione). In un altro registro su oltre 64.000 pazienti coloro i quali assumono apixaban hanno maggior aderenza rispetto agli altri DOAC (dati a favore di doppia somministrazione).

Il rischio di stroke: in un Registro Danese su quasi 3000 pazienti (lavoro di Gorst-Rasmussen), dove l'aderenza al dabigatran è superiore al 75%, i pazienti con CHADS score più elevato sono più aderenti alla terapia (probabilmente per maggior contatto con i medici). Questo dato è confermato anche in termini di persistenza: nel registro di Martinez condotto nel Regno Unito (27.000 pz naive alla terapia anticoagulante orale) la persistenza era significativamente maggiore per i DOAC (83%) rispetto a VKA (65%) soprattutto nei pz con CHADS2VAScore >2.

L'insufficienza renale e la terapia concomitante con antiplastrinici correlano con una minor persistenza, sexso maschile e diabete con miglior aderenza

I pazienti con FA persistente hanno maggior aderenza (lavoro condotto con Dabigatran); i pazienti naive sono meno complianti rispetto a quelli che già assumevano VKA.

Spesso la decisione di interrompere la terapia non dipende dal paziente (il quale non sempre conosce il motivo per cui viene sospesa la terapia) ma da una scelta del medico non sempre dovuta a comparsa di eventi avversi (come indicato da una survey dell'ESC). Al contrario un'attenta sorveglianza da parte del medico, anche mediante protocolli condivisi o telemonitoraggio come indicato in lavori molto recenti, aumenta la compliance alla terapia.

Favorire la compliance è fondamentale perché la bassa aderenza correla con eventi: in particolare correla con mortalità per tutte le cause e aumento di stroke (per ogni riduzione del 10% di giorni coperti da terapia) soprattutto nei pazienti con CHA2DS2 VAScore tra 2 e 3 .

Un'adeguata compliance è fondamentale per evitare eventi sia ischemici che emorragici.

I protocolli condivisi possono aiutare non solo a favorire la compliance ma anche a proporre percorsi chiari e definiti da seguire in caso di emorragia.

L'approccio all'emorragia è differente a seconda della gravità: le **emorragie minori** non rappresentano un'emergenza poiché non danno anemizzazione e danno d'organo e si associano ad una buona prognosi; solitamente non hanno bisogno di provvedimenti terapeutici particolari; talora può essere necessario rimuovere la causa dell'emorragia, operare un'emostasi meccanica e compressiva locale e/o omettere semplicemente una dose di anticoagulante per correggere l'emostasi, sfruttandone la breve emivita dei DOAC.

Le **Emorragie maggiori** sono eventi che comportano un imminente pericolo di vita o il rischio di perdita/funzione di un organo e richiedono sia provvedimenti terapeutici generali sia specifici con necessità d'immediata neutralizzazione dell'effetto anticoagulante. Ne fanno parte le emorragie intracraniche e spinali, le retroperitoneali, le oculari con perdita del visus, gli ematomi muscolari e gli ematomi con sindrome compartimentale, tutte quelle situazioni in cui si osservi anemizzazione acuta con perdita rapida di più di 2 g/dl di Hb e/o con la necessità di trasfondere più di 2 unità di emazie. Si avvalgono dei provvedimenti specifici propri di questa categoria anche quelle condizioni che richiedono il ricorso immediato ad intervento chirurgico o procedura invasiva non procrastinabili e che, per la rilevanza clinica rappresentata dall'attività anticoagulante, impongono l'immediato ripristino dell'emostasi.

La gestione dell'emorragia maggiore prevede:

raccolta dell'anamnesi clinica e farmacologica: nel paziente anticoagulato riveste estrema importanza conoscere non soltanto l'indicazione alla terapia anticoagulante ma anche le patologie concomitanti, la durata del trattamento, il farmaco assunto, l'ora dell'assunzione della terapia, la contemporanea assunzione di altri farmaci, abituali o eccezionali, e la presenza di eventi acuti recenti.

Esami di Laboratorio: I test di Laboratorio dovrebbero includere sempre l'esame emocromocitometrico per stima dell'ematocrito, dell'emoglobina e della conta

piastrinica, la funzionalità renale e la coagulazione di base con PT, PTT e Fibrinogeno. Il PTT per Dabigatran ed il PT per Rivaroxaban possono rappresentare degli indicatori di attività anticoagulante, pur non dosandone l'attività farmacologica. Tuttavia non sono riproducibili allo stesso modo in tutti i Laboratori, poiché ogni laboratorio dovrebbe eseguire la propria calibrazione sulla base del reagente utilizzato. Per i pazienti che assumono Dabigatran una stima della concentrazione del farmaco può essere fornita dal Tempo di Trombina diluito (dTT) o dal Test all'Ecarina (ECT). Per gli anti-X, con opportune e specifiche calibrazioni a seconda del farmaco utilizzato, è possibile eseguire il test cromogenico di Attività anti-X. Con i test specifici per Dabigatran e per Anti-X è possibile esprimere la concentrazione del farmaco in ng/ml, sapendo che un'emostasi sicura si può garantire con una concentrazione ≤ 30 ng/ml e che valori al di sopra meritano in ogni caso correzione in caso di emorragie pericolose per la vita.

Terapie di supporto: sono rappresentate dal supporto trasfusionale con emazie in tutte quelle situazioni in cui si rilevi una perdita acuta di Hb > di 2 g/dl; manovre meccaniche, endoscopiche, radiologia interventistica atte a fermare l'emorragia una volta individuata la sede; uso di antifibrinolitici: l'acido Tranexamico trova una sua consolidata applicazione nelle emorragie con aumento della fibrinolisi e trova indicazione anche nei pazienti in terapia con anticoagulanti orali. E' utilizzato, soprattutto per uso topico, in corso di gengivorragia, interventi sul cavo orale ed epistassi e, in terapia sistemica, nelle meno-metrorragie. Non trova invece una sua precisa collocazione nelle emorragie maggiori poiché in tal caso i presidi a disposizione per il controllo del sanguinamento potrebbero renderne superfluo l'utilizzo.

Provvedimenti specifici : essendo tutti i NOACs eliminati prevalentemente attraverso il filtro renale può essere utile in tali circostanze *forzare la diuresi* al fine di velocizzare l'eliminazione del farmaco circolante; nei pazienti in terapia con Dabigatran, qualora le condizioni lo permettano, la *dialisi* può rappresentare un efficace provvedimento per la rimozione del farmaco, che è scarsamente legato alle proteine plasmatiche , sapendo che in una seduta dialitica di 4 ore si può rimuovere oltre la metà del farmaco in circolo. Se il farmaco è stato assunto nelle due ore precedenti può essere presa in considerazione la *gastrolusi* o l'ingestione di carbone attivo per inibirne l'assorbimento.

In taluni casi è possibile utilizzare *l'antidoto specifico*: se per i pazienti in terapia con VKA questo è rappresentato da 10 mg di Vitamina K, nei casi più gravi associata a concentrati di Complesso Protrombinico (CCP) , per i pazienti che assumono DOAC, in particolare Dabigatran, è oggi disponibile l'antidoto specifico *Idarucizumab* (Praxbind). E' un anticorpo monoclonale umanizzato con un'affinità di legame per Dabigatran 350 volte superiore rispetto alla trombina, si lega al farmaco e ai suoi metaboliti in maniera specifica, neutralizzandone l'effetto. Essendo eliminato dal filtro renale segue la stessa clearance del Dabigatran con attività che persiste fino ad avvenuta eliminazione di tutto il farmaco circolante .

Si trova pronto all'uso in due flaconi da 2,5 g già risospesi in 50 ml, da infondere uno successivamente all'altro in pochi minuti. Si conservano a 4°C e sono preferibilmente custoditi nei dipartimenti d'emergenza.

Il suo utilizzo è codificato per le Emorragie non controllate e minacciose per la vita e per la necessità di procedure o interventi urgenti e non differibili in pazienti in terapia con Dabigatran secondo i criteri d'inclusione dello studio Reverse (REVERSE AD - Pollack CV 2015) su 494 pazienti. L'endpoint primario di questo studio è stato l'inattivazione dell'effetto anticoagulante di Dabigatran nelle 4 ore successive alla somministrazione di Idarucizumab, attraverso la misurazione della sua concentrazione con il dTT , l'endpoint secondario è stato il ripristino dell'emostasi sulla base dell'andamento clinico. La maggior parte dei pazienti (98%) ha raggiunto l'endpoint primario di laboratorio. L'endpoint clinico del ripristino dell'emostasi è stato raggiunto in più del 90% dei pazienti.

Per i pazienti in trattamento con farmaci ad attività anti-X (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban), non essendo ancora disponibile un antidoto specifico occorre somministrare CCP alla dose 50 UI/kg. Pur non essendoci trials clinici sull'utilizzo dei CCP nei pazienti in trattamento con DOACs, il loro impiego trova ragione nel fatto che l'infusione massiccia di fattori coagulativi possa neutralizzare l'attività anticoagulante e ripristinare l'emostasi. La raccomandazione all'uso poggia esclusivamente su opinione di esperti, su studi in vitro e su volontari sani; poche sono le segnalazioni in letteratura in pazienti anticoagulati con emorragia maggiore. E' attualmente in studio di fase III l'Andexanet alpha, un fattore Xa ricombinante modificato che si lega all'anticoagulante anti-X, neutralizzandone il legame col fattore umano attivato e valutato in pazienti in terapia con Rivaroxaban ed Apixaban. La normalizzazione del livello del farmaco avverrebbe in pochi minuti tuttavia sarebbe precocemente reversibile con un rischio di ripresa del sanguinamento e di ripetizione dell'infusione dell'antidoto. I dosaggi ed i tempi di infusione cambierebbero a seconda del farmaco utilizzato. Altro reversal agent in corso di studio è il Ciraparantag per il quale ci sono studi con Edoxaban. E' una molecola con più siti di legame, in grado di neutralizzare sia l'inibitore della trombina sia gli anti-fattore X, compresa l'eparina a basso peso molecolare .

BIBLIOGRAFIA

1. Wang ZZ et al Long-Term Persistence of Newly Initiated Warfarin Therapy in Chinese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2013;9:380-387
2. Hylek EM Major hemorrhage and tolerability of warfarin in the first year of therapy among elderly patients with atrial fibrillation Circulation 2007; 115::2689-2696
3. Farmacoeconomia e Percorsi terapeutici 2011
4. Ezekowitz M.D., Yusuf S., et al; Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;361:1139-1151
5. Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J., et al; Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:883-891
6. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J., et al; Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365:981-992
7. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E., et al; Edoxaban versus warfarin in

- patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369:2093-2104
8. Raperelli V et al Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017; 117:209-218
 9. Shore et al Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration *Am Heart J* 2014; 167:810-817
 10. Gorst-Rasmussen Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study *J Thromb Haemost* 2015; 13:495-504
 11. Lamberts et al Major bleeding complication and persistence with oral anticoagulation in non valvular atrial fibrillation: contemporary findings in real life Danish patients *J Am Heart Assoc* 2017; 6 e004517; doi: 10.1161/JAHA.115.004517
 12. Yao et al Effect of adherence to oral anticoagulants on risk of stroke and major bleeding among patients with atrial fibrillation *J Am Heart Assoc* 2016; e003074; doi: 10.1161/JAHA.115.003074
 13. Gorst-Rasmussen et al Dabigatran adherence in atrial fibrillation patients during the first year after diagnosis: a nationwide cohort study *J of Thromb and Haemost*, 2015; 13:495-504
 14. Martinez et al Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC. A cohort study *Thromb Haemost*, 2016; 115:31-39
 15. Shore S et al Adherence to dabigatran therapy and longitudinal patient outcomes: insights from the veterans health administration *Am Heart J* 2014;167:810-17
 16. Desteghe et al Telemonitoring-based feedback improves adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants intake in patients with atrial fibrillation *Eur Heart J* 2018; 39:1394-1403
 17. F.C.S.A. Guida alla terapia antitrombotica. Raccomandazioni XVI edizione 2015
 18. Steffel J et al. EHRA practical guide on the use of the new oral anticoagulants. *Eur Heart J* 2018, 39:1330-1393
 19. Steiner T et al Recommendations for the emergency management of complications associated with the new direct oral anticoagulants, apixaban, dabigatran, and rivaroxaban. *Clin Res Cardiol* 2013; 102:399-412
 20. Tripodi A, Di Iorio G, Lippi G, Testa S, Manotti C. Position paper on laboratory testing for patients taking new oral anticoagulants. Consensus document of FCSA, SIMeL, SIBioC and CISMEL. *Clin Chem Lab Med.* 2012; 12: 2137-40.
 21. CHRASH-2 trial collaborators. Effect of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and blood transfusion trauma patients with significant haemorrhage: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 110:205-12
 22. Eerenberg E.S., Kamphuisen P.W., Sijpkens M.K., Meijers J.C., Buller H.R., Levi M.; Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation.* 2011;124:1573-1579.

23. Levi M., Moore K.T., Castillejos C.F., et al; Comparison of three-factor and four-factor prothrombin complex concentrates regarding reversal of the anticoagulant effects of rivaroxaban in healthy volunteers. *J Thromb Haemost.* 2014;12:1428-1436.
24. Pollak et al. Idarucizumab for Dabigatran Reverseal. *N Engl J Med* 2015; 373:511-20
25. Stuart J et al; Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor X Inhibitors. *N Engl J Med* 2106;375:1131-41
26. Ansell J.E., Bakhru S.H., Laulicht B.E., et al; Use of PER977 to reverse the anticoagulant effect of edoxaban. *N Engl J Med.* 2014;371:2141-2142.

I NAO NEL PAZIENTE ONCOLOGICO

Nicola Maurea, Carmela Coppola

*S. C. di Cardiologia, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale,
Napoli*

La terapia con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) del paziente oncologico, rappresenta un tema di grande interesse. Il tromboembolismo venoso (TEV) e la fibrillazione atriale (FA) sono le patologie in cui i NAO possono trovare appropriatezza prescrittiva.

Il TEV è una complicanza molto frequente nei pazienti oncologici ed è favorita sia dallo stato ipercoagulativo tipico del cancro sia da alcuni farmaci antineoplastici (chemioterapici e farmaci biologici). Nel 10% dei casi, la diagnosi di TEV precede di due anni la diagnosi di cancro.

La terapia anticoagulante deve essere garantita a tutti i pazienti oncologici con TEV anche allo scopo di prevenirne la recidiva e l'embolia polmonare. Una TEV sintomatica non trattata provoca nel 50% casi EP cui si associa una mortalità del 30%.

Finora l'eparina a basso peso molecolare è stato il gold standard per il trattamento del TEV in oncologia, tuttavia già le linee guida Chest 2016 avevano aperto una finestra sui NAO, consigliando nei pazienti non trattati con EBPM l'utilizzo opzionale di NAO oppure AVK.

L'Hokusai-VTE cancer ha dimostrato che, nei pazienti con cancro, l'edoxaban non è inferiore alla dalteparina considerando l'outcome primario di recidive di TEV e sanguinamenti maggiori. In seguito, l'uso dei NAO nella fibrillazione atriale in oncologia è stato completamente sdoganato dalle linee guida EHRA 2018.

I dati della letteratura circa l'uso dei NAO nel paziente oncologico riguardano soprattutto i pazienti con TEV ma aumentano gli studi che valutano efficacia e sicurezza nel paziente oncologico affetto da FA (Aristotle, ENGAGE AF).

Certamente l'utilizzo dei NAO nel paziente oncologico presenta delle peculiarità di gestione. Innanzitutto bisogna valutare le caratteristiche di alto rischio di sanguinamento in relazione al cancro che può essere legato al tipo di tumore (neoplasia intracranica, neoplasia ematologica con difetti di coagulazione, malattia epatica metastatica).

La cosa più importante è l'assenza dell'uso concomitante di farmaci con un forte effetto sul citocromo P450 e la glicoproteina P così come va attentamente considerata la lista di farmaci chemioterapici, biologici, ormonali e di supporto che modulano il citocromo P 450 e la glicoproteina P.

In conclusione, il ruolo dei NAO in oncologia è in crescente ascesa tuttavia restiamo in attesa dei dati conclusivi di altri grandi trials clinici.

LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON EMBOLIA POLMONARE : L'ORGANIZZAZIONE DEL FOLLOW – UP

Angela Beatrice Scardovi

UOC Cardiologia Ospedale S. Spirito, Roma

La trombosi venosa profonda e/o l'embolia polmonare (EP) rappresentano la prima causa di morbosità e mortalità prevenibile fra i pazienti ospedalizzati e un problema rilevante in molti pazienti ambulatoriali o dimessi dall'Ospedale.

Il tromboembolismo venoso (TEV) è la terza malattia cardiovascolare più frequente con un'incidenza annua di 100–200 casi per 100 000 abitanti, rappresentando una patologia grave con un grande impatto sulla salute pubblica, una mortalità che è molto più alta rispetto a malattie neoplastiche come i tumori della mammella e della prostata, ai quali spesso si associa.

Circa il 30 % dei pazienti che hanno avuto un primo episodio di TEV avrà una recidiva nei 10 anni successivi, pertanto s'impone monitoraggio ed adeguata osservazione nel tempo.

I più importanti fattori di rischio per TEV sono rappresentati da: interventi di chirurgia maggiore, gravi traumi, immobilità, paresi o plegia, cancro, pregressi episodi di TEV, età avanzata, obesità, gravidanza e puerperio, patologie internistiche come ictus, infarto del miocardio, scompenso cardiaco, malattie infiammatorie intestinali, sindrome nefrosica, malattie mieloproliferative, sepsi, insufficienza respiratoria, presenza di accessi venosi centrali, uso di alcuni farmaci come gli stimolatori dell'eritropoiesi, i chemioterapici e le terapie ormonali, stati trombofilici (congeniti o acquisiti). Molti pazienti presentano contemporaneamente più fattori di rischio.

La EP è una malattia potenzialmente letale, rappresentando la terza causa di morte per malattie cardiovascolari, può rappresentare un episodio isolato nella vita di un individuo, può evolvere in una forma cronica e disabilitante (malattia tromboembolica cronica) oppure può esitare nell'ipertensione polmonare cronica tromboembolica. Una quota rilevante di pazienti con ipertensione polmonare riconoscono come causa una pregressa EP, spesso misconosciuta, e nel *work – up* diagnostico di un soggetto con ipertensione polmonare la forma post- embolica (tipo IV della classificazione internazionale) deve essere la prima causa ad essere considerata. Si tratta dell'unica forma di ipertensione polmonare curabile ma che, se non trattata, porta a morte entro 3 anni.

Pertanto aver avuto una EP impone controlli specialistici che devono essere configurati all'interno di un ambulatorio dedicato al follow - up. Quando esistono delle cause predisponenti l'EP può recidivare e la prevenzione delle recidive è uno dei compiti del cardiologo che deve concentrare le competenze intorno ad una patologia che è multidisciplinare, in quanto origina da diversi ambiti, ma deve seguire un trattamento univoco. Pertanto è estremamente importante canalizzare le esperienze ed il follow- up all'interno di un team dedicato guidato dal cardiologo.

Dal punto di vista epidemiologico l'ipertensione polmonare post - embolica ha un'incidenza più alta di quanto comunemente si creda, poiché spesso è una

patologia sommersa , diagnosticata tardi e non sempre viene ricondotta alla presenza di una pregressa EP.

Il ruolo del follow -up è sia quello di prevenire le recidive di EP ma anche lo sviluppo di ipertensione polmonare nel tempo.

Le Linee Guida del 2014 sull'EP sono state piuttosto esaustive per quanto riguarda la fase acuta e la stratificazione del rischio ma non forniscono indicazioni specifiche nell'ambito della gestione della fase cronica. Nella pratica clinica quotidiana i pazienti generalmente non sono inseriti in percorsi strutturati di controllo ambulatoriale e molto spesso vengono affidati unicamente ai controlli del Medico di Medicina Generale (MMG) e degli ambulatori per la sorveglianza della terapia anticoagulante .

Altro motivo per cui è importante il follow- up specialistico e' l'osservazione nel tempo di soggetti che presentano difetti di perfusione alla scintigrafia polmonare effettuata alla dimissione (circa la metà della popolazione reduce da EP) . Infatti il loro significato e l'evoluzione, specialmente se persistono a tre mesi, non sono ancora ben chiari . E' stato ipotizzato che questo aspetto potesse essere alla base di una nuova entità nosografica che è il “ la malattia tromboembolica cronica “ , una patologia che si sviluppa in assenza di ipertensione polmonare rilevabile a riposo ma che provoca una notevole riduzione della capacità funzionale, verosimilmente secondaria ad abnorme aumento della pressione polmonare durante lo sforzo .

Nella gestione del follow- up bisogna tenere in considerazione una serie di elementi . Nella fase cronica la comparsa o la persistenza di disfunzione del ventricolo destro è un importante fattore prognostico negativo, indipendente dalla gravità clinica dell'episodio acuto in quanto condiziona l'evoluzione successiva della cardiopatia.

La funzione ventricolare destra e' quindi uno dei parametri principali da monitorare nell'ambito del follow - up , rappresenta un marker prognostico negativo non solo nello scompenso cardiaco ma anche nell'EP. Comporta necessità di somministrare alte dosi di diuretico , compromissione della funzione renale da congestione , epatopatia da stasi ,congestione viscerale ; riveste , inoltre, una importanza primaria nel condizionare negativamente la risposta a molte terapie quali i β -bloccanti, la terapia di resincronizzazione ventricolare, l'assistenza ventricolare meccanica, il trapianto cardiaco. Comunemente la funzione ventricolare destra viene valutata ecocardiograficamente attraverso il calcolo di TAPSE (tricuspid annular plane excursion) oppure attraverso lo “ strain “longitudinale della parete libera del ventricolo destro.

Per quanto riguarda i pazienti con neoplasie nei primi 3 mesi dopo il primo evento acuto, bisogna essere consapevoli che presentano un rischio maggiore di recidive di EP rispetto al resto della popolazione e necessitano pertanto una gestione personalizzata.

I pazienti con insufficienza renale sono esposti ad un rischio alto di EP fatale ma anche di emorragie, quindi il bilancio rischio / beneficio deve essere soppesato e personalizzato su ciascun soggetto.

Il follow - up inizia già durante la fase di ricovero ospedaliero. Anche se la prognosi a lungo termine non è strettamente legata alla gravità dell'EP alla presentazione, bisogna tener conto che i pazienti che esordiscono con shock cardiogeno , ipotensione prolungata , grave ipertensione polmonare dovranno essere osservati

con molta più attenzione nel periodo successivo. Altri elementi che condizionano la prognosi nella fase cronica sono le patologie associate (cancro, vasculopatie ecc.), la presenza di trombosi venosa profonda residua a tre mesi, la persistenza di disfunzione ventricolare destra e di aumento della pressione polmonare.

Indicatori clinici importanti di rischio di recidiva di EP nel follow-up sono: la natura del primo episodio (idiopatico oppure secondario ad altre condizioni correggibili o rimuovibili), la presenza di una neoplasia manifesta o occulta, l'obesità, il sesso maschile. Dal punto di vista degli esami di laboratorio un innalzamento o la persistenza di livelli ematici aumentati di peptidi natriuretici e/o di troponina, un innalzamento del D-dimero nei primi uno / tre mesi dopo la sospensione della terapia anticoagulante, il rilievo di trombofilia debbono rappresentare degli elementi che impongono un elevato livello di attenzione.

Pertanto gli obiettivi del follow-up saranno: individuare e prevenire il rischio di recidiva tromboembolica, valutare il rischio globale del paziente, definire la durata e il tipo di terapia anticoagulante, stabilire e rivalutare periodicamente il rischio emorragico nel caso di una terapia anticoagulante a lungo termine, individuare precocemente l'ipertensione polmonare cronica post-embolica, monitorare la circolazione venosa agli arti inferiori, specialmente in presenza di trombosi venosa profonda concomitante, e individuare come possibile concausa eziologica la presenza di un cancro (di cui la EP può essere la prima spia), di una malattia autoimmune o di una condizione pro-trombotica.

La comparsa o persistenza di ipertensione polmonare post-embolica ha un'incidenza molto ampia (0,1- 9,1%), legata alla diagnosi tardiva o alla mancata diagnosi di EP (passata inosservata o confusa con altre condizioni), approssimativamente di 5 individui per milione di popolazione per anno. Per questo motivo, 10 anni fa presso la UOC di Cardiologia dell' 'Ospedale S. Spirito di Roma, abbiamo sentito l'esigenza di dedicare una parte dell'ambulatorio per lo Scompenso Cardiaco, usufruendo di tutti i collegamenti polispecialistici e con la cardiologia territoriale di cui dispone, al follow-up dei pazienti reduci da una EP acuta. L'organizzazione è stata descritta in un protocollo operativo, condiviso con la Medicina e approvato dalla nostra Direzione Sanitaria. Il protocollo viene aggiornato periodicamente (l'ultimo aggiornamento è del 2017).

Il modello di gestione della UOC Cardiologia del S. Spirito per pazienti reduci da EP

Al nostro ambulatorio dedicato giungono pazienti dimessi con diagnosi di EP provenienti da: reparto di Cardiologia, reparti di Medicina, DEA, Beve Osservazione, Medicina d'Urgenza, da altri reparti (ortopedia, chirurgia, ostetricia e ginecologia, rianimazione). Giungono poi pazienti con storia di EP (documentata o sospetta) da altri ambulatori dell'ospedale (ambulatorio ematologico, per la sorveglianza della terapia anticoagulante, angiologico, nefrologico, reumatologico, oncologico, laboratorio di ecocardiografia (nel caso venga individuata una condizione di ipertensione polmonare o di disfunzione ventricolare destra di probabile origine post-embolica), dagli ambulatori cardiologici territoriali e dal MMG. Siamo supportati nella gestione dall'infermiere dedicato che opera anche autonomamente occupandosi di counseling, di verifica di aderenza alla terapia, di

monitorare i principali parametri vitali, di controllare gli esami ematici, di follow-up e counseling telefonico. Altri nostri stretti collaboratori sono l'internista, lo pneumologo, l'angiologo / chirurgo vascolare, l'oncologo, il nefrologo in caso di insufficienza renale concomitante, il reumatologo (per la diagnosi e la gestione di una associata patologia autoimmune), il diabetologo, il geriatra, il cardiologo della riabilitazione ed il fisioterapista. A tutti i pazienti viene consigliato un ciclo di Terapia Riabilitativa cardiologica ambulatoriale presso la nostra palestra e ai fumatori anche il corso anti-fumo. Il nutrizionista collabora per la correzione di quei fattori predisponenti quali obesità, diabete, dislipidemia; l'angiologo e il radiologo sono specialisti preziosi per l'individuazione, la gestione e il follow-up della patologia venosa. L'ematologo e il genetista sono quegli specialisti con i quali ci confrontiamo per l'indicazione a terapia anticoagulante protratta nei pazienti portatori di trombofilia. Lo psicologo interviene in quei casi dove vi è il rifiuto della malattia, uno spunto depressivo e la mancata aderenza alla terapia. Su consiglio dello psicologo opteremo per un consulto con lo psichiatra ogni volta che ne emergerà la necessità.

Il soggetto stabilizzato verrà poi inviato al cardiologo del territorio che opera nell'ambulatorio di zona della residenza del paziente e che è collegato con il nostro centro attraverso la "rete" utilizzata e già avviata per lo scompenso.

Come ci comportiamo

Nei pazienti che vengono dimessi con criteri di rischio basso e clinicamente stabili la visita viene effettuata entro 6 mesi, rivalutando la fascia di rischio dal punto di vista clinico e strumentale in vista di una eventuale sospensione della terapia anticoagulante e di avviare il paziente verso un percorso cardiologico territoriale per la prosecuzione del follow up. In caso di sospensione della terapia anticoagulante è raccomandabile il controllo del D-dimero a 1, 2 e 3 mesi. Per aumenti significativi del D-dimero si consiglia la ripresa della terapia anticoagulante e un nuovo approfondimento diagnostico.

Le indagini genetiche per la ricerca della trombofilia vengono richieste solo per i soggetti più giovani che hanno avuto una EP senza causa riconoscibile oppure una storia familiare di tromboembolismo.

Per quanto riguarda la trombofilia dobbiamo considerare che le alterazioni trombofiliche ereditarie sono persistenti e presenti nel 5-10% della popolazione generale e circa nel 40% dei soggetti con tromboembolismo venoso. Sono considerate significative il deficit di antitrombina, di proteina C e proteina S, la mutazione omozigote del fattore V Leiden, la mutazione G20210A della protrombina, la doppia eterozigosi e i difetti multipli. Le mutazioni in eterozigosi del fattore V Leiden o della protrombina comportano un rischio minore e di per sé non richiedono la terapia anticoagulante a tempo indeterminato.

Altri test sono rappresentati dalla ricerca di: anticorpi antifosfolipidi, anticardiolipina e antibeta 2, glicoproteina 1, fenomeno lupus anticoagulant, l'iperomocisteinemia.

I test genetici per la ricerca delle mutazioni, il dosaggio degli anticorpi antifosfolipidi e dell'omocisteina possono essere effettuati in qualsiasi momento indipendentemente dalle terapie anticoagulanti eventualmente in corso sia nella fase

di ricovero che durante la fase di follow - up. Il dosaggio dei fattori di vitamina K dipendenti, proteina C e proteina S della coagulazione, non può essere fatto durante la terapia con antagonisti della vitamina K ma va eseguito a distanza di almeno 3 mesi dall'evento trombotico acuto e dopo definitiva o temporanea sospensione del trattamento anticoagulante che deve essere di almeno 15 giorni per quanto riguarda i dicumarolici e di almeno 48 ore per quanto riguarda i nuovi anticoagulanti orali diretti (NOACs) o l'eparina e derivati. Pertanto i test funzionali per trombofilia non devono essere effettuati durante terapia a causa del loro effetto aspecifico sui test e conseguenti esami inaffidabili.

Come stratifichiamo il rischio

Il rischio globale del paziente viene stratificato secondo parametri clinici , laboratoristici (comprensivi del dosaggio di BNP e troponina) e strumentali : ecocardiogramma focalizzato sullo studio della funzione ventricolare destra e della pressione polmonare ; capacità funzionale valutata tramite il test del cammino dei 6 minuti (6MWT) e il test cardiopolmonare (CPX) ; doppler venoso degli arti inferiori per la ricerca di trombosi venosa residua. In casi particolari viene richiesta anche la scintigrafia polmonare perfusionale. In base al risultato di queste valutazioni si ottimizza la terapia medica.

Sono considerati ad alto rischio pazienti instabili con un quadro di esordio grave classificati con alto rischio, shock o severa ipotensione, positività dei marcatori di disfunzione ventricolare destra come la dilatazione, l'ipocinesia o il sovraccarico pressorio all'ecocardiogramma che persistono anche alla dimissione, la dilatazione ventricolare destra, aumentati livelli di BNP o di troponina.

I pazienti ad alto rischio vengono valutati entro un mese dalla dimissione con visita cardiologica , elettrocardiogramma, esami ematici, ecocardiogramma, 6MWT, CPX.

Consideriamo marker prognostici negativi importanti la persistenza di disfunzione ventricolare destra e di ipertensione polmonare, la marcata riduzione della capacità funzionale documentata al 6MWT ma soprattutto al CPX come riduzione della consumo di ossigeno al picco dell'esercizio (PVO₂) in associazione al rilievo di risposta iperventilatoria all'esercizio , i valori di BNP e troponina elevati e la persistenza di trombosi venosa profonda.

Il CPX è un test completo e molto importante nell'ambito della definizione del profilo di rischio del paziente reduce da una EP in quanto valuta contemporaneamente la funzione dell'apparato cardiocircolatorio, respiratorio, muscolare e la loro integrazione neurologica e, in ultima analisi, la respirazione cellulare. Oltre al PVO₂ è importante considerare il tipo di risposta ventilatoria all'esercizio, analogamente allo scompenso. La risposta iperventilatoria all'esercizio si identifica attraverso una pendenza elevata della retta di regressione lineare che mette in rapporto ventilazione/produzione di anidride carbonica (VE/VCO₂ slope) . Un VE / VCO₂ slope > 34 e' un indice prognostico negativo e si correla in modo diretto con la pressione polmonare esprimendone anche le sue variazioni. A differenza del CPX il 6MWT è un test sottomassimale che può essere utile per una generica valutazione della capacità funzionale , delle sue variazioni nel tempo e per codificare la classe NYHA, ma non offre informazioni complete dal punto di vista

respiratorio e cardiovascolare . Il CPX e' quindi superiore nel follow- up dei pazienti con pregressa EP anche in vista di scelte importanti quali la correzione di un'ipertensione polmonare. Il 6MWT d'altra parte e' molto piu' gradito dai pazienti del CPX , in particolare se anziani , perche' e' un test molto semplice, riproduce le attivita' quotidiane ed e' logisticamente facilmente effettuabile.

Non essere in grado di effettuare, per motivi ortopedici o respiratori, un 6MWT identifica una popolazione a rischio particolarmente elevato .

Nel paziente che ad un mese dall'evento acuto si colloca in una fascia di rischio alta , la tendenza e' di ottimizzare la terapia ed rivalutare le condizioni a tre mesi. Nel caso permangono livelli di alto rischio il paziente verra' avviato ad un centro di II livello per effettuare cateterismo destro e studio dettagliato della vascolarizzazione polmonare per eleggibilita' ad endoarterectomia o angioplastica dei vasi polmonari o a terapie di supporto. La terapia medica con Riociguat , somministrata con lo scopo di alleviare i sintomi e migliorare la capacita' funzionale, e' , per il momento , riservata ai pazienti in cui la terapia chirurgica e' fallita o non e' effettuabile.

I pazienti a rischio intermedio verranno rivalutati a 6 mesi, dopo ottimizzazione della terapia , ed eventualmente inviati ad un Centro di II livello.

Per quanto tempo protraiamo la terapia anticoagulante

La durata della terapia anticoagulante nel follow- up e' variabile.

Nella EP secondaria ad un fattore di rischio transitorio come trauma, allettamento transitorio , assunzione di ormoni , deve essere protratta per almeno di 3-6 mesi.

Per la EP idiopatica la scelta deve essere estremamente personalizzata e mirata , tenendo conto dell'eventuale trombofilia di base, o di fattori di rischio non correggibili, concordata con il paziente al quale si espone il rischio/beneficio di una terapia anticoagulante protratta che verra' poi rivalutata periodicamente.

Nel tromboembolismo recidivante deve essere raccomandato il trattamento a lungo termine.

In caso di EP in corso di neoplasia il trattamento dovra' essere protratto fino al completamento delle procedure invasive chirurgiche o della chemioterapia e fino alla risoluzione della patologia neoplastica.

Nell'ipertensione polmonare cronica la terapia anticoagulante andra' protratta per tutta la vita .

In caso di trombofilia la terapia a lungo termine e' ormai ristretta alle forme genetiche monozigoti e complesse.

La sospensione della terapia anticoagulante deve essere seguita da un periodo di osservazione attenta di qualche mese per prevenire una eventuale recidiva di EP. Utile sembra essere il monitoraggio attraverso il dosaggio seriato del D-Dimero nei primi tre mesi , come emerso da vari studi . Un D- dimero costantemente normale ci consentira' di sospendere la terapia con relativa tranquillita' . Il D-dimero che s'innalza a uno o tre mesi dalla sospensione della terapia richiede la ripresa di un' anticoagulazione a lungo termine. L'anticoagulazione protratta e' favorita dall'avvento dei NOACs che sembrano avere una pari efficacia a fronte una riduzione dell'incidenza di emorragia cerebrale rispetto agli anticoagulanti tradizionali. Nel corso di una terapia anticoagulante protratta dovremo

periodicamente rivalutare il rischio emorragico e il rischio di recidiva di tromboembolismo informando e coinvolgendo il paziente nella scelta della strategia . La prescrizione di aspirina alla sospensione della terapia anticoagulante potrebbe essere indicata tenendo soprattutto conto del profilo di rischio per malattie cardiovascolari del singolo paziente anche se la sua efficacia nella prevenzione delle recidive di EP e' piuttosto dubbia.

Il farmaco e' in classe IIB nelle Linee Guida a livello di evidenza B e può essere considerata nei pazienti che si rifiutano di proseguire la terapia anticoagulante orale oppure non la tollerano.

Che ruolo hanno il Doppler venoso e l'Angio-TC polmonare nel follow up?

La ricerca del residuo trombotico periferico , un importante fattore prognostico predittore di recidiva , andrebbe eseguito a tre mesi dall'evento acuto per avere il massimo significato prognostico : se positiva aumenta il rischio di recidiva di 2 volte .

L'esecuzione dell'Angio-TC sistematica nel corso del follow -up per EP per la ricerca del residuo trombotico polmonare non è giustificata in quanto espone il paziente a radiazioni e a complicanze legate al mezzo di contrasto ed e' priva di significato prognostico e terapeutico, se non in casi selezionati. Pertanto il follow -up e' soprattutto ecocardiografico , a meno che non vi sia indicazione ad intervento di endoarterectomia o angioplastica polmonare , nel qual caso la vascolarizzazione polmonare deve essere studiata con attenzione da un radiologo esperto della materia .

Screening per neoplasia occulta e/ o malattia autoimmune per tutti ?

Lo screening approfondito per la ricerca di una neoplasia occulta con esami sofisticati total- body non e' indicato in quanto non incide sulla prognosi a distanza mentre e' importante un'attenta sorveglianza nel follow- up con la consapevolezza che nel periodo successivo all'EP potrebbe manifestarsi una patologia tumorale.

In generale ci si limita alla valutazione clinica con esami di laboratorio, si effettuano la radiografia del torace, l' ecografia addominale ed eventuali accertamenti previsti negli screening di popolazione in base a sesso ed età (mammografia , colonscopia, il dosaggio del PSA e il controllo della prostata per fascia di età o di rischio). Scelte diverse e personalizzate possono essere decise in casi particolari dal medico che segue il paziente nel follow- up.

Lo screening per una malattia autoimmune, di cui la EP può essere la spia, non deve essere necessariamente eseguito routinariamente in assenza di segni o sintomi soggettivi .La ricerca di LAC (lupus anticoagulant)/APA (anticorpi antifosfolipidi) dovrebbe essere eseguita in presenza di almeno una delle indicazioni per la ricerca di uno stato trombofilico .

In conclusione...

Il follow- up del paziente reduce da EP è giustificato da :

1. Verifica delle condizioni che hanno determinato l'embolia
2. Evoluzione verso l'ipertensione polmonare e impegno delle sezioni destre del cuore

3. Scelta della migliore strategia terapeutica in caso di ipertensione polmonare
4. Monitoraggio e gestione della terapia anticoagulante
5. Prevenzione delle recidive

L' ambulatorio dedicato al follow - up e' giustificato da:

1. Necessita' di centralizzare le competenze in una patologia multidisciplinare
2. Complessita' delle indagini diagnostiche e di valutazione funzionale
3. Personalizzazione della terapia e verifica dell'efficacia
4. Aspetto di cronicita' della malattia che richiede continuita' nella valutazione e nei trattamenti

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69.
- Guida alla terapia con anticoagulanti orali – raccomandazioni Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle Terapie Antitrombotiche FCSA 2012 XI edizione
- Scardovi AB et al Modello di gestione ambulatoriale di pazienti reduci da embolia polmonare acuta.(Abstract) Atti del Congresso Nazionale ANMCO , Rimini 2018
- Scardovi AB et al A propose management model of ambulatory patients recovered by acute pulmonary embolism. (Abstract) Atti del Congresso Europeo di Scompenso, Vienna 2018
- D' Agostino C. et al. Position paper ANMCO : Raccomandazioni per il follow-up del paziente con tromboembolia polmonare *G Ital Cardiol*, 68s vol 17 ,suppl 1 al n 9,2016
- 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension *European Heart Journal*, august 29, 2015
- Cosmi B, et al Use of D-dimer testing to determine duration of anticoagulation, risk of cardiovascular events and occult cancer after a first episode of idiopathic venous thromboembolism: the extended follow-up of the PROLONG study. *J Thromb Thrombolysis*. 2009 Nov;28(4):381-8
- Schulman S, et al Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361(24):2342–2352.
- Schulman S, et al Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129(7):764–772.
- Bauersachs R, et al Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
- Bu'ller HR,et al Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287–1297.
- Bu'ller HR, et al .Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369(15):1406–1415.
- Schulman S,et al Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8): 709–718.

- Agnelli G, et al Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708.
- Levine MN, et al Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74(2):606–611.
- Becattini C, et al Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;366(21):1959–1967.
- Brighton TA, et al Low-dose aspirin for preventing recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2012;367(21):1979–1987.
- Trujillo-Santos J, et al Clinical outcome in patients with venous thromboembolism and hidden cancer: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2008;6(2): 251–255.
- van Doormaal FF, et al Is extensive screening for cancer in idiopathic venous thromboembolism warranted? *J Thromb Haemost* 2011;9(1):79–84.
- Farge D, et al International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J Thromb Haemost* 2013;11(1): 56–70.

USO DEI NUOVI ANTICOAGULANTI ORALI NELLA TERAPIA E NELLA PREVENZIONE DELLA TROMBO-EMBOLIA POLMONARE

Paolo Silvestri

Cardiologia Interventistica e UTIC – AO G. Rummo – Benevento

Introduzione

Il tromboembolismo venoso (TEV), che comprende sia l'embolia polmonare (EP) che la trombosi venosa profonda (TVP), costituisce un problema clinico rilevante gravato da una potenziale alta mortalità. La rapida diagnosi e trattamento della TVP è essenziale nel ridurre sia il rischio di recidive che l'incidenza di embolia polmonare fatale. Il trattamento del TEV è rappresentato dalla terapia anticoagulante parenterale a cui va embricato un trattamento anticoagulante a lungo termine mediante antagonisti della vitamina K (VKA). I nuovi anticoagulanti orali (NAO) forniscono una valida alternativa nel trattamento del TEV e della EP e consentono di superare molte limitazioni pratiche della terapia con VKA, così come raccomandato dalle linee guida ESC del 2014 per la diagnosi ed il trattamento della EP.

1. Tromboembolismo Venoso: il peso epidemiologico

Il tromboembolismo venoso (TEV), termine che comprende due fenotipi clinici diversi rappresentati dalla trombosi venosa profonda (TVP) e dalla embolia polmonare (EP) uniti da una eziopatogenesi spesso correlata, rappresenta una patologia estremamente frequente nei nostri ospedali e nei nostri ambulatori e costituisce la terza più comune causa di malattie cardiovascolari dopo la sindrome coronarica acuta e l'Ictus.

L'incidenza della TVP è di 1,5/1000/anno (0,15%) mentre l'incidenza di EP è di 1/1000/anno (0,1%) ed inoltre l'incidenza di TEV si incrementa in modo esponenziale con l'età per arrivare a 5/1000/anno (0,5%) nei soggetti di età maggiore di 80 anni (1-3).

E' stato stimato che ogni anno si verificano circa 1,6 milioni di casi di TEV in Europa (2). La mortalità correlata alla TEV risulta elevata: il 6% dei pazienti decede entro 30 giorni dal primo episodio di TVP per arrivare al 12% dei pazienti dopo un episodio di EP (3-6). Inoltre, la ricorrenza di eventi è frequente: circa il 30% dei pazienti con primo episodio di TEV hanno una recidiva entro 10 anni (3-6). Temibili sono le complicanze a distanza del TEV (6) quali:

- la sindrome post trombotica degli arti inferiori che si verifica nel 20-50% dei pazienti dopo un episodio di TVP e che può determinare insufficienza severa delle vene profonde con ulcera;
- ipertensione polmonare cronica tromboembolica che è associata ad elevata mortalità e morbilità : 1% dei casi a 6 mesi, 3% ad 1 anno per arrivare quasi al 4% a due anni.

Inoltre, la TEV è in costante aumento per diversi motivi, fra i quali l'allungamento della vita media, l'incremento della chirurgia geriatrica e delle patologie traumatiche. La diagnosi della TEV rappresenta tuttora una sfida per il medico e per il sistema sanitario nel suo complesso: l'esordio clinico è frequentemente

subdolo ed elusivo e, così rende difficoltosa una diagnosi precoce, critica per prevenire il danno embolico ed anche quello tardivo. Circa il 70-80% delle TVP decorre asintomatica; il 50% dei pazienti con TVP prossimale ha una EP asintomatica; il 10-20% delle TVP localizzate alla gamba si estende alle vene prossimali; ed il 25-30% delle TVP prossimali è sintomatica (7).

2. Embolia Polmonare: stratificazione del rischio e scelta terapeutica

Gli obiettivi del trattamento farmacologico della TVP e dell'EP sono rappresentati da: prevenzione della crescita e dissoluzione del trombo; miglioramento della sintomatologia e prevenzione delle recidive di TVP o EP (8).

Le recenti linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2014 indicano che il trattamento della EP differisce in base alla stratificazione del rischio di mortalità a breve termine che può essere suddiviso in alto rischio (>15%) e non alto rischio (<15%) (9). Dal punto di vista clinico l'EP viene definita ad alto rischio in presenza di instabilità emodinamica in presenza di shock od ipotensione (pressione arteriosa sistolica < 90 mmHg o riduzione della pressione arteriosa sistolica \geq 40 mmHg, per almeno 15 minuti, in assenza di cause scatenanti quali aritmie, ipovolemia o sepsi). La EP viene definita non ad alto rischio in presenza di condizioni emodinamiche stabili. Quest'ultima forma di EP può ulteriormente essere stratificata in base a caratteristiche cliniche, laboratoristiche e strumentali in forme a rischio intermedio, con una mortalità intraospedaliera compresa tra il 3 ed il 15%, ed in forme a rischio basso, con una mortalità intraospedaliera < al 3%. La forma di EP a rischio intermedio è diagnosticata in presenza di :

- a) segni di disfunzione del ventricolo destro quali dilatazione, ipocinesia o aumento delle pressioni polmonari all'ecocardiografia o dilatazione delle sezioni destre alla tomografia assiale computerizzata;
- b) incremento di biomarcatori cardiaci : aumento dei valori plasmatici delle troponine cardiache I o T e/o aumento dei valori plasmatici del peptide natriuretico di tipo B;
- c) segni e sintomi clinici sfavorevoli quali la classe III-V dello score "pulmonary embolism severity index" (PESI) o la classe \geq 1 del suo score semplificato (sPESI) (10).

I pazienti con instabilità emodinamica (EP ad alto rischio) hanno necessità di un trattamento più aggressivo sia mediante farmaci come la terapia fibrinolitica sia mediante trombectomia percutanea od embolectomia chirurgica. I pazienti che si presentano in condizioni stabili (EP a rischio intermedio o basso) necessitano di un trattamento anticoagulante.

2. Trattamento della fase acuta dell'EP a rischio intermedio-basso o della TVP (primi 3 mesi)

Tradizionalmente il trattamento della TVP e dell'EP nella fase acuta consiste nella terapia anticoagulante parenterale mediante somministrazione di eparine (eparina sodica per via endovenosa, fondaparinux o eparine a basso peso molecolare) in genere per i primi 5 – 10 giorni seguita da una terapia anticoagulante orale mediante VKA a lungo termine. Poiché la terapia con VKA non induce un immediato effetto anticoagulante, per avere efficacia tale terapia deve essere iniziata in parallelo con il trattamento anticoagulante mediante eparine con uno stretto monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (INR) che deve

essere continuato per almeno 5 giorni e fino a quando il valore di INR non si mantiene per almeno 24 ore sopra il valore di 2 con un “range” terapeutico compreso tra 2 e 3. Tale terapia viene raccomandata generalmente per tre mesi (11). Le linee guida suggeriscono di utilizzare il prima possibile, nel trattamento della fase acuta dell’EP, la terapia anticoagulante parenterale anche nei pazienti con una probabilità clinica alta od intermedia di essere affetti da EP in attesa di una diagnosi strumentale certa (Classe I con livello di Evidenza B). Sono da preferire le eparine a basso peso molecolare o il fondaparinux rispetto all’eparina sodica in quanto associate ad un rischio inferiore di sviluppo di sanguinamenti maggiori e di trombocitopenia indotta da eparina (Classe I con livello di Evidenza A). Invece l’eparina sodica viene raccomandata nei pazienti con grave compromissione della funzione renale (clearance della creatinina < 30 ml/min) o in caso di obesità di grado severo (Fig 1).

| EMBRICARE SUBITO VKA | Classe | LOE |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|
| • EBPM o Fondaparinux appena possibile | 1 | A |
| • ENF se alto rischio emorragico o CKD severa | 1 | C |
| • alternativa a VKA + Eparine: APIXABAN, RIVAROXABAN DABIGATRAN, EDOXABAN | 1 | B |

Figura 1. Indicazioni con la rispettiva classe e livello di evidenza per la scelta della strategia iniziale del trattamento dell’embolia polmonare a non alto rischio. EBPM: eparina a basso peso molecolare; ENF: eparina non frazionata; VKA: antagonisti orali della vitamina K; CKD: insufficienza renale cronica con clearance < 30 ml/minute; LOE: livello di evidenza. (Modificato da: Konstantinides SV et al. Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69.)

La terapia mediante VKA ha rappresentato il ‘gold standard’ della terapia anticoagulante orale da più di 50 anni. Fanno eccezione i pazienti affetti da TEV e neoplasia dove si è dimostrata più efficace, nella prevenzione delle recidive di TVP o EP, l’eparina a basso peso molecolare (EBPM) rispetto al VKA (12). In questi pazienti, ed in particolar modo nei pazienti affetti da EP, il trattamento con EBPM si dovrebbe effettuare per 3-6 mesi (Classe IIa con livello di Evidenza B).

In alternativa alla terapia convenzionale, sono stati approvati in Europa e negli Stati Uniti sia per il trattamento della fase acuta dell’EP e della TVP che per la prevenzione delle recidive, gli anticoagulanti non-antagonisti della vitamina K (NAO) rappresentati da apixaban, edoxaban, rivaroxaban (inibitori diretti del fattore Xa), e dabigatran (inibitore diretto della trombina). I NAO sono stati valutati in confronto alla terapia convenzionale mediante VKA in sei grandi studi

di fase III per il trattamento del TEV: EINSTEIN DVT (13) ed EINSTEIN PE (14) per il rivaroxaban, RE-COVER (15) e RE-COVER II (16) per dabigatran, AMPLIFY (17) per apixaban ed Hokusai-VTE (18) per edoxaban. In questi studi il trattamento con i NAO ha dimostrato di essere efficace tanto quanto il trattamento con VKA (strategia usuale) nel prevenire episodi ricorrenti di TEV o di EP fatale (definiti come end-point primario di studio) mentre ha mostrato un'incidenza simile o addirittura ridotta di sanguinamenti maggiori e/o sanguinamenti clinicamente rilevanti non maggiori (definiti come end-point di sicurezza) rispetto al trattamento con VKA. In base ai criteri di inclusione e di trattamento dei pazienti arruolati negli studi di fase III è possibile identificare due strategie di trattamento (Fig 2).

