

Il Cuore, oggi e domani 2015

*XVIII Corso Nazionale di Aggiornamento
in Medicina Cardiovascolare*

promosso dalla

*U.O. Utic-Cardiologia
dell'Ospedale San Luca di Vallo della Lucania*

ATTI

*Editor
Giovanni Gregorio*

CENTRO CONGRESSI HOTEL ARISTON

PAESTUM 1 – 2 OTTOBRE 2015

PRESENTAZIONE

“Il Cuore, Oggi e Domani” giunge quest’anno alla sua XVIII 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 caratterizzato il cammino de “Il Cuore, Oggi e Domani”, facendone uno dei più grandi Eventi Formativi Nazionali, segnato 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, presenta delle novità rispetto alle edizioni precedenti. I lavori si articolano infatti in Sessioni di Letture in Parallelo – sintesi su punti critici della cardiologia moderna -, Sessioni di Cardialoghi con relazioni e discussioni su temi di attualità, Tavole Rotonde con confronto tra gli esperti e Forum su argomenti di attualità, mantenendo sostanzialmente immodificata la architettura di aggiornamento, ancorato alle certezze ed ai problemi dell’oggi, ma anche proiettato sulle questioni che caratterizzeranno il domani, è 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, hanno garantito 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. UTIC - 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

SOMMARIO

003 • Presentazione

1. ARITMOLOGIA – EMBOLIA POLMONARE

008 • Nosografia ed Epidemiologia della Fibrillazione Atriale Non Valvolare **R. ROTUNNO**

016 • Il punto sull'impatto dei Nuovi Anticoagulanti Orali nella terapia della F.A.N.V.
G. BELLIZZI

020 • Il Defibrillatore Impiantabile nel Post-SCA **M. SANTOMAURO**

029 • Il Defibrillatore Impiantabile in prevenzione primaria **A. CAMPANA**

035 • Defibrillatore Impiantabile e problemi medico legali **C. RIGANTI**

042 • L'ecocardiografia nella F.A.: utilità e limiti **B. LICCARDO**

055 • L'Embolia Polmonare Oggi **I. ENEA**

058 • Il punto sull'impatto dei NAO nella TVP e nell'Embolia Polmonare **G. SIBILIO**

2. SCOMPENSO CARDIACO

070 • Scompenso c. con funzione sistolica conservata: epidemiologia e clinica
D. GABRIELLI

075 • Scompenso cardiaco con funzione conservata: la terapia **B. SCARDOVI**

083 • Scompenso Cardiaco: Clinica, ECG e RCT **M. SANTORO**

094 • Scompenso Cardiaco: Ecocardiogramma e R.C.T. **A. D'ANDREA**

3. PROBLEMATICHE ORGANIZZATIVE E PROFESSIONALI

112 • Impatto della transizione demografica sul SNN e sulla Cardiologia **A. BOCCANELLI**

115 • La valutazione della Performance in cardiologia **G. ROSATO**

124 • Esiste la Cardiologia difensiva? **Q. TOZZI**

133 • Qualità dell'assistenza e valutazione degli outcomes **E. SIMONETTI**

139 • Uno strumento di qualità: la cartella clinica integrata **E. GNARRA**

144 • Umanizzazione delle cure e dignità della persona in Cardiologia **G. GALLO**

4. CARDIOPATIA ISCHEMICA

148 • L'IMA oggi **L. R. ELIA**

154 • La rivascolarizzazione nel NON-STEMI **F. SCOTTO DI UCCIO**

161 • La rivascolarizzazione nello STEMI **C. BALDI**

172 • L'Imaging Cardiovascolare nel post-SCA **R. CITRO**

178 • Epidemiologia e clinica della Cardiopatia Ischemica Cronica **D. MICELI**

190 • Terapia Medica Ottimale e Ranolazina nella Cardiopatia Ischemica cronica
O. SILVESTRI

5. STENOSI AORTICA DELL'ANZIANO – IPERTENSIONE ARTERIOSA

196 • La stenosi Aortica dell'Anziano: Il punto di vista del cardiologo clinico **P. CASO**

207 • La stenosi Aortica dell'Anziano: Il punto di vista del cardiocirurgo
G. DI BENEDETTO

212 • Il punto sulla Terapia della Ipertensione **M. DE DIVITIIS**

6. PROBLEMATICHE DIVERSE

- 220** • Rischio Cardiovascolare: come, quando e perché trattare la iperuricemia
V. CAPUANO
- 227** • Il danno da radiazioni in Cardiologia **P. CALABRO'**
- 232** • Un problema spesso trascurato: la disfunzione erettile **P. SILVESTRI**

7. DOVE VA LA CARDIOLOGIA ITALIANA

- 240** • La Programmazione Sanitaria tra presente e futuro **M. SERAFINO**
- 250** • La Medicina del territorio tra presente e futuro **M.SERAFINO**
- 254** • L' Ospedale tra presente e futuro **G. GREGORIO**
- 264** • La Cardiologia tra presente e futuro **G. GREGORIO**
- 272** • La UTIC tra presente e futuro **G. GREGORIO**
- 275** • La Riabilitazione Cardiovascolare tra presente e futuro **G. GREGORIO**
- 279** • La Emodinamica tra presente e futuro **G. GREGORIO**
- 284** • La Aritmologia e la Elettrostimolazione tra presente e futuro **G. GREGORIO**
- 287** • La Rete in cardiologia **G. GREGORIO**
- 294** • Presente e futuro del Dipartimento Cardiovascolare
G. GREGORIO

1.

ARITMOLOGIA –EMBOLIA POLMONARE

- Nosografia ed Epidemiologia della Fibrillazione Atriale Non Valvolare **R. ROTUNNO**
- Il punto sull'impatto dei Nuovi Anticoagulanti Orali nella terapia della F.A.N.V. **G. BELLIZZI**
 - Il Defibrillatore Impiantabile nel Post-SCA **M. SANTOMAURO**
 - Il Defibrillatore Impiantabile in prevenzione primaria **A. CAMPANA**
 - Defibrillatore Impiantabile e problemi medico legali **C. RIGANTI**
 - L'ecocardiografia nella F.A.: utilità e limiti **B. LICCARDO**
 - L' Embolia Polmonare Oggi **I. ENEA**
- Il punto sull'impatto dei NAO nella TVP e nell'Embolia Polmonare **G. SIBILIO**

NOSOGRAFIA ED EPIDEMIOLOGIA DELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE NON VALVOLARE

Raffaele Rotunno

Utic-Cardiologia Ospedale di Roccadaspide ASL Salerno

Mentre ci inoltriamo nel nuovo secolo, la fibrillazione atriale (FA), una "vecchia" aritmia identificata per la prima volta nel 1909 (1), va assumendo una mo' di 'marea demografica' importanza crescente all'interno di una popolazione a sempre maggior prevalenza di anziani. Braunwald di già nella conferenza di Shattuck del 1997 (2) aveva fatto riferimento alla "growing epidemic" di fibrillazione atriale. L'impatto di questa aritmia sulla mortalità e sulla morbilità è notevole così come rilevanti sono le sue conseguenze socio-economiche in relazione ai ricoveri ospedalieri (3-4-5), alla gestione della malattia cronica ed alla disabilità. Questa tendenza negativa, tuttavia, si colloca oggi in una prospettiva di nuovi ed efficaci opzioni terapeutiche, rappresentate dai NAO (nuovi anticoagulanti orali).