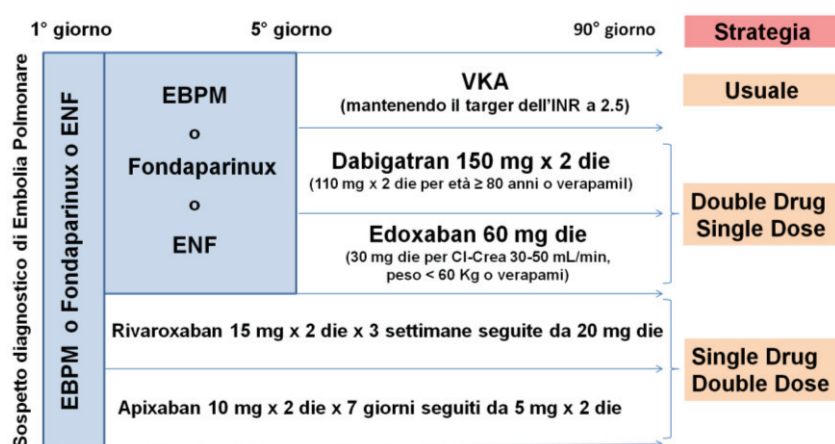


Figura 2. Embolia polmonare acuta: possibili strategie di trattamento secondo le linee guida ESC 2014. EBPM: eparina a basso peso molecolare; ENF: eparina non frazionata; VKA: antagonisti orali della vitamina K. (Modificato da: Konstantinides SV et al. Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69.)

3.1 Strategia Double Drug – Single Dose

Così come il trattamento anticoagulante orale mediante VKA, dabigatran ed edoxaban, in base al protocollo dei loro studi di validazione, possono essere somministrati solo dopo un trattamento anticoagulante parenterale di almeno 5 giorni. In particolare, dabigatran va somministrato alla dose di 150 mg x 2 volte al giorno ridotto a 110 mg x 2 volte al giorno nei pazienti di età ≥ 80 anni o in trattamento farmacologico concomitante con verapamil (Classe I con livello di Evidenza B). Per quanto riguarda edoxaban il dosaggio raccomandato è di 60 mg al giorno ridotto a 30 mg al giorno per valori di clearance della creatinina compresi tra 30 e 50 ml/minuto o per peso corporeo inferiore ai 60 Kg o in trattamento farmacologico concomitante con verapamil (Classe I con livello di Evidenza B). Tale strategia di trattamento si può definire “Double Drug – Single Dose” dove per “Double Drug” si intende la necessità di un duplice trattamento mediante

anticoagulante parenterale e NAO, mentre per “*Single Dose*” si intende il mantenimento dello stesso dosaggio di NAO per i 90 giorni successivi.

3.2 Strategia Single Drug – Double Dose

Il rivaroxaban e l’apixaban, in base al protocollo dei loro studi di validazione, possono essere somministrati fin da subito o dopo 1 – 2 giorni di terapia con un anticoagulante parenterale. Per il rivaroxaban il dosaggio iniziale è di 15 mg x 2 volte al giorno per le prime 3 settimane e successivamente dal dosaggio di 20 mg al giorno (Classe I con livello di Evidenza B); mentre per l’ apixaban il dosaggio iniziale è di 10 mg x 2 volte al giorno per i primi 7 giorni e successivamente alla dose di 5 mg x 2 volte al giorno (Classe I con livello di Evidenza B). Tale strategia di trattamento si può definire “*Single Drug – Double Dose*” dove per “*Single Drug*” si intende la possibilità di trattamento della TVP o dell’EP mediante solo il NAO senza l’utilizzo dell’anticoagulante parenterale, mentre per “*Double Dose*” si intende un dosaggio del NAO più alto nel primo periodo di trattamento (3 settimane per il rivaroxaban e 7 giorni per l’apixaban) rispetto al periodo successivo fino a completare i 90 giorni di terapia.

4. Prolungamento della terapia anticoagulante dopo EP o TVP (oltre i 3 mesi)

Le linee guida ESC 2014 forniscono anche le raccomandazioni relative all’estensione della terapia anticoagulante dopo la fase acuta (Fig 3). Il prolungamento della terapia anticoagulante mediante VKA o NAO oltre i primi tre mesi viene raccomandato dalle linee guida nei pazienti affetti da EP o TVP nei quali non si possa identificare un temporaneo e reversibile fattore di rischio per TEV (come ad esempio un intervento chirurgico, un trauma, l’immobilizzazione, la gravidanza, l’utilizzo di contraccettivi orali o di terapia ormonale sostitutiva) con un basso rischio di sanguinamento (Classe IIa con livello di Evidenza B). Questi pazienti presentano infatti un rischio di recidiva molto più elevato del 4,5% all’anno rispetto al 2,5% nei quali invece è presente un fattore di rischio temporaneo e reversibile (19). Sono candidati ad un trattamento anticoagulante prolungato altresì i pazienti che hanno già avuto uno o più episodi di EP o TVP (in questo caso la durata della terapia diventa indefinita con una indicazione di Classe I e livello di evidenza B), i pazienti affetti da sindrome da anticorpi antifosfolipidi, i pazienti affetti da trombofilia ereditaria, i pazienti con trombosi residua nelle vene prossimali ed i pazienti che presentano una disfunzione ventricolare destra persistente all’ecocardiografia (20).

| | Classe | LOE |
|---------------------------------------------------------------------------|------------|----------|
| • OAC (VKA o NAO) per 3 mesi se EP provocata | 1 | B |
| • OAC per ALMENO 3 mesi se EP non provocata | 1 | A |
| • OAC a lungo termine se EP non provocata a basso rischio di emorragia | 2 a | B |
| • OAC a lungo termine se recidiva di EP | 1 | B |
| • NAO preferibili se trattamento a lungo termine | 2 a | B |

Figura 3. Indicazioni con la rispettiva classe e livello di evidenza per la durata del trattamento con i nuovi anticoagulanti orali nella prevenzione di recidive di embolia polmonare. OAC: terapia anticoagulante orale; VKA: antagonisti orali della vitamina K; NAO: nuovi anticoagulanti orali; EP: embolia polmonare.(Modificato da: Konstantinides SV et al. Eur Heart J. 2014 Nov 14;35(43):3033-69.)

Prolungare la terapia anticoagulante oltre i primi tre mesi espone sicuramente il paziente ad un aumentato rischio di insorgenza sia di sanguinamenti maggiori che di sanguinamenti non maggiori ma clinicamente rilevanti. Non sono applicabili attualmente degli score per stimare nel singolo paziente il rischio di sanguinamento a lungo termine. I fattori di rischio di sanguinamento noti sono: l'età > di 75 anni, presenza all'anamnesi di un pregresso sanguinamento gastrointestinale, pregresso stroke sia ischemico che emorragico, presenza di insufficienza renale cronica o di insufficienza epatica, terapia concomitante con antiaggreganti piastrinici, presenza di comorbilità ed uno scarso controllo e monitoraggio della terapia anticoagulante. Le linee guida raccomandano in corso di estensione della terapia anticoagulante di eseguire ad intervalli regolari una valutazione del rapporto tra il beneficio della riduzione della recidiva trombotica ed il rischio di sanguinamento (Classe I con livello di Evidenza C). Per la prevenzione delle recidive di TVP o EP è possibile utilizzare come trattamento anticoagulante prolungato i seguenti NAO: dabigatran, rivaroxaban ed apixaban. Il loro utilizzo è stato valutato in quattro studi di fase III riguardo il trattamento prolungato del TEV ad alto rischio di recidiva dove i pazienti con EP rappresentavano circa 1/3 dell'intera popolazione. Il RE-SONATE ed il RE-MEDY (21) per il dabigatran, l' EINSTEIN Extension per il rivaroxaban (13) e l'AMPLIFY Extension (22) per l'apixaban. Il dabigatran può essere utilizzato al dosaggio di 150 mg x 2 volte al giorno ridotto a 110 mg x 2 volte al giorno nei pazienti di età \geq 80 anni od in trattamento farmacologico concomitante con verapamil; il rivaroxaban può essere utilizzato al dosaggio di 20 mg al giorno; mentre l' apixaban può essere utilizzato al dosaggio di 2,5 mg x 2 volte al giorno (Classe IIa con livello di Evidenza B). Nei pazienti affetti da TEV e neoplasia, ed

in particolar modo nei pazienti affetti da EP, il trattamento con EBPM dovrebbe essere considerato per un livello di tempo indefinito o fino a quando non venga curata la neoplasia (Classe IIa con livello di Evidenza C).

5. Aspetti clinici pratici dell'utilizzo dei NAO

La **Figura 4** propone una “*Patient Flow-chart*” per la scelta dell'anticoagulante nel trattamento del paziente con embolia polmonare a non alto rischio. I NAO possono essere utilizzati nel trattamento dell'EP a non alto rischio in tutti i pazienti salvo alcune limitazioni. E' sconsigliato il loro utilizzo in presenza di una clearance della creatinina < 30 ml/minuto (e per l'apixaban < 25 ml/minuto); in presenza di una pressione arteriosa sistolica > a 180 mmHg o diastolica > a 100 mmHg; in caso di gravidanza o allattamento al seno; nei pazienti affetti da neoplasia che richiedono un trattamento anticoagulante mediante EBPM; nei pazienti affetti da insufficienza epatica associata a coagulopatia ed aumentato rischio di sanguinamento; nei pazienti affetti da cirrosi epatica cronica di grado moderato o severo (Child Pugh B o C) per il rivaroxaban e l'edoxaban, e di grado severo (Child Pugh C) per l'apixaban ed il dabigatran; nei pazienti in trattamento farmacologico con potenti inibitori della glicoproteina P (come il verapamil) è prevista una riduzione del dosaggio per l'edoxaban ed il dabigatran, mentre non è raccomandato l'utilizzo del rivaroxaban e vi è l'indicazione ad usare con cautela l'apixaban (23).

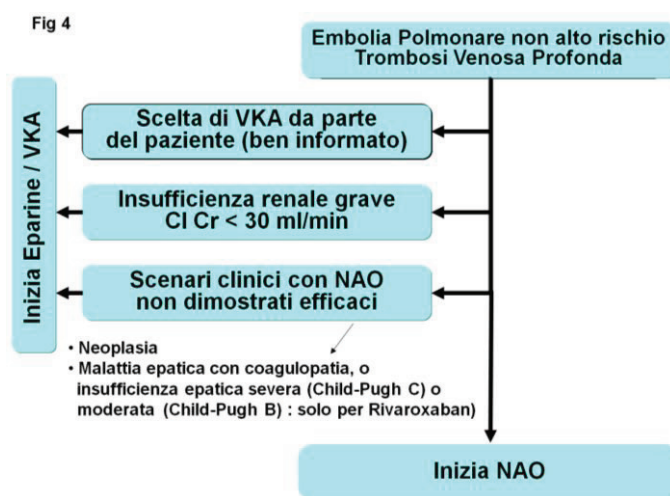


Figura 4. “Patient Flow-chart” per la scelta dell'anticoagulante orale nel trattamento del paziente con embolia polmonare a non alto rischio. OAC: anticoagulante orale; NAO: nuovi anticoagulanti orali; VKA: antagonisti orali della vitamina K; CI Cr: clearance della creatinina; Child-Pugh: classificazione di Child-Pugh.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(3):370–372.
- 2) Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama MM, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost* 2007;98(4):756–764.
- 3) Klok FA, van Kralingen KW, van Dijk AP, Heyning FH, Vliegen HW, Kaptein AA, Huisman MV. Quality of life in long-term survivors of acute pulmonary embolism. *Chest* 2010; 138(6):1432–1440.
- 4) Bonderman D, Wilkens H, Wakounig S, Schäfers HJ, Jansa P, Lindner J, Simkova I, Martischnig AM, Dudczak J, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Klepetkova W, Lang IM. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009; 33(2):325–331.
- 5) Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JS, Corris PA, Peacock AJ, Jenkins DP, Goldsmith K, Coghlan JG, Pepke-Zaba J. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009;33(2):332–338. Kahn SR, Ginsberg JS. *Arch Intern Med*. 2004;164:17-26
- 6) Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2004 May 27;350(22):2257-64.
- 7) Zhan C, Miller MR. *JAMA* 2003; 290:1868-1874
- 8) Cohen AT, Dobromirski M, Gurwith MM. Managing pulmonary embolism from presentation to extended treatment. *Thromb Res*. 2014 Feb;133(2):139-48.
- 9) Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JS, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M; Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014 Nov 14;35(43):3033-69.
- 10) Gómez-Outes A, Suárez-Gea ML, Lecumberri R, Terleira-Fernández AI, Vargas-Castrillón E. Direct oral anticoagulants in the treatment of venous thromboembolism, with a focus on patients with pulmonary embolism: an evidence-based review. *Vasc Health Risk Manag*. 2014 Nov 7;10:627-39.

- 11) Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-94S.
- 12) Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M. Low-molecular-weight heparin vs. a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349(2):146–153.
- 13) Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Büller HR, Decousus H, Gallus AS, Lensing AW, Misselwitz F, Prins MH, Raskob GE, Segers A, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Bounameaux H, Cohen A, Davidson BL, Piovella F, Schellong S. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363(26):2499–2510.
- 14) Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366(14):1287–1297.
- 15) Schulman S, Kearon C., Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Schnee J, Goldhaber SZ, for the RE-COVER Study Group. Dabigatran versus Warfarin in the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
- 16) Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, Christiansen AV, Friedman J, Le Maulf F, Peter N, Kearon C; RE-COVER II Trial Investigators. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014;129:764-772.
- 17) Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Masiukiewicz U, Pak R, Thompson J, Raskob GE, Weitz JI, for the AMPLIFY Investigators. Oral Apixaban for the Treatment of Acute Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369: 799-808.
- 18) The Hokusai-VTE Investigators. Edoxaban versus Warfarin for the Treatment of Symptomatic Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-15.
- 19) Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, Turpie AG, Green D, Ginsberg JS, Wells P, MacKinnon B, Julian JA. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism [published erratum appears in *N Engl J Med* 1999 Jul 22;341(4):298]. *N Engl J Med* 1999;340(12):901–907.
- 20) Grifoni S, Vanni S, Magazzini S, Olivotto I, Conti A, Zanobetti M, Polidori G, Pieralli F, Peiman N, Becattini C, Agnelli G. Association of persistent right ventricular dysfunction at hospital discharge after acute

pulmonary embolism with recurrent thromboembolic events. *Arch Intern Med* 2006;166(19):2151–2156.

- 21) Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, Anne Kvanne M, Friedman J, Mismetti P, Goldhaber SZ, for the REMEDY and the RE-SONATE Trials Investigators. Extended Use of Dabigatran, Warfarin, or Placebo in Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709-718.
- 22) Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, Porcari A, Raskob GE, Weitz JI. Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;368(8):699–708.
- 23) Dobesh PP1, Fanikos J. New oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism: understanding differences and similarities. *Drugs*. 2014 Nov;74(17):2015-32.

4. CARDIOPATIA ISCHEMICA

- La Interventistica coronarica tra presente e futuro. **R. VIOLINI**
- SCA con ST elevato: Quando e come rivascolarizzare
F. SCOTTO DI UCCIO
- SCA con st non elevato Il punto sulla terapia medica: l'essenziale dalle linee guida **C. BALDI**
- La stratificazione del rischio nel post SCA : dubbi e certezze **V. CAPUANO**
- Il dopo SCA: la doppia antiaggregazione a chi e per quanto tempo
G. SIBILIO

L' INTERVENTISTICA CORONARICA TRA PRESENTE E FUTURO.

Roberto Violini

U.O. Cardiologia Interventistica A.O. S. Camillo Forlanini Roma

Dopo la sua introduzione nel mondo clinico reale all'inizio degli anni 80, l'angioplastica coronarica ha subito delle profonde trasformazioni e veri stravolgimenti che hanno cambiato il suo ruolo nel panorama della terapia cardiologica.

Infatti alle origini era una tecnica basata esclusivamente sulla dilatazione con il palloncino, riservata a pochi pazienti molto selezionati, per lo più monovasali con stenosi circoscritte: oggi le procedure percutanee interventistiche sono riservate spessissimo a pazienti complessi multivasali, con lesioni difficili e calcifiche che la cardiocirurgia rifiuta per l'alto rischio operatorio; la tecnologia si è evoluta così che la dilatazione con il palloncino è rimasta solo l'elemento di base della procedura, affiancata dall'utilizzo di aterotomi rotazionali, laser e cateteri a radiofrequenza, farmaci distribuiti sulla superficie del palloncino. Da tecnica esclusivamente basata sull'imaging angiografico l'interventistica si avvale ora, insieme all'imaging ultrasonografiche, anche di sofisticati strumenti che valutano la fisiopatologia del vaso coronarico.

Ben poco è rimasto quindi delle caratteristiche originarie, per cui oggi l'approccio è completamente cambiato tanto che anche il nome PTCA è mutato in PCI, percutaneous coronary intervention.

Particolarmente le indicazioni hanno subito un vero stravolgimento, coinvolgendo prima di tutti le sindromi coronariche acute, nelle quali l'approccio interventistico è divenuto prioritario e praticamente obbligatorio, mentre per l'elezione, dopo l'entusiastico allargamento delle indicazioni, determinato dall'avvento degli stent medicati nei primi anni 2000, lo studio Syntax ha riportato ad indicazioni più razionali, basate su risultati a lungo termine. Paradossalmente il trattamento del tronco comune della coronaria di sinistra, che era stato un tabù per oltre un trentennio, è diventata oggi indicazioni, nelle linee guida, di classe I con livello di evidenza A, poiché i risultati di diversi studi randomizzati autorizzano ad affrontare questa difficile patologia, in alternativa, anzi preferenzialmente rispetto al tradizionale intervento chirurgico.

Pertanto inquadrare il presente ed il futuro dell'interventistica coronarica è abbastanza arduo, soprattutto in un momento in cui il campo coronarico, dopo essere stato sempre dominante, deve dividersi nel Laboratorio di Emodinamica con l'espansione enorme della Cardiologia Interventistica strutturale.

Credo che per affrontare bene il problema si debbano valutare separatamente i diversi aspetti, ciascuno oggetto di inarrestabile evoluzione. Partiamo dalle indicazioni.

Prioritario resta il trattamento delle Sindromi coronariche acute, che sono ormai trattate in emergenza se si presentano con il quadro dell'infarto STE, come urgenze sempre meno differite se l'ecg mostra un NSTEMI.

Il problema dello STEMI è quindi prevalentemente organizzativo, poichè deve garantire la tempestività, che l'espansione delle reti tempo dipendenti nelle varie Regioni permette ormai di garantire nella maggioranza dei casi. Nelle sindromi coronariche acute si pongono spesso incertezze circa il trattamento delle stenosi non culprit, che possono essere affrontate subito o in più step, con procedura percutanea od anche con un'associazione ibrida con un successivo bypass aortocoronarico.

Indubbiamente oggi, nell'urgenza come nell'elezione, i limiti tecnici della procedura sono abbastanza pochi ed è possibile affrontare praticamente lesioni molto complesse per lunghezza, calcificazioni, tortuosità, con calibro così piccolo che il chirurgo stesso non potrebbe bypassare, ottenendo brillanti risultati. Ma la scelta dell'indicazione deve spostarsi dall'aspetto strettamente tecnico della lesione aggredibile ad una accurata prospettiva prognostica che guardi alla complessità clinica del paziente. Quindi la decisione sull'indicazione di una procedura interventistica vs l'indicazione cardiocirurgica deve essere basata non sulle caratteristiche della stenosi coronarica da trattare quanto sulla valutazione delle caratteristiche cliniche.

Quindi hanno indicazione prioritaria le sindromi coronariche acute in cui rischio operatorio chirurgico resta discretamente elevato e che richiedono tempi di trattamento troppo brevi per permettere un approccio chirurgico tempestivo, mentre nell'elezione diventa prioritaria la valutazione globale del paziente: il diabete resta un limite importante per i risultati dimostrati da diversi studi randomizzati. Nel follow-up recidive, progressione della malattia e trombosi restano importanti limiti della tecnica percutanea che fanno privilegiare assolutamente, nelle indicazioni delle linee guida, la chirurgia. Lo studio Syntax a 5 anni ha ribadito risultati di antichi studi, confermando che il diabete rappresenta un predittore negativo dopo una procedura di angioplastica in termini sia di end point combinato che di mortalità

Altro grande merito dello studio Syntax è stata l'introduzione del Syntax Score, cioè la valutazione angiografica della complessità delle lesioni: un Syntax score elevato, ma anche di livello intermedio predice una prognosi sfavorevole per l'interventistica facendo preferire l'intervento chirurgico che dimostra avere risultati migliori. Lo stesso Syntax, però, confermato da altri studi come l'Excel, ha dimostrato invece che i risultati della PCI nel trattamento del tronco comune della coronaria di sinistra possono essere equivalenti a quelli della Cardiocirurgia, per cui, se da un lato ha limitato le indicazioni nei malati multivasali, dall'altro ha aperto il fronte del trattamento di questa complessa patologia. Ovviamente il Syntax Score assume il significato descritto nel paziente a rischio chirurgico basso o intermedio, mentre assume un significato molto più limitato in presenza di rischio operatorio elevato come è frequente riscontrare in questi anni in pazienti che sono sempre più anziani, presentano sempre più spesso insufficienza renale, con comorbidità importanti che rendono difficilmente praticabile la strada della Cardiocirurgia.

Pertanto oggi le linee guida raccomandano una valutazione accurata del paziente da più punti di vista, favorendo il confronto tra la complessità delle lesioni (Syntax score) con la valutazione del rischio operatorio (STS score) dando comunque priorità alla discussione in Heart Team che possa introdurre nella scelta le competenze di specialisti diversi, cardiologo interventista, cardiocirurgico, cardioanestesista,

nefrologo così da non sottovalutare gli aspetti clinici che sfuggono agli score. Oggi le indicazioni alla rivascolarizzazione devono essere guidate da scelte razionali onde evitare, da un lato, un eccessivo allargamento delle procedure a pazienti che non se ne giovano, come dimostrato da numerosi studi del passato che hanno ribadito il ruolo positivo della terapia farmacologica, dall'altro considerando che scelte non corrette a favore della PCI rispetto alla Cardiocirurgia esporrebbero il paziente ad eventi anche gravi a distanza di anni. Quindi esperienza e senso clinico devono indirizzare le scelte, ricordando che le LG sono basate su una vasta mole di dati controllati, per cui i loro indirizzi non possono essere snobbati.

Indubbiamente in Cardiologia Interventistica le scelte sono anche influenzate dall'enorme disponibilità di mezzi a disposizione degli operatori, anche se ciò non è sempre un fatto positivo spingendo talvolta ad indicazioni "temerarie". Cateteri dilatatori tradizionali sempre più performanti, stent medicati con maglie sempre più sottili e farmaci più efficaci, con rischi limitatissimi di trombosi e di restenosi garantiscono risultati sempre più brillanti insieme a strumenti più sofisticati quali il Rotablator che permette di affrontare stenosi pesantemente calcifiche, ma anche tutti quei device "minori" che divengono l'arma vincente nelle mani degli operatori per affrontare stenosi molto complesse. Perfino le occlusioni croniche inveterate possono essere risolte con successo, arrivando ad utilizzare anche l'approccio retrogrado che permette di aggredirle dal lato distale, attraverso i rametti del circolo collaterale. Proprio queste tecniche hanno favorito la creazione di gruppi di lavoro trasversali, di una generazione di giovani operatori che, con tecniche particolarmente complesse e sofisticate, riescono a risolvere le occlusioni croniche e che condividono le proprie esperienze, dando vita ad una comunità che cresce veramente insieme.

Così anche coronarie che talvolta nemmeno la Cardiocirurgia può affrontare con sicurezza, divengono oggetto di procedure interventistiche con percentuali di successo altissime.

E' però importante che l'indicazione sia sempre avvalorata dalla clinica, i rischi siano accettabili, che il paziente sia bene informato, che gli approcci alternativi vengano veramente valutati e discussi.

Particolarmente significativo dell'evoluzione in corso è il fatto che la Cardiologia Interventistica coronarica non poggia più le sue basi su l'imaging strettamente radiologico.

La Cardiologia invasiva ha sempre avuto le sue basi diagnostiche sull'immagine angiografica e quindi sulla valutazione soggettiva della stenosi coronarica dando origine ad espressioni linguistiche colorite ma veritiere, come la valutazione "occhiometrica" ed il "riflesso oculo stenotico", per cui qualunque restringimento significativo rilevato all'osservazione della coronarografia portava automaticamente al suo trattamento con l'angioplastica coronarica. Oggi la situazione è molto mutata: paradossalmente ha avuto scarso sviluppo l'angiografia quantitativa che avrebbe dovuto permettere una più accurata valutazione delle stenosi rispetto alla valutazione soggettiva ed hanno avuto più spazio le tecniche di imaging ultrasonico che permettono di valutare più dettagliatamente l'aspetto morfologico del vaso e della placca coronarica, garantendo maggior precisione nella valutazione della severità della malattia. Ma il vero cambiamento è stato apportato dalla valutazione

fisiopatologica con la FFR e la IFR che permettono di valutare il flusso di un'arteria coronarica e quindi tener conto della severità della stenosi ma anche di circoli collaterali e di aree di necrosi non più dotate di riflessi vasomotori e quindi di vitalità. Lo studio Fame ha dimostrato come ci sia un vantaggio prognostico a trattare con angioplastica tutte le stenosi che presentano FFR positiva e quindi causa di ischemia anche se angiograficamente appaiono intermedie oppure presentano circoli collaterali, mentre d'altro canto il trattamento di stenosi anche angiograficamente critiche con FFR negativa non porta vantaggi prognostici.

Una particolare attenzione è stata rivolta alle occlusioni croniche ed alle lesioni calcifiche che possono essere aggredite con tecniche specifiche evitando i danni (dissezione, frattura di placca, occlusione acuta) che molto spesso l'angioplastica classica determinava. Anche il laser ha trovato una nicchia di applicazione abbastanza interessante nella dilatazione degli stent malposti o poco espansi perché impiantati su lesioni calcifiche e che non possono essere rimossi se non con la loro esplosione provocata dal laser. Cominciano a trovare applicazione anche palloncini a radiofrequenza che sono più efficaci dei palloncini a lama nelle stenosi calcifiche. Sicuramente lo sviluppo di tutte queste tecniche è supportato dai miglioramenti degli accessori a cominciare dalle guide coronariche che permettono l'accesso ai vasi anche più complessi ed il supporto ai device da adoperare, per finire ai sistemi di microcateteri che permettono sia la visualizzazione distale sia l'avanzamento e lo scambio delle guide.

Non dimentichiamo anche i supporti ventricolari percutanei che permettono di gestire in sicurezza casi particolarmente complessi o di risolvere complicazioni potenzialmente fatali.

L'evoluzione tecnologica è il risultato di un lavoro sofisticato da parte delle ditte produttrici che riescono a sviluppare prodotti e tecniche sempre più innovative, affiancate da un'evoluzione incredibile degli elementi base della procedura che sono appunto il catetere dilatatore e la guida.

Interessanti sono anche i fallimenti tecnologici che si sono registrati perché alcune tecniche che sembravano estremamente promettenti hanno dimostrato i loro limiti e sono state praticamente abbandonate. Nei primordi della PTCA dobbiamo ricordare l'aterectomia direzionale, mentre il più recente ed incredibile fallimento sono stati gli stent riassorbibili che perfino le ultimissime linee guida pubblicate nei giorni scorsi hanno emarginato, assegnando loro la classe III, travolgendo quindi anche i modelli ancora in commercio nel fallimento ottenuto dall'Absorb negli studi clinici di fase IV, nonostante i primi successi degli studi per la registrazione del marchio CE.

Questa esperienza mette in evidenza come l'applicazione su vasta scala nel mondo clinico reale dimostri l'utilità (o l'inutilità) di device apparentemente rivoluzionari, spesso oggetto di entusiasmi dalle fragili basi.

In conclusione che cosa possiamo attenderci "dietro l'angolo" dalla Cardiologia Interventistica coronarica?

Sicuramente una gestione più efficiente e più efficace delle sindromi coronariche acute, non un precoce riallargamento delle indicazioni in elezione nei pazienti complessi a basso rischio chirurgico poiché non ci sono in corso studi che possano modificare ciò che abbiamo acquisito dallo studio Syntax, ma senz'altro un ruolo

straordinario nei pazienti a rischio chirurgico significativo, anche se con stenosi estremamente complesse.

L'evoluzione tecnologica ci aiuterà sempre più a scavalcare quelli che in passato sono stati ostacoli insormontabili (CTO, lesioni calcifiche) e che già oggi riusciamo a superare brillantemente.

In pratica si è capovolto il quadro che i Cardiocirurghi descrivevano negli anni '80, quando affermavano che l'angioplastica aveva loro sottratto i casi facili, lasciando all'intervento solo i pazienti complessi.

SCA CON ST ELEVATO: QUANDO E COME RIVASCOLARIZZARE

Fortunato Scotto di Uccio

U.O.C Cardiologia UTIC – Emodinamica, Ospedale del Mare ASL NAI

L'infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST rappresenta a tutt'oggi un importante problema clinico ed epidemiologico a causa della sua elevata incidenza e dell'alto tasso di decessi da cui è gravato. Alla luce di ciò sono in continuo sviluppo linee di intervento per una diagnosi accurata ed un rapido trasporto del paziente nelle strutture ospedaliere più adeguate. Poiché l'unico strumento in grado di modificare la storia naturale della malattia è la restaurazione precoce del flusso coronarico nella zona miocardica ischemica, si comprende come il tempo di riperfusione costituisca il parametro guida nella definizione di percorsi assistenziali e terapeutici mirati a fronteggiare la patologia in fase acuta e limitarne le conseguenti disfunzioni in fase cronica.

Tutte le attuali strategie terapeutiche nei pazienti con sindrome coronarica acuta associata a sopraslivellamento del tratto ST mirano a riperfondere precocemente il vaso responsabile dell'infarto, così da poter salvare quella quota di miocardio che si trova in sofferenza ischemica ma non ancora in necrosi. Questo concetto è supportato da numerosi studi in letteratura, tanto che si può affermare che ogni minuto di ritardo nel rivascolarizzare il paziente con STEMI (sia mediante angioplastica che trombolisi) ne influenza negativamente la prognosi, infatti, la mortalità ad 1 anno aumenta del 7,5 % ogni 30 minuti di ritardo nel ripristino del flusso coronarico e lo sforzo di ridurre il tempo precoronarico deve essere ulteriormente ottimizzato in relazione al profilo di rischio dei singoli pazienti. 1-2 Le linee guida ESC pongono come gold standard un trattamento riperfusivo in un intervallo di 120 minuti a partire dal «first medical contact» come limite temporale per l'esecuzione dell'angioplastica primaria, e la trombolisi in un intervallo di tempo superiore ai 120 minuti, tuttavia il paziente andrebbe trasferito in emodinamica per il completamento della rivascolarizzazione entro 60-90 minuti in caso di inefficacia della terapia trombolitica, in tal caso configurandosi in una angioplastica rescue ed al massimo entro 24 ore in caso di avvenuta riperfusione. 3

Tuttavia, in una considerevole percentuale di pazienti (~30-40%) sottoposti ad angioplastica primaria, la riapertura dell'arteria coronarica epicardica non si traduce in una riperfusione miocardica: un fenomeno definito come no-reflow. Il fenomeno del no-reflow presenta una patogenesi multifattoriale che comprende l'embolizzazione distale di materiale aterotrombotico, il danno da ischemia-riperfusione e la suscettibilità individuale al danno del microcircolo. Diversi indici angiografici ed elettrocardiografici sono utilizzati per la diagnosi, in particolare, l'analisi del Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) flow e del Myocardial Blush Grade (MBG), e la misurazione della risoluzione del tratto ST (STR) dopo pPTCA, una mancata risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST < al 50% o al 70% è considerata come un marker di no-reflow, risultano essere parametri facilmente utilizzabili nella valutazione. Inoltre, il fenomeno può essere quantificato con tecniche di imaging non invasive come l'ecocontrastografia e la risonanza

magnetica con contrasto 4. Inoltre, il fenomeno del no-reflow aggiunge informazioni prognostiche in pazienti affetti da infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST in quanto è associato con una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro, un rimodellamento ventricolare avverso e un'umentata mortalità al follow-up. La conoscenza dei molteplici meccanismi del no-reflow può suggerire modalità personalizzate di trattamento e vari sistemi meccanici e approcci farmacologici sono stati proposti nel tentativo di prevenire e trattare il no-reflow. Varie strategie terapeutiche sono state proposte per la prevenzione e il trattamento del no-reflow con inconsistenti risultati, probabilmente perché applicate indiscriminatamente a tutti i pazienti. È infatti possibile che in ogni paziente prevalga una specifica componente patogenetica che condiziona la risposta al trattamento. Quindi la conoscenza dei meccanismi del no-reflow potrebbe guidare lo sviluppo di forme personalizzate di terapia. Tecniche che hanno il potenziale di ridurre l'incidenza dell'embolizzazione distale e del no-reflow durante PCI per IMA includono la trombo-aspirazione e i dispositivi di protezione embolica. I dispositivi di aspirazione possono recuperare grandi detriti di placca e materiale trombotico e prevenire così l'embolizzazione del microcircolo, e vengono quindi utilizzati per il trattamento di lesioni particolarmente trombotiche o ad elevato contenuto di placca. Nella prevenzione dell'embolizzazione distale sono state attuate anche terapie farmacologiche: ad esempio, gli inibitori della GP IIb-IIIa. Questi riducono le complicanze ischemiche post-procedurali nei pazienti che si sottopongono alla PCI, in quanto inibiscono la via finale comune nel pathway di attivazione piastrinica. I maggiori benefici di tale terapia sono stati osservati in caso di trattamento di lesioni marcatamente trombotiche. Tuttavia le recenti linee-guida ESC hanno dato la classe di raccomandazione III A l'uso routinario della tromboaspirazione e IIa C gli inibitori della GP IIb-IIIa. Tra i nuovi agenti antiplastrinici oggi disponibili, va anche considerato l'impiego in sala di emodinamica del cangrerol in paziente non pretrattati con gli antiplastrinici come ticagrerol o prasugrel, con raccomandazione IIb A.3 Altri farmaci utilizzati per ridurre il no-reflow sono vasodilatatori come l'adenosina, il verapamil, il nitroprussiato, infusi direttamente nell'albero coronarico o, come nel caso del nicorandil, per via endovenosa. La loro specifica azione sul tono vasale consente di risolvere la vasocostrizione che può accompagnare e mantenere un'inadeguata perfusione tissutale. Sebbene possano transitoriamente migliorare la perfusione miocardica, verapamil, nitroprussiato e nicorandil non hanno fornito prove consistenti di migliorare l'esito clinico. L'adenosina, oltre ad essere un vasodilatatore, agisce contro le piastrine ed i neutrofili ed ha un effetto cardioprotettivo. Il suo utilizzo per via endovenosa ad alte dosi o per via intracoronarica si è dimostrato efficace nel prevenire il fenomeno del no-reflow e nel migliorare l'infarct size. Tra gli aspetti tecnico-procedurali l'accesso vascolare radiale andrebbe sempre preferito all'accesso femorale, per la riduzione delle complicanze emorragiche correlate e l'utilizzo di un DES per il trattamento delle lesioni culprit andrebbe preferito ad un BMS con una raccomandazione di classe IA. Infine per quanto riguarda il trattamento delle lesioni non culprit, in pazienti con malattia coronarica multivasale, in pazienti in shock cardiogeno è ragionevole procedere ad una rivascolarizzazione completa durante la procedura indice, con una

raccomandazione in classe IIa C, mentre in classe IIa A per pazienti stabili andrebbe completata durante il ricovero indice

BIBLIOGRAFIA

1. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, Antman EM. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts. *Circulation* 2004; 109: 1223-5.
2. De Luca G, Cassetti E, Marino P. Percutaneous coronary intervention-related time delay, patient's risk profile, and survival benefits of primary angioplasty vs lytic therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 2009; 27: 712-9.
3. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2017 Aug 26.
4. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 281-92.

IL PUNTO SULLA TERAPIA MEDICA DELLE NSTEMI-ACS: L'ESSENZIALE DALLE LINEE GUIDA

Luca Esposito§, Giuseppe Fierro§, Angela Iannicelli §, Federica Di Feo§,
Cesare Baldi*

§*Cattedra di Cardiologia; Dipartimento Medico-Chirurgico di Cardiologia*
A.O.U. "S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" - SALERNO

**Struttura Complessa di Cardiologia-Interventistica Emodinamica;*
Dipartimento Medico-Chirurgico di Cardiologia
A.O.U. "S. Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" - SALERNO

La terapia medica nelle sindromi coronariche acute con ST non elevato (NSTEMI-ACS) rappresenta un argomento articolato che riflette la spiccata eterogeneità clinica ed anatomica di questa categoria di pazienti. Un ulteriore elemento di complessità è fornito dalle continue innovazioni di tipo classificativo in un periodo in cui, in seguito all'introduzione nella pratica clinica delle troponine ad elevata sensibilità, assistiamo alla progressiva marginalizzazione dell'angina instabile (UA)¹. Appare dunque chiaro come tali disomogeneità possano riflettersi sulle raccomandazioni di trattamento farmacologico ed interventistico, allargando lo spazio occupato dai gap of evidence.

Va inoltre considerato che, in seguito alla redazione delle ultime linee guida (LG) europee del 2015, sono stati pubblicati in letteratura numerosi lavori che hanno affrontato le principali controversie relative all'approccio terapeutico al paziente con NSTEMI-ACS. Risulta altresì interessante evidenziare le discrepanze presenti tra LG americane ed europee che, seppur partendo da un comune corpo di evidenze scientifiche, giungono talvolta a raccomandazioni di trattamento non sovrapponibili. Alla luce della complessità del quadro di partenza, in questa sede si affronterà l'argomento della terapia medica nelle NSTEMI-ACS evidenziando i concetti fondamentali derivati dalle LG e focalizzando l'attenzione sulle principali aree di incertezza.

- **Terapia antiaggregante**

La doppia terapia antiaggregante (DAPT) per 12 mesi con aspirina ed un inibitore del recettore P2Y₂ rimane la pietra miliare del trattamento delle NSTEMI-ACS. La somministrazione di aspirina è raccomandata al momento della presentazione, seguita da una terapia di mantenimento a vita. Per quanto riguarda la terapia di mantenimento, emergono alcune discrepanze tra le LG americane ed europee: mentre le LG AHA/ACC raccomandano il trattamento sia con basse che con alte dosi (da 81 a 325 mg/die), le LG ESC suggeriscono una bassa dose di mantenimento (da 75 a 100 mg/die) sulla base dei dati negativi forniti dal trial CURRENT-OASIS 7² (CoR I, LoE A; Cor: Class of Recommendation; LoE: Level of Evidence). Le LG ESC inoltre presentano una serie di raccomandazioni riguardo la scelta dello specifico inibitore P2Y₁₂. A tal proposito viene indicato il ticagrelor per i pazienti con un profilo di rischio ischemico moderato-severo (CoR I, LoE B), il prasugrel nei pazienti sottoposti a PCI che presentano un rischio emorragico non

elevato e nei quali l'anatomia coronarica è già nota (CoR I, LoE B) ed infine il clopidogrel come alternativa nel caso in cui i due farmaci precedenti siano controindicati o non disponibili^{3,4}. Le LG europee raccomandano in maniera forte la controindicazione alla somministrazione del prasugrel nelle seguenti categorie di pazienti: età >75 anni, storia clinica di stroke o TIA e peso < 60 kg . Una novità introdotta nelle LG del 2015 è rappresentata dalle evidenze riguardanti l'utilizzo del cangrelor, inibitore P2Y12 rapidamente reversibile e somministrabile per via parenterale, derivate da tre grandi trials (CHAMPION-PCI, CHAMPION PLATFORM e CHAMPION-PHOENIX) che hanno mostrato una riduzione dei decessi periprocedurali nei pazienti sottoposti a PCI in seguito a somministrazione di cangrelor^{5,6,7}. L'utilizzo di tale farmaco può dunque essere considerato nei pazienti nei quali non è stato somministrato precedentemente un altro inibitore P2Y12 (CoR IIb, LoE A).

➤ ***Pretrattamento con inibitori P2Y12***

Il timing della somministrazione degli inibitori del recettore P2Y12 in pazienti con NSTEMI-ACS da sottoporre a rivascolarizzazione precoce, nelle precedenti LG ESC del 2011, fu oggetto di una raccomandazione ad utilizzare il farmaco il prima possibile. Negli anni successivi tuttavia il trial ACCOAST ha mostrato un aumento delle complicanze emorragiche in caso di pretrattamento con prasugrel rispetto alla somministrazione durante la PCI, non controbilanciato da benefici in termini di riduzione degli eventi ischemici⁸. Sulla base di tali risultati, il pretrattamento con prasugrel non è raccomandato (CoR III, LoE B). Poiché il timing ottimale della somministrazione di ticagrelor e clopidogrel in questo setting di pazienti non è stato valutato in maniera specifica, non è possibile formulare raccomandazioni a riguardo.

Al contrario, nei pazienti indirizzati ad una strategia conservativa, la somministrazione di un inibitore P2Y12 deve avvenire non appena venga formulata la diagnosi.

➤ ***Durata della DAPT***

I vantaggi e gli svantaggi di una terapia di durata maggiore o minore dei 12 mesi in seguito a PCI sono stati valutati in una metanalisi⁹. Nei confronti della durata convenzionale di 12 mesi, una DAPT più breve (3-6 mesi) era associata ad una riduzione delle complicanze emorragiche, senza un concomitante aumento della mortalità cardiovascolare e delle recidive di infarto miocardico. Una DAPT superiore ai 12 mesi invece era associata ad un aumento del 62% del rischio relativo di sanguinamenti maggiori, ad una riduzione del 47% del rischio relativo di infarto miocardico ed a nessun beneficio in termini di mortalità per cause cardiovascolari. Questi dati tuttavia si riferiscono ad una coorte di pazienti sottoposti a PCI con DES, in buona parte per una coronaropatia stabile, e dunque potrebbero non essere perfettamente applicabili ad una popolazione con NSTEMI-ACS che presenta un maggiore rischio a lungo termine di nuovi eventi e di mortalità cardiaca. Una successiva metanalisi ha valutato la DAPT prolungata in pazienti con pregresso infarto miocardico, ha incluso i risultati del trial PEGASUS-TIMI 34, ha mostrato una significativa riduzione dei nuovi eventi ischemici e della mortalità cardiovascolare ed un aumento dei sanguinamenti maggiori, seppur in assenza di

differenze in termini di mortalità totale^{10,11}. Di conseguenza, le LG affermano che la DAPT superiore ai 12 mesi può essere considerata nell'ambito di una scrupolosa valutazione del profilo di rischio ischemico ed emorragico del paziente (CoR IIb, LoE A). Va considerato che, in seguito alla progressiva riduzione dell'incidenza di trombosi intrastent tardiva dovuta ai DES di seconda generazione, l'obiettivo principale del prolungamento della DAPT consiste nella prevenzione di nuovi eventi coronarici non correlati alla lesione target.

➤ ***Inibitori della Glicoproteina IIb/IIIa (GPI): quando e come utilizzarli?***

Sulla base di vari trials, le LG europee raccomandano di evitare l'utilizzo routinario dei GPI prima dell'esame coronarografico (CoR III, LoE A)^{12,13}. La somministrazione di GPI dunque può essere considerata in caso di riscontro di un carico trombotico considerevole durante la procedura di PCI anche in pazienti precedentemente trattati con ticagrelor o prasugrel (CoR IIa, LoE C). Emerge a tal proposito una discrepanza con le LG AHA/ACC che ritengono ragionevole l'uso di routine dei GPI in pazienti con NTE-ACS ad alto rischio indirizzati a strategia invasiva precoce (CoR IIb, LoE B).

➤ ***Gestione della terapia antiaggregante in pazienti che necessitano di un trattamento anticoagulante orale (TAO) a lungo termine***

In una quota non marginale dei pazienti con NSTEMI-ACS sussiste la indicazione all'utilizzo di un anticoagulante orale, e questo riguarda due patologie principali, la fibrillazione atriale ed il tromboembolismo venoso. L'associazione della DAPT con una TAO aumenta di 3-4 volte il rischio di complicanze emorragiche¹⁴. Le LG ESC raccomandando di mantenere un valore di INR compreso tra 2.0 e 2.5 in caso di associazione tra un antagonista della vitamina K (VKA) e la DAPT. Nei pazienti in trattamento con i nuovi anticoagulanti orali (NAO) è preferibile l'utilizzo della più bassa dose disponibile del farmaco, nell'ambito della profilassi degli eventi cerebrovascolari. Per i pazienti trattati in maniera conservativa oppure sottoposti a CABG, viene proposta per un anno una doppia terapia con un antiaggregante piastrinico (aspirina o clopidogrel) ed un anticoagulante orale (VKA o NAO). Nei pazienti sottoposti a PCI con stent invece il primo step consiste nella valutazione del profilo di rischio emorragico. In caso di rischio emorragico lieve-moderato (HAS BLED < 2), viene raccomandata una triplice terapia per 6 mesi (aspirina, clopidogrel e VKA o NAO) seguita da una duplice terapia (un antiaggregante ed un anticoagulante) per un totale di 12 mesi.

In caso di pazienti ad elevato rischio di sanguinamento (HAS BLED ≥ 3) ci sono invece due alternative: una triplice terapia per 1 mese, seguita da una duplice terapia per un totale di 1 anno oppure la duplice terapia sin dall'inizio per 1 anno (CoR IIb, LoE B)¹⁵. Dopo 1 anno, la strategia standard è rappresentata dal prolungamento della sola anticoagulazione. Tuttavia in pazienti a rischio ischemico elevato (es. pregressa trombosi intrastent in trattamento antiaggregante ottimale, pazienti portatori di stent in tronco comune oppure con malattia coronarica multivasale, specialmente se diabetici), può essere valutato il proseguimento di una terapia antiaggregante oltre il primo anno.

- **Terapia anticoagulante parenterale**

Le LG ESC raccomandano l'uso di un anticoagulante per via parenterale al momento della diagnosi (CoR I, LoE B). La terapia con fondaparinux viene considerata la più sicura ed efficace, indipendentemente dalla strategia terapeutica adottata (CoR I, LoE A)^{16,17}. Qualora il fondaparinux non sia disponibile, l'enoaparina o l'eparina non frazionata (UFH) sono considerate delle alternative ragionevoli (CoR I, LoE B). L'enoaparina viene raccomandata in pazienti da sottoporre a PCI se già pretrattati con la stessa enoaparina per via sottocutanea (CoR IIa, LoE B). La bivalirudina invece è considerata come un'alternativa alla UFH ed un GPI nei pazienti avviati ad una precoce strategia terapeutica invasiva e con un alto rischio di sanguinamento (CoR I, LoE A)^{18,19}. Le LG europee raccomandano la somministrazione di un bolo addizionale di UFH nei pazienti pretrattati con fondaparinux e sottoposti a PCI (CoR I, LoE B) a causa di un aumentato rischio di trombosi su catetere²⁰. Le LG ESC, in linea con le LG AHA/ACC, raccomandano di interrompere la terapia anticoagulante successivamente alla PCI, a meno che non ci siano indicazioni contrarie (CoR IIa, LoE C).

- **Popolazioni specifiche di pazienti**

- ***Pazienti elderly e fragili***

Le LG raccomandano di adeguare la terapia antitrombotica in base al peso ed alla funzionalità renale (CoR I, LoE C). Dovrebbe inoltre essere valutato il dosaggio adeguato di beta-bloccanti, ACE-inibitori, sartani e statine per evitare effetti collaterali (CoR IIa, LoE C).

- ***Insufficienza renale cronica***

Viene raccomandata la stessa terapia antitrombotica di prima linea utilizzata nei pazienti con funzione renale preservata, con eventuali adeguamenti dei dosaggi se indicati. In base al grado di disfunzione renale infatti, si raccomanda di passare ad un trattamento anticoagulante con UFH (eGFR < 30 ml/min) oppure di adeguare le dosi di fondaparinux (eGFR < 20 ml/min), enoaparina e di alcuni GPI come eptifibatide e tirofiban (CoR I, LoE B)^{21,22}.

- ***Pazienti diabetici***

Dovrebbero essere evitate sia l'iperglicemia che l'ipoglicemia in corso di NSTEMI-ACS (CoR I, LoE A). Le LG ESC e AHA/ACC raccomandano di mantenere la glicemia intorno a valori < 180 mg/dl, evitando l'ipoglicemia²³.