Le Linee Guida Europee del 2012 sulla fibrillazione atriale (6) hanno raccomandato questi nuovi farmaci anticoagulanti come preferibili agli antagonisti della vitamina K nella stragrande maggioranza dei pazienti con **FA non valvolare** (FANV).

Gli AA di queste LG identificavano, difatti, due forme di FA, una descritta come "valvolare" e l'altra come "non valvolare" e, pur tuttavia, riconoscevano che non esisteva nessuna definizione soddisfacente o uniforme di questi termini.

Puntualizzavano, nondimeno, che quando utilizzavano il termine '**FA valvolare**' stavano ad indicare che l'aritmia era legata alla **malattia reumatica valvolare**, prevalentemente alla stenosi mitralica, o alla presenza di una protesi valvolare cardiaca.

E' questa interpretazione del termine 'valvolare' coerente con il suo uso nella Letteratura Scientifica sino alla comparsa dei NAO?

Quando Hurst (7) nel lontano 1964 pubblicò il suo lavoro sul '*Management of patients with atrial fibrillation*', la vasta maggioranza dei pazienti con questa aritmia presentava una malattia cardiaca organica; in tale epoca la malattia valvolare era il disordine cardiaco più frequentemente responsabile della FA: la stragrande maggioranza dei pazienti con cardiopatia valvolare che sviluppavano FA avevano, difatti, una valvulopatia mitralica reumatica.

Tanto avrebbe successivamente fatto sostenere a Stettin una review sul trattamento della FA (8) che con il termine '*fibrillazione atriale valvolare*' (FAV) si debba di solito far riferimento alla fibrillazione atriale in presenza di stenosi mitralica reumatica; con il termine '*fibrillazione atriale non valvolare*' si debba, altresì, far riferimento alla fibrillazione atriale in assenza di stenosi della mitrale o di protesi valvolare meccanica.

Con il declino in questi ultimi decenni della malattia reumatica, la prevalenza relativa della fibrillazione atriale non valvolare è aumentata notevolmente così che di già negli anni '80 la FANV diventava la causa più comune dell'aritmia, risultando responsabile di circa il 50-80 % dei casi di FA a fronte del 10/30% di quelli dovuti alla FAV.(9)

A ben evidenziare il cambiamento del profilo demografico dei pazienti con FA in quegli anni troviamo l'ALFA Study (10), condotto in Francia a metà degli anni '90. Nel 30% dei pz con FA dello studio si rilevava una lone AF a fronte del 70%, in cui si riscontrava una sottostante malattia cardiaca; tra questi ultimi la incidenza della malattia coronarica (16.6%) e delle malattie del muscolo cardiaco-CMP dilatativa, ipertrofica ed altre- (15.3%) eccedeva la incidenza della malattia cardiaca valvolare reumatica (15.2); si rilevava, peraltro, che la rarefazione della valvulopatia reumatica quale condizione predisponente alla FA riguardava soprattutto gli uomini; nello studio la malattia valvolare reumatica, in particolare la stenosi mitralica, continuava a rappresentare una causa comune di FA nelle donne (25%), ma non negli uomini (8%). La malattia cardiaca valvolare non reumatica, peraltro, era presente nel 3.3% dei pz e comprendeva nella maggior parte dei casi il prolasso della valvola mitrale.

Nello studio la condizione predisponente alla FANV più comune era rappresentata dalla ipertensione arteriosa (39.4%): la cardiopatia ipertensiva si ritrovava nel 21.4% dei pazienti; la BPCO quale caratteristica clinica associata era presente nell'11.2 % e l'ipertiroidismo nel 3.1 % dei casi.

In seguito, nel 2005 è stata pubblicata una 'Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation' (11), nella quale complessivamente il 90 % dei pazienti con FA aveva almeno una condizione clinica associata ed il 10% si presentava in forma di 'lone atrial fibrillation'; la più bassa prevalenza di lone AF va spiegata con l'aumentata consapevolezza da parte dei medici della possibilità di associazione di altre condizioni cliniche e con la maggior estensione dell'uso della ecocardiografia. La fibrillazione atriale valvolare, descritta senza indicare la eziologia reumatica, veniva riscontrata in una percentuale ampia di pazienti, che andava dal 19% dei soggetti con FA parossistica al 40% di quelli con forma permanente; la FANV si associava a molteplici condizioni cliniche predisponenti, tra le quali la ipertensione arteriosa era di gran lunga la più diffusa; la malattia coronarica si ritrovava in uno su tre pazienti con FA ed in uno su quattro pazienti si rilevava una combinazione delle due condizioni associate, la ipertensione e la malattia coronarica.

Oltre alla ipertensione, altri fattori di rischio per coronaropatia erano frequenti tra le condizioni non valvolari predisponenti all'aritmia: il 18 % dei pazienti, difatti, era diabetico e il 25 % gravemente obeso (BMI > 30 kg / m²).

Sapevamo, del resto, dal Framingham Heart Study che l'infarto miocardico si associa significativamente (OR 1.4) con lo sviluppo di FANV, in particolare negli uomini (12).

Abbiamo visto nei lavori riportati che oltre la cardiopatia ischemica altre forme di malattia cardiaca non valvolare, come le cardiomiopatie e la malattia cardiaca tireotossica, possono condurre alla FANV.

La FA si rileva in forma sia parossistica che sostenuta in circa il 20% dei pazienti con cardiomiopatia dilatativa(13)

ed nel 10% dei pz con cardiomiopatia ipertrofica, nei quali di solito compare tardivamente associandosi a scompenso cardiaco (14).

Nei pz con tireotossicosi la FA si presenta in un ampio range di probabilità, che va dal 10 al 30% dei casi in relazione all'età dei pz ed alla presenza di malattie cardiache associate (9).

Nel 2009 sono state pubblicate le caratteristiche dei soggetti arruolati nel 'germanAFNETregistry' (15) ed è stato confermato che solo nel 12,4% dei pazienti si riscontra una 'lone AF'; l'ipertensione arteriosa si confermava come la condizione prevalente concomitante alla FA(69,2 %).

Altre malattie cardiache comunemente presenti erano la malattia coronarica (28,1 %) e le varie forme di cardiomiopatia (10,7 %), ognuna delle quali tendeva ad essere più frequente nei pazienti con FA permanente che in quelli con FA parossistica o persistente;

anche il diabete mellito e la malattia ostruttiva cronica polmonare sono stati segnalati spesso e più comunemente nei pazienti con fibrillazione atriale permanente.

Tanto non accadeva nei pz con malattia della tiroide, nei quali la FA si distribuisce equamente in tutti i 3 tipi clinici.

Nell'AFNETregistry la cardiopatia valvolare era presente nel 36,3 % dei casi di FA, ma solo nel **3,7 % era di origine reumatica**; inoltre, tra i pazienti con malattia cardiaca valvolare prevaleva la insufficienza mitralica, segnalata nel 29,1% dei pazienti, preferenzialmente in quelli con AF persistente(30,3 %) e permanente(39,7 %).

Quale il rischio di stroke dei soggetti con FANV?