- **Conclusioni**

La gestione terapeutica dei pazienti con NSTEMI-ACS rappresenta un argomento in continua evoluzione. Il pretrattamento con prasugrel nei pazienti indirizzati ad una strategia invasiva precoce non è raccomandato mentre, in assenza di dati conclusivi, non possono ancora essere formulate raccomandazioni riguardo il timing ottimale della somministrazione di ticagrelor e clopidogrel. Ulteriori dati sono necessari per stabilire la durata ottimale della DAPT in seguito a PCI con stent. La durata standard della DAPT resta di 12 mesi ma possono essere valutati regimi terapeutici più brevi o più lunghi in base al profilo di rischio emorragico ed

ischemico. La sicurezza, l'efficacia e la durata della combinazione tra TAO e terapia antiaggregante necessita di ulteriori chiarificazioni. Il peso dei nuovi eventi cardiovascolari a lungo termine nei pazienti con NSTEMI-ACS impone la rivalutazione delle strategie preventive e dei meccanismi fisiopatologici responsabili di questo outcome sfavorevole. Le zone d'ombra che riguardano la gestione terapeutica di questi pazienti sono ancora considerevoli e la relativa scarsità di raccomandazioni con LoE A richiede ulteriori sforzi in ambito scientifico finalizzati a guidare la pratica clinica quotidiana.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? *Circulation* 2013;127:2452–2457.
2. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Eikelboom JW, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Joyner CD, Rupprecht HJ, Widimsky P, Afzal R, Pogue J, Yusuf S. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010;363:930–942.
3. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, Horrow J, Husted S, James S, Katus H, Mahaffey KW, Scirica BM, Skene A, Steg PG, Storey RF, Harrington RA, Freij A, Thorsen M. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;361:1045–1057.
4. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, Neumann FJ, Ardissino D, De Servi S, Murphy SA, Riesmeyer J, Weerakkody G, Gibson CM, Antman EM. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007;357:2001–2015.
5. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, White HD, Lincoff AM, Gibson CM, Pollack CV Jr, Montalescot G, Mahaffey KW, Kleiman NS, Goodman SG, Amine M, Angiolillo DJ, Becker RC, Chew DP, French WJ, Leisch F, Parikh KH, Skerjanec S, Bhatt DL. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2318–2329.
6. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al., for the CHAMPION PLATFORM Investigators. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med* 2009;361:2330–41.
7. Bhatt DL, Stone GW, Mahaffey KW, et al., for the CHAMPION PHOENIX Investigators. Effect of platelet inhibition with cangrelor during PCI on ischemic events. *N Engl J Med* 2013;368:1303–13.
8. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369:999 – 1010.
9. Navarese EP, Andreotti F, Schulze V, et al. Optimal duration of dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention with drug eluting stents: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ*. 2015;350:h1618.

10. Udell JA, Bonaca MP, Collet JP et al. Long-term dual antiplatelet therapy for secondary prevention of cardiovascular events in the subgroup of patients with previous myocardial infarction: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *European Heart J* 2015.
11. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, Magnani G, Bansilal S, Fish MP, Im K, Bengtsson O, Oude Ophuis T, Budaj A, Theroux P, Ruda M, Hamm C, Goto S, Spinar J, Nicolau JC, Kiss RG, Murphy SA, Wiviott SD, Held P, Braunwald E, Sabatine MS. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791–1800.
12. Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, et al., for the GUSTO IV-ACS Investigators. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: one-year survival in the GUSTO IV-ACS (Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV—Acute Coronary Syndrome). Trial. *Circulation* 2003;107: 437–42.
13. Stone GW, Bertrand ME, Moses JW, et al., for the ACUITY Investigators. Routine upstream initiation vs deferred selective use of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: the ACUITY Timing trial. *JAMA* 2007;297:591–602.
14. Hansen ML, Sorensen R, Clausen MT, et al. Risk of bleeding with single, dual, or triple therapy with warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 2010;170: 1433–41.
15. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al., for the WOEST Study Investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381:1107–15.
16. Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;354: 1464–76.
17. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al., for the PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2183–90.
18. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, Bertrand ME, Lincoff AM, Moses JW, White HD, Pocock SJ, Ware JH, Feit F, Colombo A, Aylward PE, Cequier AR, Darius H, Desmet W, Ebrahimi R, Hamon M, Rasmussen LH, Rupprecht HJ, Hoekstra J, Mehran R, Ohman EM. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006;355:2203–2216.
19. Kastrati A, Neumann FJ, Schulz S, Massberg S, Byrne RA, Ferenc M, Laugwitz KL, Pache J, Ott I, Hausleiter J, Seyfarth M, Gick M, Antoniucci D, Schomig A, Berger PB, Mehilli J. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2011;365:1980–1989.
20. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, Lopez-Sendon JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010;304: 1339–1349.

21. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, Van de Werf F, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon J, Laufenberg CV, Klutman M, Gowda N, Gulba D. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005;26: 2285–2293.
22. Fox KA, Bassand JP, Mehta SR, Wallentin L, Theroux P, Piegas LS, Valentin V, Moccetti T, Chrolavicius S, Afzal R, Yusuf S. Influence of renal function on the efficacy and safety of fondaparinux relative to enoxaparin in non ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Ann Intern Med* 2007;147:304–310.
23. NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–97.

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DOPO SINDROME CORONARICA ACUTA

Eduardo Capuano, Vincenzo Capuano

Cardiologia e UTIC – Ospedale di Mercato S. Severino

Il trattamento intraospedaliero delle Sindromi Coronariche Acute (SCA) è stato caratterizzato negli ultimi decenni dall'evoluzione della terapia farmacologica e soprattutto dal miglioramento delle metodiche di rivascolarizzazione percutanea che hanno comportato un trend significativo in decrescendo della mortalità intraospedaliera che attualmente per l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) si attesta intorno al 4.6%, secondo lo studio IN-ACS⁽¹⁾. I risultati dello stesso studio mostrano però come la mortalità cresce al 5.9% a 30 giorni ed ancora al 10.8% ad 1 anno. Più in generale i dati epidemiologici⁽²⁻⁴⁾ confermano come a fronte della progressiva riduzione della mortalità intraospedaliera, l'andamento della mortalità post-ospedaliera è risultato sorprendentemente stabile o addirittura in incremento in diversi studi europei e nordamericani; da ciò la necessità di puntare sempre più l'attenzione sulla prevenzione secondaria e su un attento follow-up di questi pazienti che vanno trattati al meglio non solo in fase acuta, ma anche nella fase successiva al ricovero.

La stratificazione del rischio dei pazienti dopo SCA comprende la valutazione di soggetti colpiti da un evento che alla base ha un meccanismo fisiopatologico simile ma che vede come risultato intermedio e finale delle condizioni cliniche molto eterogenee. Basti pensare che, agli opposti, possiamo trovarci di fronte ad un paziente con un importante infarto del miocardio, non rivascolarizzato o a un paziente con un'angina instabile, senza alcuna necrosi e rivascolarizzato, in maniera ottimale.

All'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle SCA è stato dedicato qualche anno fa da molte delle associazioni italiane di cardiologia un documento specifico⁽⁵⁾. Nel corso di questo articolo lo terremo particolarmente presente.

Proprio in considerazione dell'ampia diversità clinica dei pazienti il documento sottolinea l'importanza di valutare da subito, nel paziente, la presenza di alcune condizioni che ne caratterizzeranno il rischio:

1. Classe Killip massima
2. Frazione di eiezione < 40%
3. Frazione di eiezione tra 40 e 45% con:
 - a) pattern di riempimento diastolico restrittivo
 - b) insufficienza mitralica > 1
 - c) WMSI elevato e ventricolo non dilatato
4. Importante variazione del BNP
5. Uso di diuretici dell'ansa
6. Arteriopatia periferica

7. Storia di angina o pregresso infarto miocardico
8. Malattia coronarica multivasale
9. Rivascolarizzazione incompleta
10. Pazienti non rivascolarizzati

La prognosi di questi pazienti è comunque legata in particolar modo all'ampiezza dell'area di necrosi e all'ischemia residua (condizioni coronariche).

Altro determinante della prognosi è il rischio aritmico che peraltro è collegato fortemente alle due precedenti condizioni. Sono infatti da considerarsi pazienti ad alto rischio di instabilità elettrica e di morte improvvisa i soggetti che sviluppano dopo l'infarto una cardiopatia con severa riduzione della funzione di pompa (F.E. < 30%) e i soggetti con riduzione meno marcata (F.E. tra 30 e 40%), ma con tachicardia ventricolare non sostenuta, associata a inducibilità di TV sostenuta alla stimolazione ventricolare programmata.

Il futuro del paziente sarà inoltre fortemente legato alle capacità del medico e dello stesso paziente di attuare uno stile di vita corretto e una terapia in grado di ridurre l'impatto dei fattori di rischio sullo sviluppo di un nuovo evento coronarico.

È chiaro dunque che il percorso è decisamente personalizzato in base alle caratteristiche del paziente.

La stratificazione prognostica sarà rappresentata dall'identificazione della disfunzione ventricolare sinistra, dello Scompenso cardiaco e dei suoi predittori e, in secondo luogo, dalla valutazione del rischio di recidive ischemiche (rischio trombotico).

Una attenta valutazione ci permetterà di identificare pazienti:

1. ad alto rischio clinico: scompenso cardiaco e/o disfunzione ventricolare sinistra
2. a rischio trombotico elevato
3. a rischio non elevato

Pazienti ad alto rischio clinico:

Sono i pazienti con FE < 40% o con FE < 45% ma con associato almeno un predittore di rimodellamento: insufficienza mitralica > 1 e/o riempimento diastolico restrittivo e/o alto score di asinergia. Questi pazienti dovranno essere seguiti con massima attenzione per individuare il prima possibile eventuali segni di scompenso cardiaco (SC) e/o di aritmie minacciose.

Un corretto approccio per formulare la diagnosi di SC, o per identificare i pazienti che sono a rischio di SC, deve prevedere l'uso di tutti gli indicatori. A questo scopo è necessario inserire nella cartella clinica una check-list che comprenda: classe Killip max, FE ecocardiografica, predittori di rimodellamento, uso di diuretici dell'ansa per dispnea o stasi polmonare di origine non secondaria ed infine l'incremento dei livelli di BNP. Questi parametri dovranno essere registrati durante la degenza ed inseriti nella lettera di dimissione per orientare il percorso assistenziale successivo. I pazienti con SC così identificati andrebbero possibilmente avviati ad un percorso protetto dopo la dimissione.

Sarebbe preferibile l'invio in strutture di Riabilitazione Cardiologica. L'intervento riabilitativo sarà utile a contrastare la tendenza al rimodellamento ventricolare sinistro e a migliorare la capacità funzionale con l'esercizio fisico, a gestire la reazione psicologica all'evento coronarico recente e a favorire il reinserimento nella vita attiva. Sarà comunque fondamentale in questi pazienti titolare la terapia farmacologica, monitorizzare la funzione ventricolare sinistra con ecocardiogrammi seriati valutando eventuali altre opzioni terapeutiche (indicazione a defibrillatore automatico impiantabile o CRT).

Pazienti ad alto rischio trombotico

L'elevato rischio cardiovascolare residuo, il diabete mellito, l'insufficienza renale, l'arteriopatia periferica, una storia di angina o di pregresso IMA, la presenza di malattia multivasale, specie se sottoposta a rivascolarizzazione incompleta, o la mancata rivascolarizzazione/riperfusion, al di là dell'età avanzata, che è una caratteristica di alto rischio associata ed inclusa nelle suddette comorbidità, sono variabili che identificano pazienti con SCA a rischio trombotico elevato e che devono essere registrate in una checklist pre-dimissione e tenute in considerazione, soprattutto se associate, per definire correttamente il rischio trombotico nella lettera di dimissione ed avviare i pazienti verso un percorso di prevenzione secondaria intensiva.

In particolare l'ischemia residua dipende dalla severità e dall'estensione delle lesioni stenotiche nell'albero coronarico indicate dalla coronarografia e può essere testata con un semplice test ergometrico o con test di imaging.

Pazienti a basso rischio

I pazienti senza disfunzione ventricolare sinistra e senza un rischio trombotico elevato possono essere considerati a più basso rischio. Ad essi devono essere comunque garantiti, oltre alle indicazioni per la terapia farmacologica, i controlli ematochimici ed il follow-up, un insieme di suggerimenti e prescrizioni di prevenzione secondaria, basati inizialmente su di un colloquio (counseling) al momento della dimissione relativo alle abitudini di vita da seguire, all'abolizione del fumo, alla dieta più indicata, all'importanza dell'aderenza alla terapia e del raggiungimento e mantenimento nel tempo dei target terapeutici e, successivamente, su azioni strutturate di rinforzo, utilizzando il recall telefonico o eventualmente gli strumenti propri della telemedicina.

Obiettivi della terapia farmacologica e non farmacologica dopo SCA

Gli obiettivi principali della terapia saranno:

- *Promozione di uno stile di vita corretto* (smettere di fumare, alimentazione quali-quantitativamente corretta, attività fisica aerobica adeguata; l'attività fisica va considerata alla stregua di un farmaco.) Per quanto riguarda il fumo la persistente abitudine al fumo caratterizza una condizione di alto rischio trombotico dopo SCA e indica la necessità di avviare i pazienti a un percorso di prevenzione secondaria intensivo strutturato con uno specifico programma

antifumo. Cogliere questi obiettivi riveste un ruolo fondamentale nel ridurre il rischio di recidive ischemiche e di mortalità dopo SCA.

- *Controllo della frequenza cardiaca* (numerosi studi hanno dimostrato il ruolo prognostico negativo di un aumento della F.C. a riposo nei pazienti con cardiopatia ischemica stabile e dopo SCA^(6,7). Sulla base delle evidenze disponibili^(8,9) i betabloccanti dovrebbero essere somministrati a tutti i pazienti dopo SCA con l'obiettivo di ridurre la frequenza cardiaca intorno ai 60 batt/m' e andrebbero proseguiti a lungo termine.
- *Prevenzione del rimodellamento ventricolare sx* (Il documento prima citato delle società cardiologiche italiane⁽⁵⁾ ritiene fondamentali: 1. che un bloccante del sistema renina-angiotensina debba essere somministrato precocemente e che sia ragionevole estendere la somministrazione a tutti i pazienti post-SCA, indipendentemente dal rischio, e proseguirlo indefinitamente al massimo dosaggio tollerato; 2. che un antialdosteronico debba essere somministrato ai pazienti che sviluppano disfunzione sistolica del ventricolo sinistro o SC nella fase acuta della SCA o durante il follow-up.)
- *Terapia antiaggregante piastrinica* (i nuovi antiaggreganti piastrinici, i nuovi stent medicati e le evidenze della letteratura dimostrano che considerando il rischio trombotico ed emorragico del singolo paziente si può ottimizzare la durata della doppia antiaggregazione che nelle diverse condizioni cliniche può essere ridotta anche a tre mesi (alto rischio emorragico) o viceversa prolungata dopo il primo anno (alto rischio trombotico)⁽¹⁰⁾. Per quanto riguarda il dosaggio dell'acido acetilsalicilico andrebbe meditata profondamente la recentissima metanalisi di Rothwell PM e coll.⁽¹¹⁾.
- *La stabilizzazione della placca/controllo dell'assetto lipidico* (Chiarissime evidenze scientifiche con le statine, ezetimibe e i bloccanti i recettori del PCSK9 hanno ampiamente dimostrato che ridurre i valori di LDL-Colesterolo il più possibile paga in termini di riduzione di eventi cardiovascolari senza un incremento di rischio in termine di incremento di effetti collaterali seri)
- *Trattamento antischemico* nei pazienti non riva scolarizzati in modo completo
- *Controllo degli altri fattori di rischio cardiovascolari.*
- *Promozione dell'aderenza alla terapia*

BIBLIOGRAFIA

1. Seccareccia F, D'Errigo P, Rosato S, et al: Le sperimentazioni dell'area cardiovascolare del progetto Mattoni del SSN-Misura dell'Outcome: risultati preliminari. Risultati preliminari dello studio IN-ACS Outcome. G ItalCardiol 2008; 9 (Suppl 2- 12): 74S-81S.
2. Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS, Moreyra AE, Kostis JB: Myocardial Infarction Data Acquisition System (MIDAS14) Study Group. Trends in mortality of acute myocardial infarction after discharge from the hospital. Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2010;3:581-9.

3. Ezekowitz JA, Kaul P, Bakal JA, Armstrong PW, Welsh RC, McAlister FA: Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:13-20.
4. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al: Long-term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2008;118:2057-62.
5. Greco C, Bovenzi F. M, Berti S, Abrignani M, et al. : Documento ANMCO/GICR-IACPR/GISE: L'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche *Ital Cardiol* 2014;15(1 Suppl 1):3S-27S
6. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967-74.
7. Lanza GA, Guido V, Galeazzi MM, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with a recent acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;82:1323-8.
8. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med* 1995;333:1670-6.
9. Flather MD, Yusuf S, Køber L, et al. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. *ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Lancet* 2000;355:1575-81.
10. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al, PEGASUS-TIMI 54 Steering Committee and Investigators. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015 May 7;372(19):527-538
11. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, Price JF, Belch JFF, Roncaglioni MC, Morimoto T, Mehta Z: Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2018 Aug 4;392(10145):387-399.

IL DOPO SCA: LA DOPPIA ANTIAGGREGAZIONE A CHI E PER QUANTO TEMPO

G. Sibilio*, R. Ancona*, G.L. Tagliamonte*, M. Polimeno*, L. Ioffredo*,
M. Boccalatte*, G. Napolitano§, L. Cavuto*

*U.O. Utic-Cardiologia con Emodinamica P.O. S. Maria delle Grazie - Pozzuoli
§ U.O. Utic-Cardiologia P.O. S. Giuliano- Giugliano ASL Na2 Nord

Introduzione

La terapia antiaggregante rappresenta la pietra miliare del trattamento farmacologico dopo Sindrome Coronarica Acuta (SCA). (1-2)

In un confronto con il placebo, la terapia antiaggregante piatrinica ha dimostrato di ridurre gli eventi avversi cardiovascolari maggiori (MACE) nel setting dei pazienti con coronaropatia ischemica stabile (SCAD) o con SCA.

La doppia terapia anti-piastrinica (DAPT) determina una più intensa “inibizione” dell’attività delle piastrine, rispetto ad una terapia con un singolo farmaco antiaggregante (SAPT), con una maggiore efficacia nella riduzione del rischio degli eventi trombotici dopo SCA o dopo angioplastica (PCI), ma si associa ad un incremento del rischio di sanguinamenti maggiori.

La scelta di un regime ottimale di DAPT e la sua durata richiede pertanto un approccio personalizzato (“*tailored approach*”), basato sulla presentazione clinica del paziente (SCAD o SCA), sul suo profilo di rischio ischemico ed emorragico e sulla strategia di trattamento utilizzata (Strategia “conservativa”, PCI o by-pass aorto-coronarico).

Tuttavia è oggetto di controversia in letteratura (per l’evidenza di risultati non univoci di differenti ampi trials randomizzati), la selezione dei pazienti, che potrebbero trarre dei benefici da una terapia con DAPT di più breve o più estesa durata, dopo SCA.

Farmaci antiplastrinici

Gli agenti orali antiplastrinici per la prevenzione secondaria degli eventi aterotrombotici in pazienti con SCAD, comprendono l’acido acetilsalicilico (ASA), che agisce come inibitore della ciclo-ossigenasi-1, e gli inibitori del recettore P2Y₁₂, quali il clopidogrel, il prasugrel ed il ticagrelor.

Il clopidogrel è una tienopiridina ed agisce come profarmaco, con un legame irreversibile con il recettore P2Y₁₂ e con un variabile metabolismo epatico.

I nuovi antiaggreganti orali prasugrel e ticagrelor hanno un differente metabolismo.

Il prasugrel è un profarmaco del gruppo delle tienopiridine, approvato dall’FDA nel 2009. La conversione finale al suo metabolita attivo (chimicamente simile al metabolita attivo del clopidogrel e con cui condivide la capacità di legame irreversibile al recettore P2Y₁₂ delle piastrine) avviene a livello epatico attraverso una reazione enzimatica semplificata rispetto a quella richiesta per l’attivazione del clopidogrel. L’inibizione piastrinica, pertanto, in virtù del suo metabolismo più semplice, risulta più rapida e stabile rispetto al clopidogrel.

Il ticagrelor è un antagonista diretto e reversibile del recettore piastrinico P2Y₁₂ dell'ADP, approvato dall'FDA per l'utilizzo clinico nelle SCA nel 2011. Non è un profarmaco e pertanto non necessita della metabolizzazione epatica per essere trasformato in un farmaco attivo.

Il ticagrelor non è una tienopiridina, ma appartiene alla classe delle pirimidine.

Sebbene ci sono molte "combinazioni" potenziali dei farmaci antiaggreganti piastrinici, il termine DAPT è riferito ad una terapia di combinazione tra ASA ed un inibitore del recettore P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor).

Si sottolinea che la DAPT ha dimostrato di ridurre gli eventi ischemici maggiori, nel setting di pazienti con SCA o sottoposti a PCI, con un inevitabile incremento del rischio di sanguinamenti maggiori nel paragone con una SAPT.

DAPT dopo SCA

Raccomandazioni delle Linee-guida

Attualmente l'ASA viene raccomandato in maniera indefinita in tutti i pazienti dopo SCA. Sono indicate basse dosi di ASA (75-100 mg), ai fini della prevenzione *long-term*: le dosi basse di ASA hanno infatti simile efficacia anti-ischemica, con una riduzione degli eventi avversi, nel confronto con le alte dosi, come è stato dimostrato dallo studio CURRENT-OASIS 7. (3)

Nei pazienti con **SCANSTE** le Linee-guida ESC raccomandano la DAPT (ASA + un inibitore del recettore P2Y₁₂) per 12 mesi, in assenza di un eccessivo rischio emorragico. (2) In particolare il prasugrel (con una dose di carico di 60 mg. seguito da 10 mg. al dì) viene raccomandato soltanto nei pazienti sottoposti a PCI, in cui è conosciuta l'anatomia coronarica. (Classe I; Livello di Evidenza B). La DAPT con ASA e ticagrelor (dose di carico di 180 mg, poi 90 mg. bis in die) rappresenta il trattamento di prima scelta. Nella fattispecie viene raccomandata in tutti i pazienti a rischio moderato-alto di eventi ischemici (es. con evidenza di incrementi della troponina), indipendentemente alla strategia iniziale di trattamento, sia nei pazienti *naive* che in quelli in terapia con clopidogrel, che deve essere sospeso prima della somministrazione di ticagrelor (Classe I; Livello di Evidenza B).

Lo *switch* da clopidogrel a ticagrelor è raccomandato dopo il ricovero ospedaliero, con una dose di carico di 180 mg. indipendentemente dalla dose di carico del clopidogrel e dalle tempistiche di somministrazione.

Il clopidogrel (alla dose di carico di 300-600 mg. seguita da 75 mg. al dì) deve essere somministrato in caso di indisponibilità di ticagrelor o prasugrel o di controindicazioni al loro utilizzo.

Il clopidogrel viene raccomandato nei pazienti abbinabili di una terapia anticoagulante (es. pazienti con fibrillazione atriale). In tale setting di pazienti la DAPT associata ad una terapia anticoagulante orale (warfarin o NAO) – la cosiddetta tripla terapia antitrombotica- è indicata per il più breve tempo possibile (1-6 mesi), in rapporto al bilancio tra rischio ischemico ed emorragico.

Per altro nel *subset* di pazienti ad alto di rischio di sanguinamento può essere indicata, dopo l'evento acuto, l'associazione di una terapia anticoagulante (privilegiando i NAO, rispetto al warfarin, nei pazienti senza protesi valvolare meccanica o stenosi mitralica reumatica) e ASA o, preferibilmente, clopidogrel (Classe IIA; Livello di Evidenza C).

Una recente Guida Internazionale all'utilizzo dei NAO non ha escluso l'utilizzo, soprattutto nella fase acuta di ricovero ospedaliero, nel sottogruppo di pazienti ad alto rischio ischemico ed emorragico, di ticagrelor in associazione al rivaroxaban o al dabigatran, alla luce dei risultati dei recenti *trials* PIONEER-AF e Re-DUAL.

Le Linee-guida europee sottolineano che nei pazienti con SCANSTE in cui sia stato utilizzato uno stent medicato (DES) la somministrazione di un inibitore del recettore P2Y₁₂ può essere ridotta a 3-6 mesi (Classe II; Livello di Evidenza B). (2)

La DAPT con ASA + prasugrel o ticagrelor (o clopidogrel qualora ticagrelor o prasugrel non siano disponibili o siano controindicati) è raccomandata prima (o al massimo al momento) della angioplastica primaria (pPCI) (Classe I; Livello di Evidenza A), per una durata di trattamento di 12 mesi, in pazienti con **STEMI**, purchè non ci siano controindicazioni, quali un eccessivo rischio di sanguinamento. Il prasugrel è controindicato nei pazienti con pregresso ictus e non viene raccomandato nei pazienti di età > 75 anni e/o peso corporeo < 60 Kg (in tale sottogruppo il dosaggio dovrebbe essere ridotto a 5 mg /die).

In un trial clinico, pubblicato recentemente su *Circulation*, è stato dimostrato che metà dose di prasugrel (5 mg.) non è superiore al clopidogrel, alla dose attualmente utilizzata, nel ridurre gli eventi ischemici (età > 74 anni; età media di 80,6 anni) nei pazienti sottoposti a PCI per SCA. (4) Le trombosi dello stent erano ridotte, mentre gli eventi emorragici erano quantitativamente maggiori. Il trial è stato terminato precocemente per "futility". E' possibile che le dosi più basse di prasugrel non hanno la stessa efficacia della *full-dose* di prasugrel. (4)

Il clopidogrel viene raccomandato per 1 mese nei pazienti sottoposti a trombolisi senza successiva PCI. In tale setting di pazienti la DAPT (ASA + clopidogrel) dovrebbe essere considerata per una durata di 12 mesi.

Nei pazienti con SCA che sono stati precedentemente trattati con clopidogrel, lo *switching* da clopidogrel a ticagrelor è raccomandato, subito dopo il ricovero ospedaliero, con una dose di 180 mg. indipendentemente dalla tempistica e dalla dose di carico di clopidogrel appena dopo il ricovero ospedaliero, a meno che il ticagrelor sia controindicato (Classe II; Livello di Evidenza B).

Non ci sono al momento dati di *outcome* per tutti gli altri possibili algoritmi di *switching* (clopidogrel a prasugrel, prasugrel/ticagrelor a clopidogrel, ticagrelor a prasugrel e prasugrel a ticagrelor), ma soltanto studi di farmacocinetica e dati di Registri (Classe II; Livello di Evidenza B). Tale *switching* sono motivati quasi sempre da problematiche cliniche (es. effetti collaterali o intolleranza farmacologica). In caso di *switching* da clopidogrel a prasugrel va effettuata la dose di carico di 60 mg. di prasugrel, indipendentemente dalla dose di carico di clopidogrel e dalle tempistiche di somministrazione (Classe II; Livello di Evidenza B). Negli altri possibili algoritmi di *switching* (prasugrel/ticagrelor a clopidogrel, ticagrelor a prasugrel e prasugrel a ticagrelor) la dose di carico del nuovo antiplastrinico (clopidogrel 600 mg, prasugrel 60 mg. e ticagrelor 180 mg) deve essere somministrata 24 ore dopo l'ultima assunzione dell'inibitore del recettore P2Y₁₂ precedentemente assunto (Classe II; Livello di Evidenza B). (1)

Short-term DAPT (trattamento di 6 mesi)

Alcuni studi hanno dimostrato che la riduzione della DAPT a 6 mesi, in paragone a 12 mesi o più di trattamento, riduce il rischio di complicanze emorragiche (“major bleedings”), senza un apparente *trade-off* negli eventi ischemici. (5-11)

Un recente trial multicentrico randomizzato (“SMART-DATE”) su 2712 pazienti ha evidenziato che una DAPT di 6 mesi (“*short-term DAPT*”) è non inferiore, in termini di sicurezza, rispetto la tradizionale terapia di 12 mesi (“*prolonged DAPT*”) in pazienti con SCA, trattati con gli stent di nuova generazione. Nel gruppo randomizzato a *short-term DAPT*, a fronte di un *trend* verso la riduzione dei sanguinamenti moderato-severi (Classe 2-5 BARC), si è evidenziato un *rate* di infarti statisticamente maggiore rispetto al gruppo con terapia tradizionale di 12 mesi. Gli autori concludono che nei pazienti post-SCA, senza un rischio eccessivo di sanguinamento, una *prolonged DAPT* dovrebbe rimanere ancora la terapia ottimale (“*standard of care*”) (12).

DAPT vs SAPT

Al recente Congresso Europeo di Cardiologia a Monaco è stato presentato uno studio (“*Global Leaders trial*”) – contestualmente pubblicato su Lancet – su 16.000 pazienti sottoposti a PCI per SCAD e SCA, in cui sono state messe a confronto due tipologie di trattamento: DAPT (ASA + ticagrelor/clopidogrel rispettivamente nei pazienti con SCA e in quelli con SCAD) per 12 mesi e successiva terapia con ASA fino a 24 mesi (“*Terapia standard*”) vs una DAPT con ASA + ticagrelor (“*Gruppo sperimentale*”) per 1 mese e successiva SAPT (con ticagrelor) per altri 23 mesi. L’*endpoint* composito primario era l’incidenza cumulativa di mortalità per tutte le cause o di IMA (“con evidenza di nuova onda Q”) nei 2 anni successivi, mentre l’*endpoint* secondario era costituito dal *rate* di sanguinamento moderato-severo (Classe 3-5 BARC) in un intervallo temporale di 2 anni. A 12 mesi l’*endpoint* primario risultava significativamente più basso nel Gruppo sperimentale, nei confronti della *Terapia standard* (1.95% vs 2.47%, rispettivamente, *risk ratio* 0.79; $p=0.028$). La frequenza di sanguinamenti moderato/severi era numericamente, ma non statisticamente più bassa nel Gruppo sperimentale (1.47% vs 1.70% nel gruppo di riferimento, *risk ratio* 0.86 $p=NS$). A 24 mesi la differenza in tutte le cause di mortalità o IMA con nuova onda Q, persisteva (3.81% vs 4.37%), ma non era statisticamente significativa (*risk ratio* 0.87; $p=0.073$) e i sanguinamenti moderato-severi erano simili nei 2 Gruppi di trattamento (*risk ratio* 0.97). “Una *landmark analysis*” a partenza dal primo anno suggeriva nessun addizionale beneficio di una monoterapia con ticagrelor nel secondo anno”. E’ da rimarcare che, se il *trial* fosse stato completato il primo anno, sarebbe stata dimostrata la superiorità del Gruppo sperimentale. La mancanza di aderenza al trattamento nel braccio con ticagrelor, principalmente nel secondo anno, può avere compromesso la dimostrazione di superiorità. Un’attenta analisi statistica (*per-protocol/per treatment*) potrà fare luce su tale punto. Lo studio, tuttavia, non era disegnato per valutare la non inferiorità della monoterapia con ticagrelor vs. la terapia tradizionale (“*prolonged DAPT*”) a 12 mesi. Il rischio della monoterapia nel confronto con la *prolonged DAPT* era 0.75-1.01, suggerendo che la monoterapia è relativamente sicura. (13)

DAPT oltre l'anno dopo SCA

L'epidemiologia delle SCA è mutata notevolmente negli ultimi anni sia nella fase post-acuta sia nella fase cronica. Infatti, se da un lato, grazie alla terapia in acuto, la mortalità all'evento indice e la mortalità totale ospedaliera si sono ridotte ad un anno, dall'altro i tassi di riammissione fatale ad un anno sono aumentati. Nonostante i notevoli progressi nella terapia e prognosi della fase acuta delle SCA si è assistito ad un progressivo incremento nel tempo del rischio di riammissione ospedaliera fatale ad un anno. Ciò rende ragione del fatto che è necessario identificare i pazienti ad alto rischio trombotico e, quindi, ad alto rischio di recidive, per avviarli a strategie di prevenzione secondaria, più intensive e di più lunga durata. (14-15)

Quando ed in quali pazienti con malattia cardiovascolare aterosclerotica, clinicamente stabili, si dovrebbe considerare oltre l'anno dall'evento acuto un trattamento con DAPT?

La sottoanalisi del trial CHARISMA ha arruolato 9478 pazienti ad alto rischio trombotico (precedente IMA, pregresso stroke ischemico, arteriopatia periferica sintomatica), randomizzati a DAPT (ASA+ Clopidogrel) versus il solo ASA. Ad un follow-up di 27,6 mesi l'incidenza di eventi cardiovascolari avversi è risultata inferiore nei pazienti trattati con la DAPT rispetto ai pazienti trattati con ASA (7,3% vs 8,8%; $p=0,01$), così come le ospedalizzazioni per causa ischemica (11,4% vs 13,2%), con lieve incremento dei sanguinamenti di moderata entità, ma non dei sanguinamenti maggiori.

Gli autori concludono che i pazienti selezionati potrebbero beneficiare di una terapia antitrombotica più "aggressiva" (DAPT) rispetto al solo ASA. (16)

Lo studio DAPT (17) ha valutato il prolungamento della DAPT oltre i 12 mesi in 9961 pazienti sottoposti a PCI, che non avevano manifestato alcun evento ischemico o emorragico durante il primo anno di terapia. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere ulteriori 18 mesi di tienopiridine (clopidogrel o prasugrel) oppure placebo. L'estensione della DAPT rispetto al trattamento di soli 12 mesi ha mostrato una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari avversi maggiori (4,3% vs 5,9%), di trombosi dello stent (0,4 % vs 1,4%; $p < 0,001$) e di IMA (2,1 % vs 4,1%). La riduzione dell'IMA ha interessato ugualmente eventi su lesioni precedentemente trattate con stent ed eventi su lesioni in altri punti dell'albero coronarico, sottolineando un effetto di prevenzione della DAPT indipendente dall'essere portatori di stent. Il tasso di mortalità per tutte le cause e i sanguinamenti moderati e severi sono risultati però più alti nel gruppo di pazienti che prolungava il trattamento con DAPT. Questo studio ha, inoltre, permesso di calcolare uno score (18) che identifica la tipologia di pazienti che avrebbe maggior vantaggio dal continuare oltre l'anno la DAPT, individuando come caratteristiche: età < 75 anni, fumo, diabete, vaso di piccolo calibro, IMA alla presentazione, pregressa PCI o pregresso IMA, FE <30%, stent impiantato su vena safena.

Più recentemente l'ipotesi che la DAPT (ASA+ Ticagrelor) possa ridurre il rischio di recidive ischemiche in pazienti con pregresso IMA è stata valutata nello studio PEGASUS-TIMI 54 (19). Sono stati arruolati in doppio cieco 21162 pazienti con pregresso IMA (da 1 a 3 anni) in circa 20 mesi. A distanza da un anno dall'evento acuto, i pazienti sono stati randomizzati in tre bracci: ticagrelor 90 mg bid, ticagrelor 60 mg bid, placebo. I pazienti arruolati erano a rischio medio-alto, avendo almeno

uno dei seguenti fattori di alto rischio addizionali: ≥ 65 anni, diabete mellito in terapia, insufficienza renale cronica (clearance della creatinina < 60 ml/min), malattia coronarica multivasale, secondo precedente infarto miocardico spontaneo). Erano esclusi pazienti in terapia anticoagulante, con predisposizione o storia di sanguinamento, pregresso stroke ischemico o sanguinamento intracranico. L'*endpoint* primario di efficacia era costituito da mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e stroke. L'*endpoint* secondario era la mortalità cardiovascolare e la mortalità per tutte le cause. L'*end point* primario di sicurezza era rappresentato dai sanguinamenti maggiori. Il ticagrelor, ad entrambi i dosaggi, ha mostrato una riduzione significativa dell'*endpoint* composito primario di efficacia, con una riduzione significativa di IMA. A dosaggio di 60 mg ha mostrato una differenza significativa nell'incidenza di ictus ischemico. I tassi di sanguinamenti maggiori erano più elevati con il ticagrelor (2.6% con 90 mg e 2.3% con 60 mg) rispetto al placebo (1.06%); $P < 0.001$ per ogni dose vs il placebo); i tassi di emorragie intracraniche o sanguinamenti fatali nei tre gruppi erano rispettivamente 0.63%, 0.71%, e 0.60%. Pertanto, il trattamento farmacologico con ticagrelor 60 mg bid, in aggiunta all'ASA, ha mostrato un rapporto rischio/beneficio favorevole, che renderebbe ragionevole il trattamento con DAPT anche oltre l'anno dall'evento acuto in pazienti ad alto rischio di recidive ischemiche. Sembra, quindi, opportuno in pazienti ad alto rischio trombotico proseguire il trattamento con ticagrelor oltre il primo anno o comunque riprenderlo entro 30 giorni dalla sospensione, mentre la sua ripresa a distanza maggiore di un anno aumenta i sanguinamenti, senza produrre alcun beneficio. Trattando 10000 pazienti con ticagrelor 60 mg bid si possono prevenire 42 eventi ischemici, causando 31 eventi emorragici, mentre al dosaggio 90 mg bid si prevencono 40 eventi ischemici, causando 40 eventi emorragici, con un risultato netto favorevole al dosaggio inferiore di meno 11 eventi.

Analisi dei sottogruppi dello studio PEGASUS-TIMI 54

Nello studio PEGASUS-TIMI 54, la sottoanalisi dei pazienti con diabete mellito (6806 pazienti) con storia di IMA da 1 a 3 anni precedenti, più fattori di rischio addizionali, randomizzati a ticagrelor (90-60 mg bid) o placebo, seguiti per una mediana di 33 mesi, ha evidenziato una riduzione del rischio assoluto (1,5 vs 1,1%), della mortalità cardiovascolare del 22% e della mortalità coronarica del 34%, con un incremento dei sanguinamenti maggiori (2,56 vs 0,98%), similmente osservato nei pazienti non diabetici. Per quanto riguarda, invece, i pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) (filtrato glomerulare < 60 ml/min), nello studio questi rappresentavano il 22% dell'intera popolazione. L'analisi prespecificata di questo sottogruppo ha mostrato che la riduzione del rischio determinata da ticagrelor dell'*end point* primario era simile tra pazienti con e senza IRC. Tuttavia, in considerazione della maggiore incidenza di eventi cardiovascolari in pazienti con IRC, la riduzione del rischio assoluto a 3 anni è stata estremamente importante, circa 4 volte maggiore rispetto a quella dei pazienti senza IRC. Inoltre, il rischio di sanguinamenti maggiori non è risultato diverso tra i pazienti con e senza IRC e non vi è stato un aumento del rischio di eventi avversi renali con ticagrelor. Questi risultati hanno importanti implicazioni in quanto, se da una parte i pazienti con IRC che proseguono la DAPT oltre l'anno hanno un rischio emorragico aumentato, i dati dello studio indicano che

il beneficio clinico netto risulta comunque favorevole, senza che si verificano complicanze emorragiche gravi. Pertanto, la scelta di prolungare la DAPT in questa popolazione dovrebbe tenere conto del maggior beneficio relativo e del rischio emorragico individuale, che dipende non solo dalla gravità della disfunzione renale, ma anche da altri fattori, quali età, sesso, presenza o meno di anemia e diabete. Per quanto riguarda i pazienti con arteriopatia periferica obliterante (PAD), questi nella sottoanalisi dello studio PEGASUS-TIMI 54 hanno beneficiato, essendo ad alto rischio, di una maggiore riduzione del rischio assoluto, con un incremento assoluto di sanguinamenti maggiori dello 0,12%. Il dosaggio di ticagrelor 60 mg bid ha, inoltre, ottenuto effetti particolarmente favorevoli sulla mortalità totale e cardiovascolare e la riduzione del rischio assoluto è risultata del 5,2% a 3 anni, riducendo, quindi, il rischio di eventi avversi maggiori agli arti, definiti come ischemia acuta dell'arto o rivascolarizzazione periferica per ischemia. Anche nella popolazione anziana (età > 75 anni) la DAPT oltre l'anno riduce il rischio di morte, reIMA ed ictus, con un modico incremento dei sanguinamenti TIMI maggiori, ma non fatali. In questa popolazione, la riduzione dell'end point primario è stata del 23%, con un risultato ancora più favorevole che nella popolazione generale dello studio. Chiaramente l'età avanzata e la fragilità costituiscono due condizioni in cui valutare attentamente il rapporto rischio/beneficio di una DAPT a lungo termine e, più che l'età anagrafica, bisogna considerare le caratteristiche del paziente che ci troviamo davanti e anche le sue aspettative.

E' stata, inoltre, recentemente pubblicata un'analisi "landmark" dello studio PEGASUS-TIMI 54, che mostra che l'effetto del ticagrelor 60 mg bid è consistente in tutti e tre gli anni di trattamento mediano. Allo stesso tempo i sanguinamenti TIMI maggiori erano aumentati con ticagrelor 60 mg ad ogni analisi "landmark", sebbene con un rischio maggiore nel primo anno di terapia (HR a 1 anno: 3,22; HR a 2 anni: 2,07; HR a 3 anni: 1,65). (20)

Long-Term DAPT dopo SCA

Raccomandazioni delle Linee-guida

Alla luce di questi risultati, le recenti Linee-guida ESC sulla durata della DAPT (21), recentemente aggiornate, considerano ragionevole proseguire oltre i 12 mesi dalla SCA, sia trattati in maniera invasiva sia in modo conservativo, la DAPT nei pazienti ad alto rischio trombotico, che non hanno avuto complicanze emorragiche e che non sono ad elevato rischio emorragico (Classe IIb; Livello di Evidenza A). Nei pazienti con IMA ad alto rischio ischemico (definito come età \geq 50 anni e uno o più dei seguenti fattori di alto rischio addizionali, quali età \geq 65 anni, diabete mellito che richiede terapia, un secondo pregresso IMA spontaneo, malattia coronarica multivasale, insufficienza renale cronica, definita come clearance della creatinina < 60 mL/min), che hanno tollerato la DAPT senza complicanze emorragiche, il ticagrelor 60 mg bid per oltre 12 mesi, in aggiunta all'ASA, può essere preferito al clopidogrel o al prasugrel (classe IIb, livello di evidenza B).

Inoltre, le linee guida hanno suggerito di "considerare" degli score di rischio per valutare i benefici ed i rischi della durata della DAPT (Classe di raccomandazione IIb; Livello di evidenza A). Il DAPT score considera come variabili: età, fumo di

sigaretta, diabete mellito, IMA alla presentazione, precedente PCI o pregresso IMA, diametro dello stent <3 mm, stent al paclitaxel, scompenso cardiaco o FE del ventricolo sinistro <30%, stent su graft venoso. Il PRECISE-DAPT score si basa invece su 5 variabili: emoglobina, globuli bianchi, età, clearance della creatinina, storia di sanguinamenti maggiori. Utilizzando i suddetti *score*, è possibile proseguire la DAPT oltre l'anno con un *DAPT score* ≥ 2 o con un *PRECISE-DAPT score* <25. In ogni caso le Linee-guida sottolineano che la durata della DAPT deve essere personalizzata sul singolo paziente, associando sempre la valutazione clinica al semplice punteggio derivato dallo score, valutando il rapporto tra rischio ischemico ed emorragico, da riconsiderare costantemente ad ogni follow-up. L'obiettivo è trovare un punto di equilibrio tra la necessità di prolungare la DAPT per ridurre il rischio di eventi ischemici ricorrenti, senza aumentare però tuttavia eccessivamente il rischio emorragico, in modo da poter fornire al paziente un beneficio clinico netto favorevole.

Conclusioni

Malgrado una grande quantità di evidenze, desunte da studi clinici randomizzati, il regime ottimale e la durata della DAPT ai fini della prevenzione secondaria dei pazienti post-SCA, resta un argomento molto controverso.

Sono necessari nuovi studi per meglio definire quali pazienti possano beneficiare di una più lunga durata della DAPT (oltre l'anno), nell'ottica di migliorare l'*outcome*, minimizzando il rischio emorragico.

Il bilancio "dinamico" tra rischio trombotico e rischio emorragico deve costituire la bussola del clinico per il *management* dei pazienti dopo SCA.

Considerazioni fisiopatologiche sulla riduzione del *milieu* trombotico a distanza dopo una SCA e "visioni interventistiche", eccessivamente incentrate sulla valutazione della tipologia degli stent impiantati (approccio "*stentcentrico*") rischiano di far trascurare evidenze epidemiologiche, che dimostrano una recidiva di IMA di almeno il 20% nei 5 anni successivi all'evento acuto, con occlusioni coronariche in oltre il 50% delle arterie non *culprit*.

Gli antiplatefici in duplice terapia sono da considerare, a nostro giudizio, in questa ottica, come farmaci rilevanti nella prevenzione secondaria.

Fino a quando non ci saranno maggiori evidenze, il regime ottimale e la durata della DAPT, dopo SCA, richiedono un approccio personalizzato ("*tailored approach*"), basato sulla presentazione clinica del paziente, sul profilo di rischio (valutato "dinamicamente" nel *follow-up*) e sulla strategia di *management*.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2018 Jan 7;39(2):119-177.

- 2) Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Jan 14;37(3):267-315.
- 3) Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010;376:1233-43.
- 4) Savonitto S, Ferri LA, Piatti L, et al., on behalf of the Elderly ACS 2 Investigators. A comparison of Reduced-Dose Prasugrel and Standard-Dose Clopidogrel in Elderly Patients With Acute Coronary Syndromes Undergoing Early Percutaneous Revascularization. *Circulation* 2018; Feb 19: (Epub ahead of print)
- 5) Gwon HC, Hahn JY, Park KW, et al. Six-month versus 12-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents: the Efficacy of Xience/Promus Versus Cypher to Reduce Late Loss After Stenting (EXCELLENT) randomized, multicenter study. *Circulation* 2012;125:505-13.
- 6) Kim BK, Hong MK, Shin DH, et al. A new strategy for discontinuation of dual antiplatelet therapy: the RESET Trial (Real Safety and Efficacy of 3-month dual antiplatelet Therapy following Endeavor zotarolimus-eluting stent implantation). *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1340-8.
- 7) Valgimigli M, Campo G, Monti M, et al. Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. *Circulation* 2012;125:2015-26.
- 8) Feres F, Costa RA, Abizaid A, et al. Three vs twelve months of dual antiplatelet therapy after zotarolimus-eluting stents. *JAMA* 2013;310:2510-22.
- 9) Colombo A, Chieffo A, Frasheri A, et al. Second-generation drug-eluting stent implantation followed by 6- Versus 12-month dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2086-97.
- 10) Gilard M, Barragan P, Noryani AA, et al. 6- versus 24-month dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents in patients nonresistant to aspirin: the randomized, multicenter ITALIC trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:777-86.
- 11) Schulz-Schüpke S, Byrne RA, Ten Berg JM, et al. ISAR-SAFE: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 6 vs. 12 months of clopidogrel therapy after drug-eluting stenting. *Eur Heart J* 2015;36:1252-63.
- 12) Hahn JY, Song YB, Oh JH, et al. Six-month versus 12-month or longer dual antiplatelet therapy after percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome (SMART-DATE): a randomized, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1274-84.

- 13) Vranckx P, Valmigli M, Juni P, et al. Ticagrelor plus aspirin for one month, followed by ticagrelor monotherapy for 23 months vs aspirin plus clopidogrel or ticagrelor for 12 months, followed by aspirin monotherapy for 12 months after implantation of a drug-eluting stent: a multicentre, open-label, randomised superiority trial. *Lancet* 2018.
- 14) Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS, et al. Myocardial infarction data acquisition system (MIDAS14) study group. Trends in mortality of acute myocardial infarction after discharge from the hospital. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010;3:581-9.
- 15) Greco C, Bovenzi FM, Berti S, et al. Documento ANMCO/GIRC-IACPR/GISE: l'organizzazione dell'assistenza nella fase post-acuta delle sindromi coronariche. *G Ital Cardiol* 2014;15 (1 Suppl 1):3S-27S.
- 16) Bhatt DL, Flather MD, Hacke W, et al. Patients With Prior Myocardial Infarction, Stroke, or Symptomatic Peripheral Arterial Disease in the CHARISMA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1982-88.
- 17) Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. DAPT study investigators. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med* 2014;371:2155-66.
- 18) Yeh RW, Secemsky EA, Kereiakes DJ, et al. DAPT study investigators. Development and validation of a prediction rule for benefit and harm of dual antiplatelet therapy beyond 1 year after percutaneous coronary intervention. *JAMA* 2016;315:1735-49.
- 19) Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. PEGASUS TIMI 54. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2015;372:1791-800.
- 20) Bonaca MP, Storey RF, Theroux P, et al. Efficacy and safety of ticagrelor over time in patients with prior MI in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1368-75.
- 21) Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, et al. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACST: the task force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2018;39:213-60.

5. IMAGING CARDIOVASCOLARE

- L'imaging cardiovascolare nel dopo SCA **P. CASO**
- Quando eseguire e quando non eseguire un Ecocardiogramma transtoracico **B. LICCARDO**
- Quando eseguire e quando non eseguire un Ecostress **R. CITRO**
- La diagnostica per immagini nella Dissezione Aortica **A. D'ANDREA**

IMAGING CARDIOVASCOLARE NEL POST-SCA

**Pio Caso, Enrico Melillo, Ilaria Caso, Valentina Caso, Luigi Ascione,
Alfonso Roberto Martiniello, Sergio Severino**
UOC di Cardiologia-UTIC , AORN dei Colli, Monaldi, Napoli

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità nella popolazione generale. Si stima che ,attualmente, oltre il 70% dei pazienti ospedalizzati per infarto del miocardio (IM) sopravviva alla fase acuta di assistenza ospedaliera^{1,2}. La gestione dei pazienti sopravvissuti ad una sindrome coronarica acuta (SCA) pone numerose sfide cliniche :come diagnosticare e gestire lo scompenso cardiaco (SC), come identificare la presenza di ischemia miocardica residua, come stimare il rischio aritmico e come fornire parametri utili alla stratificazione prognostica. In tale campo l'imaging cardiaco riveste un ruolo fondamentale nella gestione di questi pazienti.

Valutazione prognostica ed imaging cardiaco

L'ecocardiografia è la tecnica d'imaging più utilizzata per i suoi numerosi vantaggi, quali la facile disponibilità e accessibilità, il basso costo, la veloce performance e la sicurezza derivante dall'uso di ultrasuoni. L'ecocardiografia mono-dimensionale, sebbene superata dalle modalità 2D e 3D , può fornire parametri utili alla stratificazione prognostica post SCA, valutando il pattern di rimodellamento ventricolare. In una popolazione di pazienti sopravvissuta a IM complicato da SC, ogni aumento di 10 g/m² della massa ventricolare sinistra indicizzata e di 0,1 unità dello spessore relativo di parete (RWT) erano associati con aumentato rischio di mortalità cardiovascolare, con l'ipertrofia concentrica come il pattern più significativo³. Tra i parametri monodimensionali, anche il MAPSE e il TAPSE,(l'escursione sistolica dell'anello mitralico e tricuspidalico rispettivamente), hanno mostrato potere prognostico in pazienti post-SCA, con un valore cut-off di 8 mm per il MAPSE^{4,5}. L'ecocardiografia bidimensionale supera molti dei limiti dell' analisi M-mode consentendo una valutazione dettagliata della cinesi regionale e globale. La frazione d'eiezione (FE) del ventricolo sinistro (VS) ha un valore prognostico ben stabilito e consolidato sia a breve termine che a lungo termine. Le linee guida consigliano di rivalutare, dopo 6-12 settimane di terapia medica ottimizzata, i pazienti sottoposti a rivascolarizzazione completa con FE del VS $\leq 40\%$ al momento della dimissione, al fine di verificare l'opportunità dell'impianto di defibrillatore⁶. Una rivalutazione più precoce della FE è inutile, poiché la FE può aumentare nel tempo determinando una riduzione del rischio aritmico. Nel caso in cui l'ecocardiografia sia subottimale o inconcludente, vanno usate altre metodiche di imaging cardiaco, prima fra tutte la risonanza magnetica cardiaca(RM)⁶. A lungo termine, pazienti sopravvissuti a un IM mostrano una curva di mortalità iperbolica, con netto incremento della mortalità e del rischio di morte improvvisa per valori di FE $< 40\%$ ⁷. Oltre l'ecocardiografia, altre tecniche di imaging consentono di valutare la FE del VS. L'ecocardiografia con contrasto,

generalmente ,con uso di esafloruro di zolfo endovena (Sonovue®), consente di demarcare in maniera nitida il bordo endocardico in casi di elevata impedenza toracica con scarsa visualizzazione dei segmenti miocardici. Il calcolo dei volumi ventricolari con software e algoritmi dell'ecocardiografia 3D può essere superiore alla valutazione bidimensionale, non basandosi su assunzioni geometriche con minor rischio di sovrastima della volumetria ventricolare⁸. Altre metodiche alternative per la valutazione della funzione ventricolare sinistra sono la tomo scintigrafia miocardica con studio perfusionale o la RM.