E' nella metanalisi di Hart, pubblicata nel 2007 (16), che sono stati esclusi i trials che includevano pazienti con FA e protesi valvolari cardiache o stenosi mitralica; sono stati, altresì, analizzati 29 trials, che avevano reclutato solo soggetti con FANV: in questi soggetti il tasso medio di stroke era di 4.1% per anno in prevenzione primaria e del 13% per anno in prevenzione secondaria; al confronto con il placebo i pazienti trattati con warfarin vedevano ridotto il rischio di stroke del 64% e quelli trattati con aspirina solo del 22%.

I pazienti con FA e malattia valvolare mitralica reumatica (FAV) presentano una maggior esposizione al rischio di stroke o di embolia sistemica rispetto a quelli con FANV (9).Diverse osservazioni, peraltro, suggeriscono che la incidenza e la localizzazione di formazione dei trombi nei pazienti con 'FA reumatica' (ovvero con stenosi mitralica) possono essere diverse da quelle dei trombi nei pazienti con FANV:nel lavoro di Blackshear (17), ad esempio, si evidenzia che, mentre nella malattia valvolare mitralica reumatica poco più della metà dei trombi (57%) si sviluppa

nell'appendice ed il resto nella cavità, nella FA non reumatica pressochè la totalità dei trombi (91%) si formano nell'appendice atriale: è verosimile che questa differenza di posizione dei trombi possa influenzare sia il meccanismo fisiopatologico del tromboembolismo differenziando quello nella stenosi mitralica da quello nel rigurgito della valvola o nella stenosi aortica sia gli outcomes e la efficacia della terapia anticoagulante.

E' opportuno a questo punto chiarire cosa si è inteso con il termine FANV nei 4 questi studi cardiaci sull'uso dei NAO e, quindi, quali pazienti nel dettaglio sono stati esclusi dal trattamento.

Nel **Re-Ly** study (18) non viene mai adottato il termine NVAf: dall'utilizzo del dabigatran, un nuovo inibitore orale diretto della trombina, sono stati esclusi i soggetti con " *malattia valvolare emodinamicamente rilevante* ".

L'unico studio ad utilizzare il termine NVAf è stato il **trial ROCKET** (19); il protocollo di questo studio escludeva solo i pazienti con

''stenosi mitralica emodinamicamente significativa'' così che la FA in presenza di una qualsiasi lesione valvolare diversa dalla stenosi mitralica poteva essere considerata NVAf e poteva essere trattata con il rivaroxaban, un inibitore orale del fattore Xa.

Va ricordato che, pur escludendo categoricamente i pazienti con valvola protesica, lo studio consentiva l'uso del NAO nei pz sottoposti ad annuloplastica con o senza anello protesico, a commissurotomia e/o a valvuloplastica.

Anche nel **trial Aristotle** (20) e nel **trial ENGAGE AF-TIMI 48** (21) la *''stenosi mitralica moderata e quella grave''* rappresentavano l'unica patologia di valvola nativa a motivare l'esclusione dall'uso di apixaban e di edoxaban, i nuovi inibitori orali diretti del fattore Xa; pur tuttavia, in entrambi gli studi non veniva mai utilizzato il termine NVAf.

Rebus sic stantibus un soggetto con FA ed una grave stenosi aortica o una grave insufficienza mitralica andrebbe escluso dall'utilizzo dei NAO secondo il protocollo Re-ly, nel mentre secondo i protocolli ROCKET AF, Aristotle ed ENGAGE AF-TIMI 48 potrebbe accedere al loro uso presentando una NVAf!

Rappresentare un tale paziente come soggetto con FANV è sconcertante.

E' evidente che l'uso di un termine così scarsamente definito rischia di produrre incertezza nelle decisioni terapeutiche.

Nei quattro studi con quale efficacia sono stati utilizzati i NAO nei pazienti con lesioni valvolari differenti dalla stenosi mitralica?

Gli AA dell'Aristotle (22) hanno selezionato 4808 pz (26,4%) con NVAf, che presentavano ≥ 1 fattore di rischio per stroke ed una malattia valvolare cardiaca diversa dalla stenosi mitralica clinicamente significativa; tali pazienti avevano una storia di insufficienza mitralica almeno moderata (3526), di stenosi mitralica solo lieve (131), di insufficienza aortica (887), di stenosi aortica (384), di insufficienza della tricuspide (2124) o erano stati sottoposti ad annuloplastica, a commissurotomia e/o a valvuloplastica (NVAf).

Ponendo a confronto l'effetto di apixaban e di warfarin sul rischio di stroke, di embolia sistemica nei pazienti con e senza malattia valvolare cardiaca, hanno rilevato che i vantaggi di apixaban rispetto a warfarin nel ridurre stroke, embolia sistemica emorteano sovrapponibili a prescindere della presenza della valvulopatia; pur essendo, quindi, i soggetti con NVAF ad alto rischio di eventi tromboembolici, l'uso del NAO era efficace e sicuro in essi come in quelli senza lesioni valvolari.

Sappiamo che nel ROCKET-AF trial (23) il 14% dei pazienti presentava una 'malattia valvolare significativa' ad esclusione della stenosi mitralica e delle protesi valvolari artificiali: prevaleva l'insufficienza mitralica (89,6 %), seguita dalla insufficienza aortica (24,8 %) e dalla stenosi aortica (11,0 %); l'eziologia era o degenerativa (40,4 % dei casi) o post-infartuale e/o ischemica (12,9%) o, solo raramente, **reumatica (3,2 %)**.

I soggetti con malattia valvolare a punteggio CHADS2 identico condividevano con quelli senza malattia valvolare una incidenza grossomodo sovrapponibile di eventi ischemici trombo-embolici e di mortalità; in particolare, lo stroke e l'embolia sistemica erano leggermente più frequenti nei pazienti con malattia valvolare rispetto a quelli senza, ma all'analisi multivariata solo l'embolia sistemica conservava la sua prevalenza in modo significativo.

Il rischio emorragico era più alto in presenza di 'malattia valvolare' così che l'endpoint composito di stroke ed emorragia era significativamente più frequente nei pazienti con rispetto a quelli senza 'malattia valvolare'; pur tuttavia, l'efficacia del trattamento con rivaroxaban nei confronti di warfarin non differiva nel ridurre stroke o embolia sistemica nei soggetti con e senza malattia valvolare; in particolare i soggetti con malattia valvolare, pur se più anziani e con più comorbidità, correvano lo stesso rischio di stroke o di embolia sistemica sia se trattati con rivaroxaban che con warfarin così come accadeva in quelli che una significativa malattia valvolare non avevano; inoltre, nei pazienti con malattia valvolare trattati con rivaroxaban invece che con warfarin, pur essendo il rischio emorragico più elevato diversamente da quanto accadeva tra i soggetti che una malattia valvolare non avevano,

il rischio di emorragia intracranica specificamente si presentava sovrapponibile.

In conclusione, i risultati di questa analisi del ROCKET-AF trial mostrano che gli effetti del warfarin e del rivaroxaban sugli esiti cardiovascolari trombo embolici non differiscono tra i pazienti fibrillanti con o senza malattia valvolare, se si esclude la stenosi mitralica.