Anche la volumetria del VS ha un riconosciuto significato prognostico. Nello studio GISSI-3, i valori di volume ventricolare sinistro tele diastolico e tele sistolico pre-dimissione erano predittori di mortalità a 6 mesi e di ricovero per SC⁹. In una popolazione di 767 pazienti con IM, il wall motion score index (WMSI) ha mostrato un potere prognostico anche superiore alla FE, probabilmente legata al fatto che l'ipercinesia compensatoria poteva mascherare la severità dell'IM e del danno miocardico valutato con la FE¹⁰. La volumetria atriale sinistra può risultare aumentata dopo un IM, come risultato sia di un sovraccarico volumetrico (ad esempio insufficienza mitralica conseguente a rimodellamento ventricolare) sia pressorio, per l'aumento progressivo delle pressioni di riempimento del VS. Un incremento della volumetria atriale sinistra, sia a breve termine 8 entro 48h da un IM) sia a lungo termine, si è dimostrato predittore di mortalità da tutte le cause a lungo termine in pazienti post-SCA^{11,12}. Anche la funzione atriale sinistra, nella misura del *left atrial elasticity index* (un indice di distensibilità calcolato come volume massimo-volume minimo/volume minimo x 100) ha mostrato potere prognostico, con un HR di 2,37 per valori inferiori al 60%¹³.

Lo studio Color-Doppler è imprescindibile nella valutazione del paziente con IM, per definire la funzione diastolica e la pressione tele diastolica del LV. In un'ampia metanalisi, un pattern di riempimento restrittivo con *deceleration time* < 130ms era predittore di mortalità da tutte le cause indipendentemente dalla classe Killip e dalla FE¹⁴. Le ripercussioni emodinamiche di un IM sul letto vascolare polmonare possono portare a un incremento della pressione sistolica in arteria polmonare (PAPs), altro indice strettamente correlato con la funzione diastolica e la compliance del LV. Una PAPs > 35 mmHg misurata all'ammissione per un IM prediceva la mortalità da tutte le cause e lo sviluppo di SC¹⁵. Il rapporto E/è, ottenuto con il Doppler tisustale, è un parametro utile nello stimare la *wedge pressure* ventricolare sinistra. Oltre a guidare il decision making terapeutico , in particolare la gestione della terapia diuretica, ha mostrato un significativo valore prognostico post IM. Nello specifico un rapporto >15 conferiva un rischio relativo di 4.8 nel predire la mortalità da tutte le cause.¹⁶.

Il rimodellamento ventricolare sinistro, globale o segmentario, può portare a lungo termine lo sviluppo di insufficienza mitralica definita secondaria o funzionale, in quanto risultante non da un'alterazione intrinseca dell'apparato valvolare mitralico, ma da un incremento delle forze di *tehtering* (trazione) sui lembi mitralici, con conseguente alterata coaptazione e sviluppo di rigurgito mitralico. La presenza anche di una minima IM ha un peso prognostico importante nella storia naturale della cardiomiopatia ischemica, sia in termini di mortalità che di ospedalizzazione per SC¹⁷⁻¹⁹.

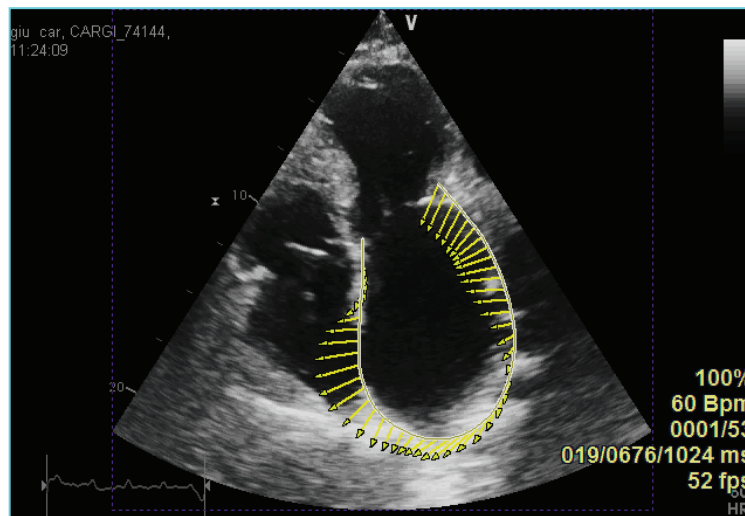


Figura 1. Severa dilatazione atriale sinistra in un paziente con pregresso infarto miocardico acuto. La meccanica atriale sinistra è valutata con *velocity vector imaging*, metodica appartenente al 2D speckle tracking.

Negli ultimi anni, la valutazione della funzione ventricolare con tecnica *speckle tracking* (ST) 2D ha acquisito notevole spazio in campo di imaging cardiaco (**Fig.1**). E' basata sull'analisi quantitativa della dislocazione spaziale di markers acustici (*speckles*) generati dall'interazione tra gli ultrasuoni e le fibre miocardiche durante il ciclo cardiaco. L'ecocardiografia con Speckle consente una valutazione della deformazione miocardica sul piano longitudinale (espressa come misura di *global longitudinal strain*, GLS), circonferenziale e radiale. Il valore prognostico dello strain longitudinale in pazienti con IM è stato dimostrato in numerosi studi^{20,21}, oltre i classici parametri ecocardiografici ed anche in presenza di una preservata FE²². Tali dati non sorprendono, considerando che la deformazione longitudinale del VS è precocemente alterata rispetto alla contrattilità globale in molte patologie cardiache. Tra i vantaggi dello strain *speckle tracking* vi è la fattibilità e la minor variabilità interosservatore e la maggior riproducibilità rispetto alla valutazione 2D della FE^{23,24}. Tali evidenze suggeriscono un ruolo prominente dello *speckle tracking* nella stratificazione del rischio del paziente sopravvissuto a un IM, con un valore incrementale anche rispetto a parametri ecocardiografici tradizionali.

La ricerca dell'ischemia miocardica inducibile

Spesso la prima manifestazione della cardiopatia ischemica non è l'angina, ma l'infarto miocardico acuto. L'obiettivo principale della rivascolarizzazione percutanea è trattare la lesione coronarica *culprit*, tralasciando spesso le stenosi coronariche non significative, non correlate all'evento acuto. Pertanto la presenza di ischemia miocardica inducibile, sia legata a vasi coronarici già trattati che a patologia di un altro distretto coronarico, va necessariamente indagata in tutti i

pazienti con cardiopatia ischemica cronica sopravvissuti a un IM. A tale necessità risponde lo *stress imaging* cardiaco, che mostra un chiaro vantaggio rispetto al tradizionale *treadmill* o *bicycle stress test*^{25,26}. Sia l'ecocardiografia da stress che la tomografia scintigrafica perfusionale hanno provata esperienza in tale campo, consentendo di stratificare il rischio di reinfarto e di mortalità cardiovascolare in pazienti con cardiopatia ischemica cronica^{27,28}. Anche la valutazione della riserva di flusso coronarica (RFC) con eco Doppler cardiaco ha un ruolo soprattutto nella precoce valutazione prognostica dopo un IM. Iwakura e colleghi per primi dimostrarono la presenza di disfunzione del microcircolo coronarico dopo un IM, studiando la riserva di flusso con guide Doppler intracoronariche. I pazienti con fenomeno di *no reflow* post angioplastica presentavano nei territori sede di IM un pattern di flusso coronarico caratterizzato da ridotto flusso sistolico anterogrado, aumentato flusso sistolico retrogrado e rapida decelerazione del flusso diastolico²⁹. In uno studio su 55 pazienti con infarto STEMI trattati con successo con PCI primaria (flusso TIMI 3), il riscontro entro 12 ore dai sintomi di una RFC <1,7 prediceva in maniera robusta la mortalità intraospedaliera e il recupero della funzione sistolica del LV³⁰. Inoltre, sebbene classicamente utilizzata per valutare la presenza di lesioni significative del ramo discendente anteriore (IVA), la RFC potrebbe riflettere la disfunzione endoteliale e del microcircolo cardiaco in senso globale. Infatti Ascione e colleghi hanno dimostrato come la RFC del ramo IVA in pazienti con SCA non IVA correlata (presenza alla coronarografia di stenosi <50%) sia predittore di eventi avversi cardiaci³¹. Infine la RM con stressor farmacologico (dobutamina o adenosina) si sta rilevando come una metodica alternativa per la valutazione dell'ischemia residua in pazienti post IM. In uno degli studi più ampi, pazienti con RM (protocollo combinato dobutamina e adenosina) negativa per ischemia inducibile dimostravano tassi di mortalità <1%, in maniera molto simile a stress eco e scintigrafia miocardica³².

La ricerca della vitalità miocardica

Nel follow up dopo un infarto miocardico, lo studio della vitalità cardiaca è un elemento essenziale per la valutazione della prognosi e per il decision making terapeutico dei pazienti con cardiopatia ischemica, soprattutto in presenza di un'importante disfunzione ventricolare. Il termine vitalità indica la presenza di miocardio disfunzionante irrorato da un letto vascolare coronarico malato, con assenza di significativa *scar* e dunque con le potenzialità per un recupero contrattile dopo procedure di rivascularizzazione. Questa definizione è in termini prospettici, a differenza del miocardio ibernato, termine spesso utilizzato come sinonimo di vitalità, e che invece ha un significato retrospettivo, basato sul recupero funzionale del miocardio dopo interventi di rivascularizzazione³³. Il termine di *stunning* miocardico si riferisce alla presenza di disfunzione contrattile transitoria, dopo un episodio ischemico acuto di estensione e durata non eccessive³⁴. Il comune denominatore delle tre condizioni sopra enunciate è la presenza di un'importante riduzione della RFC, sebbene con tempi e modalità diverse. Diverse tecniche d'imaging cardiaco consentono un'adequata valutazione della vitalità miocardica:

- eco-dobutamina a basse dosi: si usa dobutamina a dosi di 5-10 ug/kg/min, al fine di elicitarne la riserva contrattile di segmenti vitali. La presenza di risposta bifasica è

altamente predittiva di recupero dopo procedura di rivascularizzazione coronarica³⁵. La presenza di segmenti miocardici con spessore tele diastolico <6 mm riflette la presenza di cicatrice, il recupero della contrattilità di segmenti discinetici a riposo identifica quel segmento come vitale.

- L'ecocardiografia con contrasto prevede l'infusione di agenti a base di micro bolle, con un diametro minore dei globuli rossi (<7 µm). Tale agente si distribuisce nel miocardio in maniera proporzionale all'integrità del microcircolo coronarico, garantendo inoltre una migliore delimitazione dei bordi endocardici. Segmenti sono definiti vitali se si verifica una precoce ed omogenea impregnazione del contrasto nel miocardio, laddove l'assenza definisce la presenza di tessuto necrotico, con collasso e distruzione del microcircolo associato³⁶. Tale metodica presenta molte limitazioni tecniche .
- Scintigrafia miocardica SPECT (*single photon emission computed tomography*) con traccianti quali tallio 201 e sestamibi. La prima acquisizione riflette sostanzialmente il trasporto del radio tracciante da parte del torrente ematico, la seconda acquisizione (4-24 ore dopo) può eventualmente rilevare la presenza di tessuto vitale.
- Tomografia a emissione di positroni (PET). Prevede l'uso del 18F fluorodeossiglucosio (FDG). Regioni che mostrano una riduzione concordante del flusso ematico miocardico e della captazione del FDG ("*flow-metabolism match*") sono considerati come necrotici. La presenza di ridotto flusso ematico, ma preservata captazione del FDG ("*flow-metabolism mismatch*") identifica un tessuto vitale. L'acquisizione è ostacolata da una serie di limitazioni, quali il regime dietetico del paziente, la presenza di insulino-resistenza, il carico di lavoro del miocardio³³. La principale forza della PET rispetto alla SPECT è la maggior risoluzione spaziale e la maggior attenuazione del segnale rispetto ai tessuti circostanti. Tuttavia la ridotta diffusione e disponibilità delle apparecchiature, insieme ai costi elevati, ne limita la diffusione e l'utilizzo su ampia scala.
- RMC. Immagini cine con sequenze gradient echo consentono la valutazione della contrattilità e volumetria del VS (**Fig.2**). L'utilizzo del gadolinio consente di valutare l'integrità del microcircolo e la transmuralità di un evento ischemico. Come regola, il gadolinio si accumula (conferendo un segnale luminoso o *bright*) in regioni con presenza di fibrosi o miocardiociti con sarcolemma non intatto (necrotici). Da qui l'aforisma molto diffuso, secondo cui "*bright is dead*". Principali limiti di questa metodica sono la ridotta disponibilità e costi elevati, insieme alla difficoltà d'esecuzione della RMC in pazienti con defibrillatore impiantabile³³. Risultati di studi retrospettivi dimostrano come l'outcome cardiovascolare sia migliore in pazienti in cui alla valutazione preoperatoria sia aggiunto un test d'imaging per la ricerca della vitalità miocardica^{37,38}. Due metanalisi hanno dimostrato una significativa associazione tra aumentata sopravvivenza a lungo termine e rivascularizzazione in pazienti con disfunzione sistolica del VS e presenza di vitalità miocardica, a prescindere dalla tecnica di imaging utilizzata^{39,40}. I risultati dello studio STICH, il primo trial randomizzato multicentrico in tema di rivascularizzazione nel contesto della cardiomiopatia pos-ischemica, hanno dimostrato una minore mortalità in un follow up di 10 anni in pazienti sottoposti a

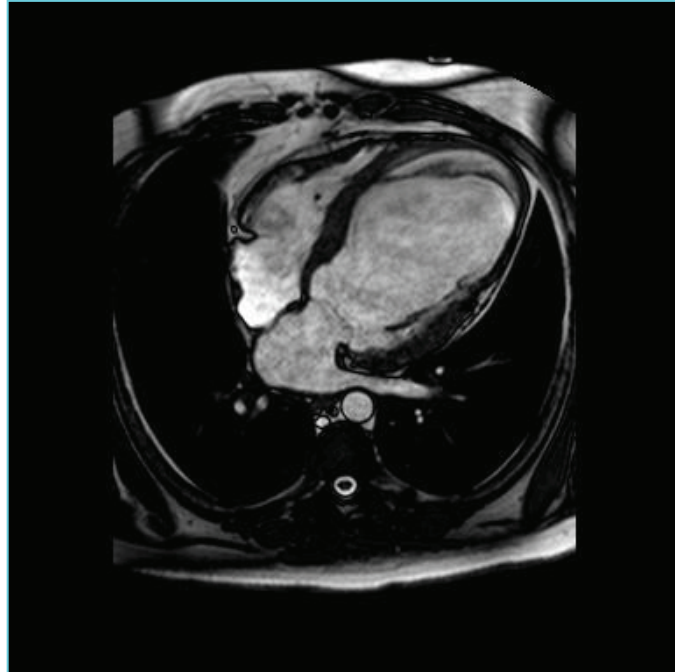


Figura 2. Stratificazione trombotica apicale in un paziente con pregresso infarto antero-apicale esteso, valutato con RM cardiaca.

rivascolarizzazione chirurgica rispetto alla sola terapia medica ottimizzata⁴¹. Inoltre un'interessante sottoanalisi ha evidenziato che non vi era differenza in termini di outcome tra pazienti sottoposti e non a test di vitalità prima della procedura di rivascolarizzazione. Tale dato è importante, perché nella pratica clinica routinaria pazienti che non mostrano vitalità sono spesso esclusi da procedure di rivascolarizzazione e gestiti con la sola terapia medica.

In conclusione, pazienti sopravvissuti a un infarto miocardico hanno prognosi e decorso variabile. Un corretto inquadramento della cardiomiopatia ischemica, la stratificazione prognostica e il decision making terapeutico ed assistenziale sono gli obiettivi principali dell'imaging cardiaco, che in tale ambito ricopre un ruolo quasi insostituibile.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kuch B, Bolte HD, Hoermann A, Meisinger C, Loewel H. What is the real hospital mortality from acute myocardial infarction? Epidemiological vs. clinical view. Eur Heart J 2002;23:714–720. 2.

- 2) Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40–44.
- 3) Verma A, Meris A, Skali H, Ghali JK, Arnold JM, Bourgoun M, et al. Prognostic implications of left ventricular mass and geometry following myocardial infarction: the VALIANT (VALsartan In Acute myocardial iNfarcTion) Echocardiographic Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2008;1:582-91.
- 4) Brand B, Rydberg E, Ericsson G, Gudmundsson P, Willenheimer R. Prognostication and risk stratification by assessment of left atrioventricular plane displacement in patients with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2002;83:35-41.
- 5) Samad BA, Alam M, Jensen-Urstad K. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90:778-81.
- 6) Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018;39:119-77.
- 7) Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, Takagi A, Nagashima M, Yamauchi T, et al. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during longterm follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: results from the HJAMI-II registry. *Heart* 2009;95:216-20.
- 8) Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation* 2006; 114: 654-661.
- 9) Nicolosi GL, Latini R, Marino P, Maggioni AP, Barlera S, Franzosi MG, et al. The prognostic value of predischage quantitative twodimensional echocardiographic measurements and the effects of early lisinopril treatment on left ventricular structure and function after acute myocardial infarction in the GISSI-3 Trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. *Eur Heart J* 1996;17:1646-56.
- 10) Møller JE, Hillis GS, Oh JK, Reeder GS, Gersh BJ, Pellikka PA. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;415:419-25.
- 11) Beinart R, Boyko V, Schwammenthal E, Kuperstein R, Sagie A, Hod H, et al. Long-term prognostic significance of left atrial volume in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:327-34.
- 12) Sakaguchi E, Yamada A, Sugimoto K, Ito Y, Shiino K, Takada K, et al. Prognostic value of left atrial volume index in patients with first acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:440-4.
- 13) Hsiao SH, Chiou KR, Porter TR, Huang WC, Lin SK, Kuo FY, et al. Left atrial parameters in the estimation of left ventricular filling pressure and prognosis in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2011;107:1117-24.

- 14) Møller JE, Møller JE, Whalley GA, Dini FL, Doughty RN, Gamble GD, et al., Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2008;117:2591-8.
- 15) Mutlak D, Lessick J, Carasso S, Kapeliovich M, Dragu R, Hammerman H, et al. Utility of pulmonary hypertension for the prediction of heart failure following acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2012;109:1254-9.
- 16) Hillis GS, Møller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e0 is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:360-7.
- 17) Bursi F, Barbieri A, Griogioni F, Reggianini L, Zanasi V, Leuzzi C, Ricci C, Piovaccari G, Branzi A, Modena MG. Prognostic implications of functional mitral regurgitation according to the severity of the underlying chronic heart failure: a long-term outcome study. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 382-388.
- 18) Rossi A, Dini FL, Faggiano P, [Agricola E](#), [Cicoira M](#), [Frattini S](#), [Simioniuc A](#), [Gullace M](#), [Ghio S](#), [Enriquez-Sarano M](#), [Temporelli PL](#). Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure. A quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:1675-1680.
- 19) Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, [Bailey KR](#), [Tajik AJ](#). Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001;103:1759-1764.
- 20) Park YH, Kang SJ, Song JK, Lee EY, Song JM, Kang DH, et al. Prognostic value of longitudinal strain after primary reperfusion therapy in patients with anterior-wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21:262-7.
- 21) Antoni ML, Mollema SA, Delgado V, Atary JZ, Borleffs CJ, Boersma E, et al. Prognostic importance of strain and strain rate after acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2010;31:1640-7.
- 22) Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, AndersenMJ, Møller JE, Hassager C, et al. Relationship between left ventricular longitudinal deformation and clinical heart failure during admission for acute myocardial infarction: a two-dimensional speckle-tracking study. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:1280-9.
- 23) Macron L, Lairez O, Nahum J, Berry M, Deal L, Deux JF, et al. Impact of acoustic window on accuracy of longitudinal global strain: a comparison study to cardiac magnetic resonance. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:394-9.
- 24) Farsalinos KE, Daraban AM, €Unl€u S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-head comparison of global longitudinal strain measurements among nine different vendors: the EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1171-11812.
- 25) Sicari R, Landi P, Picano E, Pirelli S, Chiaranda` G, Previtali M, Seveso G, Gandolfo N, Margaria F, Magaia O, Minardi G, Mathias W; EPIC (Echo Persantine International Cooperative); EDIC (Echo Dobutamine International Cooperative) Study Group. Exercise-electrocardiography and/or pharmacological stress

- echocardiography for non-invasive risk stratification early after uncomplicated myocardial infarction. A prospective international large scale multicentre study. *Eur Heart J* 2002;23:1030–1037.
- 26) Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-García N, Broullo'n FJ, Mosquera VX, García-Bueno L, Ferro L, Castro-Beiras A. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1981–1990.
 - 27) Mahmarian JJ, Shaw LJ, Filipchuk NG, Dakik HA, Iskander SS, Ruddy TD, Henzlova MJ, Keng F, Allam A, Moye' LA, Pratt CM. INSPIRE Investigators. A multinational study to establish the value of early adenosine technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging in identifying a low-risk group for early hospital discharge after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:2448–2457.
 - 28) Picano E, Pingitore A, Sicari R, Minardi G, Gandolfo N, Seveso G, Chiarella F, Bolognese L, Chiaranda G, Sclavo MG. Stress echocardiographic results predict risk of reinfarction early after uncomplicated acute myocardial infarction: large-scale multicenter study. Echo Persantine International Cooperative (EPIC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:908–913.
 - 29) Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alternation in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94:1269-75.
 - 30) Katayama M, Yamamuro A, Ueda Y, Tamita K, Yamabe K, Ibuki M, et al. Coronary flow velocity pattern assessed noninvasively by transthoracic color Doppler echocardiography serves as a predictor of adverse cardiac events and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:335-40.
 - 31) Luigi Ascione, Guido Carlomagno, Chiara Sordelli, Raffaele Iengo, Vittorio Monda, Sergio Severino, Raffaele Merenda, Antonello D'Andrea, and Pio Caso. Dipyridamole coronary flow reserve stratifies prognosis in acute coronary syndrome patients without left anterior descending disease [Eur Heart J Cardiovasc Imaging](#). 2013 Sep;14:858-64.
 - 32) Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115: 1769–1776.
 - 33) Paolo G. Camici; Sanjay Kumak Prasad, MD, MRCP; Ornella E. Rimoldi, MD. Stunning, Hibernation, and Assessment of Myocardial Viability. [Circulation](#). 2008;117:103-14.
 - 34) Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146 –1149.
 - 35) La Canna G, Alfieri O, Giubbini R, Gargano M, Ferrari R, Visioli O. Echocardiography during infusion of dobutamine for identification of reversibly dysfunction in patients with chronic coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:617– 626.
 - 36) Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembok IJ, Gimple LV. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent

- myocardial infarction: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 1994;89:2562–2569.
- 37) Haas F, Haehnel CJ, Picker W, Nekolla S, Martinoff S, Meisner H, Schwaiger M. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30: 1693–1700.
 - 38) Tarakji KG, Brunken R, McCarthy PM, Al-Chekakie MO, Abdel-Latif A, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Myocardial viability testing and the effect of early intervention in patients with advanced left ventricular systolic dysfunction. *Circulation*. 2006;113:230–237.
 - 39) Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151–1158.
 - 40) MacDonald Bourque J, Hasselblad V, Velazquez EJ, Borges-Neto S, O'Connor CM. Revascularization in patients with coronary artery disease, left ventricular dysfunction, and viability: a meta-analysis. *Am Heart J*. 2003;146:621–627.
 - 41) Petrie MC, Jhund PS, She L, et al., on behalf of the STICH Trial Investigators. Ten-Year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). [Circulation 2016;134:1314-24](#).

QUANDO FARE E QUANDO NON FARE UN ECOCARDIOGRAFIA

R. Bottino, P. Castaldo, B. Liccardo e . A. D'Andrea*

Diagnostica Cardiologica Integrata- AORN dei Colli- Ospedale Monaldi

**U.O.C. Cardiologia-UTIC P.O. Umberto I Nocera Inferiore*

Con il presente paragrafo si intende descrivere l'applicazione pratica dell'ecografia tanto nelle condizioni di emergenza/urgenza, dove la rapidità nelle scelte diagnostico-terapeutiche si rivela di importanza estrema, come nell'ammalato cronico o ambulatoriale. Dapprima si prenderanno in considerazione le varie tecniche ecografiche a disposizione, successivamente si esamineranno i principali quadri clinici di presentazione tanto del paziente critico quanto del paziente in fase stabile ed in particolare: l'arresto cardiaco, il dolore toracico, la dispnea acuta, l'instabilità emodinamica, lo shock; l'ipertensione arteriosa, la cardiopatia ischemica cronica, aritmie e palpitazioni, soffi cardiaci. Infine si descriverà l'uso dell'ecografia come metodica di screening di malattia nella popolazione generale. A termine saranno messe a disposizione tabelle riassuntive di queste condizioni cliniche ed altre di interesse maggiormente specialistico.

1. Ecocardiografia d'urgenza: strumenti, tecniche e protocolli.

L'ecocardiografia rappresenta una delle più potenti armi diagnostiche e di monitoraggio disponibili per coloro che lavorano in campo di urgenza ed emergenza potendo guidare le scelte terapeutiche in almeno il 60/80% dei pazienti in fase pre ospedaliera, rivelando l'eziologia di eventi ipotensivi nel 48% dei pazienti di terapia intensiva. L'avanzamento tecnico dell'ecocardiografia è dimostrato dall'inserimento del suo uso nelle linee guida europee dell'infarto e nella gestione dell'arresto cardiaco(1,2). Nel paziente critico l'ecocardiografia aggiunge informazioni importanti riguardanti la gittata cardiaca, la funzione ventricolare, la cinesi miocardica globale e/o segmentaria potendo indentificare rapidamente, sebbene indirettamente, difetti della perfusione coronarica. Tecnicamente, l'ecocardiografia nel paziente critico o in situazione di urgenza deve prendere in considerazione diversi fattori, ben diversi dallo scenario ambulatoriale, tra cui le posizioni obbligate dei pazienti, la presenza di supporto ventilatorio, l'eventuale presenza di traumi, di patologie polmonari tra cui lo pneumotorace e lo pneumomediastino, lo stato di inotropismo etc (Figura 1). Queste circostanze cliniche specifiche del singolo ammalato e scenari critici come quello dell'arresto cardiaco o la necessità di trasporto rapido, rendono di fondamentale importanza la scelta della più adeguata modalità di esecuzione ecografica. Tra le varie tecniche a disposizione l'ecografia transtoracica, transesofagea e l'ecocontrasto sono quelle attualmente in uso; inoltre, trova consenso l'idea che l'esame in sé debba essere mirato al problema clinico, indagando pochi ma ben precisi quesiti clinici in relazione al quadro complessivo del paziente (*Focuse cardiac ultrasound*"- FoCUS).

L'ecocardiografia transtoracica è la metodica di inizio, generalmente è il primo approccio al paziente anche in considerazione della più diffusa capacità d'uso dei

medici clinici. In ragione dei diversi scenari clinici già citati appare ovvio come non sarà sempre possibile eseguire un'ecocardiografia classica né con immagini sempre soddisfacenti, motivo per cui si utilizzeranno spesso piani di sezione non standard: nonostante ciò l'ecocardiografia transtoracica riesce pressoché sempre a soddisfare le varie richieste diagnostiche.

Positive pressure ventilation

- Intubation/ventilation
- Different ventilatory modalities
- Weaning

Filling status
Inotropic status
Metabolic status
Effects of sedation on myocardial function
O₂ and CO₂ levels
Mechanical circulatory support
Extracorporeal respiratory support
Differential effects on right and left heart
Ventricular–ventricular interaction in the context of respiratory support
Definition of normal range in the critical care setting
Exclusion of most patients from studies/randomized controlled trials

Da: P. Lancellotti et al. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2015 Feb The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Associat

Figura 1. Fattori condizionanti la prova e l'interpretazione ecocardiografica nei pazienti critici

L'ecocardiografia transesofagea normalmente segue una prima valutazione transtoracica sebbene in alcune situazioni cliniche possa essere la prima metodica di scelta (esecuzione dell'esame per via transtoracica non praticabile/necessità di vedere le strutture cardiache con elevatissima risoluzione). La sua maggiore applicazione nell'ambito delle urgenze cardiologiche riguarda le sindromi aortiche, i vizi valvolari acuti, sia in caso di valvole native ma soprattutto in caso di malfunzionamento valvolare protesico, nei traumi toracici e nella fibrillazione atriale di nuova insorgenza per la ricerca di trombi auricolari (3,4). Ad ogni modo l'esame non può essere condotto nei pazienti ipossiemici se non intubati e ventilati adeguatamente.

L'ecocontrasto con mezzi di seconda generazione, consente una migliore visualizzazione dell'endocardio(5), utile quindi nella valutazione della funzione sistolica nei pazienti in cui l'endocardio è di difficile valutazione, negli pseudoaneurismi ventricolari o nelle masse intracardiache (6,7). Può rivelarsi di aiuto per confermare il corretto posizionamento del catetere o del drenaggio durante le pericardiocentesi ecoguidate.

Per escludere le varie cause di dispnea acuta soprattutto pneumotorace, versamenti pleurici e congestione polmonare l'ecografia polmonare è una metodica di facile esecuzione con qualunque sonda bidimensionale ed ecografi portatili (8,9).

Nell'ambito dei protocolli ecografici dell'emergenza/urgenza un posto di grande rilievo è occupato dalla "Focused cardiac ultrasound" (FoCUS) per la determinazione rapida della presenza delle principali patologie cardiache, dello stato

volemico del paziente e della funzione biventricolare, specie in scenari clinici critici tra cui l'arresto cardiaco ed il trauma. Il protocollo (10,11) va utilizzato con cautela giacché i limiti tecnici e la rapidità di esecuzione possono portare a mal interpretare o a non osservare dati clinici importanti.

2. *Principali scenari clinici*

Di seguito verranno discussi i principali scenari clinici che più comunemente richiedono una valutazione tempestiva e per i quali si considera importante stabilire l'indicazione allo studio ecografico esaminando le principali informazioni che la metodica diagnostica sia in grado di aggiungere. Una tabella riassuntiva a fine rassegna chiarisce le indicazioni e le principali informazioni da richiedere allo studio ultrasonografico per ciascuna condizione.

2.1 *Arresto cardiaco*

Rappresenta la modalità di presentazione più critica. L'ecografia si è dimostrata in grado di operare una diagnosi o comunque di escludere cause comuni di arresto cardiaco, anche più di molte altre tecniche diagnostiche, specie durante arresto cardiaco tipo attività elettrica senza polso (PEA-ipovolemia, tamponamento, tromboembolismo polmonare, disfunzione ventricolare, infarto del miocardio e pneumotorace iperteso) (12,13). Quando eseguita nella fase appropriata del protocollo di *advanced life support* (ALS), ossia la fase di controllo del ritmo o durante la fase post-arresto (ripresa della circolazione spontanea-ROSC), non altera la qualità del massaggio cardiopolmonare (RCP), ed aiuta il management successivo alla ripresa di coscienza (12). Infatti, un contributo fondamentale dell'ecografia durante arresto cardiaco è la ricerca di attività meccanica cardiaca. L'ecocardiografia nel PEA permette di discriminare il vero-PEA (la dissociazione elettro-meccanica caratterizzata dalla presenza di attività elettrica all'ECG in assenza di attività meccanica cardiaca) dallo pseudo-PEA (presenza di attività meccanica in assenza di polso), condizioni distinguibili solo attraverso l'utilizzo dell'ecografia. Diversi sono i protocolli della RCP nei ritmi defibrillabili (FV/TV senza polso) e nei non defibrillabili (PEA e asistolia) e di conseguenza diverso è l'inserimento dell'ecografia nell'ambito delle diverse sequenze. Nello studio *Focused echocardiographic evaluation in life support and peri-resuscitation* (FEEL), il 75% dei PEA diagnosticati clinicamente nei dipartimenti di emergenza presenta un movimento misconosciuto di parete ed il 35% dei pazienti in asistolia evidenzia una residua contrattilità miocardica; in entrambi i casi la presenza di attività meccanica si associa ad un aumento della sopravvivenza poiché risulta nella possibilità di defibrillazione efficace. In conclusione l'ecografia durante RCP potenzia la capacità diagnostica del medico in quanto è in grado di identificare le cause reversibili di PEA, distinguere il pseudo-PEA dal vero-PEA e migliorare la qualità dell'ALS e la prognosi dei pazienti.

Tabella 1. Dolore toracico

| Scenario clinico | Raccomandato | Non raccomandato |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dolore toracico acuto di ndd(*) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Nel sospetto di ischemia/necrosi miocardica 2. Nei pazienti con nota patologia cardiovascolare 3. Nei pazienti con instabilità emodinamica non responsivi alla farmacoterapia 4. Nel sospetto di sindrome aortica, miocardite, embolia polmonare 5. Nel sospetto di pericardite, pericardite emorragica, pericardite post infarto 6. Nella pericardiocentesi eco-guidata | <ol style="list-style-type: none"> 1. Quando la clinica suggerisca una diagnosi alternativa a patologia cardiovascolare 2. Nella valutazione del dolore a diagnosi di infarto già operata clinicamente |

(*) Lo studio transesofageo può essere effettuato in caso di studio transtoracico non diagnostico sebbene la sedazione in tali pazienti possa portare a severa instabilità emodinamica

2.2 Dolore toracico acuto

L'ingresso per dolore toracico acuto riguarda circa il 20-30% dei pazienti in pronto soccorso (PS). Sono pazienti ad alto rischio, pertanto la velocità di diagnosi provvede ad un trattamento adeguato potendo evitare complicanze ed abbassando la mortalità. Sono varie le ipotesi diagnostiche formulabili in questo ambito: la sindrome coronarica acuta ne rappresenta una delle cause più comuni e pericolose. Le note caratteristiche cliniche della sindrome coronarica acuta hanno dimostrato di essere in grado di giungere a diagnosi solo nel 30% dei casi, per cui esiste un numero non irrilevante di casi in cui il tracciato elettrocardiografico (ECG) normale e la negatività degli enzimi di danno miocardico portano a mancata diagnosi. L'ecocardiografia a letto risulta un ottimo metodo di triage nel paziente con dolore toracico acuto per potere escludere varie possibili cause come la dissezione aortica, il versamento pericardico, e l'embolia polmonare. Ad ogni modo, come noto, l'uso dell'ecocardiografia non deve ritardare il trattamento iniziale.

Sindrome coronarica acuta

Ecografia a riposo. Nelle sindromi coronariche acute l'ecografia a riposo ha come obiettivo la valutazione della cinesi segmentaria per evidenziarne anomalie. Non è possibile attraverso la metodica distinguere tra ischemia ed infarto; ad ogni modo l'assenza di alterazioni della cinesi segmentaria soprattutto in pazienti con durata del dolore di più di 45 minuti esclude l'ischemia acuta. Notoriamente nei dolori di breve durata, di possibile origine ischemica transitoria, l'ecocardiografia a riposo non è dirimente. In futuro un ruolo potrebbe essere assolto da tecniche avanzate tra cui lo strain e lo strain rate, in grado di identificare anomalie della cinesi non percettibili visivamente (14,15). Bisogna comunque ricordare che le anomalie della cinesi segmentaria non si riferiscono esclusivamente alla sindrome coronarica acuta ma possono essere presenti anche in altre condizioni tra cui la miocardite, i sovraccarichi ventricolari, la cardiomiopatia di Takotsubo, il blocco di branca sinistro o in presenza di elettrostimolazione ventricolare.

Ecocontrastografia. Normalmente non è utilizzata in emergenza oltre che per la scarsa disponibilità in questo servizio dipartimentale anche per la richiesta di personale medico abbastanza esperto da poterne interpretare le immagini in maniera

corretta, specie nell'ambito della sindrome coronarica. Ad ogni modo è stato dimostrato che questa è la sola metodica che possa simultaneamente indagare la cinesi ventricolare e la sua perfusione. Vari studi hanno dimostrato la sua alta sensibilità specie se paragonata all'ecocardiografia a riposo o alla TC(16). Pertanto, la negatività di tale esame permette di escludere con alto tasso di probabilità la presenza di ischemia/infarto miocardico, oltre a dare informazioni prognostiche di elevata accuratezza.

Ecostream. E' indicato in pazienti asintomatici con storia di dolore toracico, ECG non diagnostico e seriazione degli enzimi cardiaci negativa quando non basti un test ergometrico semplice. I test fisici quanto quelli farmacologici hanno dimostrato pari efficacia e sicurezza anche nei pazienti acuti, aggiungendo informazioni prognostiche ed agevolando la dimissione rapida con un valore predittivo negativo pari al 97%(17). Il test farmacologico con dobutamina/dipiridamolo con o senza aggiunta di atropina sarà preferito solo quando il test fisico non risulta attuabile.

Miocarditi e pericarditi

La miocardite acuta è una condizione potenzialmente grave con un ampio spettro di presentazione e decorso clinico. Ad oggi l'ecografia non trova un ruolo principale, non essendo in grado di fornire segni specifici di malattia(18). Tra i segni più comuni si ricordano: la disfunzione regionale o globale del miocardio, l'edema di parete (non realmente differenziabile da ipertrofia miocardica), insufficienza valvolare mitralica /o tricuspide funzionale, ispessimento pericardico associato(19). L'ecocontrasto è invece raccomandato per lo studio della perfusione poiché difetti perfusivi non correlati ad aree di ben definita distribuzione coronarica aumentano fortemente il sospetto di miocardite (20). In caso si sospetti una pericardite anche in questo caso la clinica con il tracciato elettrocardiografico, ancor prima dell'ecografia, rappresentano i mezzi diagnostici più potenti. Tra le più comuni caratteristiche ecografiche si annoverano: versamento pericardico anche minimo ma solo nel 60% dei casi (21), ispessimento dei foglietti pericardici di più di 3 mm, acinesie regionali adiacenti al punto di ispessimento pericardico che se associate a rialzo degli enzimi cardiaci definiscono il quadro clinico della miopericardite (più del 50% dei pazienti) (22). Ad ogni modo un'ecografia normale non esclude la diagnosi.

Cardiomiopatia da stress o sindrome di Tako-Tsubo

Si caratterizza per disfunzione reversibile del ventricolo sinistro che presenta anomalie segmentarie della cinesi non corrispondenti ad uno specifico territorio di perfusione coronarica in pazienti con dolore toracico tipico, elevazione degli enzimi cardiaci ed angiografia normale (23). In questo ambito l'ecocardiografia rappresenta un importantissimo mezzo diagnostico. Sebbene storicamente si sia sempre parlato di acinesia apicale, in realtà i quadri ecocardiografici sono vari, potendo la condizione manifestarsi anche nei segmenti medi (40%) (24), basali, o con disfunzione contrattile destra, isolatamente o in concomitanza con i difetti sinistri (1/3 dei pazienti) (25). Affinché la diagnosi sia ecograficamente plausibile è necessario un recupero della funzionalità ventricolare in pochi giorni o alcune settimane (26).

Sindromi aortiche

Dissezione aortica. L'evidenza del flap intimale in questa condizione d'urgenza può avere un ruolo prognostico decisivo, essendo la condizione a rischio di vita per il paziente. Il falso lume ha caratteristiche ben precise tra cui la compressione sistolica, ecocontrasto spontaneo ed il reverse-flow. Viceversa il vero lume sarà caratterizzato dalla presenza di flusso anterogrado sistolico con collasso diastolico, assenza di ecocontrasto spontaneo. La localizzazione del flap intimale distingue le forme di tipo A e di tipo B (coinvolgimento dell'aorta ascendente, non coinvolgimento dell'aorta ascendente rispettivamente), essenziale nella scelta terapeutica più adatta. Segni indiretti di patologia riguardano le complicanze associate, ossia l'insufficienza aortica, il versamento pericardico e la disfunzione ventricolare sinistra quando sia coinvolta una coronaria nel processo patologico. L'ecografia transesofagea risulta più sensibile della transtoracica nella misura in cui un esame transtoracico normale non può escludere tale patologia (27, 28). Ad ogni modo, un'ecocardiografia transtoracica previa è sempre raccomandata per verificare che non ci siano processi patologici gravi in atto tra cui il tamponamento cardiaco: in questo caso si dimostrerebbe indirettamente la localizzazione in aorta ascendente per cui procedere successivamente ad un esame transesofageo non sarebbe raccomandato se non in sala operatoria per documentare l'estensione del processo patologico. Lo studio transesofageo in ogni caso non potrà aggiungere informazioni sulla parte più distale dell'aorta ascendente al suo passaggio in arco e chiaramente sull'aorta addominale.

Altre sindromi aortiche. Includono l'ematoma intramurale e l'ulcera penetrante aterosclerotica(29). In questi casi lo studio transtoracico dimostra elevati limiti diagnostici per cui, se possibile, sarà più indicato lo studio transesofageo. L'ematoma intramurale (che classicamente precede una dissezione tipo 2), è caratterizzata da un aumento di spessore parietale a semiluna o circonferenziale > di 5 mm. L'ulcera penetrante (classe 3-4 di dissezione) si presenta più frequentemente in aorta discendente.

2.3 Dispnea acuta

Scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco acuto è la più comune causa di dispnea acuta in pronto soccorso, presentandosi *ex novo* o come peggioramento di uno scompenso già noto (30,31). Lo spettro clinico varia dall'edema polmonare acuto, shock cardiogeno, scompenso ventricolare destro isolato, allo scompenso complicante ischemia miocardica acuta.

Oltre all'ispezione clinica del paziente, essendo considerata una sindrome, lo scompenso cardiaco richiede un approfondimento diagnostico, per cui l'ecocardiografia rappresenta un mezzo molto potente di valutazione capace di guidare le scelte terapeutiche.

Tabella 2. Dispnea acuta

| Scenario clinico | Raccomandato | Ragionevole | Non raccomandato |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Dispnea acuta di nnd(*) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Per distinguere una causa cardiaca da una non cardiaca in caso di clinica non dirimente. 2. Per determinare misura e funzione del ventricolo sinistro in caso di sospetto clinico di scompenso cardiaco 3. Per seguire lo svezzamento dalla ventilazione nel paziente intubato e determinare le possibili cause di fallimento | | <ol style="list-style-type: none"> 1. Quando la clinica suggerisce chiaramente cause non cardiache di dispnea |
| Embolia polmonare | <ol style="list-style-type: none"> 1. Embolia polmonare sospetta in pazienti in shock o fortemente ipotesi per i quali la TC non è effettuabile o non immediatamente disponibile(*) 2. Per distinguere una causa cardiaca da una non cardiaca in caso di clinica non dirimente. 3. Per guidare la scelta terapeutica nei pazienti con diagnosi di embolia polmonare a rischio intermedio | <ol style="list-style-type: none"> 1. Per ricercare fonti di embolia nelle sezioni destre, comprese vena cava inferiore o arteria polmonare principale 2. Nella stratificazione del rischio in pazienti a non elevato rischio | <ol style="list-style-type: none"> 1. Come prima strategia diagnostica in pazienti emodinamicamente stabili, normotesi.. |

(*) Lo studio transesofageo può essere effettuato in caso di studio transtoracico non diagnostico sebbene la sedazione in tali pazienti possa portare a severa instabilità emodinamica

In questo senso sarà fondamentale precisare quanto prima se lo scompenso sia a frazione di eiezione conservata o ridotta (figura 2 e 3) essendo le scelte terapeutiche successive essenzialmente differenti. Sarà inoltre importante considerare lo stato generale del paziente, ed i trattamenti specifici a cui può essere sottoposto (figura 1), essendo tutte le grandezze derivate essenzialmente differenti in questi casi.

La flussimetria mitralica chiarisce in maniera semplice la presenza di aumentate pressioni atriali sinistre (figura 3). Nei casi dubbi (E/A compreso tra 1 e 2) e nei pazienti ventilati sarà necessario utilizzare ulteriori parametri Doppler come ad esempio il tissue doppler (TDI) ed il Doppler delle vene polmonari (32, 33). Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco con conservata frazione di eiezione, oltre ai parametri clinici, sono necessari parametri ecografici specifici (31, Figure 2 e 3). La presenza di 2 o più parametri fuori dal limite di normalità è consistente con la diagnosi.

Nei casi non rari di coesistenza di aritmie sopraventricolari come la fibrillazione atriale l'analisi della decelerazione dell'onda E (DT) risulta un parametro affidabile (34). L'edema polmonare che può presentarsi in entrambe le forme di scompenso cardiaco può essere messo in risalto con l'ecografia polmonare attraverso il B-profile o comete polmonari (8,10), sebbene questi artefatti polmonari diagnostici solo indicano la presenza di congestione polmonare senza definirne le cause specifiche.

| Systolic heart failure | Heart failure with preserved left ventricular ejection | Pulmonary embolism | Tamponade ^c |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. LVEF < 45–50% ^a | 1. LVEF ≥ 50% ^a | 1. Thrombus into right chambers | 1. Usually large pericardial effusion |
| 2. LVEDD > 55 mm and/or > 32 mm/m ² | 2. LVEDV < 97 ml/m ² | 2. Abnormal septal motion | 2. Swinging heart |
| 3. LVESD > 45 mm ^a and/or 25 mm/m ² | 3. LVESV < 43 ml/m ^{2a} | 3. Dilatation RA, RV (end-diastolic RV/LV diameter > 0.6 or area > 1.0) | 3. RA collapse (rarely LA) |
| 4. LVEDV > 97 ml/m ² | 4. E/e' ≥ 13 ^b | 4. Global RV hypokinesia | 4. Diastolic collapse of the anterior RV-free wall (rarely LV) |
| 5. LVESV > 43 ml/m ² | 5. Ar – A ≥ 30 ms | 5. McConnell sign | 5. IVC dilatation (no collapse with inspiration) |
| 6. Abnormal wall motion | 6. LA volume ≥ 34 ml/m ² | 6. Mild to severe TR | 6. TV flow increases and MV flow decreases during inspiration (reverse in expiration) |
| 7. Functional MR and/or TR | 7. Peak tricuspid velocity > 3 m/s | 7. Pulmonary hypertension around 40–50 mmHg (> 60 mmHg in the case of pre-existing pulmonary hypertension) | 7. Systolic and diastolic flows are reduced in systemic veins in expiration and reverse flow with atrial contraction is increased |
| 8. Peak tricuspid velocity > 3 m/s | 8. Ultrasound lung comets ^c + signs and symptoms of heart failure | | |
| 9. Aortic time velocity integral < 15 cm ³ | | | |
| 10. Diastolic dysfunction (E/A ≥ 2 + DT < 150 ms indicates increased LV filling pressures) ^b | | | |
| 11. Ultrasound lung comets ^c | | | |

^aMay be profoundly affected by use of vasoactive agents.

^bMay be affected by the filling status of the presence and the use of vasoactive agents.

^cNot specific for heart failure, merely indicates interstitial oedema.

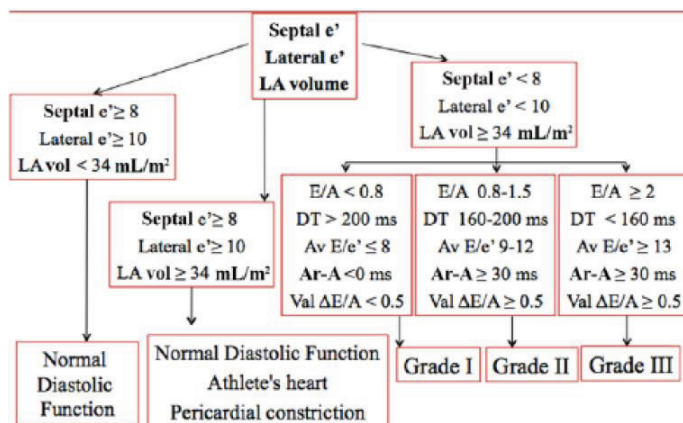
^dSpecificity increasingly questioned.

^eAll echo features must be interpreted in the clinical context, and in light of the level of cardiorespiratory support. In patients who have undergone recent cardiac surgery these features may be absent. Features that vary with respiration are reversed with positive pressure ventilation.

LVEF: left ventricular ejection fraction; E: early mitral inflow velocity; e': early diastolic mitral annular velocity; A: duration of the pulmonary flow reversal; Ar: duration of the A-wave; LA: left atrium; LV: left ventricle; RA: right atrium; RV: right ventricle; LVEDD: left ventricular end-diastolic diameter; LVESD: left ventricular end-systolic diameter; LVEDV: left ventricular end-diastolic volume; LVESV: left ventricular end-systolic volume; DT: deceleration time; IVC: inferior vena cava; TV: tricuspid valve; TR: tricuspid regurgitation.