Di certo, "fibrillazione atriale non- valvolare" è un termine improprio, persino fuorviante in quanto prevede l'inclusione di pazienti che, pur non avendo una stenosi mitralica o una valvola cardiaca artificiale, possono avere altri tipi di lesione delle valvole cardiache; nondimeno, fintanto non viene concordato un nuovo termine, si deve continuare ad usarlo, sottolineando che non vanno esclusi dalla terapia con i nuovi anticoagulanti i soggetti con 'altri disturbi' delle valvole cardiache.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Silverman ME. From rebellious palpitations to the discovery of auricular fibrillation: contributions of Mackenzie, Lewis and Einthoven. *Am J Cardiol* 1994;73:384–9.
- 2) Braunwald E. Shattuck lecture— cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns and opportunities. *N Engl J Med* 1997;337:1360–9.
- 3) Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983–8.
- 4) Wang TJ, Massaro JM, Levy D, Vasani RS, Wolf PA, D'Agostino RB et al. A risk score for predicting stroke or death in individuals with new-onset atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *JAMA* 2003;290:1049–56.
- 5) Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increased atrial fibrillation mortality: United States, 1980–1998. *Am J Epidemiol* 2002;155:819–26.
- 6) 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation *European Heart Journal* (2012) 33, 2719–2747
- 7) Hurst Jw, Paulk Ea Jr, Proctor Hd, Schlant Rc Management of patients with atrial fibrillation *Am J Med.* 1964 Nov;37:728-41.
- 8) Stettin GD: Treatment of nonvalvular atrial fibrillation. *West J Med* 1995; 162:331-339)
- 9) Dunn M, Alexander J, de Silva R, Hildner F: Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest*/89/2/ february, 1986/ supplement; 68S-74S
- 10) Samuel Le´vy, MD; Martine Maarek, MD; Philippe Coumel, MD; Louis Guize, MD; Jean Lekieffre, MD; Jean-Louis Medvedowsky, MD; Alain Sebaoun, MD, on behalf of the College of French Cardiologists Characterization of Different Subsets of Atrial Fibrillation in General Practice in France **The ALFA Study** *Circulation.* 1999;99:3028-3035
- 11) Robby Nieuwlaat, Alessandro Capucci, A. John Camm, S. Bertil Olsson, Dietrich Andresen, D. Wyn Davies, Stuart Cobbe, Gu¨nter Breithardt, Jean -Yves Le Heuzey, Martin H. Prins, Samuel Le´vy, and Harry J.G.M. Crijns on behalf of the Euro Heart Survey Investigators Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC Member Countries *The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation* *European Heart Journal* (2005) 26, 2422–2434
- 12) Emelia J. Benjamin, MD, ScM; Daniel Levy, MD; Sonya M. Vaziri, MD, MPH; Ralph B. D'Agostino, PhD; Albert J. Belanger, MA; Philip A. Wolf, MD Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort *The Framingham Heart Study* *JAMA.* 1994;271(11):840-844
- 13) Fuster Y Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RQ Frye RL The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy *AJC* 1981; 47:525-31)

- 14) Glancy DL, O'Brien KP, Gold HK, Epstein SE. Atrial fibrillation in patients with idiopathic hypertrophic subaortic stenosis' *Br Heart J* 1970; 32:652-59
- 15) Michael Nabauer, Andrea Gerthl, Tobias Limbourg, Steffen Schneider, Michael Oeff, Paulus Kirchhof, Andreas Goette, Thorsten Lewalter, Ursula Ravens, Thomas Meinertz, Günter Breithardt, and Gerhard Steinbeck
The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management *Europace* (2009) 11, 423–434
- 16) Robert G. Hart, MD; Lesly A. Pearce, MS; and Maria I. Aguilar, MD
Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation *Ann Intern Med.* 2007;146:857-867.
- 17) Joseph L. Blackshear, MD, and John A. Odell, FRCS(Ed) Appendage Obliteration to Reduce Stroke in Cardiac Surgical Patients With Atrial Fibrillation *Ann -ThoracSurg* 1996;61:755-9
- 18) Stuart J. Connolly, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.B., Ch.B., D.Phil., Salim Yusuf, F.R.C.P.C., D.Phil., John Eikelboom, M.D., Jonas Oldgren, M.D., Ph.D., Amit Parekh, M.D., Janice Pogue, M.Sc., Paul A. Reilly, Ph.D., Ellison Themeles, B.A., Jeanne Varrone, M.D., Susan Wang, Ph.D., Marco Alings, M.D., Ph.D., Denis Xavier, M.D., Jun Zhu, M.D., Rafael Diaz, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Harald Darius, M.D., Hans-Christoph Diener, M.D., Ph.D., Campbell D. Joyner, M.D., Lars Wallentin, M.D., Ph.D., and the RE-LY Steering Committee and Investigators Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2009;361:1139-51
- 19) Manesh R. Patel, M.D., Kenneth W. Mahaffey, M.D., Jyotsna Garg, M.S., Guohua Pan, Ph.D., Daniel E. Singer, M.D., Werner Hacke, M.D., Ph.D., Günter Breithardt, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Graeme J. Hankey, M.D., Jonathan P. Piccini, M.D., Richard C. Becker, M.D., Christopher C. Nessel, M.D., John F. Paolini, M.D., Ph.D., Scott D. Berkowitz, M.D., Keith A.A. Fox, M.B., Ch.B., Robert M. Califf, M.D., and the ROCKET AF Steering Committee, for the ROCKET AF Investigators Rivaroxaban versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation; *N Engl J Med* 2011;365:883-91
- 20) Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, M.D., M.H.S., John J.V. McMurray, M.D., Renato D. Lopes, M.D., Ph.D., Elaine M. Hylek, M.D., M.P.H., Michael Hanna, M.D., Hussein R. Al-Khalidi, Ph.D., Jack Ansell, M.D., Dan Atar, M.D., Alvaro Avezum, M.D., Ph.D., M. Cecilia Bahit, M.D., Rafael Diaz, M.D., J. Donald Easton, M.D., Justin A. Ezekowitz, M.B., B.Ch., Greg Flaker, M.D., David Garcia, M.D., Margarida Gernaldes, Ph.D., Bernard J. Gersh, M.D., Sergey Golitsyn, M.D., Ph.D., Shinya Goto, M.D., Antonio G. Hermosillo, M.D., Stefan H. Hohnloser, M.D., John Horowitz, M.D., Puneet Mohan, M.D., Ph.D., Petr Jansky, M.D., Basil S. Lewis, M.D., Jose Luis Lopez-Sendon, M.D., Prem Pais, M.D., Alexander Parkhomenko, M.D., Freek W.A. Verheugt, M.D., Ph.D., Jun Zhu, M.D., and Lars Wallentin, M.D., Ph.D., for the ARISTOTLE

Committees and Investigators Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2011;365:981-92

- 21) Robert P. Giugliano, M.D., Christian T. Ruff, M.D., M.P.H., Eugene Braunwald, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H., Stephen D. Wiviott, M.D., Jonathan L. Halperin, M.D., Albert L. Waldo, M.D., Michael D. Ezekowitz, M.D., D.Phil., Jeffrey I. Weitz, M.D., Jindřich Špinar, M.D., Witold Ruzyllo, M.D., Mikhail Ruda, M.D., Yukihiro Koretsune, M.D., Joshua Betcher, Ph.D., Minggao Shi, Ph.D., Laura T. Grip, A.B., Shirali P. Patel, B.S., Indravadan Patel, M.D., James J. Hanyok, Pharm.D., Michele Mercuri, M.D., and Elliott M. Antman, M.D., for the ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators Edoxaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation *N Engl J Med* 2013;369:2093-104
- 22) A. Avezum, R.D. Lopes, P.J. Schulte, F. Lanas, M. Hanna, P. Pais, C. Erol, R. Diaz, C.B. Grange Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: findings from the ARISTOTLE study *Eur Heart J.* 2013;34 Suppl 1:809.
- 23) Günter Breithardt, Helmut Baumgartner, Scott D. Berkowitz, Anne S. Hellkamp, Jonathan P. Piccini, Susanna R. Stevens, Yuliya Lokhnygina, Manesh R. Patel, Jonathan L. Halperin, Daniel E. Singer, Graeme J. Hankey, Werner Hacke, Richard C. Becker, Christopher C. Nessel, Kenneth W. Mahaffey, Keith A. A. Fox and Robert M. Califf, for the ROCKET AF Steering Committee & Investigators Clinical characteristics and outcomes with rivaroxaban vs. warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation but underlying native mitral and aortic valve disease participating in the ROCKET AF trial; *Eur Heart J.* 2014;35(47):3377-85

IL PUNTO SULL'IMPATTO DEI I 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, V. Pellecchia,

Cardiologia – UTIC , Ospedale “S.Ottone” Ariano Irpino (Av) - ASL Avellino

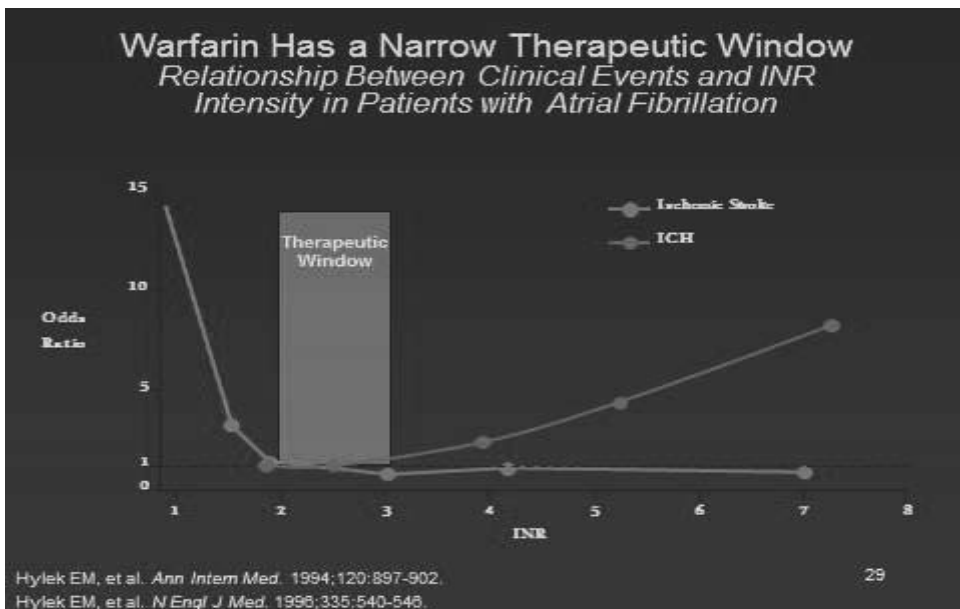
I nuovi anticoagulanti orali (NAO) rappresentano certamente una delle maggiori novità in campo farmacologico degli ultimi anni.

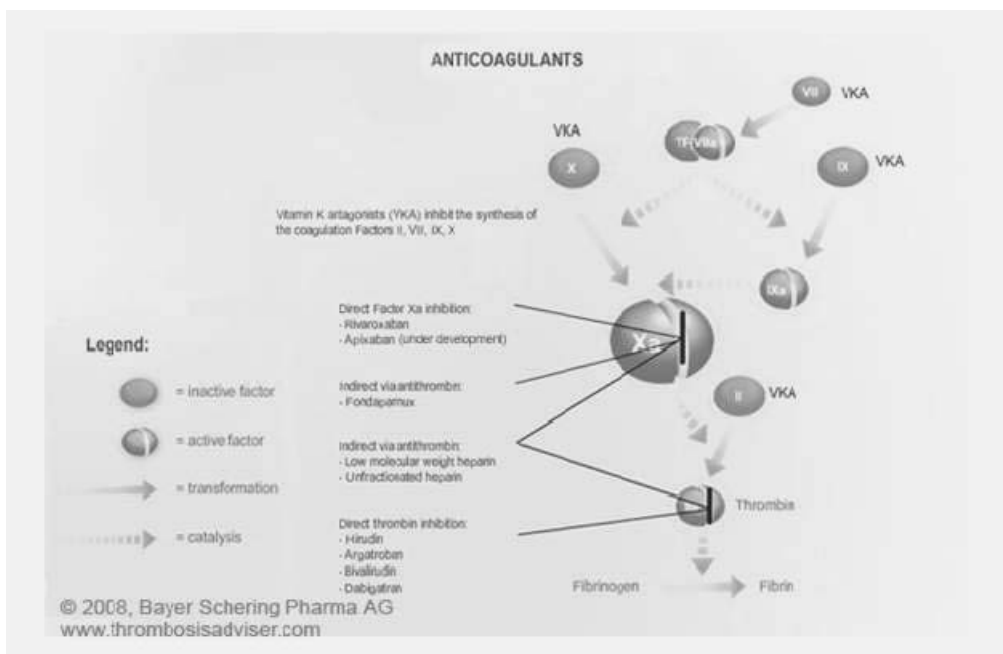
Come è noto , la ricerca , si è molto impegnata in questo specifico settore , nel tentativo di superare alcune problematiche inerenti gli antagonisti della vitamina K (AVK), da decenni impiegati, in particolare, nel trattamento dei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare:

- 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.

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.





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 (rivaroxaban, apixaban, edoxaban, betrixaban) .

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 recenti alcuni 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 equiparano il consumo di risorse.

Tuttavia ancora oggi, a distanza di due anni dall'inizio del loro utilizzo corrente, ancora l'impiego è piuttosto limitato nel nostro Paese

Tra le ragioni possiamo elencare certamente:

- a) la tradizionale prudenza che molti medici prescrittori preferiscono seguire, in attesa di risultati probanti, soprattutto in termini di sicurezza, da parte dei registri fin qui aperti;

- b) la difficoltà oggettiva nella compilazione del piano terapeutico AIFA, che richiede tempi ancora lunghi;
- c) la difformità di comportamenti fra le diverse regioni, laddove alcune hanno autorizzato un'ampia platea di prescrittori, mentre altre hanno limitato la suddetta autorizzazione.

Siamo dunque in attesa che queste problematiche possano essere affrontate e risolte in maniera soddisfacente per consentire un uso più ampio di tali molecole e , in definitiva, una conseguente riduzione del rischio tromboemboliche nei soggetti a rischio.