Da: P. Lancellotti et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015 Feb The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association

Figura 2. Segni ecocardiografici suggerenti l'eziologia del segno/sintomo in emergenza



Da: P. Lancellotti et al. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2015 Feb The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association

Figura 3. Approccio ecografico alla diagnosi di disfunzione ventricolare sinistra diastolica ed aumentata pressione atriale sinistra

Embolia polmonare

La diagnosi di embolia polmonare acuta può risultare difficile giacché segni e sintomi risultano aspecifici (35). Quando disponibile l'ecocardiogramma risulta di grande aiuto nello stabilire una diagnosi precoce nei pazienti ad elevato rischio. E' opportuno ricordare che la sensibilità dell'ecocardiogramma resta di circa 50-60% mentre la specificità è intorno all'80-90%. Nei rari casi in cui sia direttamente visibile un trombo nelle cavità destre (vena cava compresa) la diagnosi è immediata (36). L'ecocardiogramma nei pazienti altamente critici rappresenta spesso l'unico strumento di diagnosi utilizzabile (37), laddove nei pazienti stabili la TC o la scintigrafia ventilo-perfusiva saranno i mezzi di prima scelta. Nei casi altamente suggestivi di embolia polmonare con ecocardiogramma apparentemente normale, sarà opportuno indagare la presenza di segni indiretti: dilatazione ventricolare destra (ratio destro/sinistro), ventricolo destro ipocinetico, discinesia del setto interventricolare (Figura 2). L'ipocinesia ventricolare destra può essere confinata alla parete libera con normocinesi apicale (segno di McConnell) (38). Inoltre, l'ecocardiogramma può risultare utile per la stratificazione del rischio in pazienti a rischio intermedio (presenza di disfunzione ventricolare destra). Nei pazienti con sospetta embolia polmonare ad elevato rischio che si presentano in shock o in grave ipotensione, l'assenza di segni ecocardiografici di sovraccarico ventricolare destro può virtualmente escludere l'embolia polmonare massiva come causa di instabilità emodinamica. La pressione sistolica polmonare (PAPs) calcolata attraverso la formula semplificata di Bernoulli attraverso il picco di velocità del jet di rigurgito tricuspidalico, suole essere tra i 40-50mmHg con velocità di picco di jet tricuspidalico non superiori a 3,5 m/s (il ventricolo destro non riesce in acuto a generare pressioni superiori ai 60 mmHg) mentre per PAPs superiori a tale valore è giusto considerare la presenza di processi patologici cronici.

Pneumotorace

Lo pneumotorace è una condizione che pone a rischio la vita del paziente che si presenta in pronto soccorso con dispnea acuta accompagnata o meno da angina, essendo possibile complicanza di manovre invasive quali inserzione di vie centrali o ventilazione meccanica in pazienti con distress respiratorio. Nelle ultime decadi la valutazione dello pneumotorace per mezzo dell'ecografica ha visto una rapida ascesa (8,39). L'assenza dello *sliding* polmonare (movimento tra i foglietti parietale e viscerale pleurici) è richiesta per poter formulare diagnosi di pneumotorace, nonostante questo segno sia assente anche in altri processi patologici tra cui l'atelettasia polmonare, aderenze pleuriche e durante l'intubazione di un bronco maggiore. Segni complementari all'assenza di *sliding* che incrementano la sensibilità diagnostica e sono richiesti per la diagnosi sono l'assenza delle linee B (il contatto tra la pleura viscerale e quella parietale è necessaria per generare linee B, una sola linea B esclude la diagnosi) (40), l'assenza di "*pulse*" (movimento sincrono al battito cardiaco dei due foglietti pleurici) (8), la presenza del *lung point* come segno non indispensabile ma più specifico di pneumotorace (41) (punto polmonare di passaggio tra assenza di *sliding* e *pulse* alla zona di polmone sano dove tali segni sono presenti).

Tabella 3. Instabilità emodinamica e shock

| Scenario clinico | Raccomandato | Non raccomandato |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| shock(*) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Per eseguire, insieme alla clinica, la diagnosi differenziale tra i vari tipi di shock (vedi figura 4) 2. Nei vari tipi di shock per stabilirne la causa scatenante | (**) |

(*) TEE può essere effettuato in caso di studio transtoracico non diagnostico sebbene la sedazione in tali pazienti possa portare a severa instabilità emodinamica (**) In caso di instabilità emodinamica/shock si raccomanda sempre uno studio ecografico

Interazione cuore-polmone nei pazienti ventilati

La maggior parte dei pazienti ventilati presenta molti problemi durante la fase di svezzamento. L'edema polmonare rappresenta la maggiore complicanza successiva alla ventilazione invasiva o non invasiva sebbene molti altri fattori cardiaci possano contribuire al fallimento di tale processo. Innanzitutto per predire il successo dello svezzamento dalla ventilazione è necessario dimostrare l'assenza di elevate pressioni atriali così da escludere le eventuali cause cardiache di fallimento. Tale stima è piuttosto complessa in questi pazienti ed i fattori di confondimento non sono ancora stati del tutto chiariti (42). Importante in questo scenario la valutazione dell'insufficienza mitralica dinamica, della disfunzione ventricolare sinistra/destra, di aritmie maggiori o presenza di importanti ostruzioni all'efflusso ventricolare sinistro. Risulta infine importante escludere la presenza di shunt intracardiaci o polmonari che possano essere causa di inappropriate e severe ipossiemie.

2.4 Instabilità emodinamica e shock

Per poter stabilire una diagnosi rapida nei pazienti emodinamicamente instabili l'ecografia transtoracica rappresenta il primo strumento diagnostico per rapidità e semplicità potendo velocemente valutare la funzione ventricolare, la presenza di patologie valvolari, le dimensioni delle camere cardiache e vascolari e la presenza di versamenti pericardici tra le altre. Tale metodica è da preferirsi a quella transesofagea, utile in questo scenario solo in casi specifici (pazienti intubati o per difficoltà di esecuzione efficace della metodica transtoracica).

Shock ipovolemico

E' causato da una diminuzione drammatica del volume intravascolare circolante (emorragia massiva, disidratazione, perdita extravascolare di fluidi). In tali casi l'ecografia può rapidamente mettere in evidenza la presenza di un cuore "piccolo" ed iperdinamico. Nell'ipovolemia profonda la vena cava inferiore risulterà di diametro ridotto (< 10mm) totalmente collassante con l'inspirio. Nei pazienti ventilati a pressione positiva, la vena cava risulterà collassante a fine espirazione e di ridotte dimensioni sebbene in maniera proporzionale alla quota di adattamento del paziente al ventilatore (43).

Shock distributivo: sepsi e shock settico

Lo shock distributivo è dovuto ad una diminuzione del volume di sangue circolante intravascolare secondario ad una eccessiva vasodilatazione. Lo shock settico rappresenta la causa più comune di shock distributivo. Si associa spesso a ipovolemia relativa con aumentata gittata sistolica (a meno di importante disfunzione ventricolare sinistra associata) e iperdinamismo biventricolare. Il ventricolo sinistro raramente risulta dilatato nella forma di patologia isolata. In alcuni pazienti può essere osservata una ipocinesia ventricolare diffusa ma la gittata cardiaca continua ad essere normale o elevata (44), altrimenti si dovrà sospettare una disfunzione ventricolare sottostante. La funzione ventricolare destra dovrà essere adeguatamente valutata nei casi in cui l'insufficienza respiratoria è talmente grave da richiedere un supporto cardiocircolatorio che comporta un sovraccarico di volume destro di importante entità (fino 4l/min). Nei casi in cui si voglia escludere la presenza di endocardite sarà importante la diagnosi differenziale con trombi intracardiaci di facile osservazione in questi pazienti (per presenza di vie venose centrali, o eventuali dispositivi intracardiaci come pacemaker o valvole cardiache). La diagnosi definitiva spesso richiede terapia ex-adiuvantibus con anticoagulanti essendo la sola metodica ecografica spesso insufficiente.

Shock ostruttivo

Tutte le condizioni che possono interferire con il riempimento o lo svuotamento ventricolare possono essere causa di shock ostruttivo. Anche in questo caso all'ecocardiografia il cuore si presenterà iperdinamico ma per riduzione della gittata cardiaca con associato aumento delle resistenze vascolari periferiche. Di seguito le maggiori situazioni cliniche che possono provocare shock ostruttivo.

Ostruzione all'efflusso sinistro. Esiste un sottogruppo di pazienti (in genere con ipertrofia ventricolare sinistra) che in condizione di grave deplezione di volume vede un'ostruzione all'efflusso ventricolare sinistro generata in sistole dal movimento valvolare anteriore mitralico tale da generare insufficienza mitralica severa con importante riduzione della gittata sistolica. Il cateterismo di questi pazienti può suggerire scelte terapeutiche inappropriate come la somministrazione di agenti inotropi, quando si dovrebbe scegliere una strategia terapeutica basata sull'uso di beta bloccanti e somministrazione di fluidi. Il sospetto deve derivare dal fallimento della terapia inotropica in pazienti con ridotta gittata ed ipertrofia ventricolare. L'ecocardiografia è diagnostica.

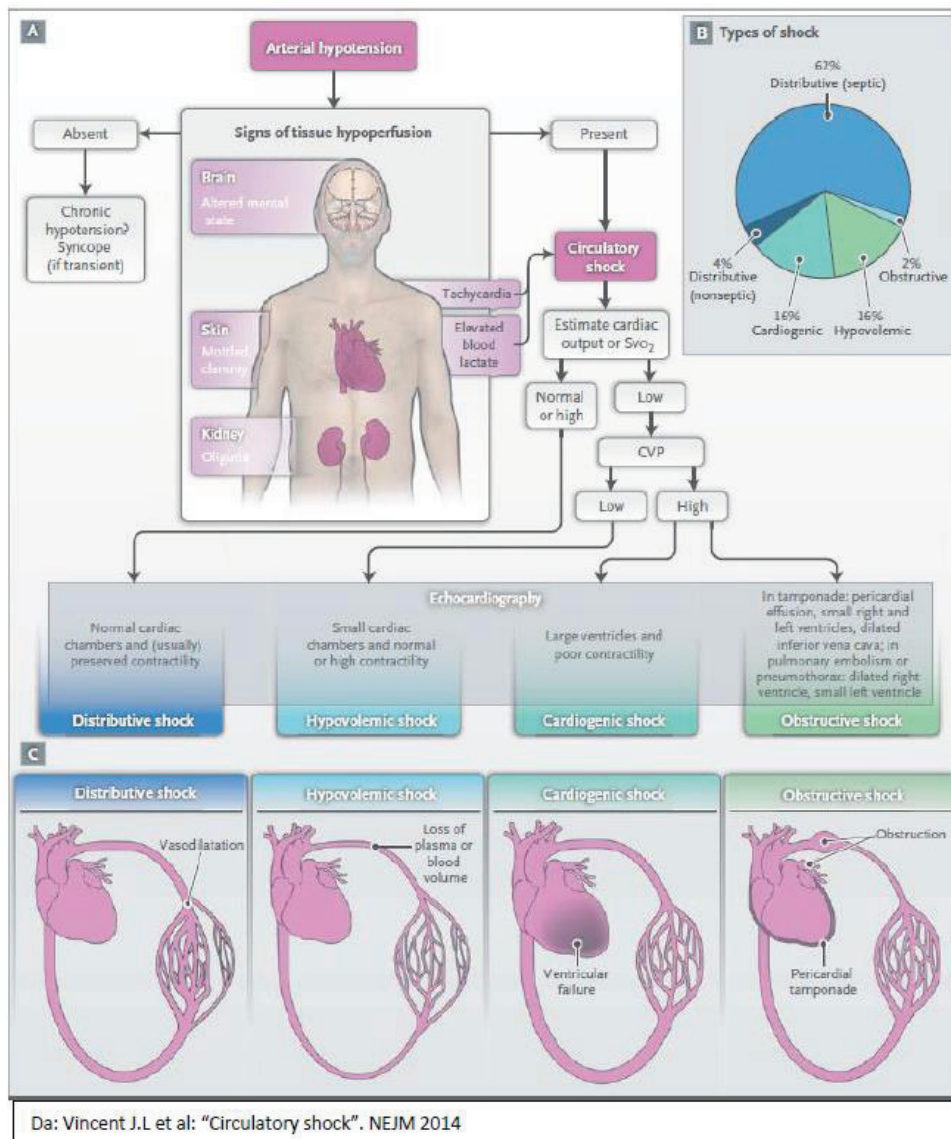


Figura 4 Instabilità emodinamica e shock

Tamponamento cardiaco. Il tamponamento cardiaco risulta dall'accumulo di grosse quantità o in rapida formazione di liquido pericardico che conduce ad un aumento eccessivo della pressione intrapericardica a spese della pressione intraventricolare con una riduzione drammatica della pressione trasmurale cardiaca. Si assiste ad un quadro di shock caratterizzato da tachicardia compensatoria e vasocostrizione che sostengono la gittata sistolica fino ad un valore limite di pressione intrapericardica. L'aumento del ritorno venoso destro durante inspirazione aumenta il volume ventricolare destro a spese del setto interventricolare per collasso ventricolare destro in fase diastolica: per interdipendenza ventricolare si osserverà

una diminuzione del riempimento ventricolare sinistro e di conseguenza una diminuzione della gittata sistolica. Tale condizione si rende particolarmente evidente con il polso paradossico per cui ad ogni atto inspiratorio si osserva una caduta della pressione sistolica di più di 10mmHg evidente anche all'ecocardiografia (45). I principali segni morfologici ecocardiografici di tamponamento cardiaco sono rappresentati dal collasso telediastolico/protosistolico dell'atrio destro (fase di pretamponamento, segno più precoce e sensibile), collasso ventricolare destro in diastole meglio visibile in proiezione sottocostale o in asse lungo parasternale (segno più tardivo ma più specifico), dilatazione della vena cava inferiore non collassante in inspirio, D shape del setto interventricolare. Tra i segni Doppler si ricordano i cambiamenti dinamici del flusso transvalvolare mitralico e tricuspidalico al Doppler pulsato con aumento delle velocità in fase inspiratoria nelle cavità destre (variazione >35%) e diminuzione nelle cavità sinistre variazione >25%) (Figura 2). Gli stessi cambiamenti ma in espirazione saranno visibili anche nei pazienti ventilati. L'ecocardiografia risulta inoltre strumento utile come guida alla pericardiocentesi. L'uso di soluzioni saline può aiutare a localizzare l'ago in caso di dubbi sul suo posizionamento. Il solo caso dove l'ecocardiografia transesofagea può risultare di maggiore efficienza diagnostica rispetto alla metodica transtoracica riguarda i versamenti tamponanti postoperatori giacché tali versamenti sono spesso piccoli e confinati, potendosi nascondere alla visualizzazione transtoracica.

Tabella 4. Cardiomiopatie

| Scenario clinico | Raccomandato | Non raccomandato |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Cardiomiopatie(*) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Si dovranno determinare i parametri di disfunzione sistolica: FE biplano, indice di sfericità, gittata sistolica indicizzata, s² dell'annulus mitralico 2. Valutazione della geometria ventricolare sinistra ed eventuali differenze regionali dello spessore miocardico 3. Stima delle pressioni di riempimento ventricolare sinistro (E/e', PAPs, LAVi, A-Ar) 4. Misura del GLS anche nei pazienti con FE normale 5. Valutazione dell'ostruzione all'efflusso sinistro in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica | (**) |

(*)In caso di sospetta cardiomiopatia si raccomanda sempre uno studio ecografico

Shock cardiogeno

Lo shock cardiogeno è una condizione clinica caratterizzata da una inadeguata risposta cardiaca, in termini di gittata sistolica, che possa soddisfare le richieste di vascolarizzazione tissutale. La causa più comune resta la disfunzione ventricolare che segue l'infarto acuto del miocardio (50-70%) (46). Altre cause sono la disfunzione ventricolare destra, le complicanze meccaniche dell'infarto acuto, i vizi valvolari severi, le miocarditi, i traumi meccanici cardiaci e la dissezione aortica acuta. L'ecocardiografia rappresenta in tutti questi casi un mezzo diagnostico eccellente, potendo aggiungere alla diagnosi eziologica informazioni rispetto alla

pressione di riempimento ventricolare e alla quantizzazione della gittata sistolica. In caso di disfunzione ventricolare sinistra severa la misura della frazione di eiezione e del rigurgito mitralico rappresentano parametri prognostici di mortalità importanti, sebbene la frazione di eiezione non sia correlata con gli eventi avversi quando misurata al ricovero (47).

2.5 *Miscellanea*

Altre condizioni di emergenza o riguardanti il paziente critico per cui può risultare utile chiarire il ruolo dell'ecografia sono le cardiomiopatie, il soffio cardiaco di nuova insorgenza, le aritmie cardiache acute e/o maggiori, i traumi toracici e la valutazione del paziente con supporto circolatorio. Non esistono reali controindicazioni allo studio ecografico in questi scenari clinici (ad eccezione dei traumi toracici) per cui per semplicità i parametri da valutare saranno riassunti nelle tabelle specifiche al termine di questa rassegna.

3. *Situazioni di non urgenza*

Ipertensione arteriosa

Nel paziente iperteso la presenza di ipertrofia ventricolare sinistra (IVS) rappresenta un potente fattore predittivo indipendente di rischio cardiovascolare (49). L'esame ecocardiografico è indicato in classe I solo se decisiva per le scelte clinico-terapeutiche o nel sospetto di una cardiopatia (50). I casi sono: pazienti con elevati valori pressori e la presenza di fattori di rischio concomitanti e/o marker di malattia preclinica (retinopatia e/o microalbuminuria) che rendono possibile o probabile la presenza di IVS; pazienti con cardiopatie associate ad ipertensione arteriosa; pazienti in cui si optrebbe per terapia farmacologica di prima istanza solo in caso di presenza di IVS (pazienti con profilo di rischio basso). In classe II l'esame ecocardiografico è richiesto per la valutazione della funzione diastolica. Molto importante la misura delle dimensioni del diametro dell'aorta ascendente e delle dimensioni atriali poiché utili al fine del monitoraggio dell'efficacia della terapia farmacologica (49). L'ecocardiografia va ripetuta solo in presenza di disfunzione ventricolare sinistra documentata dal cambiamento del quadro clinico e/o da ipertensione resistente alla terapia (valutazione in particolar modo dell'ipertrofia ventricolare sinistra). La valutazione di un'eventuale regressione dell'IVS per effetto della terapia, sebbene utile per una rivalutazione del rischio cardiovascolare, non ha un'indicazione di classe I o II per la marcata variabilità inter- e intraoperatore delle misurazioni della massa ventricolare sinistra (51).

Cardiopatía ischemica cronica

L'ecocardiografia contribuisce alla definizione diagnostica, alla stratificazione prognostica e guida l'iter terapeutico dei pazienti affetti da cardiopatía ischemica cronica (angina stabile da sforzo, pregresso infarto miocardico, pregressa PTCA o CABG) (52, 53, 54). I parametri ecocardiografici da valutare sono: le dimensioni del ventricolo sinistro, le alterazioni globali e segmentarie della cinesi, l'estensione dell'infarto, la funzione ventricolare sinistra sistolica e diastolica e l'eventuale rimodellamento; la funzione ventricolare destra, la presenza di ipertensione

polmonare. Può rivelarsi inoltre utile per la ricerca di complicanze quali aneurisma ventricolare, trombosi endocavitaria, insufficienza mitralica, versamento pericardico (52, 53). Nei pazienti con cardiopatia ischemica cronica l'ecocardiografia da stress può essere effettuata con stress fisico o farmacologico (generalmente dobutamina o dipiridamolo) per la ricerca di vitalità miocardica o presenza e sede di ischemia inducibile (55, 56). Non vi è indicazione ad eseguire un eco-stress quando il test ergometrico è positivo a basso carico, risultando da sé una chiara indicazione all'esecuzione della coronarografia (55, 56).

Palpitazioni e/o aritmie

Una patologia cardiaca sottostante è presente all'ecocardiogramma in circa il 10% dei soggetti con fibrillazione o flutter atriale senza sospetto clinico di cardiopatia. Una valutazione della funzione ventricolare sinistra è importante anche per la scelta della strategia terapeutica da intraprendere dato l'effetto proaritmico di alcuni farmaci in caso di disfunzione ventricolare sinistra pregressa (57). L'ecocardiografia è indicata in classe I in: pazienti con aritmie e sospetto clinico di malattie cardiache strutturali; palpitazioni in pazienti con storia familiare di malattia cardiaca trasmessa geneticamente, associata ad aritmie, come la sclerosi tuberosa, rabdomioma e cardiomiopatia ipertrofica. Non è indicata (classe III) in caso di: palpitazioni senza aritmie corrispondenti o altri segni o sintomi di origine cardiaca; extrasistoli ventricolari premature isolate per le quali non vi sia sospetto clinico di cardiopatia (58). L'ecocardiografia transesofagea assume un ruolo importante nella valutazione dei pazienti candidati alla cardioversione (52, 53). Non risulta indicata in caso di: cardioversione d'emergenza; pazienti in terapia anticoagulante a lungo termine a livelli terapeutici senza valvulopatia mitralica o cardiomiopatia ipertrofica (almeno 4 settimane); valutazione pre-cardioversione in paziente già sottoposto a ETE in assenza di modifiche cliniche intercorrenti (58).

Soffi cardiaci

Nel paziente con soffio cardiaco l'ecocardiografia è indicata solo in presenza di segni o sintomi di patologia e non deve sostituire l'esame clinico. Secondo le linee guida (LG) (59) l'esame ecocardiografico è indicato in caso di: pazienti con soffio cardiaco e sintomatologia di origine cardiovascolare; pazienti asintomatici ma portatori di soffio apparentemente patologico (soffio diastolico, olo o telesistolico, soffio continuo). Non risulta indicata (classe III) in caso di paziente asintomatico in cui un cardiologo abbia diagnosticato un soffio mesosistolico innocente (58).

Tabella 5. Soffii cardiaci

| Scenario clinico | Raccomandato | Non raccomandato |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Soffio cardiaco(*) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Nei pazienti critici con soffio cardiaco e segno e sintomi di scompenso cardiaco, sospetto di endocardite, embolia polmonare, ischemia miocardica 2. Quando si sospetti un rigurgito mitralico in paziente ventilato, uno stress test di volume o pressione dovrebbe essere preso in considerazione 3. Nei pazienti con stenosi aortica severa e shock cardiogeno per valutare la possibilità di valvuloplastica percutanea. 4. Nei pazienti con stenosi mitralica severa in shock o in edema polmonare acuto per valutare l'indicazione a commissurotomia percutanea 5. Nei pazienti che richiedono assistenza circolatoria extracorporea per valutare la presenza di rigurgiti, specie aortici. | (*) |

(*)In caso di soffio cardiaco si raccomanda sempre uno studio ecografico

Tabella 6. Disfunzioni protesiche valvolari

| Scenario clinico | Raccomandato | Non raccomandato |
|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Sospetta disfunzione protesica valvolare(*) | <ol style="list-style-type: none"> 1. Lo studio ecocardiografico deve essere effettuato d'urgenza nei pazienti con sospetta disfunzione protesica valvolare acuta per definire l'entità dell'insufficienza/stenosi ed i meccanismi che la sottendono 2. Lo studio transesofageo è richiesto sempre, a meno che lo studio transtoracico non risulti completamente esaustivo 3. Altre metodiche di <i>imaging</i> dovrebbero essere usate come complemento all'ecografia in caso insistano dubbi a seguito dell'esame ecografico | (*) |

(*)In caso di soffio cardiaco si raccomanda sempre uno studio ecografico

Screening nella popolazione generale

L'esame ecocardiografico non è un'indagine diagnostica di screening nella popolazione generale senza evidenza clinica di cardiopatia o compromissione emodinamica.

Esistono tuttavia alcune eccezioni dovute soprattutto a familiarità per cardiopatia, in cui l'ecocardiografia ha dimostrato un rapporto costo/efficacia ragionevole: storia familiare di malattia cardiovascolare a trasmissione genetica (cardiomiopatia ipertrofica, sindrome di Marfan, ecc.), potenziali donatori per trapianto cardiaco, parenti di primo grado di pazienti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica (52, 53).

Tabella 7. Aritmie cardiache

| Scenario clinico | Raccomandato | Non raccomandato |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Aritmie cardiache(*) | <ol style="list-style-type: none"> 1. In caso di cardioversione elettrica nelle tachiaritmie sopraventricolari (flutter/fibrillazione atriale) lo studio transesofageo può essere considerato per valutare la presenza di trombi endocardiaci nell'immediato o dopo 3 settimane di anticoagulazione) 2. Per valutare l'eziologia ischemica preferibilmente alla risoluzione della tachiaritmia 3. Per valutare cause non ischemiche di aritmia ventricolare soprattutto in pazienti giovani con meno di 35 anni (cardiomiopatia ipertrofica, dilatativa, aritmogena de ventricolo destro etc...) | (*) |

(*)In caso di aritmie cardiaca di ndd si raccomanda sempre uno studio ecografico

Tabella 8. Traumi toracici

| Scenario clinico | Raccomandato | Non raccomandato |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traumi toracici | <ol style="list-style-type: none"> 1. Ecocardiogramma transtoracico e/o transesofageo nel politrauma, nel paziente in ventilazione meccanica o quando si sospetti trauma aortico a paziente stabile 2. L'esame transesofageo in sala operatoria per guidare le scelte chirurgiche ed anestesologiche 3. L'esame transesofageo può evidenziare anomalie della cinesi regionale 4. L'esame transesofageo per valutare gli effetti emodinamici di versamenti pericardici 5. Per la diagnosi differenziale tra la rottura aortica e la dissezione o placca aortica, tra la pseudoaneurisma e l'aneurisma aortico vero. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Nel sospetto o diagnosi di frattura cervicale nei pazienti con politrauma 2. In caso di diagnosi di rottura aortica effettuata per mezzo di metodiche di imaging di primo livello (TC) |
| Trauma cardiaco acuto | <ol style="list-style-type: none"> 1. Un esame FoCUS deve essere effettuato immediatamente nei pazienti con trauma toracico isolato che si presentano ipotesi e tachicardici per escludere tamponamento cardiaco e/ o pneumotorace iperteso 2. Nei pazienti con segni di scompenso, soffi cardiaci , anomalie elettrocardiografiche o aritmie ventricolari per valutare la necessità di liquidi, inotropi o per identificare traumi aggiuntivi | <ol style="list-style-type: none"> 1. Nei pazienti con traumi toracici minori, emodinamicamente stabili (assenza di ipotensione, dispnea, dolore toracico, o altra sintomatologia specifica) per cui nessun intervento a letto del paziente è richiesto |

Tabella 9. Supporto circolatorio

| Scenario clinico | Raccomandato | Non raccomandato |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Pazienti che richiedono o sono in supporto circolatorio | <ol style="list-style-type: none"> 1. Per la valutazione delle cause che portano il paziente alla richiesta di supporto cardiocircolatorio 2. Per la scelta del tipo di supporto circolatorio (Supporto ventricolare destro e/o sinistro) 3. Per valutare la capacità ventricolare di far fronte al sovraccarico del circuito si supporto 4. Per escludere controindicazioni al supporto cardiocircolatorio 5. Per il giusto posizionamento del circuito 6. Nel follow-up per confermare che gli obiettivi emodinamici siano stati raggiunti 7. Per valutare la presenza di complicanze 8. Per guidare allo svezamento congiuntamente ai parametri clinici ed emodinamici | (*) |

(*)*In caso di supporto circolatorio si raccomanda sempre uno studio ecografico*

BIBLIOGRAFIA

1. European Resuscitation guidelines 2015
2. Ibanez B, J Stefan, Agewall S, J Antunes M, Bucciarelli-Ducci C., Bueno H et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2017
3. Douglas P, Khandheria B, Stainback R, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: A report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 187–204.
4. Feneck R, Kneeshaw J, Fox K, et al. Recommendations for reporting perioperative transoesophageal echo studies. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 387–393.
5. Skyba D, Camarano G, Goodman N, et al. Hemodynamic characteristics, myocardial kinetics and microvascular rheology of FS-069, a second-generation echocardiographic contrast agent capable of producing myocardial opacification from a venous injection. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:1292–1300.
6. Garcia-Fernandez M, Macchioli R, Moreno P, et al. Use of contrast echocardiography in the diagnosis of subacute myocardial rupture after myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2001; 14: 945–947.

7. Mansencal N, Nasr I, Pilliere R, et al. Usefulness of contrast echocardiography for assessment of left ventricular thrombus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1667–1670.
8. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 2012; 38: 577–591.
9. Gargani L. Lung ultrasound: A new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound* 2011; 9: 6.
10. Neskovic A, Edvardsen T, Galderisi M, et al. Focus cardiac ultrasound: The European Association of Cardiovascular Imaging viewpoint. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15(9): 956–960
11. Breitzkreutz R, Walcher F and Seeger F. Focused echocardiographic evaluation in resuscitation management: Concept of an advanced life support-conformed algorithm. *Crit Care Med* 2007; 35: S150–S161.
12. Breitzkreutz R, Price S, Steiger HV, et al. Emergency Ultrasound Working Group of the Johann Wolfgang Goethe-University Hospital, Frankfurt am Main. *Resuscitation* 2010; 81: 1527–1533.
13. Nolan JP, Soar J, Zideman DA, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 1.Executive summary. *Resuscitation* 2010; 81: 1219–1276.
14. Eek C, Grenne B, Brunvand H, et al. Strain echocardiography predicts acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 501–508.
15. Grenne B, Eek C, Sjøli B, et al. Acute coronary occlusion in non-ST-elevation acute coronary syndrome: Outcome and early identification by strain echocardiography. *Heart* 2010; 96: 1550–1556.
16. Kaul S, Senior R, Firschke C, et al. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without ST-segment elevation: A multicenter study. *Am Heart J* 2004; 148: 129–136.
17. Conti A, Sammicheli L, Gallini C, et al. Assessment of patients with low-risk chest pain in the emergency department:Head-to-head comparison of exercise stress echocardiography and exercise myocardial SPECT. *Am Heart J* 2005; 149: 894–901.
18. Cooper L. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1526–1538.
19. Escher F, Kasner M, Kuhl U, et al. New echocardiographic findings correlate with intramyocardial inflammation in endomyocardial biopsies of patients with acute myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. *Mediators Inflamm*. Epub ahead of print 20 March 2013.DOI:10.1155/2013/875420.
20. Senior R, Becher H, Monaghan M, et al. Contrast echocardiography: Evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. *Eur J Echocardiogr*
21. Popescu B, Andrade M, Badano L, et al. European Association of Echocardiography recommendations for training, competence, and quality improvement in echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 893–905
22. Bonnefoy E, Godon P, Kirkorian G, et al. Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis. *Eur Heart J* 2000; 21: 832–836.

23. Madhavan M, Rihal C, Lerman A, et al. Acute heart failure in apical ballooning syndrome (TakoTsubo/stress cardiomyopathy): Clinical correlates and Mayo Clinic risk score. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1400–1401.
24. Kurowski V, Kaiser A, von Hof K, et al. Apical and midventricular transient left ventricular dysfunction syndrome (tako-tsubo cardiomyopathy): Frequency, mechanisms, and prognosis. *Chest* 2007; 132: 809–816.
25. Haghi D, Athanasiadis A, Papavassiliu T, et al. Right ventricular involvement in Takotsubo cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006; 27: 2433–2439
26. Sharkey S, Lesser J, Zenovich A, et al. Acute and reversible cardiomyopathy provoked by stress in women from the United States. *Circulation* 2005; 111: 472–479.
27. Erbel R, Oelert H, Meyer J, et al. Effect of medical and surgical therapy on aortic dissection evaluated by transesophageal echocardiography. Implications for prognosis and therapy. The European Cooperative Study Group on Echocardiography. *Circulation* 1993; 87: 1604–1615.
28. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 1993; 328: 1–9.
29. Nienaber C and Sievers HH. Intramural hematoma in acute aortic syndrome: More than one variant of dissection? *Circulation* 2002; 106: 284–285.
30. Metra M, Brutsaert D, Dei Cas L, et al. Acute heart failure: epidemiology, classification, and pathophysiology. In: Tubaro M, Danchin N, Filippatos G, et al. (eds) *The ESC textbook of intensive and acute cardiac care*. Oxford:Oxford University Press, 2010, pp.471–482.
31. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–1847.
32. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10: 165–193.
33. Vignon P, AitHssain A, François B, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary artery occlusion pressure in ventilated patients: A transesophageal study. *Crit Care* 2008;12: R18.
34. Nagueh S, Kopelen H and Quinones M. Assessment of left ventricular filling pressure by Doppler in the presence of Atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94: 2138–2145.
35. Stein P and Henry J. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112: 974–979.
36. Casazza F, Bongarzone A, Centonze F, et al. Prevalence and prognostic significance of right-sided cardiac mobile thrombi in acute massive pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1433–1435.
37. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis

and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29: 2276–2315.

38. McConnell M, Solomon S, Rayan M, et al. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996; 78: 469–473.

39. Moore C and Copel J. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* 2011; 364: 749–757.

40. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al. The comettail artifact: An ultrasound sign ruling out pneumothorax. *Intensive Care Med* 1999; 25: 383–388.

41. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, et al. The ‘lung point’: An ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1434–1440.

42. Diwan A, McCulloch M, Lawrie GM, et al. Doppler estimation of left ventricular filling pressures in patients with mitral valve disease. *Circulation* 2005; 111: 3281–3289.

43. Hollister N, Bond R, Donovan A, et al. Saved by focused echo evaluation in resuscitation. *Emerg Med J* 2011; 28:986–989.

44. Griffee M, Merkel M and Wei K. The role of echocardiography in hemodynamic assessment of septic shock. *Crit Care Clin* 2010; 26: 365–382.

45. Pepi M and Muratori M. Echocardiography in the diagnosis and management of pericardial disease. *J Cardiovasc Med* 2006; 7: 533–544.

46. Klein T and Ramani G. Assessment and management of cardiogenic shock in the emergency department. *Cardiol Clin* 2012; 30: 651–664.

47. Engstrom A, Vis M, Bouma B, et al. Mitral regurgitation is an independent predictor of 1-year mortality in

48. ST-elevation myocardial infarction patients presenting in cardiogenic shock on admission. *Acute Card Care* 2010;12: 51–57.

49. 124. Bombelli M, Facchetti R, Cuspidi C, Villa P, Dozio D, Brambilla G, Grassi G, Mancia G. Prognostic significance of left atrial enlargement in a general population: results of the PAMELA study. *Hypertension* 2014;64:1205–1211.

50. Table 15, pag 23. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH).

51. Devereux RB, Wachtell K, Gerds E, Boman K, Nieminen MS, Papademetriou V, Rokkedal J, Harris K, Aurup P, Dahlof B. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004;292:2350–2356.

52. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to update the 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146-62.

53. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. ACCF/ASE/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American

College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 187-204.

54. Commissione ad hoc ANMCO-SIC-ANCE-GICR-SIEC. Linee guida per l'uso appropriato delle metodiche diagnostiche non invasive. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1: 811-29.

55. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007; 20: 1021-41.

56. Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, et al. CCF/ASE/ACEP/AHA/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2008 appropriateness criteria for stress echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the Heart Rhythm Society and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1127-47.

57. McNamara RL, Tamartz LJ, Segal JB, Bass EB. Management of atrial fibrillation: review of the evidence for the role of pharmacological therapy, electrical cardioversion, and echocardiography. *Ann Intern Med* 2003; 139: 1018-33.

58. tabella 3, pag. 514. Appropriatelyzza dell'esame ecocardiografico e definizione delle classi di priorità: una proposta della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare.

59. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease.

QUANDO ESEGUIRE E QUANDO NON ESEGUIRE UN ECOSTRESS.

**Ilaria Radano, Giuseppe Iuliano, Martina Pucci, Daniel Ferraro,
Rodolfo Citro.**

A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona Salerno

Le malattie cardiovascolari sono una delle principali cause di morbilità e mortalità e le strategie non invasive per la diagnosi e la stratificazione del rischio rimangono fondamentali nell'iter valutativo dei pazienti affetti specie da cardiopatia ischemica (CAD). L'ecocardiografia da stress è una modalità di imaging ben consolidata, con vantaggi che includono la mancanza di esposizione alle radiazioni, la diffusibilità e l'accessibilità. Le tecniche innovative nell'ecocardiografia da stress comprendono l'ecocardiografia con mezzo di contrasto, l'imaging della deformazione miocardica (deformation imaging), l'ecocardiografia tridimensionale (3D) e la valutazione della riserva di flusso coronarico.

Lo stress può essere utile nella valutazione di anomalie della contrattilità in un paziente con sintomi o segni suggestivi di CAD, nel rilevare la progressione in quelli con malattia conclamata, identificare i territori di distribuzione coronarica che contribuiscono alla ischemia, e caratterizzare malattie cardiovascolari non-CAD [1]. Recentemente le applicazioni dell'ecocardiografia da stress si vanno sempre più estendendo ad ambiti diversi dalla CAD come lo studio delle valvulopatie e delle cardiomiopatie.

Ecocardiografia da sforzo in CAD

L'ecocardiografia da stress nella sua modalità tradizionale prevede l'imaging bidimensionale (2D) per l'analisi della contrattilità miocardica ed è un pilastro per la valutazione di CAD e ischemia [2, 3]. Lo stress con tapis roulant o bicicletta supina è preferito in coloro che possono eseguirlo, in quanto la capacità di esercizio del paziente fornisce importanti informazioni prognostiche. Ad esempio, una recente serie di 7236 pazienti che hanno raggiunto ≥ 10 equivalenti metabolici durante ecocardiografia da stress su tapis roulant ha avuto esiti eccellenti, nonostante la presenza di anomalie ischemiche della cinetica miocardica nel 12% dei pazienti [4]. La Dobutamina è l'agente di stress farmacologico di elezione per coloro che non possono eseguire esercizio fisico e consente la valutazione della vitalità miocardica, evidenziata da una risposta bifasica. Un segmento miocardico acinetico che migliora la funzione contrattile con la dobutamina a basso dosaggio, ma peggiora la funzione contrattile ad alto dosaggio, suggerisce la presenza di miocardio vitale [5]. Mentre la presenza di vitalità è stata associata ad un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti con CAD con disfunzione ventricolare sinistra nel trial Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure (STICH), né la vitalità né l'ischemia inducibile sono state in grado di evidenziare i pazienti che potrebbero trarre beneficio da un intervento chirurgico di bypass coronarico rispetto ad una gestione medica.

Ecocardiografia da sforzo in condizioni non ischemiche

Sebbene il focus dell'ecocardiografia da stress sia stato principalmente la valutazione dell'impatto dello stress sulla cinetica segmentaria di parete in pazienti con cardiopatia ischemica nota o sospetta, molte altre valutazioni possono essere effettuate anche nella cardiopatia non ischemica [6]. Nei pazienti sottoposti a chemioterapia, un recente consenso di esperti ha raccomandato di considerare l'ecocardiografia da stress per rilevare sia la presenza di ischemia sia la presenza di disfunzione ventricolare sinistra subclinica e la riserva contrattile [7]. Nell'ecocardiografia da stress, le valutazioni, basale e post-esercizio, della pressione sistolica del ventricolo destro e dei parametri diastolici valutati utilizzando il flusso trans mitralico e la mobilità dell'annulus possono fornire ulteriori informazioni sul profilo emodinamico sottostante di un paziente. Queste misurazioni post-stress sono particolarmente adatte a stratificare ulteriormente i pazienti con dispnea in cui l'ischemia, la disfunzione diastolica, la patologia polmonare o l'ipertensione polmonare possono contribuire [8].

L'ecocardiografia da stress può anche essere utile nella valutazione della cardiomiopatia ipertrofica. Nei pazienti sintomatici in cui a riposo non è presente un gradiente significativo con la manovra di Valsalva o il nitrito di amile, si consiglia di eseguire un test da sforzo combinato con l'ecocardiografia Doppler per determinare l'eventuale sviluppo di un'ostruzione significativa [9]. In uno studio di 239 pazienti affetti da cardiomiopatia ipertrofica, lo spessore della parete del ventricolo sinistro, le anomalie della cinetica segmentaria a riposo, gli equivalenti metabolici raggiunti, e le modifiche nel wall motion score index con l'ecocardiografia da stress, correlavano in maniera indipendente con gli end-points che includevano mortalità da causa cardiaca, ospedalizzazione per scompenso cardiaco, trapianto cardiaco, ictus, infarto miocardico o defibrillazione appropriata [10].

L'ecocardiografia da stress ha acquisito un chiaro ruolo nella valutazione dell'emodinamica in pazienti con valvulopatie [1, 11, 12]. Ad esempio, un'ecocardiografia da stress con dobutamina a basso dosaggio consente di valutare i pazienti sintomatici con stenosi aortica a basso flusso / basso gradiente con ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra. Se lo studio dimostra una velocità aortica > 4.0 m / s o un'area valvolare aortica ≤ 1.0 cm², è raccomandata la sostituzione della valvola aortica (classe IIa) in base alle linee guida sulle valvulopatie 2014 AHA / ACC [11, 12]. L'ecocardiografia da stress consente inoltre di distinguere tra stenosi aortica severa e pseudo-severa e predire il rischio di eventi avversi in pazienti con stenosi aortica a basso flusso / basso gradiente paradossa con frazione di eiezione conservata [13]. L'ecocardiografia da stress ha una raccomandazione di classe I per chiarire l'impatto emodinamico della stenosi mitralica quando vi è una discrepanza tra l'ecocardiografia Doppler a riposo e i sintomi clinici o l'esame obiettivo [11, 14]. Per l'insufficienza mitralica primaria, il grado di ipertensione polmonare indotto dall'esercizio fisico è stato dimostrato correlare con gli eventi cardiaci post-operatori [15]. Approcci innovativi finalizzati ad ampliare ulteriormente i campi di applicazione dell'ecocardiografia da stress includono l'ecocardiografia con mezzo di contrasto miocardico, imaging di deformazione miocardica tra cui valutazione della

Tabella 1.

| Ecocardiografia da stress |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vantaggi |
| ✓ <i>Stress fisico o farmacologico</i> |
| ✓ <i>Valutazione della struttura cardiaca e della cinetica globale e segmentaria a riposo e dopo stress</i> |
| ✓ <i>Identificazione dei territori coronarici di interesse</i> |
| ✓ <i>L'impiego del contrasto potrebbe chiarire immagini di complessa interpretazione</i> |
| ✓ <i>Fornisce informazioni prognostiche</i> |
| Limiti |
| ✓ <i>La qualità delle immagini potrebbe non essere ottimale</i> |
| ✓ <i>Tempo limitato per acquisire le immagini post-stress</i> |
| In fase di sperimentazione |
| ✓ <i>Mezzo di contrasto per la valutazione della perfusione miocardica</i> |
| ✓ <i>Imaging di deformazione miocardica</i> |
| ✓ <i>Imaging tridimensionale</i> |
| ✓ <i>Riserva di flusso coronarico</i> |

twist / torsion del ventricolo sinistro, ecocardiografia tridimensionale (3D) e riserva di flusso coronarico. (Tabella 1)

Ecocardiografia con mezzo di contrasto miocardico

L'ecocardiografia con mezzo di contrasto migliora la qualità dell'immagine e la valutazione della cinetica parietale attraverso l'iniezione di microsfere di gas (microbolle). Le microbolle riempiono i ventricoli e definiscono ulteriormente il bordo endocardico, ciò facilita l'interpretazione del test da stress - in particolar modo in quei pazienti con imaging tecnicamente complesso. Poiché le microbolle rimangono all'interno dei capillari miocardici, anche la perfusione miocardica può essere valutata tramite l'impiego del contrasto. Un lento rifornimento di microbolle a livello miocardico durante l'imaging a basso potere acustico, consecutivo a un incremento transitorio del potere acustico (flash imaging), può indicare ridotta perfusione, che si manifesta precocemente rispetto alle anomalie della cinetica parietale, con affidabile risoluzione spaziale e temporale [16, 17]. In uno studio su 220 pazienti, l'impiego aggiuntivo dell'ecocardiografia con mezzo di contrasto miocardico ha migliorato l'identificazione di ischemia nel territorio dell'arteria

interventricolare anteriore e di malattia multivasale rispetto alla sola valutazione delle anomalie della cinetica di parete [18]. In uno studio multicentrico su 628 pazienti a rischio intermedio, l'ecocardiografia con mezzo di contrasto miocardico è risultata essere più sensibile (75 % contro 49 %, $p < 0.0001$) sebbene meno specifica (52 % contro 81 %, $p < 0.0001$) rispetto alla tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT) nella identificazione delle coronaropatie [19]. Tuttavia, siccome il mezzo di contrasto ecografico non ha ricevuto l'approvazione dalla Food and Drug Administration per l'imaging di perfusione miocardica, il suo utilizzo rimane sperimentale negli USA.

Ecocardiografia da stress con deformation imaging

L'impiego dell'ecocardiografia con deformation imaging 2D (speckle-tracking) per misurare lo strain e lo strain rate amplia ulteriormente le potenzialità dell'ecocardiografia da stress. In una coorte di 76 pazienti (34 con malattia trivasale severa e 42 controlli senza coronaropatia), lo strain e lo strain rate 2D circonferenziale e longitudinale, a dose intermedia e a dose di picco di dobutamina, è risultato essere significativamente più basso in quelli con coronaropatia severa [20]. Allo stesso modo, in uno studio su 102 pazienti che hanno eseguito sia ecocardiografia da stress con dobutamina sia coronarografia, la combinazione tra strain longitudinale e wall motion score index ha evidenziato una migliore sensibilità, specificità e accuratezza (100, 87.5, e 96.3 %), con un'accuratezza maggiore rispetto al solo strain longitudinale o al solo wall motion score index [21]. In un altro studio su 41 pazienti, lo strain longitudinale derivato dallo speckle-tracking è risultato essere altamente riproducibile sia tra neofiti (cardiologi in formazione, specializzati in ecocardiografia ma senza esperienza nel calcolo dello strain) che tra specialisti con maggiore esperienza (cardiologi con >5 anni di esperienza nel calcolo dello strain [22]). Nonostante le ridotte dimensioni del campione, i risultati consentono di formulare delle ipotesi che incoraggiano ulteriori ricerche. Le differenze tra i diversi ecocardiografi nei risultati dell'analisi dello strain e il tempo extra richiesto per questa analisi hanno precluso un'ampia applicazione clinica del deformation imaging in aggiunta alla convenzionale valutazione della cinetica segmentaria di parete. La futura integrazione del deformation imaging 3D potrà consentire ulteriori sviluppi. [23].

Ecocardiografia 3D

Sebbene l'imaging 2D sia una componente affidabile e fondamentale dell'ecocardiografia da stress, durante il breve periodo di picco dello stress, è necessaria l'acquisizione di immagini utilizzando diverse posizioni del trasduttore e diverse sezioni. L'uso del 3D offre il vantaggio di fornire tutti questi dati entro 1 o più cicli cardiaci al picco dello stress; i dati possono essere revisionati in seguito, con l'ispessimento di ogni segmento valutato tomograficamente. Grazie ad algoritmi di analisi sempre più avanzati, la valutazione 3D del ventricolo sinistro può essere effettuata in metà tempo rispetto all'analisi 2D [24]. In uno studio su 25 pazienti che hanno effettuato ecocardiografia da stress 3D, l'imaging 3D è risultato superiore nella visualizzazione del miocardio basale anteriore e antero-laterale, mentre l'imaging 2D si è dimostrato superiore nell'imaging del segmento medio delle pareti

inferiore e infero-settale [25]. Questo studio ha suggerito che un protocollo integrato 2D/3D e un affinamento della tecnologia e della metodologia dell'ecocardiografia 3D saranno verosimilmente in grado di fornire un importante contributo al futuro dell'ecocardiografia da stress.

Riserva di flusso coronarico

L'ecocardiografia da stress farmacologico con vasodilatatore o dobutamina offre la possibilità di valutare la riserva di flusso coronarico (RFC) in concomitanza con la cinetica segmentaria di parete. La riserva di flusso coronarico è il rapporto tra il valore di picco iperemico e il valore di picco basale delle velocità doppler del flusso coronarico diastolico. Durante l'ecocardiografia da stress con vasodilatatore, è di solito valutata l'arteria coronarica discendente anteriore, posizionata anteriormente, analogamente alla valutazione della riserva di flusso frazionale ottenuta mediante angiografia invasiva. In uno studio prospettico, multicentrico e osservazionale su 4313 pazienti con nota o sospetta coronaropatia sottoposti ad ecocardiografia da stress, quelli con una riserva di flusso coronarico valutato sulla discendente anteriore medio-distale ≤ 2 , correlavano con un test da stress positivo per ischemia inducibile e la RFC era un predittore indipendente di mortalità (HR, 3,31 (CI, 2.29- 4.78)) [26]. Gaibazzi et al. hanno riscontrato in una coorte di 718 pazienti che la predizione degli eventi cardiaci aumentava includendo sia la RFC della discendente anteriore che la valutazione della perfusione miocardica durante l'ecocardiografia da stress con vasodilatatore [27]. I punti deboli della valutazione della RFC includono la complessità del protocollo e l'imaging incentrato sulla arteria coronarica discendente anteriore, che può essere complessa da valutare con gli ultrasuoni in pazienti con elevata impedenza acustica del torace. Indagini aggiuntive su questa tecnica potrebbero attribuire alla ecocardiografia da stress ulteriori capacità diagnostiche e di valutazione del rischio.

Quando non fare l'ecostress

L'ecocardiografia da stress fisico è sconsigliata nei pazienti con disturbi di conduzione, quali il blocco di branca sinistra (BBsn), a causa di possibili difficoltà di valutazione della cinetica legata alla dissincronia intraventricolare sinistra. In questi casi andrebbe preferito l'ecostress farmacologico con dipiridamolo e, nei casi in cui sia controindicato, il ricorso ad esami radiologici.

Nei pazienti in cui si vuole effettuare anche una valutazione della perfusione miocardica è preferibile ricorrere alla SPECT, più specifica sebbene meno sensibile dell'ecostress con mezzo di contrasto miocardico. L'ecocardiografia da stress è sconsigliata anche nei pazienti con FA, specie se con elevata frequenza ventricolare, a causa delle difficoltà interpretative dovute alla presenza dell'aritmia stessa. Infine, nei pazienti con scadute condizioni generali, quali anziani e pazienti con diverse comorbilità, e pazienti con finestra acustica scadente sarebbe preferibile ricorrere ad altre metodiche di imaging. La necessità di ricorrere a dosi di farmaco particolarmente elevate sconsiglia l'utilizzo dell'ecostress in particolare nei pazienti obesi.

BIBLIOGRAFIA

1. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014;35(16):1033–40.
2. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 Multimodality Appropriate Use Criteria for the Detection and Risk Assessment of Stable Ischemic Heart Disease a Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(4):380–406.
3. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, Berra K, Blankenship JC, Dallas AP, et al. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2564–603.
4. Fine NM, Pellikka PA, Scott CG, Gharacholou SM, McCully RB. Characteristics and outcomes of patients who achieve high work-load (≥ 10 metabolic equivalents) during treadmill exercise echocardiography. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(12):1408–19.
5. Ling LH, Christian TF, Mulvagh SL, Klarich KW, Hauser MF, Nishimura RA, et al. Determining myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction: a prospective comparison of rest-redistribution thallium 201 single-photon emission computed tomography, nitroglycerin-dobutamine echocardiography, and intracoronary myocardial contrast echocardiography. *Am Heart J*. 2006;151(4):882–9.
6. Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American society of echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20(9):1021–41.
7. Plana J, Galderisi M, Barac A, Ewer M, Ky B, Scherrer-Crosbie M, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(10):1063–93.
8. Ishii K, Imai M, Suyama T, Maenaka M, Nagai T, Kawanami M, et al. Exercise-induced post-ischemic left ventricular delayed relaxation or diastolic stunning: is it a reliable marker in detecting coronary artery disease? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(8):698–705.

9. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy. The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35(39):2733-79.
10. Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, Monserrat L, Pazos P, Estevez-Loureiro R, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr*. 2012;25(2):182-9.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin Iii JP, Guyton RA, et al. AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(1):e1- e132.
12. Clavel M-A, Fuchs C, Burwash IG, Mundigler G, Dumesnil JG, Baumgartner H, et al. Predictors of outcomes in low-flow, low- gradient aortic stenosis: results of the multicenter TOPAS study. *Circulation*. 2008;118(14 suppl 1):S234-42.
13. Clavel M-A, Ennezat PV, Maréchaux S, Dumesnil JG, Capoulade R, Hachicha Z, et al. Stress echocardiography to assess stenosis severity and predict outcome in patients with paradoxical low-flow, low-gradient aortic stenosis and preserved LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):175-83.
14. Grimaldi A, Olivotto I, Figini F, Pappalardo F, Capritti E, Ammirati E et al. Dynamic assessment of 'valvular reserve capacity' in patients with rheumatic mitral stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012; 13(6):476-482.
15. Magne J, Donal E, Mahjoub H, Miltner B, Dulgheru R, Thebault C, et al. Impact of exercise pulmonary hypertension on postoperative outcome in primary mitral regurgitation. *Heart*. 2015; 101(5):391-6.
16. Li D-y, Liang L, Xu T-d, Zhang H, Pan D-f, Chen J-h, et al. The value of quantitative real-time myocardial contrast echocardiography for detection of angiographically significant coronary artery disease. 2013;36(8):468-74.
17. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;277(6):H2363-72.
18. Shah BN, Chahal NS, Bhattacharyya S, Li W, Roussin I, Khattar RS, et al. The feasibility and clinical utility of myocardial contrast echocardiography in clinical practice: results from the incorporation of myocardial perfusion assessment into clinical testing with stress echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):520- 30.
19. Senior R, Moreo A, Gaibazzi N, Agati L, Tiemann K, Shivalkar B, et al. Comparison of sulfur hexafluoride microbubble (SonoVue)- enhanced myocardial contrast echocardiography with gated single- photon emission computed tomography for detection of significant coronary artery disease: a large European multicenter study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(15):1353-61.
20. Yu Y, Villarraga H, Saleh H, Cha S, Pellikka P. Can ischemia and dyssynchrony be detected during early stages of dobutamine stress echocardiography by 2-dimensional speckle tracking echocardiography? *Int J Cardiovasc Imaging*. 2013;29(1):95-102.

21. Ng ACT, Sitges M, Pham PN, Tran DT, Delgado V, Bertini M, et al. Incremental value of 2-dimensional speckle tracking strain imaging to wall motion analysis for detection of coronary artery disease in patients undergoing dobutamine stress echocardiography. *Am Heart J.* 2009;158(5):836–44.
22. Yamada A, Luis SA, Sathianathan D, Khandheria BK, Cafaro J, Hamilton-Craig CR, et al. Reproducibility of regional and global longitudinal strains derived from two-dimensional speckle-tracking and Doppler tissue imaging between expert and novice readers during quantitative dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014;27(8):880–7.
23. Jasaityte R, Heyde B, Ferferieva V, Amundsen B, Barbosa D, Loeckx D, et al. Comparison of a new methodology for the assessment of 3D myocardial strain from volumetric ultrasound with 2D speckle tracking. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2012;28(5):1049–60.
24. Badano LP, Muraru D, Rigo F, Del Mestre L, Ermacora D, Gianfagna P, et al. High volume-rate three-dimensional stress echocardiography to assess inducible myocardial ischemia: a feasibility study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(6):628–35.
25. Johri AM, Chitty DW, Hua L, Marincheva G, Picard MH. Assessment of image quality in real time three-dimensional dobutamine stress echocardiography: an integrated 2D/3D approach. *Echocardiography.* 2015; 32(3):496-507.
26. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Molinaro S, Picano E, et al. Coronary flow reserve during dipyridamole stress echocardiography predicts mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5(11): 1079–85.
27. Gaibazzi N, Rigo F, Lorenzoni V, Molinaro S, Bartolomucci F, Reverberi C, et al. Comparative prediction of cardiac events by wall motion, wall motion plus coronary flow reserve, or myocardial perfusion analysis: a multicenter study of contrast stress echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):1–12.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELLA DISSEZIONE AORTICA

**Antonello D'Andrea, Marianna D'Amato*, Simona Sperlongano*,
Juri Radmilovic*, Raffaella Scarafile.**

Cardiologia - Ospedale Umberto I° - Nocera Inferiore (ASL Salerno)

**Cardiologia - Università Luigi Vanvitelli - Napoli*

Il termine “sindromi aortiche acute” (AAS) descrive un gruppo di patologie a carico dell'aorta, con manifestazioni cliniche e prognosi simili, ed includono la dissezione aortica (AD), l'ematoma intramurale (IMH) e l'ulcera aterosclerotica penetrante (PAU), nonché i traumi aortici. La caratteristica delle AAS è la lacerazione, con o senza breccia intimale, della tonaca media, all'interno della quale il sangue s'infiltra e può contribuire alla progressione della dissezione o rimanere localizzato (IMH), oppure estrinsecarsi all'esterno della parete, come nel caso di rottura di PAU o di traumi. La AD è la più comune, e può essere rapidamente fatale senza una diagnosi precoce ed un trattamento appropriato. L'IMH e le PAU in genere causano minori alterazioni a carico della tonaca media.

EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAZIONI

L'incidenza di AD acuta è di 2-3.5 casi per 100 000 persone-anno; negli Stati Uniti sono documentati 6000-10 000 casi l'anno. La AD ha maggiore incidenza nei mesi invernali, ed è più frequente nel sesso maschile^{1,2}.

Le classificazioni più impiegate sono quella di DeBakey e quella di Stanford, probabilmente la più immediata ai fini dell'individuazione tempestiva del percorso ottimale, per esempio in caso di primo contatto ospedaliero presso una struttura *Spoke*: il tipo A, con coinvolgimento dell'aorta ascendente, costituisce un'emergenza chirurgica, mentre il tipo B, limitato alla sola aorta discendente, segue un differente algoritmo decisionale (Figura 1). La classificazione europea di Svensson è invece quella che meglio descrive le differenti manifestazioni di AAS. Possiamo inoltre distinguere la forma acuta (< 14 giorni), dalla forma subacuta (15-90 giorni) e quella cronica (>90 giorni).

FISIOPATOLOGIA

Tutte le AAS sono generate da una lesione della media, ed alcune da una lesione intimale. L'evento iniziale della AD è lo sviluppo di una lacerazione intimo-mediale dovuta alle forze reologiche (*shear forces*) nel lume aortico, oppure ad un ematoma nel contesto della media che si porta verso il lume del vaso; segue la propagazione, anterograda e/o retrograda, lungo un piano di clivaggio della parete aortica per varia estensione. Si creano un falso lume rifornito ed un vero lume compresso con possibile caduta di flusso. Il processo dissecativo coinvolge lungo il suo percorso l'origine dei vasi collaterali: i vasi interessati con maggior frequenza sono il tronco anonimo, la succlavia sinistra e l'arteria renale sinistra.

Classification of aortic dissection




| | | | |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| |  |  |  |
| Percentage | 60% | 10–15% | 25–30% |
| Type | DeBakey I | DeBakey II | DeBakey III |
| | Stanford A (Proximal) | | Stanford B (Distal) |

Figura 1. Classificazioni della dissezione aortica: DeBakey e Stanford

Nel 60% circa dei casi la lacerazione intimale primaria si trova pochi centimetri al di sopra del piano valvolare. L'esposizione della media al flusso attiva la cascata coagulativa ed una coagulopatia da consumo, che dipende dalla superficie esposta e dall'eventuale trombosi del falso lume. Nel determinismo degli IMH, invece, l'ipotesi di micro-lacerazioni, sotto la risoluzione delle metodiche diagnostiche oggi disponibili, si contrappone a quella che vede i vasa vasorum come i principali responsabili dello stravaso ematico intramurale.

PRESENTAZIONE CLINICA E COMPLICANZE

Il dolore toracico rappresenta il sintomo più frequente di AD acuta. Ha solitamente un'insorgenza improvvisa e severa, carattere trafittivo ed è localizzato nell'80% dei casi alla porzione anteriore del torace (nel tipo A), nel 40% dei casi alla schiena e nel 25% dei casi all'addome (tipo B)³⁻⁵. Il dolore tende poi a migrare dal punto di origine verso gli altri siti man mano che la dissezione prosegue lungo l'aorta, comportando quindi l'insorgenza di segni e sintomi relativi a disfunzione end staged degli organi interessati. Possiamo riscontrare, pertanto, la comparsa di insufficienza aortica severa, associata a dilatazione della radice aortica e dell'anulus, evidenza di effusione pericardica ematica (< 20% dei casi con AD tipo A), ischemia miocardica (15-20%) per espansione del flap all'aorta con conseguente compressione e obliterazione degli osti coronarici o per propagazione del processo di dissezione all'albero coronarico e scompenso cardiaco congestizio,

legato per lo più all'eventuale rigurgito aortico. Altre manifestazioni potrebbero essere il versamento pleurico da sanguinamento aortico nel mediastino e nello spazio pleurico e , più raramente, complicanze polmonari come compressione dell'arteria polmonare e comparsa di una fistola aorto polmonare. La sincope potrebbe rappresentare un importante sintomo iniziale (15% dei pazienti con AD tipo A, <5% tipo B) così come i sintomi neurologici dovuti all'ipoperfusione cerebrale o al coinvolgimento dei vasi spinali con la comparsa, ad esempio, di paraplegia. Da segnalare anche l'eventuale coinvolgimento dei vasi femorali con conseguente ischemia agli arti inferiori ed assenza di polso. Per interessamento dei vasi addominale si potrebbero verificare invece i segni di ischemia intestinale o insufficienza renale, che spesso si celano dietro un aspecifico dolore addominale. Rappresentano fattori predisponenti, che aumentano il sospetto clinico in presenza delle condizioni di cui sopra, storia di ipertensione arteriosa, connettivopatie, valvola aortica bicuspidale, coartazione aortica, precedente chirurgia cardiaca o recenti procedure percutanee. Per quanto riguarda gli esami di laboratorio, non esiste un marcatore specifico di malattia, sebbene i livelli di D dimero si innalzino abbastanza precocemente per cui valori elevati possono aumentare il sospetto di AD ma non fare diagnosi. Accanto al D dimero possiamo ritrovare alterati una serie di indici di funzionalità sulla base degli organi interessati.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Gli studi di Imaging nel setting del sospetto clinico di dissezione aortica hanno degli scopi primari fondamentali quali la conferma del sospetto clinico, classificazione della dissezione, localizzazione della breccia e la valutazione sia dell'estensione che delle condizioni che rappresentano un'urgenza quali emorragia pericardica, mediastinica o pleurica; in aggiunta i biomarker (come troponine, D dimero > 500cmg/L, transaminasi, funzione renale etc) possono essere utilizzati in maniera strategica in associazione all'imaging dell'aorta per giungere ad una diagnosi.

Sulla base di queste considerazioni e della accuratezza delle metodiche di imaging utilizzabili in questo setting, i protocolli da utilizzare sia per le forme croniche che per il sospetto della dissezione acuta devono essere adattati all'expertise locale e alla gravità del quadro di presentazione, oltre che alla disponibilità delle varie strumentazioni. In generale, mentre l'ecocardiogramma transtoracico fornisce informazioni vitali (insufficienza aortica di nuova insorgenza, effusione pericardica, visualizzazione dell'eventuale flap nella forme prossimali), un esame transesofageo con visualizzazione dell'aorta toracica rappresenta sicuramente lo step successivo, o la TC-MD con visualizzazione dell'intera aorta se considerata importante per la sopravvivenza del paziente. Entrambe le metodiche forniscono dettagli sulla localizzazione e quindi classificazione nei tipi A e B per consentire il corretto planning del paziente; le metodiche con ultrasuoni sono sicuramente di più

rapido accesso e disponibilità, la RMN invece non è utile in un setting di urgenza. Informazioni addizionali non essenziali nel management immediato come il coinvolgimento delle coronarie, arco aortico o asse iliaco-femorale sono di solito ottenute con angio TC senza la necessità di angiografia invasiva anche in presenza di variazioni del tratto ST all'elettrocardiogramma.

Per i pazienti instabili con sospetto di sindrome aortica acuta in un'unità di pronto soccorso, le tecniche ecocardiografiche sia transtoracica che transesofagea effettuate a letto del paziente hanno la priorità anche se i segmenti addominali dell'aorta potrebbero non essere ben visualizzabili. D'altro canto, la tecnologia TC a rapida acquisizione utilizzando scanner a 16-, 64- e anche 256 slice ha sostituito l'angiografia diagnostica invasiva per i vasi di medio e grosso calibro sia del torace che dell'addome. Questa tecnologia permette con un'alta risoluzione spaziale di differenziare rapidamente l'ematoma intramurale dall'ulcera e dalla dissezione aortica, ma richiede che le condizioni del paziente siano tali da poterlo trasportare e che siano stabili. L'angio RM ha altrettanta alta risoluzione con la possibilità di effettuare post processing ed ottenere ricostruzioni in 3 D.

Radiografia del torace

Il ruolo della radiografia del torace nei pazienti con sospetto di dissezione aortica e/o in generale sindromi aortiche acute è limitato. Rappresenta comunque una delle indagini più comuni e pratica da effettuare in PS. Anomalie nel mediastino, incluse espansione del mediastino stesso, anomalie del profilo dell'aorta, dislocazione o calcificazioni dell'aorta, si possono osservare nei pazienti con sindromi aortiche acute. Di contro, secondo i dati dell'International Registry of Acute Dissection, l'11% con AD di tipo A e il 15% dei pazienti con il tipo B avevano radiografie normali, l'espansione del mediastino era presente solo nel 63% dei pazienti con il tipo A e nel 56% nel tipo B ^{6,7}. In conclusione rappresenta una metodica di facile esecuzione e disponibilità ma con scarsa sensibilità e specificità diagnostiche.

Ecocardiografia transtoracica

L'ecocardiografia transtoracica (ETT) consente una valutazione adeguata dei diversi segmenti aortici, in particolare la radice aortica e l'aorta ascendente prossimale. Gli altri segmenti, però, come l'arco aortico, l'aorta discendente prossimale e l'aorta addominale, sono difficili da visualizzare e richiedono l'utilizzo di diversi piani di immagine e un'adeguata finestra acustica. L'ETT di base ha un uso limitato nella valutazione della dissezione aortica, ma l'imaging armonico e l'utilizzo del contrast enhancement hanno migliorato la sensibilità e specificità in questa diagnosi, soprattutto nei pazienti con coinvolgimento dell'aorta ascendente prossimale, arco aortico o aorta addominale. Tuttavia, data la sua facile disponibilità, rapidità, trasportabilità e le informazioni aggiuntive che può fornire, l'ETT può essere utilizzato come metodica d'imaging preliminare nei dipartimenti di emergenza. Nei pazienti con dolore toracico, l'ETT può essere utile

per valutare l'eventuale presenza di dilatazione dell'aorta, rigurgito aortico, versamento pericardico, che possono aumentare il sospetto di dissezione aortica. Una diagnosi definitiva di dissezione di tipo A all'ETT in un paziente emodinamicamente instabile potrebbe essere seguita immediatamente dalla chirurgia, posto che la diagnosi sarebbe confermata intraoperatoriamente utilizzando l'ecocardiografia transesofagea (ETE). Il basso valore predittivo negativo dell'ETT non permette di escludere una dissezione aortica per cui sono richiesti comunque altri test se l'ETT è negativo. Il valore dell'ETT è poi chiaramente limitato nei pazienti con una configurazione del torace difficile, obesi, enfisematosi e nei pazienti con ventilazione meccanica per cui un flap da dissezione potrebbe non essere visualizzato.

L'ETT resta comunque la tecnica più utilizzata per misurare i segmenti aortici prossimali nella pratica clinica. La radice aortica è visualizzata nelle proiezioni parasternale asse lungo e 5 camere modificata. ETT permette inoltre la valutazione della valvola aortica e dell'eventuale rigurgito. Di fondamentale importanza nella valutazione dell'aorta toracica è la proiezione soprasternale, infatti con questa proiezione è possibile studiare l'arco aortico e i tre vasi che costituiscono i tronchi sovraortici, anche se non è possibile vedere l'intera aorta toracica. Una short axis sull'aorta discendente può essere visualizzata posteriormente all'atrio sinistro in una parasternale asse lungo e in 4 camere. Ruotando di 90 gradi il trasduttore si può ottenere un asse lungo per poter visualizzare la porzione media dell'aorta toracica discendente; la porzione addominale dell'aorta discendente, al contrario, può risultare più facile da visualizzare alla sinistra della vena cava inferiore nella proiezione sottocostale sagittale (supero-inferiore).

Ecocardiografia transesofagea (ETE) L'ecocardiografia transesofagea (ETE) è la tecnica d'elezione per la valutazione dell'aorta toracica. Il principale limite di questa tecnica è costituito dalla presenza di un'area "cieca" che non consente la visualizzazione dell'aorta ascendente distale nel passaggio all'arco prossimale poco prima dell'arteria innominata, per l'interposizione del bronco di destra e della trachea. La vicinanza dell'esofago permette di ottenere immagini di alta qualità. La multiplanarietà del ETE consente di solito di ottenere le proiezioni short e long axis ottimali dell'aorta ascendente e discendente e l'aggiunta del color Doppler può facilitare l'identificazione del vero e del falso lume. Le proiezioni più importanti per l'aorta scendente, la radice aortica e la valvola aortica sono l'asse lungo alto (a 120-150 gradi) e l'asse corto (a 30-60 gradi). L'aorta discendente è facilmente visualizzabile in asse corto a 0 gradi (tipicamente al termine dell'esame, nella fase di uscita) e in asse lungo a 90 gradi dal tronco celiaco fino all'arteria succlavia di sinistra. La metodica del 3D sembra offrire alcuni vantaggi rispetto alla tecnica bidimensionale come ad esempio la relazione tra gli osti coronarici ed il flap intimale nelle dissezioni di tipo A, ma il suo valore clinico incrementale non è stato ancora ben valutato.

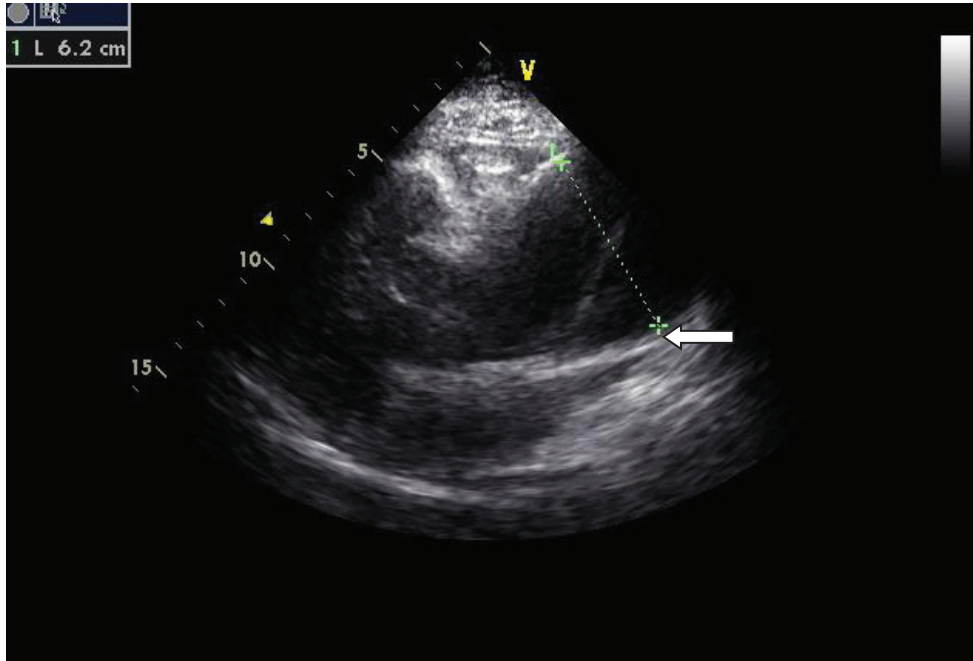


Figura 2: aneurisma dissecato dell'aorta ascendente all'ETT, con evidenza di flap intimale (freccia).

L'elevata accuratezza dell'ETE per la diagnosi di dissezione aortica è stata ampiamente riportata in letteratura. Evangelista et al. hanno pubblicato uno studio che comprendeva una delle più ampie serie di pazienti (n 132) con dissezione dell'aorta ascendente esaminata utilizzando ETE, con una sensibilità e specificità del 96.8% e 100% rispettivamente^{8,9}. Di contro, un'analisi di 8 grandi studi ha mostrato che il 3.5% di 435 pazienti avevano avuto una diagnosi errata di dissezione aortica. La presenza, infatti, di un'immagine lineare intraluminare nell'aorta ascendente non è di per sé patognomica di dissezione. Immagini caratterizzate da riverberi lineari, in particolare nell'aorta ascendente, non sono poi così rare. Questi artefatti, se visualizzati nella radice aortica, originano dal riverbero della parete anteriore dell'atrio sinistro; nel terzo medio dell'aorta ascendente, originano dalla parete posteriore dell'arteria polmonare di destra. L'ecocardiografia M mode è la tecnica più utilizzata per effettuare diagnosi differenziale tra flap intimale e riverberi. Ricordiamo che l'ETE rappresenta una metodica semi-invasiva che richiede sedazione e stretto controllo dei valori pressori. Quando una diagnosi è stabilita in maniera definitiva utilizzando altre metodiche di imaging, l'ETE può essere effettuato nel pre-operatorio nella sala di chirurgia. Nelle dissezioni di tipo B complicate l'ETE può essere utilizzato intra

operatoriamente durante il trattamento endovascolare. Permette la conferma del giusto posizionamento della guida mediante l'identificazione del vero lume e fornisce informazioni aggiuntive per guidare il corretto posizionamento dello stent nell'aorta discendente. Può anche indentificare precocemente risultati subottimali e la presenza di leak o piccole breccie con maggiore sensibilità dell'angiografia.

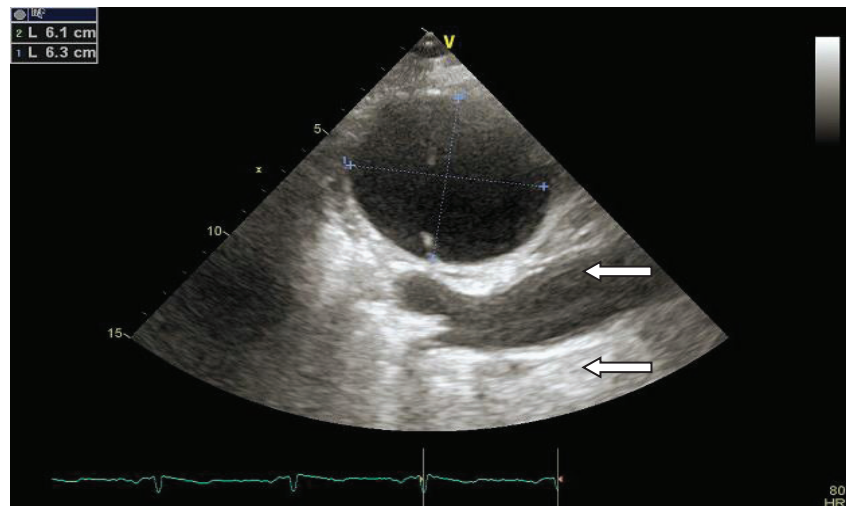


Figura 3: aneurisma dissecato dell'aorta toracica all'ETE, con evidenza di flap intimale e breccia di entrata (freccie).

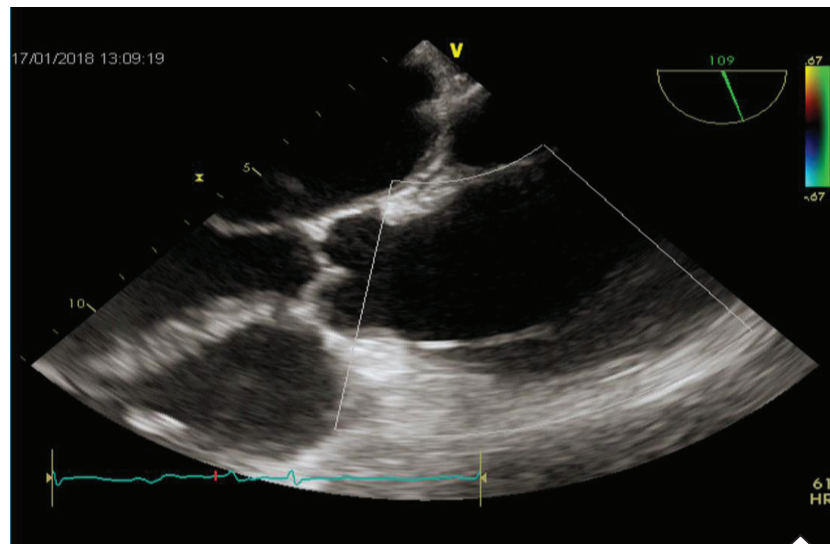


Figura 4: ematoma intramurale dell'aorta ascendente all'ETE (freccia)

In generale, la localizzazione e le dimensioni della breccia d'ingresso, le comunicazioni secondarie, la compressione del vero lume e le informazioni che riguardano i pattern dinamici di flusso possono risultare cruciali per selezionare la più appropriata strategia di gestione diagnostico-terapeutica del paziente.

Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata gioca un ruolo centrale nella diagnosi, stratificazione del rischio ed il management delle patologie dell'aorta. I suoi principali vantaggi rispetto alle altre metodiche di imaging includono i tempi ristretti per l'acquisizione ed il processamento delle immagini, la capacità di ottenere un'intera ricostruzione 3D dell'aorta, la sua ampia diffusione e disponibilità, l'eccellente sensibilità (>95%). Sensibilità e specificità per la diagnosi del coinvolgimento dell'arco aortico sono rispettivamente 93% e 98%, con un'accuratezza complessiva del 96%. I principali limiti sono correlati all'elevata esposizione alle radiazioni ed alla nefrotossicità da mdc iodato. Inoltre la TC può produrre falsi negativi quando l'aorta non è adeguatamente opacizzata. Ciò può accadere se il bolo di contrasto è somministrato troppo lentamente o se il paziente ha una bassa gittata cardiaca. Un falso lume trombizzato durante una AD può essere erroneamente identificato come trombo murale all'interno di un aneurisma aortico; al contrario, un aneurisma con un trombo murale al suo interno può essere erroneamente diagnosticato come AD. Inoltre gli artefatti di movimento in assenza di patologia potrebbero mimare un flap intimale, così come la presenza di fibrosi periaortica, tumori mediastinici e strutture vascolari circostanti che possono essere erroneamente interpretate come DA ^{6,10}. La TC può avere un ruolo importante anche nel monitoraggio del paziente nel post operatorio.

I protocolli di acquisizione ECG-gated sono cruciali per ridurre gli artefatti da movimento della radice aortica e dell'aorta toracica dovuti alla pulsatilità dei vasi durante il ciclo cardiaco. I protocolli di acquisizione dell'immagine di solito seguono quest'ordine: per prime le sequenze senza contrasto, poi una fase arteriosa che segue l'infusione del contrasto e, in alcuni casi, sequenze di immagini con acquisizione tardiva. Le immagini sono acquisite a partire da 3 cm sopra l'arco aortico fino alla testa del femore, per far sì che tutti i segmenti aortici possano essere valutati. Il ruolo principale della TC multidetettore risulta nel fornire specifiche e precise misurazioni dell'estensione della dissezione, inclusi lunghezza e diametro dell'aorta e del vero lume e del falso lume, coinvolgimento di vasi importanti e la distanza della breccia intimale dai principali vasi che originano dall'aorta. Il versante convesso del flap intimale è di solito rivolto verso il falso lume (FL) che circonda il vero lume (VL). Il FL di solito ha un flusso più lento ed un diametro maggiore e può contenere formazioni trombotiche. Nella AD tipo A, il FL di solito è localizzato lungo la parete destra anterolaterale dell'aorta ascendente e si estende distalmente, lungo la parete sinistra posterolaterale dell'aorta

discendente. Nel FL si può osservare un'area lineare di bassa attenuazione, che corrisponde al distacco incompleto della tonaca media, conosciuto come "cobweb sign", un ritrovamento caratteristico per identificare il falso lume. In molti casi, il lume che si estende più caudalmente è il TL. L'accurata discriminazione tra il TL ed il FL è molto importante per comprendere quali collaterali sono perfusi esclusivamente dal FL, così come quale terapia endovascolare considerare.

Riassumendo

I marker angio-TC di DA sono: 1. Flap medio-intimale; 2. Breccia intimale o punto d'entrata; 3. Doppio lume aortico.

Flap medio-intimale: I protocolli TC studiati per l'esclusione della dissezione tipicamente iniziano con una scansione senza contrasto a bassa dose per escludere l'EIM seguita da un'angio-TC dopo iniezione di mezzo di contrasto. Il flap è visibile anche nelle scansioni precontrasto come linea iperdensa rispetto al lume vasale. Il settore di scansione include l'intero torace, l'addome e la pelvi per permettere una corretta identificazione del flap e della sua estensione ai vasi che originano dall'aorta e per valutare l'ischemia d'organo (es. intestinale o renale). I flap delle dissezioni croniche sono in genere più spessi e rettilinei rispetto a quelli delle dissezioni acute.

Breccia intimale o punto d'entrata : discontinuità dell'intima dove il sangue accede al falso lume. Talvolta sono distinguibili anche una o più brecce di rientro a valle.

Doppio lume aortico. Parte essenziale nell'esame TC della DA è l'identificazione del vero lume.

Il vero lume è normalmente più piccolo perché spesso compresso dal falso lume e presenta spesso calcificazioni della parete esterna. Nella maggior parte delle angio-TC il vero lume può essere individuato grazie alla sua continuità con una porzione non dissecata dall'aorta. Il falso lume è spesso di dimensioni maggiori del vero lume, presenta minore densità di contrasto a causa di una ritardata opacizzazione o può essere trombizzato e non prendere contrasto (più comunemente nelle dissezioni croniche). Il falso lume è caratterizzato ancora dal segno del becco (angolo acuto fra il flap medio-intimale e la lamina medio-avventiziale residua sulla parete aortica) e dal segno della ragnatela (persistenza di alcuni sottili filamenti o tralci di tonaca media nel falso lume).

L'angio-TC permette inoltre di identificare la presenza di versamento pericardico e pleurico.

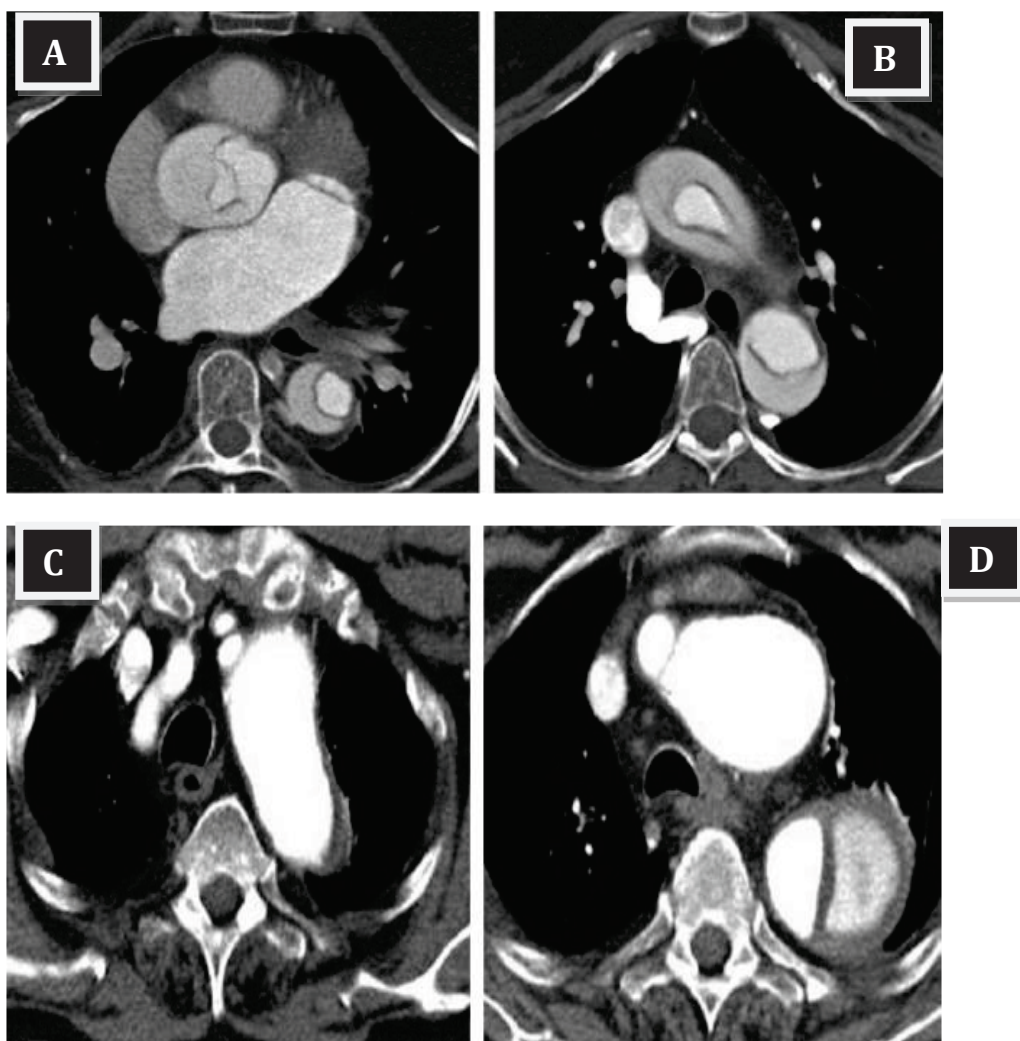


Figura 5: *dissezione aortica tipo Stanford A (pannelli A e B), estesa dall'aorta ascendente alla toracica, e tipo B (pannelli C e D) limitata alla sola aorta toracica.*

Risonanza magnetica nucleare

Sia la sensibilità che la specificità della RMN si attestano tra il 95 ed il 100%. RMN può rilevare con molta accuratezza la DA, delineare la sua estensione, dimostrare il sito di ingresso della breccia, identificare il coinvolgimento dei tronchi sovraortici e delle arterie renali. Le ricostruzioni 3D dell'aorta permettono di misurare il diametro del vaso e dell'annulus aortico, della radice, giunzione sinotubulare, che correlano molto bene con le misurazioni ottenute con l'ecocardiografia transtoracica. Le dinamiche flussimetriche possono essere valutate utilizzando il contrasto di fase in 4D (una tecnica raramente disponibile

per uso clinico) per misurare lo stroke volume del falso lume, la velocità del flusso, la posizione della breccia d'ingresso e la presenza di flusso "elicoidale". Inoltre la RMN rappresenta una metodica sensibile di screening per pazienti con una scarsa finestra acustica, in particolare nei giovani pazienti con aorta dilatata. Le limitazioni relative a questa metodica di imaging includono l'accessibilità, difficoltà nel monitorare i pazienti instabili durante l'acquisizione delle immagini, e lunghi tempi di acquisizione confrontati con quelli della TC. D'altro canto, la RMN non richiede radiazioni ionizzanti e somministrazione di mezzo di contrasto iodato ed è altamente consigliata per i follow up seriati nei pazienti stabili con patologia aortica nota. La RMN può essere utilizzata anche nella sorveglianza delle forme di AD tipo B sottoposte al solo trattamento medico. Di solito l'esame inizia con sequenze spin-echo T1 pesate per definire il profilo dell'aorta e i diametri e per identificare quindi il numero e la localizzazione dei flap intimali in presenza di AD, laddove le immagini T2 pesate consentono invece la caratterizzazione tissutale della parete aortica o dei componenti ematici^{11,12}. Le sequenze gradient echo sono ottenute nei pazienti stabili e forniscono informazioni dinamiche e funzionali, dimostrando le variazioni nei diametri aortici durante il ciclo cardiaco e le turbolenze di flusso come accade ad esempio distalmente alle valvole aortiche bicuspidi o nel rigurgito aortico. La RMN con contrasto con gadolinio può essere effettuata rapidamente per evidenziare l'aorta compresi i vasi emergenti dall'arco come un angiogramma 3D ma senza la necessità di utilizzare ECG-gating. Le sequenze gadolinium enhanced possono essere inoltre effettuate per differenziare il flusso lento da un trombo nel falso lume. La RMN risulta molto utile anche nel rilevare la presenza di versamento pericardico, rigurgito aortico, dissezione della carotide, il tratto prossimale delle coronarie ed il coinvolgimento delle stesse.

Riassumendo

La RM, al pari dell'angio-TC, ha una sensibilità (97-100%) e una specificità (94-100%) molto elevate nella diagnosi di DA, ma è utilizzata raramente nel sospetto clinico di una sindrome aortica acuta (l'esame richiede un paziente collaborativo e un tempo di esame che spesso supera i 30 minuti),

Marker RM di DA acuta

Sequenze cine SSFP: Presenza e sbandieramento del flap intimale consensuale alla pulsazione cardiaca e segnali di flusso diversi nel vero e falso lume.

Sequenze black-blood: Nelle sequenze T1 e T2 pesate si osserva iperintensità del falso lume rispetto al vero lume se è presente trombosi o rallentamento di flusso.

Sequenze a contrasto di fase: Permettono di individuare la direzione del flusso nel falso lume e di quantificare un eventuale rigurgito aortico.

Sequenze GRE post-contrasto: evidenziano la diversa dinamica del mdc fra i due lumi con ritardato riempimento del falso lume rispetto al vero. Sequenze postcontrasto con acquisizioni tridimensionali (CEMRA 3D) permettono un'accurata valutazione dell'aorta e dei rami che da essa originano.

Angiografia e Intravascular ultrasound (IVUS)

Sebbene non più utilizzate per la diagnosi iniziale di AD, l'angiografia invasiva e l'IVUS possono risultare utili durante le procedure endovascolari o quando le metodiche di imaging non invasive risultano non conclusive. La sensibilità e la specificità dell'angiografia per la diagnosi di dissezione aortica sono 88 e 95% rispettivamente, con un tasso di falsi negativi relativamente alto a causa dell'occasionale inadeguata opacizzazione del falso lume che può ad esempio verificarsi quando la punta del catetere è localizzata distalmente alla breccia primaria. Per quanto riguarda invece l'utilizzo dell'IVUS, questa tecnica è chiamata in campo a completamento dell'angiografia nelle AD per la sua abilità nel superare le limitazioni dell'angiografia stessa. Essa consente infatti la visualizzazione della parete del vaso dall'interno del lume aortico, una visualizzazione dinamica del vero e del falso lume, individua la trombosi del falso lume con sensibilità e specificità più elevate dell'eco ETE e della CT. L'IVUS potrà quindi emergere nel tempo come metodica utile durante le procedure endovascolari proprio come l'angiografia, ma ha uno scarso valore per la diagnosi primaria di AD.

Tomografia ad emissione di positroni (PET)

Come negli eventi coronarici da aterosclerosi, l'infiammazione può giocare un ruolo nella patogenesi delle sindromi aortiche acute e nella AD cronica. La PET impiega fluorodesossiglucosio (FDG), un analogo del glucosio che viene captato dalle cellule infiammatorie metabolicamente attive. Nei pazienti con AD, ma anche in quelli con ulcera aterosclerotica penetrante ed ematoma intramurale, l'aumentato uptake aortico di FDG è stato associato a progressione della malattia, necessità di intervento chirurgico e morte. In un gruppo di pazienti con dissezione aortica tipo B cronica, un aumento focale dell'uptake di FDG era significativamente associato ad espansione aneurismatica e complicanze^{6,13}. Ciò suggerisce che la PET potrà risultare utile nella stratificazione del rischio nei pazienti con aneurismi dell'aorta o dissezione di tipo B senza chiara indicazione a trattamento chirurgico.

| Dati clinici utili a stabilire la probabilità "a priori" di SAA | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Condizioni ad alto rischio | Tipo di dolore ad alto rischio | Caratteristiche cliniche ad alto rischio |
| <ul style="list-style-type: none"> ✓ S. Marfan (o altra connettivopatia) ✓ Anamnesi familiare positiva per malattia aortica ✓ Malattia aortica nota ✓ Aneurisma aorta toracica noto ✓ Pregressa procedura invasiva coinvolgente l'aorta (inclusa chirurgia cardiaca) | Dolore toracico /addominale/dorsale con una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> - Inizio improvviso - Intensità severa - Di tipo "squarciante" | Evidenza di deficit perfusivo per: <ul style="list-style-type: none"> - Iposfigmia - Differenza di PA sistolica in diversi punti di misurazione - Deficit focale neurologico - Soffio diastolico aortico di nuova insorgenza - Ipotensione/shock |

TRATTAMENTO

Dissezione aortica tipo A

La chirurgia è il trattamento di scelta. La AD acuta di tipo A ha una mortalità del 50% nelle prime 48 ore se non operata. Nonostante i miglioramenti nelle tecniche chirurgiche e anestesilogiche, la mortalità perioperatoria (25%) e le complicanze neurologiche (18%) restano alte. La chirurgia riduce la mortalità ad 1 mese dal 90% al 30%. I vantaggi della chirurgia sulla terapia conservativa sono particolarmente evidenti nel follow up a lungo termine. La superiorità della chirurgia sul trattamento conservativo è stata riportata anche in pazienti con condizioni poco favorevoli e/o comorbidità maggiori. In un'analisi condotta su 936 pazienti con AD Tipo A arruolati nel registro IRAD, con età maggiore di 80 anni, la mortalità in ospedale era significativamente più bassa rispetto a coloro che avevano ricevuto il solo trattamento medico. Per un'ottima riparazione della AD tipo A bisogna considerare i seguenti punti. Nel caso di coinvolgimento della valvola aortica e dell'aorta scendente, si può pensare di effettuare una sostituzione della valvola stessa, oppure dell'arco aortico, in base alla localizzazione del processo patologico. In presenza di segni di ipoperfusione nella regione mesenterica e quindi ischemia d'organo o agli arti, dovute alla compressione dinamica del vero lume e alle elevate pressioni accumulate nel falso lume con insufficiente flusso a valle, un trattamento chirurgico/ibrido può essere considerato. Ad esempio si può effettuare una fenestrazione del flap intimale per creare una sufficiente comunicazione distale tra il vero ed il falso lume per depressurizzare il falso lume. La sola terapia endovascolare nel trattamento delle AD tipo A è stata applicata solo in casi selezionati ma non è stata ancora validata.

| Raccomandazioni per trattamento della DA | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|
| | Classe | Livello |
| Nei pazienti con DA è raccomandata terapia medica volta al controllo della PA e del dolore | I | C |
| Trattamento chirurgico urgente in caso di DA tipo A | I | B |
| In caso di DA tipo A e segni di mal-perfusione d'organo può essere considerato un approccio terapeutico ibrido (es sostituzione aorta ascendente con tecnica tradizione associata ad altro trattamento percutaneo vascolare) | IIa | B |

Dissezione aortica tipo B

La AD tipo B non complicata solitamente viene trattata con terapia medica (per lo più di tipo anti-ipertensivo e comprende soprattutto beta bloccanti e nitroderivati). Attualmente il trattamento con protesi endovascolare (Thoracic EndoVascular Aortic Repair= TEVAR) finalizzato a stabilizzare l'intima lacerata e a prevenire le complicazioni tardive, appare ancora oggetto di controversia e gli studi effettuati non hanno portato in modo definitivo a risultati a favore della TEVAR o della terapia medica.

Per DA tipo B complicata si intende la dissezione acuta dell'aorta discendente con dolore persistente o ricorrente, ipertensione resistente alla terapia medica, precoce rimodellamento del vaso aortico (aumento delle dimensioni), mal perfusione o segni di rottura (emotorace, ematoma periaortico o mediastinico in espansione). Nella AD tipo B non complicata una breccia d'entrata nella concavità dell'arco ed una breve distanza tra la principale breccia d'entrata e l'arteria succlavia sinistra sono frequentemente predittive di un'evoluzione verso una forma complicata. L'angio-TC è la metodica d'elezione per la corretta valutazione di questi elementi che comportano l'indicazione all'esecuzione della TEVAR, trattamento di scelta per la la AD tipo B complicata. L'indicazione ad un trattamento chirurgico attualmente è molto limitato per gli ottimi risultati della TEVAR confrontati con l'elevata mortalità chirurgica e le gravi complicanze ischemiche (mesenteriche, spinali, renali, cerebrali). La TEVAR può peraltro essere tecnicamente impraticabile in caso di un'anatomia sfavorevole delle arterie iliache (grave aterosclerosi, tortuosità), di angolazione accentuata dell'arco aortico, di mancanza di un'adeguata zona di atterraggio prossimale della protesi. Il monitoraggio della procedura in sala operatoria è effettuato sotto controllo angiografico ma l'ETE risulta di grande aiuto ed in alcuni passaggi della procedura addirittura superiore all'angiografia.

RUOLO DELL'IMAGING NELLA DISSEZIONE AORTICA CRONICA (DA CRONICA)

I pazienti sopravvissuti ad una AD acuta senza essere operati, passati novanta giorni dall'evento acuto iniziale, entrano in una fase di cronicità. Più raramente accade che una AD venga diagnosticata casualmente e, non essendo possibile risalire all'evento acuto, sia definita come cronica. La dissezione dell'aorta discendente che residua nei pazienti operati per AD tipo A è considerata cronica. La TC è la metodica di prima linea per la diagnosi ed il follow-up. La cronicità può essere suggerita da alcune caratteristiche quali un'intima immobile ed ispessita (spesso fibrocalcifica) ed un'estesa trombosi del falso lume. Non esiste una programmazione temporale definita per l'esecuzione delle TC di controllo.

Il trattamento della AD tipo A cronica è chirurgico e va valutato di volta in volta.

Il trattamento della AD tipo B cronica ricalca quello delle forme acute. I casi non complicati sono trattati con terapia medica (ottimizzazione della terapia anti-ipertensiva) e con adeguato stile di vita.

RUOLO DELL'IMAGING NEL FOLLOW UP DOPO INTERVENTI PER DA (ACUTA-CRONICA).

I pazienti trattati con TEVAR per AD tipo B devono essere sottoposti a controlli sia clinici che strumentali periodici. I primi controlli devono essere precoci (un mese) per escludere le complicanze precoci; quindi un controllo a 6 mesi, ad un anno e successivamente annualmente. La TC è la metodica di scelta per il follow-up. Per evitare le radiazioni ionizzanti è stata proposta la RM che ha però un valore diagnostico limitato nello studio delle endoprotesi per i grossolani artefatti (stainless steel endograft) e per l'incapacità di identificare eventuali alterazioni dello scheletro dell'endoprotesi (stent con struttura in nitilolo).

Nei pazienti con insufficienza renale una valida alternativa è l'ETE eventualmente con l'uso di eco contrasto transpolmonare (tipo Sonovue) che permette una migliore visualizzazione dell'endoleak e l'opacizzazione di spazi ecoprivi paraprotetici se riforniti dall'endoleak. I pazienti trattati con chirurgia per DA-A sono sottoposti a controlli in rapporto al tipo di intervento (tubo valvolato biologico o meccanico, protesi vascolare in aorta ascendente in posizione sopracoronarica associato a meno a gesto conservativo sulla valvola aortica. L'ETT è la metodica che permette il monitoraggio delle protesi in aorta ascendente. Solitamente residua una dissezione che interessa l'arco, aorta discendente ed addominale; questa dissezione va considerata come cronica e come tale monitorizzata.

BIBLIOGRAFIA

1. Il punto sulle sindromi aortiche acute, Pier Luigi Stefàno, Claudio Blanzola, Eusebio Merico; *G Ital Cardiol* 2012;13(5):337-344
2. Nienaber CA, Fattori R, Mehta RH, et al.; International Registry of Acute Aortic Dissection. Gender-related differences in acute aortic dissection. *Circulation* 2004;109:3014-21.
3. Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Authors/Task Force members: Raimund Erbel* (Chairperson) (Germany), Victor Aboyans* (Chairperson) (France), Catherine Boileau (France), Eduardo Bossone (Italy), Roberto Di Bartolomeo (Italy), Holger Eggebrecht (Germany), Arturo Evangelista (Spain), Volkmar Falk (Switzerland), Herbert Frank (Austria), Oliver Gaemperli (Switzerland), Martin Grabenwöger (Austria), Axel Haverich (Germany), Bernard Iung (France), Athanasios John Manolis (Greece), Folkert Meijboom (Netherlands), Christoph A. Nienaber (Germany), Marco Roffi (Switzerland), Hervé Rousseau (France), Udo Sechtem (Germany), Per Anton Sirnes (Norway), Regula S. von Allmen (Switzerland), Christiaan J.M. Vrints (Belgium). *Eur Heart J.* 2014 Nov 1;35(41):2873-926.