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. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest 2008;133(6 Suppl):160S-198S.
3. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;361:1139-51.
Studio di confronto tra dabigatran e warfarin nei pazienti con fibrillazione atriale.
4. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Reilly PA, Wallentin L; Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Investigators. Newly identified events in the RE-LY trial. N Engl J Med 2010;363:1875-6.
5. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. Am Heart J 2010;159:340-7.e1
6. Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al.; AVERROES Steering Committee and Investigators. Apixaban in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med 2011;364:806-17.
7. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, et al.; ARISTOTLE Investigators. Apixaban for reduction in stroke and other thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. Am Heart J 2010;159:331-9.
- 8 .Christopher B. Granger, M.D., John H. Alexander, et coll.for the ARISTOTLE Committees and Investigators August 28, 2011 (10.1056/NEJMoa1107039)
9. Ruff CT, Giugliano RP, Antman EM, et al. Evaluation of the novel factor Xa inhibitor edoxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation: design and rationale for the Effective aNticoagulation with factor xA next GEneration in Atrial Fibrillation-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 48 (ENGAGE AF-TIMI 48). Am Heart J 2010;160:635-41.
10. Jacobshagen C, Westermann D, Holubarsch C, Bohm M. Hotline update of clinical trials and registries presented at the American College of Cardiology

Congress 2010: ACCORD, INVEST, NAVIGATOR, RACE II, SORT OUT III, CSP-474, DOSE, ASPIRE and more. Clin Res Cardiol 2010;99: 337-44.

11. Considerazioni del Comitato Esecutivo della Siset sul Concept Paper AIFA relative ai nuovi anticoagulanti orali; www.sisetonline.com/commento-siset-aifa.pdf, 2012

12 I nuovi anticoagulanti orali nella pratica della medicina generale; InfoFarma; n 1, 2014

13 Liew A, et al: Assessment of anticoagulant intensity and management of bleeding with old and new oral anticoagulants. Can J Cardiol 2013; 29 (7 Suppl): S34-44

14 D. Ruggeri - Focus: Nuovi anticoagulanti orali: l'innovazione non sfonda – AboutPharma, 2 sett 2014 – pp 68-77

15 F.Laliberté et al. Effect of rivaroxaban versus warfarin on health care costs among nonvalvular atrial fibrillation patients: observations from rivaroxaban users and matched warfarin users. Adv Ther. 2015 Mar;32(3):216-27.

IL DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE NEL POST-SCA

**Maurizio Santomauro, Luigi Matarazzo, Giulio Garofalo, Carla Riganti*,
Carmine Liguori, Antonio Mariniello, Carlo Vosa**

*Dipartimento di Cardiologia, Cardiochirurgia ed Emergenze Cardiovascolari,
UOC di Cardiochirurgia Generale e Pediatrica,*

Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli

** Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II Napoli,*

La mortalità cardiaca nel primo anno dopo infarto miocardico acuto in sottogruppi ad aumentato rischio risulta attualmente pari al 9%; la metà circa delle morti è attribuibile a eventi ischemici ricorrenti o a scompenso cardiaco da disfunzione ventricolare sinistra, l'altra metà ad aritmie ventricolari fatali. 1-6 Esiste pertanto la necessità di adottare interventi terapeutici efficaci nella prevenzione della morte cardiaca aritmica al fine di ridurre ulteriormente la mortalità complessiva. La disponibilità di un intervento antiaritmico specifico, il defibrillatore impiantabile (ICD), ha stimolato l'ideazione e il compimento di importanti studi clinici che hanno recentemente dimostrato come il "device", applicato a diversi sottogruppi di pazienti con cardiopatia post-infartuale asintomatici per tachiaritmie ventricolari maligne, sia in grado di ridurre significativamente la mortalità per ogni causa.

La morte improvvisa è causata da un'aritmia ventricolare, detta fibrillazione ventricolare, che se non viene interrotta mediante una scarica elettrica, porta a morte in pochi minuti. Tale aritmia si sviluppa in pazienti che hanno malattie cardiache note, quali infarto miocardico o scompenso cardiaco, ma anche in persone giovani, con un cuore apparentemente sano ma con difetti genetici che rendono instabile il ritmo cardiaco. Poiché nella maggior parte dei pazienti che muoiono improvvisamente l'aritmia fatale è il primo segno di malattia cardiaca, la sfida più importante per la cardiologia è quella di identificare questi soggetti prima dell'evento: la cosiddetta prevenzione primaria della morte improvvisa. Le ultime linee guida europee sulla prevenzione della morte improvvisa risalgono al 2006 e, alla luce degli sviluppi occorsi negli ultimi 10 anni, l'ESC ha deciso di aggiornarle in modo da guidare i cardiologi ad adottare protocolli medici più adeguati, sulla base delle ricerche e delle tecnologie più recenti. Le malattie cardiovascolari nel loro complesso uccidono ogni giorno 10mila persone in Europa, (1,9 milioni nell'Unione, 4 milioni in Europa) più di quante ne muoiano per tutti i tipi di tumore. Pertanto una delle raccomandazioni più importanti è di identificare i pazienti con la malattia di cuore ischemica che sono ad alto rischio di morte cardiaca improvvisa e possono trarre giovamento da un ICD. Seguito per 8 anni lo studio MADIT II ha trovato che i pazienti con una frazione di eiezione inferiore al 30% e per moderare l'infarto (per le classi NYHA II ed III) hanno avuto un miglioramento a lungo termine nella sopravvivenza con un ICD. Le Linee guida della ESC, presentate a Londra all'ultimo Congresso, raccomandano la rivalutazione della funzione ventricolare sinistra a 6-12 settimane dopo che infarto miocardico per valutare l'esigenza potenziale di impianto di un ICD in prevenzione primaria. Questa raccomandazione è basata sul fatto che molti pazienti con la

frazione di eiezione ridotta precocemente dopo un infarto miocardico avvertirà col passare del tempo un miglioramento nel loro stato e quindi non richiede più l'impianto di un ICD. La rivalutazione della frazione di eiezione è utile per evitare impianti di ICD inappropriati, tuttavia serve ad identificare i pazienti nei quali la FE rimane bassa anche dopo che terapia medica e che hanno quindi bisogno di un ICD. Nonostante il significativo declino della mortalità per cardiopatia ischemica nel corso della seconda metà del 20° secolo, la morte cardiaca improvvisa continua a causare oltre 300.000 morti annualmente. La maggior parte delle morti improvvise sono causate da aritmie ventricolari maligne che risultano fatali, quali la tachicardia ventricolare (TV) e la fibrillazione ventricolare (FV). È ormai noto da tempo come il ricorso ad interventi antiaritmici specifici quali gli ICD abbia permesso di ridurre significativamente la morte improvvisa, sia in prevenzione primaria che secondaria, con conseguente indiscusso riconoscimento del ruolo terapeutico dell'ICD da parte delle società scientifiche. Le attuali indicazioni all'impianto dell'ICD si basano sui risultati di ampi studi clinici randomizzati e controllati e sono riassunte nelle Linee Guida europee e americane. Nonostante queste ultime siano uno strumento indispensabile e riassuntivo delle conoscenze per il cardiologo di oggi, le Linee Guida restano pur sempre un documento generico; la scelta della terapia migliore, elettrica e non, deve sempre essere fatta considerando le caratteristiche di ciascun paziente, che non sempre rispecchiano i profili delineati dalle Linee Guida. Risulta, quindi, necessario cercare di capire quali pazienti possano effettivamente giovare dell'impianto del defibrillatore e, al contrario, delineare la tipologia di pazienti che non ne traggono beneficio. Il beneficio derivato dall'impianto dell'ICD in termini di impatto sulla mortalità per morte improvvisa, rispetto alla terapia convenzionale, cresce in modo non lineare col passare del tempo, con effetto quasi nullo nel primo anno dall'impianto. Il beneficio aumenta quindi esponenzialmente nel corso degli anni, come dimostrato in diversi studi quali lo SCD-HeFT condotto in pazienti con scompenso cardiaco, Classe NYHA II o III e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro (FE) $\leq 35\%$ dove le curve di mortalità iniziavano a divergere a circa 18 mesi dalla randomizzazione. Tale messaggio è stato infatti recepito dalla comunità internazionale e dalle Linee Guida, in cui si ribadisce la non indicazione all'impianto di ICD nei pazienti con un'aspettativa di vita minore a 12 mesi. La prevalenza di insufficienza renale cronica (IRC) (valutata stimando il tasso di filtrazione glomerulare) nei portatori di ICD è attestata intorno al 31.5% mentre sembra essere più elevata se i soggetti con ICD presentano scompenso cardiaco, raggiungendo un valore di 50-60%. Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di morte nei soggetti con insufficienza renale terminale (end-stage renal disease, ESRD) in trattamento dialitico e, in particolare, la morte cardiaca improvvisa per aritmie fatali sembra coprire il 60% dei casi. Dato l'alto rischio di morte aritmica, tale popolazione dovrebbe, quindi, giovare dell'impianto dell'ICD; tuttavia, la sopravvivenza globale dei pazienti con ESRD è ridotta, limitando potenzialmente i duraturi benefici derivabili dalla terapia antiaritmica con defibrillatore. A fronte di tali dati mancano, tuttavia, studi randomizzati finalizzati a valutare l'efficacia degli ICD nei pazienti con IRC in quanto la maggior parte dei trial eseguiti da una parte esclude i soggetti con IRC in fase avanzata, dall'altra non fornisce adeguate informazioni

sulla funzione renale o sugli effetti esplicati su quest'ultima da parte degli interventi condotti in tali pazienti. Una metanalisi pubblicata nel 2009 su Europace ha incluso studi prospettici e retrospettivi aventi come obiettivo primario di valutare l'associazione tra IRC e mortalità nei portatori di ICD; di 90 studi inizialmente identificati, sono stati analizzati 11 studi osservazionali per un totale di 3.010 pazienti, dimostrando come la presenza di IRC nei pazienti portatori di ICD sia associata con un rischio di mortalità triplicato ($p < 0.001$). L'analisi retrospettiva del trial MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-II) 9 finalizzata a valutare l'outcome dei pazienti arruolati in relazione alla funzione renale, ha dimostrato come il rischio di morte improvvisa aumenti progressivamente con il peggiorare della funzione renale e che l'impianto dell'ICD porti significativi benefici in termini di sopravvivenza nei pazienti con IRC di grado lieve e moderato ma non nei soggetti con IRC di grado severo (< 35 ml/min/1.73 m²). Un recente studio di Cheema ha valutato l'impatto dell'IRC su tutte le cause di mortalità e sulla morte improvvisa in 441 pazienti sottoposti ad impianto di defibrillatore. Dal lavoro emergeva come il tasso di mortalità fosse maggiore nei soggetti con eGFR < 60 ml/min e nei soggetti con IRC terminale in emodialisi rispetto a coloro che presentavano un filtrato superiore ai 60 ml/min ($p < .0005$). La morte improvvisa, inoltre, colpiva in misura significativamente maggiore i soggetti in trattamento dialitico (50%) rispetto ai pazienti non in dialisi (10.2%) ($p < .005$). Diversi studi sottolineano quindi un outcome non favorevole nei pazienti portatori di ICD con IRC e come i benefici dell'ICD siano attenuati in questa particolare popolazione ad alto rischio aritmico, soprattutto se all'insufficienza renale si associa l'età avanzata. I motivi di questa aumentata mortalità nei pazienti con IRC e ICD possono essere spiegati considerando come, seppur la genesi aritmica ricopra un ruolo preponderante, i pazienti con IRC hanno un aumentato rischio di morte per scompenso cardiaco, infezioni, sepsi e complicanze vascolari. È stato, inoltre, dimostrato come i pazienti con IRC abbiano un'aumentata soglia di defibrillazione, che può rendere il miocardio refrattario all'intervento del device in caso di aritmie maligne. Si aggiunge un aumentato rischio di infezioni di tasca e di complicanze procedurali. L'aumentata mortalità in tale gruppo di pazienti è in parte potenzialmente legata anche alla possibilità di interventi inappropriati dell'ICD in caso di fibrillazione atriale triggerata da alterazioni elettrolitiche, che rappresentano una comune condizione nei pazienti con ESRD. Inoltre l'età avanzata identifica un'area grigia in quanto, per il limite anagrafico dei trial randomizzati, mancano dati univoci in merito ai benefici derivabili dall'impianto dell'ICD nella popolazione anziana; al contrario, i dati della letteratura sono spesso discordanti. Un sottostudio del MADIT II ha riscontrato come l'impianto di ICD porti un'uguale riduzione della mortalità nei pazienti di età superiore ai 75 anni rispetto alla popolazione di età inferiore ai 75 anni, in assenza di un impatto negativo di tale scelta terapeutica sulla qualità della vita dei pazienti di età più avanzata. Al contrario, dallo SCD-HeFT non è emerso un beneficio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza nei soggetti di età superiore ai 65 anni. Meno del 25% dei soggetti reclutati nei principali trial sull'uso dell'ICD hanno un'età superiore ai 75 anni: l'età media all'arruolamento è compresa tra i 58 e i 65 anni nei trial in prevenzione primaria e tra i 58 e 66 anni

in quelli condotti in prevenzione secondaria. Inoltre i pochi soggetti di età avanzata in tali studi possono non essere effettivamente rappresentativi della popolazione anziana nella sua interezza. Uno studio retrospettivo di Pellegrini, condotto su 502 pazienti sottoposti tra il 1993 e il 2003 ad impianto di ICD, ha evidenziato come la sopravvivenza media si riduca in funzione dell'età al momento dell'impianto del defibrillatore: i pazienti con età superiore ai 75 anni avevano, infatti, una sopravvivenza media di 5-3 anni, meno della metà di quella dei soggetti con età inferiore ai 65 anni. Le curve di sopravvivenza tendevano a separarsi precocemente e in modo persistente per tutto il follow-up ($p < 0.001$). L'età avanzata risultava fortemente associata ad un aumentato rischio di mortalità per cause cardiache e non, indipendentemente dalle comorbilità associate a causa dell'intrinseco effetto dell'età su aspetti quali le complicanze procedurali o la probabilità di sviluppare futuri eventi. In tale direzione vanno anche i risultati di Healey su 1.866 pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione secondaria, di cui 252 di età superiore a 75 anni. I pazienti più anziani mostravano una maggiore mortalità per cause non aritmiche e aritmiche, ma l'impianto di ICD non riduceva significativamente la mortalità per tutte le cause e per aritmie rispetto ai pazienti con età inferiore ai 75 anni, sottolineando come l'età non possa essere ritenuta l'unico elemento su cui basare le scelte terapeutiche, ma debba essere comunque considerata in quanto associata ad un'aumentata mortalità per cause non aritmiche. È noto che la FE del ventricolo sinistro sia il più potente indicatore di sopravvivenza: in particolare, la mortalità aumenta esponenzialmente per riduzione della FE al di sotto del 40% e soprattutto al di sotto del 30%. I trial randomizzati sull'impianto dell'ICD condotti sino ad oggi hanno utilizzato come valore limite per l'arruolamento una FE variabile tra meno del 30% o 40%. Tuttavia, la FE mediana in tali studi è risultata sostanzialmente inferiore, al punto da mettere in discussione il beneficio dell'ICD nei soggetti con FE moderatamente depressa. Una sottoanalisi del MADIT ha dimostrato che l'ICD nei pazienti con FE compresa tra 26-35% non determinava un miglioramento della sopravvivenza, al contrario del sottogruppo di pazienti con FE $< 26\%$. Myerburg e coll. hanno osservato nella popolazione dello SCD-HeFT un mancato beneficio dall'ICD nei sottogruppi di pazienti con FE $> 30\%$. L'unico elemento clinico considerato dalle attuali Linee Guida quale fattore di stratificazione prognostica è la Classe funzionale. Lo studio MERIT-HF ha mostrato la relazione tra incidenza di MCI e compromissione funzionale: nei pazienti con compromissione lieve-moderata (Classe NYHA II-III) la MCI è la causa più frequente di morte (rispettivamente 64 e 59%) mentre nei pazienti con compromissione più severa (Classe NYHA IV) l'evento finale è rappresentato più spesso dall'insufficienza di pompa (56 vs 33%). Queste evidenze hanno spinto i grandi trial a valutare l'efficacia terapeutica dell'ICD soprattutto nei pazienti in Classe NYHA II e III. Per quanto non vi siano studi che abbiano valutato in maniera dedicata l'efficacia di questo trattamento in pazienti senza compromissione funzionale (Classe NYHA I), questa popolazione di pazienti è ben rappresentata negli studi MADIT e nel MUSTT (circa il 36% in tutti gli studi) ed i risultati mostrano un significativo miglioramento della sopravvivenza nei pazienti trattati con ICD. Sulla base di questi dati, le attuali Linee Guida prevedono una raccomandazione di classe II all'impianto di ICD nei