4. Trimarchi S, Tolenaar JL, Tsai TT, Froehlich J, Pegorer M, Upchurch GR, Fattori R, Sundt TM 3rd, Isselbacher EM, Nienaber CA, Rampoldi V, Eagle KA. Influence of clinical presentation on the outcome of acute B aortic dissection: evidences from IRAD. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2012;53:161 – 168.
5. Klompas M. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? *JAMA* 2002; 287:2262 – 2272.
6. Multimodality Imaging of Thoracic Aortic Diseases in Adults Bhave NM, Nienaber CA, Clough RE, Eagle KA. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018 Jun;11(6):902-919.
7. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA* 2000;283:897–903.
8. Imaging modalities for the early diagnosis of acute aortic syndrome Evangelista A, Carro A, Moral S, Teixido-Tura G, Rodríguez-Palomares JF, Cuéllar H, García-Dorado D. *Nat Rev Cardiol*. 2013 Aug;10(8):477-86.
9. Evangelista, A. *et al.* Diagnosis of ascending aortic dissection by transesophageal echocardiography: utility of M-mode in recognizing artifacts. *J. Am. Coll. Cardiol*. 27, 102–107 (1996).
10. McMahon MA, Squirrell CA. Multidetector CT of aortic dissection: a pictorial review. *Radio- graphics* 2010;30:445–60.
11. The role of imaging in acute aortic syndromes Christoph A. Nienaber* *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2013) 14, 15–23
12. Lohan DG, Krishnam M, Saleh R, Tomasian A, Finn JP. MR imaging of the throacic aorta. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008;16:213–34.
13. Sakalihasan N, Nienaber CA, Hustinx R, et al. (Tissue PET) Vascular metabolic imaging and peripheral plasma biomarkers in the evolution of chronic aortic dissections. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:626–33.

6. TERAPIA CARDIOVASCOLARE

- Come gli ARNI hanno cambiato la terapia dello Scompenso Cardiaco
D. GABRIELLI
- Fondaparinux tra presente e futuro. **R. ROTUNNO**
- Ranolazina tra presente e futuro **F. GIORDANO**
- Aderenza e persistenza della terapia: utilità e limiti delle “polipillole”
D. MICELI

COME GLI ARNI HANNO CAMBIATO LA TERAPIA DELLO SCOMPENSO CARDIACO

Domenico Gabrielli, Ettore Savini

Unità Operativa di Cardiologia, Ospedale Civile di Fermo – ASUR AV 4

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un duplice fenomeno: da una parte l'incremento esponenziale del numero di pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, dall'altra l'aumento della loro sopravvivenza (non disgiunto da un miglioramento della qualità della vita).

Tutto questo grazie all'introduzione di presidi terapeutici farmacologici e non, come gli antagonisti neuro-ormonali e l'ivabradina, la terapia di resincronizzazione, il defibrillatore automatico ed i device di assistenza ventricolare.

Le linee guida del 2012 ESC e 2013 AHA/ACC si erano assestate sui vantaggi della triplice terapia (Ace-Inibitori o Sartanici, Beta-Bloccanti e Antagonisti dei Mineral-Corticoidi) come imprescindibile ausilio a questa patologia, visti i notevoli effetti favorevoli sulla prognosi, la ri-ospedalizzazione e la mortalità, nei pazienti ambulatoriali (1-2).

Negli ultimi anni i tentativi di sviluppare nuovi farmaci non sono riusciti a dimostrare la superiorità, rispetto alla triplice terapia, se non l'inibitore del recettore della angiotensina e della neprilisina (ARNI) (3).

Questo composto inibisce simultaneamente la neprilisina via sacubitril e il recettore tipo 1 dell'angiotensina II attraverso il Valsartan. Sacubitril/Valsartan, denominato inizialmente

LCZ696 e conosciuto commercialmente come Entresto®, rappresenta il capostipite di questa nuova classe di farmaci sviluppati per il trattamento dello scompenso cardiaco cronico.

Sacubitril/valsartan è stato testato in un trial di fase 3, nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta, il PARADIGM-HF (Prospective comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor [ARNI] with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure) (4).

Il PARADIGM-HF rappresenta ad oggi il più grande trial mai condotto nei pazienti con scompenso cardiaco cronico a frazione di eiezione ridotta.

Dopo un follow-up mediano di 27 mesi, lo studio è stato interrotto precocemente a causa di un beneficio clinico netto di sacubitril/valsartan, che si è dimostrato superiore ad enalapril nel ridurre i rischi dell'outcome primario (morte cardiovascolare e ospedalizzazione per scompenso cardiaco) (5).

Erano più di 10 anni, dallo studio CIBIS-II, che non veniva dimostrata in un trial una riduzione della mortalità cardiovascolare e totale di tale entità.

Sacubitril/valsartan è un farmaco ben tollerato che si associa ad ipotensione sintomatica più frequentemente di enalapril, senza tuttavia necessitare di interrompere la somministrazione del farmaco in modo significativo, rispetto al gruppo di controllo.

La strategia di combinazione del blocco del recettore dell'angiotensina e l'inibizione della neprilisina ha portato a notevoli riduzioni della mortalità cardiovascolare e per tutte le cause rispetto a placebo putativo, così come di ospedalizzazione per scompenso cardiaco.

Rimane da dimostrare se sacubitril/valsartan sostituirà gli ACE-inibitori o i Sartani come terapia di prima linea di blocco del sistema renina-angiotensina nei pazienti con nuova diagnosi di scompenso o in quelli attualmente ricoverati per scompenso in ospedale, mentre uno studio in corso, il PARAGON-HF, sta valutando se sacubitril/valsartan sia superiore rispetto ai sartani in termini di riduzione della morbilità e la mortalità nello scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata.

Questo farmaco può essere considerato una pietra miliare nella terapia delle malattie cardiovascolari, al pari di farmaci come ACE-inibitori, betabloccanti, statine e aspirina anche perché i dati dello studio PARADIGM-HF sono estremamente convincenti e risultano sempre a favore di sacubitril/valsartan nei confronti dell'enalapril da qualsiasi punto di vista vengano analizzati (6).

Rispetto all'enalapril, sacubitril/valsartan ha dimostrato di ridurre:- Endpoint composito di morte cardiovascolare e prima ospedalizzazione per scompenso cardiaco (RRR 20%; incidenza 21.8% vs 26.5%)- Morte cardiovascolare (RRR 20% ;incidenza 13.3% vs 16.5%)- Prima ospedalizzazione per peggioramento dello scompenso cardiaco (RRR 21%; incidenza 12.8% vs 15.6%)- Tutte le cause di mortalità (RRR 16%; incidenza 17.0% vs 19.8%).

L'efficacia di sacubitril/valsartan si è mantenuta in tutti i sottogruppi esaminati non evidenziando differenze in base a età (proporzionalmente meno evidente ≥ 75 anni), sesso, peso, razza, classe NYHA (proporzionalmente meno in classe NYHA III), presenza o assenza di disfunzione renale, diabete mellito, fibrillazione atriale, ipertensione, trattamenti concomitanti con farmaci cardiovascolari (dose Beta-Bloccante, ACE-I, digitale, ICD/CRT).Nello studio sono stati poco rappresentati alcuni sottogruppi di pazienti quali pazienti di razza nera, i pazienti con dispositivi impiantabili ed i pazienti in classe NYHA IV.

I benefici del trattamento riguardano la maggioranza dei pazienti con HFrEF; pazienti più anziani, più severi, con pressione arteriosa più bassa e IRC severa devono essere sottoposti a monitoraggio più stretto con particolare riguardo alla tollerabilità (Vardeny et al. J Cardiac Fail 2015).

Nella pratica clinica la dose raccomandata di Sacubitril/Valsartan è di 97/103 mg bid, in genere si inizia con dosi più basse e si continua titolando il dosaggio ogni 3-6 settimane (ricordando che va monitorato solo l'NT-ProBNP e non il BNP, che invece aumento considerevolmente per quanto sopra esposto).

Nel momento in cui si somministra per la prima volta il Sacubitril/Valsartan , in pazienti sintomatici, Classe NYHA II o III, FEVS uguale o minore del 35%, con terapia già ottimizzata, bisogna considerare:

- 1) la sospensione dell' ACE-Inibitore 36 ore prima di iniziare il trattamento con Sacubitril/Valsartan (rischio di angioedema)
- 2) l'eventuale Ipotensione sintomatica (il farmaco va prescritto solo se la PAS è superiore o uguale a 100 mmHg)
- 3) la presenza di insufficienza renale severa in stadio terminale.

Si ricorda che gli ARB, come il valsartan, diminuiscono la vasocostrizione e la produzione di aldosterone e aumentano la natriuresi.

Gli effetti benefici di inibizione della neprilisina sono stati attribuiti alla diminuzione della degradazione dei peptidi natriuretici. L'aumento dei peptidi natriuretici circolanti a livello renale induce un aumento del flusso sanguigno e della filtrazione glomerulare, e inibisce il riassorbimento del sodio nel nefrone prossimale e distale.

Quindi l'azione combinata del farmaco fa sì che l'ipotensione possa essere attesa, sì, ma solo nella fase iniziale del trattamento.

Comunque l'ipotensione sintomatica è stata il più comune degli eventi avversi riportati con sacubitril/valsartan nei trial PARADIGM-HF11 e PARAMOUNT (Prospective Comparison of ARNI with ARB on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction), ma questo non ha limitato l'uso del farmaco: infatti il più alto tasso di ipotensione con sacubitril/valsartan confrontato con enalapril nel PARADIGM-HF non ha portato a una differenza significativa nella sospensione del farmaco (7-8-9).

SACUBITRIL/VALSARTAN è controindicato in gravidanza per gli effetti teratogeni del Valsartan; in pazienti con storia pregressa di angioedema o con angioedema idiopatico o ereditario; in associazione a ACE-I.

La pratica sul campo di diversi centri porta ad una considerazione unanime di notevole efficacia e rapidità di azione del farmaco a fronte di un basso numero di casi di sospensione per effetti collaterali.

Riportiamo, a riguardo, la nostra piccola esperienza:

In un nostro lavoro (presentato all'ultimo Congresso Nazionale ANMCO nel giugno u.s.), abbiamo analizzato i dati di pazienti con scompenso cardiaco cronico a funzione sistolica ridotta (HFrEF), sintomatici, in Classe NYHA II-III, seguiti dall'Ambulatorio dello Scompenso Cardiaco della nostra Unità Operativa di Cardiologia, dell'Ospedale Civile di Fermo, in un arco temporale di 14 mesi (dal novembre 2016 al dicembre 2017) riguardo a eventi "hard".

Sono stati analizzati i dati di paz. ambulatoriali prima e dopo l'introduzione del Sacubitril/Valsartan (con criteri di eleggibilità rispettati e con titolazione per la dose ottimale del farmaco, in base alle condizioni clinico-strumentali). Abbiamo valutato: la Frazione di Eiezione del ventricolo sinistro, la Classe NYHA, l'NT-Pro BNP, l'Insufficienza Mitralica (Vena Contracta:VC), la Potassiemia, la Sodiemia, la Creatininemia, il Volume del Filtrato Glomerulare, il Peso Corporeo e la Pressione Arteriosa Sistolica: correlandoli con la ri-ospedalizzazione e la morte per cause cardiache.

Non abbiamo registrato casi di ri-ospedalizzazione o Decessi nel periodo in esame ed i dati emersi sul nostro studio, anche se condotto su un numero ristretto di soggetti, mostrano un netto miglioramento di tutti i parametri analizzati, in particolar modo della FEVS, ed una riduzione dei sintomi soggettivi riferiti dai pazienti, a fronte di un esiguo numero di effetti collaterali (legati alla bassa pressione) riscontrato in 4 paz.(18,1%), che comunque non ha comportato la sospensione del farmaco, ma la sola riduzione del dosaggio (10).

In conclusione probabilmente il sacubitril/valsartan è un farmaco che avrà un ruolo cardine nel futuro della terapia dello scompenso cardiaco, specie quando gli studi finalizzati ad un'estensione delle indicazioni di impiego ci daranno conferme su quanto, per ora, solo presupponiamo.

BIBLIOGRAFIA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37:2129-200.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
3. Webb RL, Ksander GM. Pharmaceutical compositions comprising valsartan and NEP inhibitors. International Patent Application PCT/EP03/00415, 2003.
4. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371:993-1004.
5. McMurray J, Packer M, Desai A, et al.; PARADIGM-HF Committees and Investigators. A putative placebo analysis of the effects of LCZ696 on clinical outcomes in heart failure. *Eur Heart J* 2015;36:434-9.
6. Jhund PS, Fu M, Bayram E, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of LCZ696 (sacubitril-valsartan) according to age: insights from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2015;36:2576-84.
7. Packer M, McMurray JJ, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Coordinators. Angiotensin receptor neprilysin inhibition compared with enalapril on the risk of clinical progression in surviving patients with heart failure. *Circulation* 2015;131:54-61.
8. Zile MR, Jhund PS, Baicu CF, et al.; Prospective Comparison of ARNI With ARB on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (PARAMOUNT) Investigators. Plasma biomarkers reflecting profibrotic processes in heart failure with a preserved ejection fraction: data from the prospective comparison of ARNI with ARB on management of heart failure with preserved ejection fraction study. *Circ Heart Fail* 2016;9:e002551.
9. Voors AA, Gori M, Liu LC, et al.; PARAMOUNT Investigators. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015;17:510-7.
10.) E. Savini, M. Fioretti, M. Benvenuto, A. Marziali, D. Gabrielli: " Il Sacubitril/Valsartan nei pazienti con scompenso cardiaco cronico a funzione sistolica ridotta: studio monocentrico". *Minerva Cardio Angiologica* Giugno 2018; Vol 66 - Suppl. 1 al N.; C38

FONDAPARINUX TRA PRESENTE E FUTURO

**Igino Oppo 1, Pietro Aveta 1, Valerio Giordano 1, Lorenzo Zerillo 1,
Maria Carolina Russo 1, Raffaele Rotunno 2.**

1 U.O. Cardiologia P.O. Roccadaspide,

2 U.O. Cardiologia P.O. Eboli, Battipaglia, Roccadaspide

L'antitrombina svolge la sua azione sulla superficie endoteliale dove con il legame all'eparansolfato si slatentizza la sua affinità per gli enzimi bersaglio, ovvero la trombina e il FXa; segue la formazione del complesso inattivo antitrombina-enzima (trombina o FXa), che si dissocia successivamente dall'eparansolfato per essere eliminato.

Nel mentre la inibizione della trombina richiede la presenza sulla superficie endoteliale di catene polisaccaridiche dell'eparan solfato sufficientemente lunghe da accogliere sia la trombina che l'antitrombina, per inibire il FXa sono sufficienti piccole catene saccaridiche capaci di agganciare la sola antitrombina. L'eparina è un farmaco anticoagulante che funziona come l'eparansolfato.

L'eparina non frazionata si compone di lunghe catene polissaccaridiche capaci di inibire sia la trombina che il FXa; l'eparina frazionata di dimensioni ridotte ha difficoltà ad agganciare la trombina ed agisce in prevalenza attraverso l'antitrombina sul FXa; il fondaparinux è costituito da un pentasaccaride di sintesi che riproduce la sequenza più piccola capace di agganciare con elevata affinità la sola antitrombina ed inibire il FXa.

Nel 2001 è stato pubblicato il **'Pentalyse Study' (1)**, nel quale in presenza di **STEMI** il fondaparinux è stato utilizzato - associato ad aspirina ed alteplase - in alternativa all'eparina non frazionata.

L'eparina non frazionata veniva somministrata e.v. per 72 h, nel mentre il pentasaccaride veniva utilizzato

a dosi differenti (4 mg, 8 mg, 12 mg/die) sino a 5-7 giorni. I pazienti che ricevevano il trombolitico precocemente e presentavano un flusso TIMI 3 alla coronarografia, praticata al 90° minuto, andavano incontro a minori riuclusioni del vaso colpevole al controllo in 5°- 7° giornata e minori rivascolarizzazioni nei trenta giorni successivi, se trattati con il fondaparinux.

Il **'Pentua Study' (2)**, pubblicato successivamente nel 2004, è uno studio di ricerca di fase II sulla dose più efficace e sicura di fondaparinux nei confronti di un end point primario, composto da mortalità, IM acuto ed ischemia ricorrente: quando si pongono a confronto quattro differenti dosi del pentasaccaride (2.5, 4, 8,12 mg una volta al di) e l'enoxeparina (1mg/kg due volte al di) in pazienti con **NSTEMI** non si rileva un "effetto dose" del fondaparinux, che presenta altresì una efficacia ed una sicurezza grossomodo sovrapponibile all'enoxeparina. A seguito di questi risultati si convenne di adottare negli studi successivi, condotti nei pazienti con SCA, la dose efficace di fondaparinux più bassa, ovvero 2.5 mg/die.

L'anno dopo vennero pubblicati i risultati dell'**Aspire Pilot trial (3)**, i quali mostravano che la incidenza di sanguinamenti (maggiori e minori) nei pazienti,

sottoposti ad intervento coronarico percutaneo (PCI), era sovrapponibile sia se trattati con eparina non frazionata (7.7%) sia con fondaparinux 2.5 o 5 mg e.v. (6.4%); pur tuttavia, i sanguinamenti erano meno comuni nei soggetti in terapia con fondaparinux 2.5 mg piuttosto che con 5 mg. (3.4% vs 9.6%, $p=0.06$). La maggior sicurezza della dose più bassa del pentasaccaride non metteva a rischio la efficacia nei confronti dell'outcome, composto da mortalità per tutte le cause, infarto miocardico, necessità di un "bailout" con antagonisti di GPIIb/IIIa o di rivascularizzazione urgente.

L'**OASIS-5 study (4)**, pubblicato nel 2006, dimostrava che il fondaparinux alla dose di 2.5 mg/die è simile all'enoeparina nel prevenire a breve termine gli eventi ischemici tra i pazienti con **NSTEMI**, ma si associa a minori sanguinamenti. Nello studio 20.078 pazienti con SCA venivano assegnati random a ricevere fondaparinux 2.5 mg al dì o enoeparina alla dose di 1 mg/kg due volte al dì per una media di 6 giorni. Il numero di pazienti, che andava incontro entro il nono giorno all'outcome primario, rappresentato da mortalità, infarto miocardico ed ischemia refrattaria, era simile nei due gruppi; pur tuttavia i sanguinamenti maggiori erano significativamente minori nei pazienti trattati con fondaparinux così che il bilancio beneficio/rischio era a favore del fondaparinux. Erano i pazienti, che presentavano sanguinamenti maggiori nel corso della ospedalizzazione, ad andare incontro successivamente più frequentemente a morte. Si concludeva che la differenza in mortalità tra i due gruppi ad 1 mese ed a 6 mesi andava attribuita al più basso tasso di sanguinamenti con il fondaparinux. L'**OASIS-5 study** smascherava, inoltre, nei pazienti, sottoposti a procedura di rivascularizzazione coronarica percutanea e trattati con fondaparinux, un incremento nel tasso di trombosi del catetere guida. Nell'**OASIS-5 study (5)** il fondaparinux riduceva del 40% i sanguinamenti maggiori rispetto all'enoeparina anche se veniva utilizzato in associazione ad una tienopiridina e/o agli antagonisti di GP IIb/IIIa. Può, quindi, il fondaparinux, a differenza dell'enoeparina, compensare l'incremento di rischio di sanguinamento, associato con l'uso in corso di SCA di una tienopiridina e/o di un antagonista di GP IIb/IIIa.

I rilievi dell'**OASIS-5 trial** si ritrovano in uno studio condotto nel mondo reale, utilizzando il **registro** scandinavo **SWEDHEART (6)**, che ha arruolato 40616 pazienti con **STEMI** in trattamento con fondaparinux o LMWH dal 2006 al 2010. Il tasso assoluto di sanguinamenti severi in ospedale era inferiore nel gruppo in trattamento con fondaparinux (1.1%) che con LMWH (1.8%) e, di seguito, la mortalità era più bassa nel primo gruppo (2.7%) che nel secondo (4.0%). La funzione renale ridotta si associava con un incremento maggiore di 5 volte del rischio di sanguinamenti; malgrado ciò, a pari disfunzione renale il fondaparinux si associava durante la degenza in ospedale sia a minori sanguinamenti severi sia a minor mortalità rispetto all'eparina a basso peso molecolare con l'eccezione dei pazienti che presentavano un $eGFR < 15$ mL/m/1.73mq.(V stadio). Occorre ricordare che il fondaparinux viene eliminato per via renale ed è controindicato in presenza di $eGFR < 20$ mL/m/1.73 mq.

Nell'**OASIS-6 Trial (7)** il fondaparinux è stato somministrato precocemente in presenza di **STEMI** e successivamente per 8 giorni a fronte di nessun farmaco o di eparina non frazionata nelle prime 48 h dell'infarto acuto. Nello studio il principale outcome, composto di morte e reinfarto, era significativamente ridotto nei pazienti che utilizzavano il fondaparinux a 9 giorni, a trenta giorni ed alla fine dello studio (3 o 6 mesi); ancora una volta nel gruppo fondaparinux si rilevava un trend non significativo verso una minore incidenza di sanguinamenti severi. I benefici del pentasaccaride si riscontravano non solo nei pazienti sottoposti a terapia trombolitica, ma anche in quelli che non ricevevano nessuna terapia di ripercussione; al contrario, nessun beneficio si rilevava nei pazienti sottoposti a PCI primaria.

Nel gruppo di pazienti, trattati con fondaparinux, che venivano sottoposti a PCI primaria, si riscontrava un più alto tasso di trombosi del catetere-guida; pur tuttavia, nei pazienti che praticavano eparina non frazionata prima della procedura tanto non accadeva, né si rilevava un incremento dei sanguinamenti severi a dimostrazione del fatto che l'uso di UFH con fondaparinux durante PCI evita in gran parte complicanze ed è sicuro. In conclusione, la strategia antitrombotica nei pazienti sottoposti a PCI primaria può, quindi, essere la terapia iniziale con eparina non frazionata durante la procedura per ridurre il rischio di trombosi del catetere-guida, seguita successivamente da fondaparinux.

Nel **FUTURA/OASIS-8 Trial (8)** sono stati randomizzati pazienti sottoposti a PCI entro 72 ore dall'esordio di uno **NSTEMI**, trattati inizialmente con fondaparinux e che ricevevano in corso di procedura eparina non frazionata ev a basso dosaggio (50 U / kg) ed eparina ev non frazionata a dose standard (85 U / kg); il bolo standard di UFH non incrementava i sanguinamenti periprocedurali e le complicanze del sito di accesso vascolare.

A seguito di questo studio nei pazienti pretrattati con fondaparinux le linee guida europee raccomandano al momento della PCI il bolo standard di UFH.

Nel **SAFE-AF Study (9)** il fondaparinux è stato utilizzato per la prevenzione antitrombotica nella cardioversione elettrica della **fibrillazione atriale**.

Posto a confronto con la terapia standard (eparina non frazionata e VKA), il pentasaccaride si è associato ad una incidenza più alta, pur se non significativa, dell'endpoint primario dello studio, composto da stroke, tromboembolismo, sanguinamenti e morte; malgrado ciò, in corso di terapia con fondaparinux si rilevava un trend verso una maggior risoluzione dei trombi auricolari, rilevati all'ecocardiografia TE.

Il non brillante risultato del SAFE-AF Study e l'utilizzo per os sempre più diffuso dei NAO in occasione della cardioversione elettrica della fibrillazione atriale (X-VerT study, EMANATE, ENSURE-AF) hanno ridimensionato le prospettive di una diffusione dell'impiego di un anticoagulante iniettabile come il fondaparinux in tale procedura.

Rimane prezioso il suo utilizzo, nella prevenzione del tromboembolismo venoso durante il postoperatorio

delle neoplasie, soprattutto urologiche, in presenza di trombocitopenia indotta da eparina **(10)**

BIBLIOGRAFIA

- 1) A synthetic factor-Xa inhibitor (ORG31540/SR9017A) as an adjunct to fibrinolysis in acute myocardial infarction (The PENTALYSE study); P. K. Coussement, J.-P. Bassand, C. Convens, M. Vrolix, J. Boland, G. Grollier, R. Michels, A. Vahanian, M. Vanderheyden, H.-J. Rupprecht and F. Van de Werf for the PENTALYSE investigators. *European Heart Journal* 2001, 22, 1716–1724
- 2) A Dose-Finding Study of Fondaparinux in Patients With Non–ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes -The Pentasaccharide in Unstable Angina (PENTUA) Study-; Maarten L. Simoons, Inge W. G. Bobbink, Jean Boland, Martin Gardien, Peter Klootwijk, Anthonie W. A. Lensing, Witold Ruzyllo, Victor A. W. M. Umans, Alec Vahanian, Frans Van De Werf, Uwe Zeymer. *J Am Coll Cardiol* 2004;43: 2183–90.
- 3) Randomized, Blinded Trial Comparing Fondaparinux With Unfractionated Heparin in Patients Undergoing Contemporary Percutaneous Coronary Intervention; Arixtra Study in Percutaneous Coronary Intervention: A Randomized Evaluation (ASPIRE) Pilot Trial; Shamir R. Mehta; Philippe Gabriel Steg; Christopher B. Granger; Jean-Pierre Bassand; David P. Faxon; Jeffrey I. Weitz, MD; Rizwan Afzal; Bonnie Rush; Ron J.G. Peters; Madhu K. Natarajan; James L. Velianou; David M. Goodhart; Marino Labinaz; Jean-Francois Tanguay; Keith A.A. Fox; Salim Yusuf. *Circulation*. 2005;111:1390-1397.
- 4) Comparison of Fondaparinux and Enoxaparin in Acute Coronary Syndromes The Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators; *N Engl J Med* 2006;354:1464-76.
- 5) Efficacy and Safety of Fondaparinux Versus Enoxaparin in Patients With Acute Coronary Syndromes Treated With Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitors or Thienopyridines Results From the OASIS 5 (Fifth Organization to Assess Strategies in Ischemic Syndromes) Trial; Sanjit S. Jolly, David P. Faxon, Keith A. A. Fox, Rizwan Afzal, William E. Boden, Petr Widimsky, P. Gabriel Steg, Vicent Valentin, Andrez Budaj, Christopher B. Granger, Campbell D. Joyner, Susan Chrolavicius, Salim Yusuf, Shamir R. Mehta. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:468–76
- 6) Association Between the Use of Fondaparinux vs Low-Molecular-Weight Heparin and Clinical Outcomes in Patients With Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; in Patients With Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction; Karolina Szummer; Jonas Oldgren; Lars Lindhagen; Juan Jesus Carrero; Marie Evans; Jonas Spaak; Robert Edfors; Stefan H Jacobson;

- Pontus Andell; Lars Wallentin; Tomas Jernberg. *JAMA*. 2015;313(7):707-71
- 7) Effects of Fondaparinux on Mortality and Reinfarction in Patients With Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction The OASIS-6 Randomized Trial; Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, Budaj A, Peters RJ, Bassand JP, Wallentin L, Joyner C, Fox KA. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1519-30.
 - 8) Low-Dose vs Standard-Dose Unfractionated Heparin for Percutaneous Coronary Intervention in Acute Coronary Syndromes Treated With Fondaparinux; The FUTURA/OASIS-8 Randomized Trial; Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Rupprecht HJ, López-Sendón JL, Budaj A, Diaz R, Avezum A, Widimsky P, Rao SV, Chrolavicius S, Meeks B, Joyner C, Pogue J, Yusuf S. *JAMA*. 2010 Sep 22;304(12):1339-49.
 - 9) SAFETY of Fondaparinux in transoesophageal echocardiography-guided Electric cardioversion of Atrial Fibrillation (SAFE-AF) study: A pilot study; Ariel Cohena, Christoph Stellbrink, Jean-Yves Le Heuzeyc, Thomas Faberd, Etienne Aliot e Norbert Banikf, Stefan Kropffg, Heyder Omranh. *Archives of Cardiovascular Disease* (2015) 108, 122—131.
 - 10) Safety of fondaparinux for prevention of postoperative venous thromboembolism in urological malignancy: A prospective randomized clinical trial; Kenichi Hata, Takahiro Kimura, Shunsuke Tsuzuki, Gen Ishii, Masahito Kido, Toshihiro Yamamoto, Hiroshi Sasaki, Jun Miki, Hiroki Yamada, Akira Furuta, Kenta Miki and Shin Egawa. *International Journal of Urology* (2016) 23, 923—928

RANOLAZINA TRA PRESENTE E FUTURO

Francesco Giordano, Filippo Gatto, Michele Santoro, Antonio Aloia, Maria Giacomina Gagliardo, Nicola Ragosa, Rosamaria Grompone, Enrico Vassallo, Innocenzo Bellarosa, Ermelinda Di Santi, Arianna Piglia, Archimede Caruso (*), Giovanni Gregorio.

U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania

() U.O. Cardiologia Ospedale di Oliveto Citra*

Uno dei maggiori problemi sanitari ai quali i Sistemi Sanitari delle moderne Società industrializzate è senz'altro rappresentato dalle malattie cardiovascolari in generale ed alle malattie ischemiche del cuore in particolare.

Le malattie cardiovascolari rappresentano la maggiore causa di mortalità e morbilità nelle moderne società industrializzate.

Il miglioramento delle terapie e la riduzione della mortalità per eventi ischemici acuti ha contribuito all'aumento esplosivo della cardiopatia ischemica cronica e di Angina pectoris.

Secondo le European Society of Cardiology, la prevalenza dell'angina aumenta bruscamente con l'età in entrambi i sessi, dallo 0.1-1% nelle donne di 45-54 anni di età, al 10-15% nelle donne di età compresa tra i 65 e i 74 anni, e dal 2-5% negli uomini di 45-54 anni di età, al 10-20% negli uomini di età compresa tra i 65 e i 74 anni.

Si può, quindi, stimare che, nella maggior parte dei Paesi europei, 20.000-40.000 individui per milione risultano affetti da angina.

L'Impatto Assistenziale dell'Angina Cronica Stabile in Europa è diventato sempre più rilevante. Si stima che

~10 milioni di adulti europei presenta angina cronica

Il 53% dei pazienti con coronaropatia confermata mediante diagnosi angiografica presenta all'esordio un'angina stabile

- 1 anno dopo la diagnosi, il 22% viene sottoposto ad intervento di rivascularizzazione con PCI

- >25% dei pazienti manifesta l'angina fino a 5 anni dopo PCI, con una terapia medica ottimale

In molti casi la limitazione delle attività quotidiane oltre a rappresentare un peggioramento della qualità della vita rappresenta anche un elemento prognostico sfavorevole.

L'obiettivo della terapia medica della cardiopatia ischemica cronica deve essere quindi duplice: migliorare da un lato la qualità della vita e dall'altro migliorare la prognosi della malattia.

L'armamentario terapeutico classico per il trattamento dell'Angina cronica si è recentemente arricchito di un nuovo farmaco: la ranolazina. Si tratta di un derivato piperazinico che inibisce la corrente cardiaca tardiva del sodio. L'ischemia miocardica causa una modifica nell'omeostasi del sodio e del calcio a livello delle cellule miocardiche con conseguente disfunzione elettrica e contrattile delle cellule stesse con un aumento delle concentrazioni intracellulari di sodio, probabile

risultato di una riduzione dell'efflusso e di un aumento dell'influsso, con conseguente sovraccarico intracellulare di calcio per aumento dell'attività dello scambiatore sodio-calcio ubicato a livello della membrana citoplasmatica. La ranolazina previene la patologica persistente apertura dei canali lenti del sodio che si verifica durante ischemia e il conseguente accumulo intracellulare di sodio e quindi di calcio riducendo l'instabilità elettrica e la disfunzione meccanica della cellula miocardica. L'attività della ranolazina differisce quindi da quella degli altri farmaci anti-anginosi, poiché è indipendente dai parametri emodinamici e i suoi effetti anti-anginosi ed anti-ischemici non dipendono dalle variazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa o della vasodilatazione.

Il profilo farmacodinamico di ranolazina consente la normalizzazione di:

- 1) rilassamento diastolico;
- 2) efficienza contrattile (lavoro/MVO₂);
- 3) controllo del pH intracellulare;

per cui non:

- 1) cambia la frequenza cardiaca
- 2) cambia le resistenze periferiche (post- carico)
- 3) deprime la contrattilità miocardica
- 4) interferisce con il controllo nervoso

I principali studi che hanno verificato efficacia e sicurezza della Ranolazina sono rappresentati dallo studio MARISA, CARISA, ERICA e MERLINI-TIMI 36, quest'ultimo ha arruolato 6560 pazienti, indicati nella Figura 1.

L'efficacia e la sicurezza della ranolazina, da sola o in associazione ad altri farmaci anti-anginosi, nel trattamento di pazienti affetti da angina cronica è stata chiaramente documentata in studi clinici randomizzati.

Lo studio MARISA (Monotherapy Assessment of Ranolazine In Stable Angina), sé un trial randomizzato crossover in doppio cieco, nel quale la ranolazina è stata somministrata in monoterapia in 191 pazienti affetti da angina pectoris stabile con significative modificazioni elettrocardiografiche al test ergometrico. I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con ranolazina alla dose di 500 mg due volte al giorno, 1000 mg due volte al giorno, 1500 mg due volte al giorno e al placebo per 1 settimana ciascuno in crossover. La ranolazina a tutti i dosaggi è risultata significativamente superiore al placebo nel prolungare la durata dell'esercizio fisico ($p < 0.005$) e al dosaggio di 1000 mg e 1500 mg nel prolungare il tempo di comparsa dell'angina e di depressione del segmento ST di 1 mm durante il test ($p < 0.04$). Nello studio è stata anche documentata una correlazione tra dose e risposta: la durata massima dell'esercizio è stata raggiunta con 1500 mg; tale dosaggio si associava tuttavia ad un incremento eccessivo degli effetti indesiderati per cui non è stato ulteriormente esaminato.

Lo studio CARISA (Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina), è studio in doppio cieco a gruppi paralleli, nel quale sono stati arruolati 823 pazienti con angina cronica stabile già in trattamento con atenololo, amlodipina o diltiazem. I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo o ranolazina alla dose di 750 mg o 1000 mg due volte al giorno per 12 settimane. Ad entrambi i dosaggi la ranolazina, utilizzata come terapia aggiuntiva, è risultata

significativamente più efficace rispetto al placebo nel prolungare la durata dell'esercizio fisico pur in assenza di sostanziali differenze tra i due dosaggi. La ranolazina ha altresì determinato la significativa riduzione del numero di attacchi anginosi e dell'uso di nitroglicerina sublinguale. Nello studio CARISA il trattamento a lungo termine con ranolazina si è inoltre dimostrato capace di ottimizzare il controllo glicometabolico nel paziente diabetico, in particolare nel sottogruppo insulino-dipendente, come documentato dalla significativa riduzione dei livelli di emoglobina glicata (HbA1C) (pur in assenza di un significativo cambiamento dei valori di glicemia a digiuno). Tale risultato riveste particolare importanza se si tiene conto che il diabete mellito costituisce uno dei principali fattori di rischio cardiovascolare ed è una comorbidità estremamente comune nei pazienti affetti da angina pectoris.

Lo studio ERICA (Efficacy of Ranolazine In Chronic Angina) ha valutato l'efficacia della ranolazina nei pazienti con angina persistente nonostante il trattamento con 10 mg di amlodipina. In questo studio 565 pazienti sono stati randomizzati a ricevere, in aggiunta all'amlodipina, ranolazina alla dose di 500 mg due volte al giorno o placebo per una settimana e ranolazina alla dose di 1000 mg due volte al giorno o placebo nelle sei settimane successive. La ranolazina ha determinato una significativa riduzione del numero di attacchi di angina per settimana ($p=0,028$) e del consumo di nitroglicerina ($p=0,014$).

I tre studi randomizzati MARISA, ERICA e CARISA hanno arruolato nel complesso circa 1700 pazienti con angina stabile, 412 dei partecipanti erano però donne.

Negli studi eseguiti le donne hanno avuto un minor incremento della tolleranza allo sforzo rispetto ai maschi, mentre hanno avuto un beneficio sovrapponibile in termini di riduzione del numero degli attacchi anginosi e del consumo di nitroglicerina. La ragione per cui nelle donne si sia verificata questa risposta non è chiara, ma è verosimile che il minor incremento della tolleranza allo sforzo sia semplicemente ascrivibile a diversi protocolli utilizzati per la prova da sforzo e a criteri diversi per la sospensione della prova da sforzo stessa.

Lo studio MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency with Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-elevation acute coronary syndromes) ha studiato l'effetto della ranolazina in un'ampia popolazione di pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento persistente del tratto ST. In questo studio 6560 pazienti sono stati randomizzati a ricevere ranolazina o placebo in aggiunta alla terapia standard e sono stati poi seguiti per 12 mesi. Tra i due gruppi di trattamento non si sono verificate differenze nell'end-point primario composito di morte cardiovascolare, infarto miocardico e ischemia ricorrente, mentre lo sviluppo di ischemia miocardica ricorrente, end-point secondario dello studio, è risultato significativamente inferiore ($p=0.03$) nel gruppo trattato con ranolazina rispetto al gruppo trattato con placebo. In considerazione del fatto che circa 1 paziente su 4 continua ad accusare angina pectoris in seguito all'evento coronarico acuto, è stato ipotizzato che la ranolazina, riducendo la frequenza degli episodi anginosi, potesse migliorare la qualità di vita dei pazienti. Effettivamente, l'assunzione di ranolazina nei 12 mesi successivi all'evento coronarico acuto ha determinato una significativa, seppur lieve, riduzione degli episodi anginosi ed una tendenza verso il

miglioramento della qualità di vita. L'analisi per sottogruppi ha documentato come il miglioramento della qualità di vita associato alla ranolazina fosse estremamente importante nel sottogruppo di pazienti che soffrivano di angina prima della sindrome coronarica acuta, mentre fosse pressochè trascurabile e non significativo nel sottogruppo di pazienti che viceversa non soffrivano di angina già prima dell'evento acuto .

La ranolazina oltre che efficace è risultata anche sicura. Possibili effetti indesiderati descritti sono stati nausea, vertigini, mal di testa, astenia e costipazione; tali effetti sono generalmente di entità lieve o moderata ed hanno determinato la sospensione del trattamento nei trial randomizzati in circa il 3% dei casi, versus il 6% nei pazienti che assumevano placebo. La ranolazina può inoltre determinare il prolungamento del QTc in maniera dose-correlata, ma nei trial clinici effettuati non sono stati però descritti casi di torsione di punta.

Per quanto riguarda la prospettiva di impiego della Ranolazina in altri campi non mancano le evidenze, sebbene da confermare, che sostengono un ruolo potenziale della Ranolazina, in altre aree della patologia cardiovascolare. Un utilizzo interessante e promettente è quello della Ranolazina come cardioprotettore, in pazienti sottoposti a trattamento antineoplastico; tuttavia, sono necessari studi randomizzati multicentrici per valutarne l'efficacia in tale contesto clinico.

In conclusione la ranolazina è un nuovo farmaco anti-anginoso con peculiare meccanismo d'azione e di documentata efficacia e sicurezza nel trattamento del paziente affetto da angina pectoris cronica, sia quando utilizzato da solo, che in associazione a farmaci anti-anginosi tradizionali.

BIBLIOGRAFIA

Arnold SV, Morrow DA, Wang K, et al. Effects of ranolazina on disease-specific health status and quality of life among patients with acute coronary syndromes: results from the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:107-15.

Chaitman BR, Skettino SL, MD, Parker JO, et al, for the Monotherapy Assessment of Ranolazine in Stable Angina (MARISA) Trial investigators. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1375– 82.

Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, et al, for The Combination Assessment of Ranolazine in Stable Angina (CARISA) investigators. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:309-16.

The American Heart Association. Heart disease and stroke statistics: biostatistical facts sheets. *Circulation* 2008;117:4-12.

- Holubkov R, Laskey WK, Haviland A, et al, for the NHLBI Dynamic Registry Investigators. Angina 1 year after percutaneous coronary intervention: A report from the NHLBI Dynamic Registry. *Am HeartJ*. 2002;144:826-833.
- Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): A randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: One-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1743-1751.
- Makielski JC, Valdivia CR. Ranolazine and late cardiac sodium current: a therapeutic target for angina, arrhythmia and more? *Br J Pharmacol*. 2006;148:4-6.
- Maurea N, Coppola C. Cardiopatia ischemica cronica e oltre: nuovi orizzonti per la Ranolazina. *Il Cuore Oggi e Domani 2017, Paestum 12-13 ottobre 2017 Atti*, 166-167.
- Morrow DA, Scarica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 35 randomized trial. *JAMA* 2007;297:1775-83.
- Riccio C et al. Documento di consenso ANMCO/GICR-IACPR/SICI-GISE: La gestione clinica del paziente con cardiopatia ischemica cronica. *G Ital Cardiol* 2016;17(7-8):529-569
- Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, et al, for the ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:566-75.
- Timmis AD, Chaitman BR, Crager M. Effects of ranolazine on exercise tolerance and HbA1C in patients with chronic angina and diabetes. *European Heart Journal* 2006; 27:42-8.
- Wenger NK, Chaitman B, Vetrovec GW. Gender comparison of efficacy and safety of ranolazine for chronic stable angina in four randomized trials. *Am J Cardiol* 2007; 99:11-18.

ADERENZA E PERSISTENZA DELLA TERAPIA: UTILITÀ E LIMITI DELLE “POLIPILLOLE”

Domenico Miceli

Cardiologia Riabilitativa Intermedia AO dei Colli Ospedale CTO, Napoli

La patologia cardiovascolare (CV) rappresenta la principale causa di mortalità e disabilità nel mondo, colpendo all'incirca la metà degli individui nel corso della loro esistenza. Grazie a collaudate strategie di prevenzione e di trattamento, tale patologia tende a diminuire, ma i miglioramenti sono rallentati o ridotti da fattori di rischio modificabili e non modificabili. Mediante opportuni interventi sono possibili la reversibilità o il controllo dei fattori modificabili (ipertensione, ipercolesterolemia, diabete, obesità, fumo, ecc.), per cui le malattie CV, in particolare infarto e ictus, sono in parte prevenibili. La prevenzione secondaria della patologia CV prevede l'utilizzo di numerosi farmaci, tra cui acido acetilsalicilico (ASA), statine, betabloccanti ed ACEinibitori (ACEi), così come ampiamente raccomandato dalle Linee Guida; la loro assunzione deve essere cronica e l'aderenza scrupolosa, pena l'insuccesso terapeutico. Per “aderenza” alla terapia s'intende un comportamento del paziente che rispetti tutte le indicazioni ed assuma i farmaci secondo le modalità previste dalla prescrizione del medico.

Numerosi studi dimostrano che l'aderenza è spesso disattesa. Pertanto l'utilizzo della combinazione di più farmaci in un'unica compressa potrebbe offrire una serie di vantaggi in termini di semplicità, miglioramento del sottotrattamento, accettabilità da parte del paziente, potenziale risparmio sui costi e conseguentemente migliore aderenza alla terapia.

Le combinazioni di più farmaci a dosi fisse non rappresentano una novità in medicina, essendo da tempo ampiamente disponibili per il trattamento di numerose patologie tra cui HIV, tubercolosi, ipertensione ed altre. Nel 2001, Richard Peto ed altri, per primi, prospettarono l'utilizzo di una combinazione a dose fissa di ASA, una statina, un ACEi e un beta-bloccante per la prevenzione secondaria delle malattie CV in paesi a basso e medio reddito. In un articolo pubblicato su Lancet nel 2002, si ipotizzò che con la combinazione dei suddetti quattro farmaci si sarebbero potuti ridurre del 75% gli eventi CV nei soggetti con malattie cardiache. L'anno successivo, su BMJ, venne proposta una polipillola contenente tre farmaci antipertensivi di differenti classi a dosi dimezzate, insieme ad ASA, una statina, acido folico, e ciò a favore di tutti gli individui con vasculopatia accertata, diabete, e, in prevenzione primaria, anche su quelli di oltre 55 anni clinicamente sani. Venne stimato che, con tale approccio, si sarebbero ridotti dell'88% gli eventi della cardiopatia ischemica e l'ictus dell'80%, senza necessità di monitorare, né prima né nel corso della terapia cronica, i livelli dei quattro fattori di rischio cardiovascolare verso i quali sono rivolti i componenti della polipillola (aggregazione piastrinica, pressione arteriosa, colesterolemia, omocisteinemia).

Mediante studi di ampie dimensioni, randomizzati e controllati, è da tempo dimostrata l'efficacia clinica di ASA, atorvastatina, ramipril nella prevenzione secondaria della patologia CV. Si calcola che la metà della riduzione complessiva della mortalità CV, osservata nei paesi occidentali negli ultimi decenni, sia da

attribuirsi ad un uso corretto di farmaci di questo tipo a scopo preventivo. Esiste pure una notevole esperienza nella pratica clinica nel trattamento di associazioni di questi farmaci nella prevenzione CV, con un favorevole rapporto rischio/beneficio. Per cui, data per scontata la loro efficacia nella prevenzione secondaria della patologia CV, sono sembrati non necessari ulteriori studi di tipo clinico quando somministrati in un'unica preparazione farmaceutica. Si è ritenuto invece opportuno verificare, con il suo utilizzo, il possibile miglioramento dell'aderenza alla terapia da parte del paziente. Uno studio è stato condotto per testare se ASA, atorvastatina, ramipril, presenti nel preparato di combinazione, fossero in grado di soddisfare i criteri di bioequivalenza. A questo fine, i tre prodotti associati a dosi fisse in un unico prodotto sono stati confrontati con gli stessi farmaci singolarmente co-somministrati, in uguali dosi, a volontari sani in condizioni di digiuno. La valutazione si è basata sulla determinazione dei livelli dei farmaci nel plasma mediante spettrometria di massa. L'analisi statistica dei dati di farmacocinetica ottenuti ha dimostrato che la combinazione a dosi fisse è bioequivalente ad ASA, atorvastatina e ramipril somministrati in modo singolo e contemporaneo.

Utilità

Punti di forza della polipillola sono comunque la semplicità d'uso e il costo contenuto, aspetti particolarmente importanti in paesi con minori possibilità di accesso alle terapie, ma validi anche in quelli avanzati, dove una buona parte di persone con fattori di rischio è sottotrattata. L'assunzione cronica di più farmaci in un'unica preparazione può agevolare l'aderenza dei pazienti alla terapia, perché più facile, semplice e pratica da attuare. Tuttavia, un rischio di una polipillola per patologia CV è di medicalizzare ampie fette di popolazione, riducendo il livello di autoconsapevolezza degli interventi di prevenzione non farmacologici altrettanto importanti (fumo, dieta, attività fisica). Un altro elemento negativo dell'assemblaggio di più farmaci in un unico preparato, da distribuire a un numero molto elevato di persone, è la generalizzazione di una terapia come strategia di massa. Si vengono cioè a superare, o quantomeno a svilire, alcuni cardini fondamentali della medicina, specie di quella CV: cioè non solo la stratificazione del rischio, specifico di ogni singolo individuo, ma forse anche il rapporto medico/paziente, sostanziale perché la condivisione e la comprensione del percorso di cura da parte dell'ammalato abbiano sviluppo e siano attuate.

Sono in corso diversi studi per cercare di identificare la sottopopolazione di pazienti cardiovascolari che possono meglio beneficiare della polipillola. È stato ipotizzato che il profilo "ideale" sia il paziente naïve o che non stia ancora assumendo tutti i trattamenti raccomandati dalle linee guida .

La polipillola può essere impiegata per iniziare terapie farmacologiche aggiuntive (come ad esempio ipocolesterolemizzante in aggiunta ad anti-ipertensivo) senza aumentare il numero di assunzioni giornaliere.

Limiti

1. Impossibilità di un aggiustamento del dosaggio dei singoli principi attivi: per questo potrebbe essere consigliabile iniziare i trattamenti prescrivendo i farmaci singolarmente e passare alla polipillola soltanto una volta conseguito l'obiettivo terapeutico desiderato.

2- Tollerabilità: se il paziente manifesta eventi avversi che richiedono la sospensione della terapia è indispensabile identificare la correlazione di causalità più probabile prima di riprendere la terapia.

Le linee guida 2016 per la prevenzione cardiovascolare nella pratica clinica raccomandano (grado IIb, livello d'evidenza B) l'impiego delle combinazioni di più farmaci in unica compressa, puntando sul miglioramento della aderenza. La Società Europea di Ipertensione ha pubblicato un documento in cui si analizzano le evidenze disponibili e si prospettano i quesiti aperti, inclusa la domanda su quali sia la composizione ottimale (potenza farmacologica, alto-basso dosaggio, tipi di farmaci: antipertensivi, ipocolesterolemizzanti e anche ipoglicemizzanti?). Il documento sottolinea che manca una evidenza sulla eventuale maggiore efficacia delle polipillole verso la terapia usuale, ovvero non è ben chiara l'entità del beneficio clinico incrementale.

Pertanto, il dibattito sulla polipillola nelle malattie cardiovascolari è al momento ancora aperto..

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Wise J. Polypill holds promise for people with chronic disease. Bull World Health Organ.2005;83:885– 887

Athyros et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus usual care in secondary coronary heart disease prevention. Curr Med Res Opin. 2002; 18:220-8 9.

Patel A, Cass A, et Al A pragmatic randomized trial of a polypill-based strategy to improve use of indicated preventive treatments in people at high cardiovascular disease risk. Eur J Prev Cardiol 2015 Jul;22(7):920-30

Editorial: Whatever happened to the polypill? BMJ 2017;356:j1474

7. ELETTROSTIMOLAZIONE

- Il defibrillatore sottocutaneo: dubbi e certezze **M. SANTOMAURO**
- RCT come identificare i responders, come sospettare i non responders
E. VASSALLO
- RCT : stimolazione multipunto e performance cardiaca **M. SANTORO**

IL DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE SOTTOCUTANEO (S-ICD): DUBBI E CERTEZZE

**Santomauro M, Mottola M, Giordano R, Liguori C, Santomauro M A,
Iannelli G, Pilato E, Petretta M, Bonaduce D**

*Dipartimento Assistenziale Integrato di Emergenze Cardiovascolari, Medicina
Clinica e dell'Invecchiamento, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II,
Napoli*

La terapia ICD convenzionale, basata sull'utilizzo di elettrocateri da defibrillazione transvenosa, è associata ad un discreto numero di complicanze intra- e perioperatorie (1.5% di grado maggiore) quali emitorace, pericardite, perforazione e tamponamento

cardiaco. Negli ultimi anni, partendo da queste premesse, è nata l'esigenza di sviluppare nuove strategie attraverso la realizzazione di un defibrillatore che fosse impiantabile per via sottocutanea (S-ICD), con risultati clinici incoraggianti (1-4). L'Unione Europea ha approvato il suo utilizzo nel 2009 e la Food and Drug Administration (FDA) lo ha approvato nel 2012. Dal 2015 la European Society of Cardiology lo ha inserito nelle linee guida per la prevenzione della morte improvvisa in classe IIa (5) Fig 1. Dal 2017 è entrato in Classe I nelle linee guida americane AHA/ACC/HRS Fig 2.

Problematiche legate al tradizionale defibrillatore impiantabile transvenoso

1. Necessità di inserzione di elettrodi nel sistema venoso e nel cuore.
2. Necessità di apparecchi radiologici.
3. Rischio di complicanze dovute ad accesso vascolare ed alla permanenza cronica di elettrodi nelle camere cardiache e nel sistema vascolare.
4. Rischio di perforazione cardiaca.
5. Prolungata permanenza di elettrodi nelle cavità cardiache e nel sistema venoso.
6. Incessante movimento con flessione e stress dell'elettrodo per ogni ciclo cardiaco.
7. Rischio di frattura o usura dell'isolamento (si stima che dopo 8 anni dall'impianto circa il 40% degli elettrodi determina usura del materiale).
8. Infezioni o malfunzione del sistema.
9. Difficoltà di estrazione di elettrodi cronicamente inseriti con elevato rischio per il paziente.
10. In presenza di sopraggiunta dissincronia ventricolare, la resincronizzazione richiede l'inserzione di un nuovo elettrodo nel sistema venoso.

Il defibrillatore sottocutaneo supera molte di queste problematiche, non richiedendo l'inserzione di elettrodi all'interno del cuore. Infatti, sia il dispositivo che l'elettrodo sono inseriti sottocute, in regione ascellare il primo ed anteriormente in regione sternale il secondo, svolgendo quindi in maniera ottimale le funzioni di defibrillazione senza rischi derivanti dall'inserzione di elettrocateri endocavitari.

S-ICD: linee guida

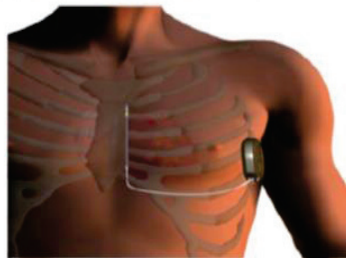
2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death



4.3.2 Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator

The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC)

Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. European Heart Journal 2015; 36: 2793 – 2867;



Subcutaneous implantable cardioverter defibrillator

| Recommendations | Class ^a | Level ^b | Ref. ^c |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------|
| Subcutaneous defibrillators should be considered as an alternative to transvenous defibrillators in patients with an indication for an ICD when pacing therapy for bradycardia, support, cardiac resynchronization or antitachycardia pacing is not needed. | IIa | C | 157, 158 |
| The subcutaneous ICD may be considered as a useful alternative to the transvenous ICD system when venous access is difficult, after the removal of a transvenous ICD for infections or in young patients with a long-term need for ICD therapy. | IIb | C | This panel of experts |

Figura 1

| Recommendations for Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| References that support the recommendations are summarized in Online Data Supplement | | |
| COR | LOE | Recommendations |
| I | B-NR | 1. In patients who meet criteria for an ICD who have no indication for CRT, subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator is reasonable if venous access is difficult, after the removal of a transvenous ICD for infections or in young patients with a long-term need for ICD therapy. |
| IIa | B-NR | 2. In patients who meet indication for an ICD, implantation of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator is reasonable if venous access is difficult, after the removal of a transvenous ICD for infections or in young patients with a long-term need for ICD therapy. |
| III: Harm | B-NR | 3. In patients with an indication for bradycardia pacing, antitachycardia pacing for VT termination is required. Implantation of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator should not be performed. |

Figura 2

S-ICD: caratteristiche

Interamente sottocutaneo.
Autorizzazione Europea CE nel 2009 e Americana FDA nel 2012.

Elementi: un generatore (regione toracica laterale sinistra) + elettrodo sottocutaneo tunnelizzato (linea medio-sternale).

La tecnica di impianto permette di collocare S-ICD in una posizione più profonda, posteriore e laterale con un significativo vantaggio per la defibrillazione e per il sensing.
(Tecnica a due incisioni e tasca intermuscolare tra il muscolo dentato e il muscolo lungo del dorso)

Sensing su tre vettori (segnale simile all'ECG di superficie), seleziona quello col migliore rapporto fra onda R e onda T, per evitare fenomeni di oversensing T.

Terapia antitachicardica: shock 80J.

Dopo shock, pacing transtoracico per 30".

No pacing in cronico, no ATP.

Figura 3

Defibrillatore impiantabile sottocutaneo (S-ICD)

Il sistema del defibrillatore impiantabile sottocutaneo (S-ICD EMBLEM™, Boston Scientific) comprende: un programmatore esterno dedicato, un generatore di impulsi sottocutaneo incluso in un involucro di titanio e un singolo elettrodo sottocutaneo contenente sia la componente per il sensing, sia la componente per la defibrillazione (Fig 3). La posizione raccomandata per il generatore d'impulsi è una tasca sottocutanea creata al di sopra del quinto spazio intercostale sinistro, fra la linea ascellare media e la linea ascellare anteriore. Il catetere sottocutaneo viene posizionato parallelamente al margine sinistro dello sterno, con il polo superiore a livello dell'incisura superiore dello sterno e quello inferiore al di sotto del processo xifoideo. L'elettrodo descrive quindi una piega ad angolo retto lateralmente per entrare nella tasca del generatore d'impulsi. Il sistema rileva le variazioni della frequenza ventricolare utilizzando tracciati elettrocardiografici modificati, registrati sotto la superficie corporea secondo tre vettori (primario, secondario, alternato) attraverso l'uso di particolari algoritmi atti ad ottimizzare la funzione di "sensing" individuando l'aritmia ventricolare quando 18 su 24 eventi sentiti consecutivamente superano una zona limite predeterminata non programmabile. A questo punto, il dispositivo entra in carica ed eroga un impulso di defibrillazione a onda bifasica a

80 J. L'S-ICD può assicurare un supporto di stimolazione ventricolare per la bradicardia post-shock per un tempo di 30 sec. L'attuale generatore d'impulsi pesa 130 gr ed ha un volume di 59.5 cc ed una batteria con una longevità fino a 7.3 anni. Il controllo telemetrico del dispositivo avviene per mezzo di un programmatore di ridotte dimensioni e risulta molto semplice in quanto, oltre a fornire le informazioni essenziali sul corretto funzionamento del dispositivo (stato batteria ed integrità del *coil* sottocutaneo), permette la scelta delle caratteristiche fondamentali di programmazione (terapie on/off, pacing postshock on/off, cut-off delle zone di riconoscimento delle aritmie).

Al momento del controllo durante il follow-up vi è la possibilità di visualizzare gli eventi aritmici e gli eventuali interventi del sistema ICD registrati nella memoria del sistema. E' anche abilitato all'uso con il sistema di gestione a distanza del paziente con comunicatore LATITUDE™. La tecnologia LATITUDE™ XNT, compatibile con il modello di terza generazione EMBLEM™ MRI S-ICD, consente di visualizzare le tendenze della FA rilevata negli ultimi 100 giorni (minuti Fa/giorno) e di programmare ed eseguire efficienti follow-up a distanza. Infine, i dispositivi EMBLEM MRI S-ICD di 3ª generazione sono stati sottoposti a test e approvati per l'uso in ambiente MRI (ImageReady™) e comprendono una modalità MRI dedicata con un timer che ripristina automaticamente le impostazioni programmate. Inoltre, è stata aggiunta la funzione AF Monitor™, strumento progettato per facilitare il rilevamento di FA silenti di nuova insorgenza o in fase di progressione attraverso l'analisi della variabilità R-R. AF MONITOR™ per identificare e classificare il ritmo, utilizza le funzioni della dispersione ventricolare e l'indice della frequenza cardiaca (HRDI). Affinché il ritmo venga classificato come FA, la valutazione di entrambi questi parametri deve essere soddisfatta in una finestra di 192 battiti. L'algoritmo INSIGHT™ permette invece di ottenere una migliore discriminazione tra FA e TSV mentre il filtro SMART Pass di ridurre l'oversensing cardiaco. Il nuovo algoritmo SMART Pass, disponibile nei modelli S-ICD EMBLEM™ ed EMBLEM MRI™, rafforza l'algoritmo esistente INSIGHT™. SMART Pass riduce l'ampiezza dei segnali con frequenze più basse, come le onde T, applicando un filtro passa-alto aggiuntivo (che lascia passare le frequenze più alte). La rilevazione dei segnali con frequenze più alte è rimasta invece invariata.

Primi studi con impianto definitivo di S-ICD

Un definitivo trial clinico multicentrico di valutazione a medio lungo termine dell'S-ICD è stato condotto nel 2008-2009 in Europa e Nuova Zelanda su 55 pazienti candidati alla terapia con ICD in classe I, IIa, IIb secondo le linee guida ACC/AHA/HRS 2008 (6). I criteri di esclusione principali erano rappresentati dall'indicazione all'elettrostimolazione definitiva e da un'anamnesi positiva di tachicardie ventricolari, potenzialmente interrompibili con il pacing antitachicardico nonché la presenza di un filtrato glomerulare (<30 ml/min). L'endpoint primario era rappresentato dall'efficacia dello shock nell'interruzione della FV al momento dell'impianto (almeno due defibrillazioni efficaci consecutive a 65 J). I risultati sono relativi a 137 episodi di FV indotta all'impianto, tutti correttamente riconosciuti e l'aritmia fu efficacemente interrotta (shock 65 J) nel 98% dei casi. Il tempo medio

di erogazione dello shock fu di 14 ± 2.5 s mentre la durata media della procedura di impianto risultò di 67 ± 33 min. Durante il follow-up (10 ± 1 mesi), furono correttamente riconosciuti ed efficacemente trattati 12 episodi aritmici ventricolari clinici e non si sono verificate terapie inappropriate per episodi aritmici sopraventricolari (fibrillazione/flutter atriale, tachicardia sinusale, tachicardia sopraventricolare). Complicanze minori furono osservate in 5 pazienti (infezione locale della tasca sottocutanea in 2 pazienti, dislocazione dell'elettrocattetero sottocutaneo in altri 3). Fenomeni di *oversensing* furono rari (alterato riconoscimento di T, doppio conteggio di QRS) e furono risolti con una riprogrammazione dell'algoritmo di *sensing*. In conclusione, questo trial non randomizzato, su una popolazione limitata di pazienti, ha dimostrato la relativa semplicità di impianto di un sistema di defibrillazione interamente sottocutaneo, la bassa percentuale di complicanze intra- e peri-operatorie, e, soprattutto, gli elevati tassi di appropriatezza ed efficacia delle terapie di shock (sia per le aritmie ventricolari inducibili che per quelle cliniche spontanee). In Italia una recente survey nazionale S-ICD System: why not? (7) ha raccolto informazioni sulle caratteristiche cliniche di base e sulle indicazioni all'impianto di un'ampia popolazione di 1371 pazienti consecutivi sottoposti in 33 centri italiani a un primo impianto di ICD-VR, ICD VDD, ICD-DR, S-ICD. Dai dati raccolti è emerso che nei centri italiani la gran parte dei pazienti candidati all'impianto dell'ICD lo è anche a quello dell'S-ICD. Quest'ultimo viene preferito per i pazienti più giovani con canalopatie, principalmente in un contesto di prevenzione secondaria della morte improvvisa. Inoltre, non sembrano esserci condizioni specifiche che fanno preferire il tradizionale ICD transvenoso all'S-ICD. Nel 45% dei pazienti (203) il driver di scelta dell'ICD è stato la necessità di pacing permanente, nel 36% (163) il potenziale bisogno del trattamento con anti-tachicardia pacing (ATP). Mentre i fattori che hanno guidato la scelta verso l'S-ICD sono stati la giovane età del paziente candidato all'impianto, la lunga aspettativa di vita e la prevenzione delle complicanze dei cateteri transvenosi.

Principali risultati dall'analisi dei dati raggruppati sul S-ICD

- Rispetto ad altri studi sugli ICD transvenosi (TV-ICD), il sistema S-ICD è stato efficace quanto il TV-ICD nel trattamento delle aritmie spontanee, con un tasso di mortalità a due anni che si confrontava in maniera positiva rispetto ai TV-ICD.
- Il tasso di complicanze acute gravi era inferiore rispetto agli studi con TV-ICD, probabilmente perché il S-ICD non richiede un accesso vascolare.
- Non si sono verificate infezioni endovascolari o fallimenti dell'elettrodo, fattori che potrebbero avere contribuito al basso tasso di mortalità osservato.
- La selezione dei pazienti, i criteri di esclusione e l'analisi degli episodi suggeriscono un beneficio limitato alla terapia di stimolazione antitachicardia (ATP) in questi pazienti.
- I miglioramenti nello screening per l'S-ICD e il maggior utilizzo della doppia zona di programmazione sono associati ad un tasso inferiore di scariche inappropriate.
- Questi dati forniscono ulteriore supporto alla sicurezza e all'efficacia del S-ICD in un'ampia gamma di pazienti, inclusi i pazienti sottoposti a prevenzione primaria con una frazione di eiezione (EF) ≤ 35 . (8-31).

Vantaggi

I vantaggi del sistema di defibrillazione per via sottocutanea comprendono l'eliminazione delle complicanze correlate con l'accesso venoso, l'assenza delle sollecitazioni fisiche sui cateteri dovute al continuo movimento del cuore, una minore morbilità associata con l'estrazione del dispositivo e una potenziale riduzione del rischio d'infezioni endovascolari in pazienti con accessi per dialisi o protesi endovascolari. Al contrario degli shock endocardici, che producono un rilascio di troponina, quelli erogati dagli elettrodi sottocutanei non provocano rilascio di troponina, ma resta da stabilire se l'assenza di questo significativo rilascio di troponina costituisca un reale vantaggio e se ciò si traduca in un beneficio in termini di sopravvivenza in pazienti portatori di defibrillatore sottocutaneo. L'S-ICD sembra costituire un'ottima alternativa soprattutto in pazienti giovani (età < 40 anni), in soggetti a elevato rischio di batteriemia (perché portatori di cateteri a permanenza/altri dispositivi impiantabili o immunodepressi), e in pazienti che non hanno un accesso venoso. Poiché la durata dei cateteri impiantati per via transvenosa influisce negativamente sul rischio di malfunzionamento, l'impianto di un S-ICD può essere preso in considerazione anche in pazienti con una maggiore aspettativa di vita, in pazienti con cardiomiopatia ipertrofica o in pazienti con anomalie ereditarie dei canali ionici (8-11).

Limiti e svantaggi

I pazienti in cui non può essere impiantato un defibrillatore sottocutaneo sono quelli in cui alla necessità di defibrillazione si associa la concomitante necessità di stimolazione per bradicardia. Le limitazioni del defibrillatore sottocutaneo comprendono: la mancanza di stimolazione antitachicardia per le TV, le dimensioni relativamente grandi, ed infine la mancanza di un monitoraggio endocavitario per la raccolta di dati quali misurazione dell'impedenza in pazienti con scompenso cardiaco cronico. Nei modelli S-ICD di prima generazione un'altra importante limitazione era rappresentata dall'utilizzo dell'elettrodo sottocutaneo che in teoria poteva aumentare il rischio di oversensing o di captare segnali da miopotenziali o, al contrario, aumentare il rischio di undersensing di segnali cardiaci di ridotta ampiezza durante FV. Un ulteriore svantaggio dei modelli di prima e seconda generazione del defibrillatore sottocutaneo era costituito dalla maggiore incidenza di shock inappropriati. L'oversensing delle onde T e i maggiori segnali di miopotenziali in pazienti con ICD sottocutaneo erano la causa della maggior parte degli shock inappropriati erogati dal defibrillatore sottocutaneo, e questi difetti di sensing purtroppo avvenivano più frequentemente in pazienti giovani e fisicamente attivi, che rappresentavano il gruppo di pazienti con maggiori indicazioni all'impianto del sistema sottocutaneo. Tuttavia nel modello di terza generazione dell'S-ICD il numero di shock inappropriati è divenuto sovrapponibile e addirittura minore rispetto ai tradizionali ICD attraverso l'introduzione dell'algoritmo SMART-PASS. Un altro svantaggio dei device di prima generazione è stata una significativa frequenza di infezione della tasca. Infatti, le 3 incisioni che erano necessarie per l'impianto dell'ICD sottocutaneo aumentavano le probabilità di contaminazione batterica e il volume comportava una pressione superiore sulla cute, con aumento del rischio di necrosi ed erosione dei tessuti. Il tasso d'infezione è stato ridotto

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"
 AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA
 Dipartimento Assistenziale Integrato di Emergenze Cardiovascolari, Medicina Clinica e dell'Invecchiamento
 Direttore Prof. Bruno Trimarco
 U.O.C. di Medicina Interna ad indirizzo Cardiologico e Respiratorio
 Direttore Professore Domenico Bonaduce

MODELLO CONSENSO INFORMATO Informazioni riguardanti l'intervento di **IMPIANTO DI DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO**

To sottoscritto/nato/a ildichiaro di essere stato/a informato/a in data

dal dr **DI ESSERE AFFETTO DA:**

Recente arresto cardiaco da fibrillazione ventricolare o tachicardia ventricolare sostenuta

Cardiopatia ischemica con disfunzione ventricolare sinistra

Cardiopatia non ischemica con severa disfunzione ventricolare sinistra

Cardiomiopatia con potenziale rischio di arresto cardiaco/morte improvvisa

Altro.....

E CHE PER IL TRATTAMENTO DELLA STESSA E' INDICATO IMPIANTO DI:DEFIBRILLATORE SOTTOCUTANEO (S-ICD)

CHE COSA È:

Il defibrillatore sottocutaneo (S-ICD) presenta il sistema di defibrillazione che non è inserito dentro il sistema cardiovascolare, ma nel tessuto sottocutaneo del torace.

FINALITÀ E MODALITÀ DI FUNZIONAMENTO

L'ICD ha la finalità di riconoscere e interrompere le aritmie ventricolari gravi che possono essere causa di morte improvvisa.

ICD sottocutaneo (S-ICD):

1) possibile soltanto lo shock elettrico ad alta energia, con breve stimolazione di back-up post shock. Lo S_ICD non presenta cateteri tradizionali, quindi è in grado di erogare la sola terapia di defibrillazione. Non può stimolare il cuore per interrompere tachicardie meno veloci e regolari, e non può stimolare continuamente il cuore come un pacemaker.L'S-ICD può solo erogare la defibrillazione, per cui non può essere usato nei pazienti che hanno bisogno di essere anche stimolati o che hanno aritmie che rispondono alla stimolazione contro la tachicardia, o che hanno tachicardie incessanti. L'S-ICD può ridurre le problematiche legate ai cateteri endovascolari, in particolare i rischi di disseminazione all'organismo d'infezioni, e la rimozione del cavo di shock è più agevole della estrazione dei cateteri endovascolari.

DESCRIZIONE DELL'INTERVENTO

L'S-ICD si compone di un generatore che viene inserito in una tasca sottocutanea a livello del cavo ascellare di sinistra, con una incisione di 8-10 cm. Il cavo di defibrillazione è tunnelizzato da questa tasca fino al lato sinistro della base dello sterno, dove si pratica una seconda incisione più piccola, di 1 o 2 cm, ed è poi fatto risalire lungo il margine sinistro dello sterno per una decina di cm. Una terza piccola incisione di 1-2 cm può o meno essere fatta in alto, per ancorare la estremità del cavo. L'intervento viene eseguito in anestesia generale o in sedazione profonda. Nel caso del S-ICD si testa sempre il corretto funzionamento del sistema, in profonda sedazione, inducendo una aritmia ventricolare rapida e verificando che il defibrillatore la riconosca e la tratti in maniera efficace. La durata della procedura è generalmente tra 50 e 70 minuti.

LE POSSIBILI COMPLICANZE

Le possibili complicanze del trattamento si dividono in intraoperatorie e post operatorie. Nel caso dell'S-ICD, i potenziali effetti indesiderati possono verificarsi a carico del paziente e del sistema di defibrillazione.

A carico del paziente possiamo avere reazione allergica, ematoma, emorragia, formazione di cheloidi o cisti, infezione, necrosi tissutale, erosione/estrusione, rari casi di danni nervosi, emotorace e pneumotorace.

A carico del sistema di defibrillazione, si potrebbero avere problematiche riguardanti l'elettrodo (spostamento, deformazione o rottura, connessione inadeguata) anche se al momento attuale tali problematiche sono trascurabili; e, come si è verificato per i dispositivi convenzionali, potrebbero aversi problematiche riguardanti la batteria (ad esempio, esaurimento precoce,malfunzionamento).

Dai dati della letteratura l'incidenza d'interventi non appropriati va dal 7 al 13% e la necessità di reintervento intorno al 4%. Il successo nell'interruzione dell'aritmia è intorno al 99%. L'incidenza di infezione è del 5-6%, ma questa può essere trattata conservativamente con terapia antibiotica nei 4/5 dei casi.

LE ALTERNATIVE

Mi è stato spiegato che **NON ESISTONO RAGIONEVOLI ALTERNATIVE** a questo trattamento nel ridurre il rischio di morte improvvisa in quanto le indicazioni all'impianto del dispositivo vengono date a pazienti che assumono già una terapia medica al massimo dosaggio possibile.

DOPO L'INTERVENTO

Il paziente, dopo la procedura, dovrà rimanere allettato per 24 – 48 ore, in rapporto alla discrezionalità del medico curante. In linea generale, il periodo necessario per un recupero funzionale è di circa 15 gg, onde consentire un'adeguata cicatrizzazione della ferita chirurgica; la rimozione delle suture (o il controllo delle ferite, in caso di sutura intradermica che non prevede la rimozione dei punti) è prevista dopo circa 10 gg.

CONTROLLI SUCCESSIVI

Dopo la dimissione è necessario seguire tutte le disposizioni e i trattamenti prescritti; in particolare, vi sono dei controlli periodici (2-4/anno), cui sottoporsi presso il nostro o altro Centro di elettrostimolazione abilitato. Con questo dispositivo tali i controlli possono essere parzialmente sostituiti da controlli a distanza attraverso linea telefonica e/o rete internet.

- Vi possono essere limitazioni o proibizioni all'uso della guida della automobile o al rinnovo della patente, specie per uso pubblico o commerciale.
- La batteria che consente il funzionamento del defibrillatore si esaurisce nel giro di alcuni anni, quindi, l'SICD andrà periodicamente controllato e, quando esaurito, sostituito con una nuova protesi.
- Una sostituzione del dispositivo potrà rendersi necessaria anche in caso di malfunzionamenti che, sebbene molto infrequenti, possono verificarsi in maniera a volte imprevedibile, come per qualunque dispositivo elettronico.

Figura 4

PRECAUZIONI
 Il paziente portatore di un defibrillatore cardiaco deve prestare alcune attenzioni ed osservare alcune regole di comportamento. Il personale del Centro che ha eseguito l'impianto è a disposizione per fugare ogni eventuale timore, dubbio, perplessità o per esaudire ogni richiesta di chiarimento.
 Il paziente deve:

- rivolgersi tempestivamente all'Ambulatorio Pacemaker di pertinenza, in caso di comparsa di dolenzia o tumefazione o arrossamento in corrispondenza della ferita chirurgica; assottigliamento della cute; aderenza della cute ai piani profondi; febbre di origine non giustificata;
- evitare di esporsi a campi magnetici particolarmente potenti, soprattutto di origine elettromedicale (risonanza magnetica, magnetoterapia, ecc); alcuni apparecchi sono compatibili con la risonanza magnetica cardiaca, ma richiedono programmazioni e procedure particolari;
- informare il Chirurgo ed il Cardiologo circa la particolare protesi impiantata, nel caso di un futuro intervento chirurgico, con impiego dell'elettrobisturi, per poter riprogrammare l'apparecchio allo scopo di evitare falsi riconoscimenti di eventi aritmici da parte del defibrillatore nel corso dell' intervento operatorio, come conseguenza delle scariche elettriche indotte dallo elettrobisturi;
- rivolgersi immediatamente al Pronto Soccorso più vicino, in caso di sincope (svenimento);
- mettersi in contatto con il nostro Centro o con altri Centri, presenti sul territorio nazionale, per interrogare il dispositivo, nel caso della percezione di una o più scariche elettriche nel torace, causate dalla cardioversione di aritmie cardiache, o, raramente, da un errato riconoscimento aritmico. L'intensità della corrente emanata può essere variamente percepita da ogni paziente, da una sensazione di semplice fastidio al torace sino ad un vivo dolore. In altri casi, la percezione soggettiva della scarica può non corrispondere ad un intervento effettivo dell'apparecchio, ma essere legata ad un particolare stato di apprensione e reattività del paziente;

ESITI PREVEDIBILI DEL MANCATO TRATTAMENTO
 Mi è stato spiegato che nel caso decida di NON praticare l'intervento non vi è la possibilità di ridurre il rischio di morte improvvisa

ESITI CICATRIZIALI
 Gli esiti cicatriziali sono rappresentati da una cicatrice chirurgica (8-10 cm, a livello del cavo ascellare). Si può vedere inoltre un rigonfiamento determinato dal dispositivo (circa 20 mm per gli S-ICD) a livello della tasca dove è posto il generatore. Si può vedere il decorso sottocutaneo del coil di defibrillazione

AVVERTENZE SPECIALI
ALLERGIA ALLO IODIO
 La procedura potrebbe prevedere la necessità di somministrare un mezzo di contrasto contenente Iodio, da non utilizzarsi nei soggetti con pregressi episodi allergici se non dopo trattamento medico particolare (pre-medicazione con antistaminici e cortisone) nelle 24 ore precedenti
 Allergia nota allo IODIO: NO SI

ALLERGIA AGLI ANTIBIOTICI
 Prima ed eventualmente subito dopo la procedura vengono somministrati ANTIBIOTICI per la profilassi delle infezioni. Eventuali allergie ad antibiotici devono essere tempestivamente segnalate. Allergie note agli antibiotici: NO SI

STATO GRAVIDICO
 A causa dell'impiego di raggi X, è necessario informare i medici di un'eventuale gravidanza o possibile gravidanza in atto.
 L'INTERVENTO VERRA' ESEGUITO DA UNO DEI SEGUENTI MEDICI (elenco dei medici della struttura abilitati ad eseguire la procedura):.....
 Mi è stata data l'opportunità di fare domande e ritengo che le informazioni che precedono e gli eventuali ulteriori chiarimenti richiesti siano stati esaurienti.
 Firma del paziente*.....Data.....

DA FIRMARE CONGIUNTAMENTE IN CASO DI PAZIENTE MINORENNE O INTERDETTO
 Nome e firma del padre Nome e firma della madre
 (data.....)(data.....)

NB: in caso sia presente solo un genitore occorre allegare il previsto modello di autocertificazione (allegato).
IN CASO DI PAZIENTE INTERDETTO Dati del legale rappresentante (in caso di soggetto privo in tutto o in parte di autonomia decisionale):
 Nome Cognome.....Firma.....Data.....

NB: va allegata la documentazione che indica i poteri del legale rappresentante
INFORMAZIONE DATA AL PAZIENTE TRAMITE INTERPRETE E TESTIMONI
 Nome e Cognome dell'interprete (stampatello).....
 Firma dell'interpretedocumento.....Data.....
 Nome e cognome del testimone (stampatello).....
 Firma del testimone.....documento.....Data.....

Figura 4 (Continua)

dall'introduzione dei dispositivi di terza generazione più piccoli e con l'utilizzo di una tecnica di impianto limitata a due incisioni. L'assenza di una stimolazione continua a domanda e di una stimolazione antitachicardia controindicano l'utilizzo dei sistemi di S-ICD nei pazienti con disfunzione del nodo del seno, blocco atrioventricolare o indicazione a terapia di resincronizzazione cardiaca. La longevità della batteria dell'ICD sottocutaneo è stimata a 7 anni, mentre quella del più recente modello di ICD monocamerale ha una durata superiore a 10 anni.

Conclusioni

Poco più della metà dei pazienti che dovrebbero ricevere un defibrillatore possono essere candidati allo screening elettrocardiografico di selezione per S-ICD. Questa possibilità di scelta dovrebbe essere presa in considerazione in fase di preimpianto considerando il buon rapporto rischio/beneficio della procedura e l'efficacia clinica e sicurezza di trattamento offerto da questo nuovo dispositivo. La necessità di pacing rimane come principale criterio di non eleggibilità a S-ICD. I pazienti che hanno avuto l'impianto di un S-ICD devono rispettare le raccomandazioni previste già per i dispositivi ICD tradizionali. Le avvertenze che dovranno necessariamente seguire dopo l'impianto devono quindi essere ben precisate nel consenso informato nella fase pre-impianto (Fig 4). In particolare, considerata l'età dei pazienti candidati al S-ICD, dovranno essere date anticipatamente indicazioni relative alla licenza di guida dopo l'impianto. La guida di autoveicoli ad uso privato non è interdetta per i portatori di ICD. La valutazione della possibilità di guidare veicoli a uso privato e/o a uso pubblico è riservata alla Commissione Medica Locale Provinciale. In ogni caso è necessario segnalare alla Commissione Medica la presenza della patologia che ha reso necessario l'impianto, in modo che l'assicurazione non abbia motivo di rivalersi sul portatore di ICD in caso di incidente a lui addebitabile, qualora l'incidente sia causato proprio per effetto della patologia o per intervento del dispositivo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Reddy VY, Knops RE, Sperzel J, et al. Permanent leadless cardiac pacing. Results of the LEADLESS trial. *Circulation* 2014; 129:1466-71
- 2) Aziz S, Leon AR, El-Chami MF. The subcutaneous defibrillator: a review of the literature. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1473-9
- 3) Winter J, Kohlmeier A, Shin DI, O'Connor S. Subcutaneous implantable cardioverter- defibrillators and sternal wires: a cautionary tale. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7:986-7
- 4) Lambiase PD, Barr C, Theuns DA, et al. EFFORTLESS Investigators. Worldwide experience with a totally subcutaneous implantable defibrillator: early results from the EFFORTLESS S-ICD Registry. *Eur Heart J* 2014; 35:1657-65
- 5) Priori SG, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of Sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias And the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2015 Aug 29. pii: ehv316.
- 6) Lupo PP, Pelissero G, Ali H, Sanghera R, Cappato R. Development of an entirely subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator. *Prog Cardiovasc Dis* 2012;54:493-7
- 7) Botto GL, Forleo GB, Capucci A, et al. The Italian subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator survey: S-ICD, why not? *Europace* 2016 euw337. doi: 10.1093/europace/euw337

- 8) Brouwer TF, Yilmaz D, , et al. Long-Term Clinical Outcomes of Subcutaneous Versus Transvenous Implantable Defibrillator Therapy. *Journal of the American College of Cardiology* 2016; 68(19): 2047 – 2055
- 9) Burke MC, Gold MR, et al. Safety and efficacy of the totally subcutaneous implantable defibrillator: 2-years results from a pooled analysis of the IDE study and the EFFORTLESS registry. *JACC* 2015; 65(16): 1605 – 1615
- 10) Friedman DJ, Parzynsky CS, et al. Trends and in-hospital outcomes associated with adoption of the subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator in the United States. *JAMA Cardiology* 2016; 1(8): 900 – 911
- 11) Boersma L, Burke MC, Neuzil P et al. Infection and mortality after implantation of subcutaneous ICD after transvenous ICD extraction. *Heart Rhythm* 2015; 13: 157 – 164
- 12) Boersma L et al. Implant and mid-term outcomes of the complete EFFORTLESS subcutaneous implantable-defibrillator cohort. *Journal of the American College of Cardiology* 2017; 70(7): 830 – 841.
- 13) Hawkins NM, Grubisic M, Andrade JG, et al. Long-term complications, reoperations and survival following cardioverter-defibrillator implant. *Heart* 2017

Ringraziamenti

Si ringrazia l'Ing. Luigi Campanile della Boston Scientific per l'assistenza tecnico-scientifica.

**LA TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA (CRT):
COME IDENTIFICARE I RESPONDER.
QUANDO SOSPETTARE I NON-RESPONDER**

**Enrico Vassallo, Michele Santoro, Francesco Giordano,
Archimede Caruso (*), Marianna Laurito, Giovanni Gregorio**

U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania

U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Oliveto Citra

Lo Scompenso Cardiaco è una delle condizioni cardiovascolari a maggior impatto sulla popolazione. Basti pensare che interessa circa il 10% delle persone sopra i 70 anni (circa 87.000 nuovi pazienti all'anno solo in Italia) e rappresenta almeno il 2% dell'intera spesa sanitaria nazionale.

La terapia dello Scompenso Cardiaco per anni si è fondata sull'utilizzo di farmaci in grado di alleviare i sintomi dello scompenso e di migliorare la funzionalità cardiaca (es. diuretici, ace-inibitori, sartani, b-bloccanti). Tuttavia, circa il 30% dei pazienti affetti da Scompenso Cardiaco sviluppano l'incapacità da parte delle camere cardiache di lavorare in modo sincrono (BBsx, BBdx). Questa "dissincronia", di fatto non responsiva alla terapia farmacologica, può essere efficacemente trattata mediante l'impianto di un generatore di impulsi, definito appunto resincronizzatore (CRT), che, grazie al posizionamento di 3 elettrocateri (atrio destro, ventricolo destro e ventricolo sinistro) ripristina il normale coordinamento tra le camere cardiache. Questa "terapia elettrica" si traduce in un miglioramento della funzione contrattile dei ventricoli, una riduzione significativa dei sintomi dello scompenso, una minore incidenza di ospedalizzazioni ed un aumento della sopravvivenza.

Stabilire se, dopo l'impianto di un resincronizzatore, la terapia elettrica sta portando il beneficio atteso, risulta di fondamentale importanza in termini di prognosi. Esistono numerosi parametri in grado di stabilire se un paziente "risponde" alla terapia di resincronizzazione: criteri clinico-funzionali (miglioramento classe NYHA, maggiore capacità aerobica al 6MWT e al test cardiopolmonare), criteri strumentali (ecocardiografici), outcome maggiori (minore ospedalizzazione e maggiore sopravvivenza).

Se riconoscere un paziente "responder" è fondamentale per il successivo follow-up clinico, sospettare precocemente che un paziente possa essere "non responder" risulta ancora più importante in quanto spesso la mancata responsività alla terapia elettrica è riconducibile a cause modificabili. Comprendere queste cause ed intervenire tempestivamente su di esse mediante una serie di accorgimenti ben stabiliti (eventuale riposizionamento dell'elettrocaterete vsx, ottimizzazione ecg-grafica ed ecocardiografica) riesce in maniera significativa ad aumentare la quota di pazienti responder, migliorandone notevolmente la prognosi.

STIMOLAZIONE MULTISITO E PERFORMANCE CARDIACA

**Michele Santoro, Enrico Vassallo, Francesco Giordano,
Archimede Caruso (*), Marianna Laurito, Giovanni Gregorio**
*U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania
U.O. Cardiologia Ospedale San Luca Oliveto Citra*

Fa sempre un certo effetto constatare i numeri dello scompenso cardiaco in Italia e nel mondo. Ad oggi circa il 2% della popolazione dei paesi ESC soffre di scompenso cardiaco. In Italia quindi oltre 1 milione di persone ne è affetta. Anche la mortalità annua è elevata, circa il 26,2% muore entro 1 anno dalla prima ospedalizzazione e il 56,6% dei pazienti viene riospedalizzato entro 1 anno. La spesa sanitaria per trattare lo scompenso corrisponde a quasi il 2% per i paesi UE, in Italia 635 milioni annui. In base alle linee guida attuali circa il 5-10% dei pazienti con HF avrebbe indicazione all'impianto di CRT. Sebbene questa percentuale possa sembrare piccola in realtà non lo è.

I benefici della stimolazione biventricolare è evidente in quei pazienti con HF, ridotta LVEF e QRS largo.

Mettendo a confronto un gruppo CRT e un gruppo di controllo in terapia medica solamente l'evidenza dei benefici della CRT misurati in termini di 6mwt e QoL rispetto alla sola terapia medica è chiara. Lo stesso vale per Event-free survival.

Una sottoanalisi del COMPANION è stata condotta per studiare la riduzione del rate di ospedalizzazioni per i due gruppi CRT in analisi (CRTD e CRTP). Si vede la riduzione sia delle ospedalizzazioni che dei giorni di ospedalizzazione per ricovero rispetto alla sola terapia farmacologica. Tra i gruppi CRTD e CRTP non ci sono differenze significative. E' evidente anche come circa il 34% dei pazienti nel gruppo OPT aveva più di due ospedalizzazioni annue mentre solo il 26% negli altri due gruppi insieme. Emerge chiaramente anche la superiorità del CRTD rispetto all'ICD per quei pazienti con QRS largo. A 5 anni la mortalità era 28.6% nel gruppo CRTD vs 34.6% nel gruppo ICD. Si è verificato anche il successo dell'impianto di un catetere quadripolare che permette di risolvere il 100% dei casi di pazienti non responder (PNS) e avere almeno 1 vettore con soglie accettabili e stabili nel tempo (<2.5V a 0.5ms).

Nel consenso del 2012 sulla CRT emergeva chiaramente come dal punto di vista della riduzione dei non responder c'era ancora molto da fare. Circa il 40% dei pazienti nei principali studi pubblicati e considerando vari stimatori di risposta risultavano ancora non responder. In una esperienza clinica su 302 pazienti impiantati con CRT, a 6 mesi, vi era il 43% di non responder o addirittura negative responders rispetto al LVESV.

L'esperienza di un centro americano ci può aiutare a quantificare anche il risparmio in termini economici dei responder alla CRT. I pazienti arruolati tra il 2011 e 2013 venivano classificati come responder o non responder a 12 mesi e i costi dei vari ricoveri venivano comparati tra responder e non responder. Le ospedalizzazioni per HF erano minori per i pazienti responder 0.43/paziente anno vs 0.96/paziente anno. La spesa per il gruppo responder era 48% minore rispetto al

gruppo responder. Appare quindi evidente che l'obiettivo deve essere quello di aumentare il numero di responder a beneficio sia della qualità di vita dei pazienti e sia della riduzione dei costi in sanità. Nel 2013 è stato introdotto il primo CRTD con stimolazione Multisito che si poneva l'obiettivo di depolarizzare quanto più tessuto cardiaco possibile al fine di migliorare la resincronizzazione e l'emodinamica della funzione pompa.

Negli anni '90 era opinione diffusa che la propagazione dell'impulso nel tessuto cardiaco dipendesse solo da due fattori: le proprietà attive della membrana cellulare (distribuzione, conduttanza, caratteristiche cinetiche dei canali ionici, e pompe) e le caratteristiche elettriche passive (micro architettura, forma delle cellule, caratteristiche passive di membrana, distribuzione delle gap junctions) del network formato dalle cellule cardiache. Tuttavia, non molto dopo si è scoperto che anche la geometria della forma d'onda della stimolazione gioca un ruolo fondamentale. In particolare, la propagazione dell'impulso dipende strettamente dalla curvatura della forma d'onda. Ecco quindi che si iniziò a studiare una onda di propagazione piatta che risultava il 13% più veloce rispetto a quella circolare prodotta dalla stimolazione singolo sito. Questa interessante esperienza clinica di Menardi è stata condotta su 10 pazienti ischemici studiando le mappe di propagazione elettrica che si possono ottenere con un sistema di navigazione. Dal punto di vista elettrico l'onda prodotta con stimolazione multipoint riesce ad attivare una porzione maggiore di tessuto nei primi 25 e 50 ms e il tempo di attivazione totale è molto inferiore rispetto alla stimolazione BiV. Oltre a ridurre il QRS la stimolazione MPP aumenta anche il dP/dT_{max} . Questo studio in acuto ha valutato la risposta meccanica del LV usando il doppler tissutale e in particolare la standard deviation di tempo dei picchi di contrazione di 12 segmenti (T_s-SD) e il ritardo di contrazione longitudinale. La media dei T_s-SD era minore per MPP rispetto a BiV (35.3 ± 36.4 vs 50.2 ± 29.1 , $P < .001$). La media dei segmenti con ritardo di contrazione longitudinale era inferiore per la stimolazione Multipoint (0.37 ± 7.99 vs 2.20 ± 0.19 ; $P < .001$). In questa esperienza clinica si è usato il speckle trackin gradial strain per valutare la risposta alla CRT con MPP e ancora una volta i risultati sono stati ottimi. In acuto è stato valutato l'effetto della stimolazione MPP su 44 pazienti utilizzando il PV loop al fine di ricavare misure emodinamiche. MPP è migliore della stimolazione BiV in termini di dP/dT_{max} , stroke volume, stroke work e EF. Inoltre c'è anche un miglioramento notevole della funzione diastolica. Non sono state trovate differenze significative con MPP tra pazienti ischemici e non ischemici. E' stata pure valutata la stimolazione MPP vs Conv dal punto di vista emodinamico. Per ogni paziente sono state testate 3.2 ± 1.2 vene differenti e 6.3 ± 2.4 siti di stimolazione. in questo caso sono stati studiati 6 siti di stimolazione in 3 rami registrando il dP/dT_{max} per ogni test effettuato. Osserviamo anche come il dP/dT aumenta linearmente con il Q-LV e il MPP restituisce l'incremento maggiore. Anche nel sito di stimolazione peggiore, la tecnologia MPP restituisce i risultati migliori. Un' ulteriore esperienza clinica su 19 pazienti, che valuta la risposta in acuto in termini emodinamici, evidenzia che il 72% delle configurazioni MPP testate restituiva un dP/dT_{max} maggiore rispetto a BiV nel 84% dei pazienti e c'erano 2 o più configurazioni MPP con dP/dT maggiore.

I risultati clinici ottenuti in cronico valutando la variazione di ESV e EF a 12 mesi in 44 pazienti considerando la terapia MPP e BiV hanno evidenziato che la risposta alla CRT era definita come riduzione $\geq 15\%$ in ESV. La riduzione ESV e l'aumento di EF maggiormente con MPP rispetto a Conv (ESV: -25% vs -18% , $P=0.03$; EF: $+15\%$ vs $+5\%$, $P<0.001$). A 12 mesi il 76% ($16/21$) dei pazienti nel gruppo MPP era classificato come responder vs 57% nel gruppo Biv e valutare se i pazienti che ricevevano terapia CRT (CONV) potessero ricevere benefici aggiuntivi con l'attivazione del MPP. Dopo 12 mesi di stimolazione BiV veniva attivata la stimolazione MPP, ottenendo che 2 pazienti non responder venivano convertiti in responder con MPP relativamente a ESV e EF.

Un registro Italiano ha valutato i benefici della stimolazione MPP valutando un Clinical Composite Score e EF a 6 mesi per 507 patients in 76 centri. I risultati ottenuti sono: MPP programmabile nel 97% dei pazienti considerando come soglia valori $<5V$ a $0.5ms$, nell' 87% con soglie $<3V$ a $0.5ms$.

È interessante notare come l'attivazione all'impianto del MPP è predittore indipendente di risposta alla CRT.

Questo studio ha valutato 110 pazienti ad 1 anno considerando 3 gruppi (MPP, MPP ottimizzato, BIV ottimizzato) e trovando il 90% di responder nel gruppo MPP con ottimizzazione del sito d'impianto. La valutazione è stata fatta sia dal punto di vista emodinamico con ESV sia usando classe NYHA e Packer score. IDESTUDY americano ha valutato la sicurezza e l'efficacia della tecnologia MPP rispetto a BiV su 506 pz. A 3 mesi i pazienti non responder venivano randomizzati 1:1 nei gruppi Biv e CRTD. Oltre al raggiungimento dell'end point primario è stata condotta una sottoanalisi dividendo il gruppo MPP in 3 sottogruppi. MPP-AS (massimizzazione della distanza anatomica dei vettori) e MPP-other. Il tasso di responder nel gruppo MPP-AS era 87% vs 65% ($P0.003$) e veniva considerata una distanza tra i vettori di stimolazione ≥ 30 mm. Il 100% vs 49% dei pazienti non responder a 3 mesi era convertito in responder nonostante un maggior numero di pazienti ischemici nel gruppo MPP-AS.

Il MORE MPP è lo studio ad oggi con più pazienti arruolati, circa 1900, che ha valutato la percentuale di pazienti non responder che vengono convertiti in responder con MPP. Premettendo che la fase 2 dello studio è ancora on going vediamo i risultati della prima fase. Per i pazienti nel gruppo MPP-AS ($n=68$) c'era il 45.6% di rate di conversione vs il 26.2% per i pazienti in MPP-other ($n=168$) vs 33.8% nel gruppo BiV ($n=231$). Quindi anche in questo caso viene confermato che la stimolazione Multisito su massima distanza anatomica restituisce i risultati migliori e proprio la confutazione di questa intuizione è argomento della fase 2 dello studio.

Oltre alla stimolazione multipoint è importante considerare anche l'ottimizzazione ottenibile con i moderni algoritmi automatici presenti sui dispositivi Biventricolari. Analizziamo il SyncAV CRT, algoritmo Abbott, che ottimizza in modo dinamico il ritardo AV in base alla misura di quello intrinseco del paziente durante tutto l'arco della giornata. Ad oggi sono ancora poche le evidenze cliniche ma molto promettenti. In questo studio multicentrico su 75 pazienti si sono confrontate 4 modalità ovvero 4 programmazioni differenti di Sync AV (vari offset) con stimolazione Biv convenzionale. La modalità in cui l'offset è stato ottimizzato sul

singolo paziente ha restituito il maggior restringimento del QRS, circa il 23%, e questo è vero per la maggior parte dei casi 64/75. Mancano ancora esperienze cliniche che uniscano la stimolazione MPP a questo algoritmo.

Di seguito vorrei presentare alcuni risultati ottenuti nel nostro centro su 11 pazienti consecutivamente sottoposti ad impianto di CRT.

A fronte di tutti i risultati clinici ottenibili con stimolazione Multipoint e con l'ottimizzazione dei ritardi AV, si è deciso di condurre una raccolta dati su una serie di impianti CRT consecutivi al fine di valutare l'attivabilità del MPP, ma soprattutto quella su massima distanza anatomica, che come abbiamo visto, restituisce la percentuale maggiore di responders. Per misurare la stabilità nel tempo delle soglie VS e quindi del catetere quadripolare sono stati raccolti i dati almeno del primo follow-up disponibile. Una sottoanalisi successiva è stata condotta sui pazienti con BBS per valutare l'effetto del SyncAV in combinazione con MPP; fino ad oggi non sono ancora presenti dati in letteratura a tal proposito perché le uniche esperienze cliniche sono state condotte cambiando il SyncAV con la stimolazione BiV convenzionale. L'attivabilità del MPP è stata valutata considerando soglie ≤ 3 a 0.5 o 2,25 a 1 (Consumo di energia paragonabile variando la durata dello stimolo). Per MPP su massima distanza si è considerato una distanza tra i vettori ≥ 27 mm. Troviamo quindi che il MPP risulta attivabile nel 82% dei pazienti (percentuale molto vicina a quel 87% trovato da Forleo), MPP-AS è attivabile in più della metà dei casi aumentando di molto la possibilità di risposta alla CRT. Le soglie nella maggior parte dei casi diminuiscono già al primo Follow-up anzi quasi si dimezzano indicando una notevole stabilità del catetere e aumentando probabilmente la possibilità di attivazione del MPP. Il Sync AV fino ad oggi è stato valutato in combinazione con la stimolazione Conv ed è emerso che ottimizzando l'offset si può raggiungere una riduzione del 23%. Abbiamo quindi deciso di testare se anche in combinazione con MPP fosse presente una riduzione ulteriore del QRS. Il numero di pazienti è esiguo perché sono stati considerati solo quelli con BBS puro e siamo ancora agli inizi della raccolta ma i risultati sembrano incoraggianti. Su 3 pazienti usando oltretutto un offset fisso di 50ms e non ottimizzato si è trovato una riduzione media del 7% rispetto a MPP. Questa percentuale sembra piccola ma considerando già un restringimento notevole del QRS dovuto al MPP sicuramente il risultato ottenuto non è trascurabile. Nel prossimo futuro oltre a raccogliere dati su un numero maggiore di pazienti bisognerà verificare anche i benefici ecocardiografici ottenibili con questo algoritmo di ottimizzazione dinamica dell'AV.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Gregoratos G, Abrams J, Epstein AE, et al. ACC/AHA/NASPE2002 guideline update for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force for Practice Guidelines ACC/AHA/NASPE Committee to Update the 1998 Pacemaker Guidelines). *Circulation*2002;106:2145-2161.

2. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Clinical efficacy of one year cardiac resynchronization therapy in heart failure patients stratified by QRS duration: results of the PATH-CHF II trial (abstract). *Eur Heart J* 2003;24:363.
3. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.; for the Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heartfailure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-880.
4. Abraham WT, Fisher WG, Smith LA, et al.; for the MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002;346:1845-1853.
5. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer JB, et al.; for the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004;350:2140-2150.
6. Rinaldi, C. A., Kranig, W., Leclercq, C., Kacet, S., Betts, T., Bordachar, P., . . . Naqvi, T. Z. (2013). Acute effects of multisite left ventricular pacing on mechanical dyssynchrony in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Journal of Cardiac Failure*, 19(11), 731-738
7. Theis C. et al. The relationship of bipolar left ventricular pacing stimulus intensity to cardiac depolarization and repolarization in humans with cardiac resynchronization devices. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* Vol. 20, No. 6, June 2009. 645-649.
8. Pappone, C., Calovic Z., Vicedomini G., Cuko, A., McSpadden, L. C., Ryu, K., . . . Santinelli, V. (2015). Improving cardiac resynchronization therapy response with multipoint left ventricular pacing: Twelve-month follow-up study. *Heart Rhythm*. 12(6):1250-8.
9. Rinaldi CA, Leclercq C, Kranig W, Kacet S, Betts T, Bordachar P, . . . , Naqvi TZ. (2014). Improvement in acute contractility and hemodynamics with multipoint pacing via a left ventricular quadripolar pacing lead. *J Interv Card Electrophysiol.*, 40(1), 75-80.
10. Thibault B, Dubuc M, Karst E, Andrade J, Dyrda K, Guerra PG, . . . , Khairy P. (2014). Design of an acute dP/dt hemodynamic measurement protocol to isolate cardiac effect of pacing. *J Card Fail.*, 20(5), 365-72.