pazienti in classe NYHA I mentre non suggeriscono l'impianto di ICD nei pazienti in Classe NYHA IV. Chiari risultati emergono dagli studi per i pazienti in Classe NYHA II e III, che raccomandano l'impianto di ICD in Classe I. Difatti, anche l'analisi dei dati dello SCDHeFT conferma che i benefici dell'ICD sono maggiori nella Classe NYHA II rispetto alla Classe III ed in generale nei pazienti con minor compromissione clinico- strumentale. Inoltre, i dati riportati mostrano che l'evento aritmico e un indicatore di un aggravarsi della severita' dello scompenso cardiaco e di un aumentato rischio di mortalita'. Nello SCD-HeFT, il verificarsi di uno shock appropriato e' risultato associato ad un aumento del rischio di mortalita' totale di 6 volte ($p < 0.001$). Per questi motivi, l'ICD e' un salvavita quanto piu' il paziente si trova nella fasi iniziali dello scompenso cardiaco mentre, quando questo e' in fase avanzata, se non terminale, viene solo posticipato l'evento finale e, nei casi piu' gravi, solo influenzata la modalita' di morte.

Impianto precoce di ICD

Il limite temporale in cui andrebbe impiantato un ICD profilattico nei pazienti post-infarto miocardico acuto (IMA) e' stato esaminato in una sottoanalisi del MADIT II. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, quelli arruolati con IMA da meno di 18 mesi e quelli con IMA da piu di 18 mesi. I pazienti impiantati piu' tardivamente dopo l'IMA avevano una prognosi migliore rispetto ai pazienti con IMA piu recente, anche se la differenza non raggiungeva la significativita' statistica. Nel 2004 e' stato pubblicato lo studio DINAMIT che ha arruolato pazienti con recente infarto miocardico (tra 6 e 40 giorni dall'infarto) e riduzione della funzione ventricolare sinistra ($FE \leq 35\%$), randomizzandoli all'impianto di ICD od alla terapia medica. Al termine di un follow-up medio di 30 mesi, il gruppo di pazienti portatori di ICD non dimostrava alcun beneficio in termini di mortalita' totale rispetto al gruppo di controllo ($p=0.66$); infatti, a fronte di una riduzione della mortalita' aritmica nel gruppo portatore di ICD si assisteva ad un aumento della mortalita' per cause non aritmiche nel gruppo ICD. Il trial IRIS ha messo a confronto sicurezza ed efficacia di un impianto precoce del defibrillatore con la sola terapia medica in 898 pazienti ad alto rischio di MCI post IMA. L'analisi primaria dello studio IRIS ha documentato un tasso significativamente inferiore di decessi da MCI nel gruppo assegnato all'ICD rispetto alla sola terapia medica (27 vs 60 morti; $p = 0.049$). Tuttavia, tale dato e' risultato controbilanciato da un incremento delle morti non improvvise (68 vs 39 morti; $p = 0.001$), con un effetto globale neutro sulla mortalita' totale a 72 mesi ($HR, 1.04$; $p = 0.78$). I risultati del DINAMIT e dell'IRIS controindicano, quindi, l'impianto dell'ICD a meno di 40 giorni dall'IMA, anche in pazienti ad alto rischio. L'interruzione efficace di una tachiaritmia ventricolare nei primi giorni e nelle prime settimane da un infarto acuto, in un contesto altamente instabile e prima della comparsa di un substrato elettro-fisiologico ben definito, puo' semplicemente consentire che, quella che sarebbe stata una morte improvvisa, divenga una morte per insufficienza di pompa, senza prolungare la sopravvivenza.

Stratificazione del rischio

A fronte della difficoltà nella selezione dei candidati ideali all'impianto di ICD, una possibile soluzione potrebbe consistere nell'impiegare non solo la FE ma anche ulteriori indicatori di prognosi addizionali e sinergici. È importante sottolineare che non solo test diagnostici ma anche semplici variabili cliniche possono essere impiegate a tale scopo. Goldenberg et al., rianalizzando i dati del MADIT II, hanno identificato uno score di rischio di morte costituito da 5 fattori clinici: Classe NYHA >II, presenza di fibrillazione atriale, durata del QRS >120 ms, età >70 anni, BUN >26 mg/dl. In base a questo score, gli Autori hanno dimostrato che l'assenza dei fattori di rischio (score = 0) in circa un terzo dei pazienti, identifica una popolazione a basso rischio nella quale il defibrillatore non è in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza rispetto al trattamento medico. Anche nel gruppo, meno numeroso, ad alto rischio (score ≥ 3), con importanti comorbilità, non si osserva alcun beneficio. Un gruppo a rischio molto elevato con grave disfunzione renale (BUN ≥ 50 mg/dl e/o creatinemia ≥ 2.5 mg/dl) è stato analizzato separatamente. In questo sottogruppo di pazienti la mortalità per ogni causa appariva assai elevata (a 3 anni pari a circa il 60-70%) ma simile nei gruppi defibrillatore e controllo. In base a tali risultati, l'efficacia dell'ICD sarebbe definita da una curva ad "U" ove il beneficio è più evidente nei pazienti a rischio intermedio e meno evidente nei pazienti a rischio basso o alto. Levy et al. hanno dimostrato nella popolazione dello studio SCD-HeFT, utilizzando il Seattle Heart Failure Model come modello predittivo di mortalità, l'inefficacia dell'ICD nei pazienti ad alto rischio. Le variabili considerate nello score prognostico erano: età, sesso, pressione arteriosa sistemica, eziologia ischemica, Classe NYHA, sodiemia, creatinemia, dosi dei farmaci per lo scompenso cardiaco. I pazienti della categoria a maggior rischio avevano età avanzata, elevata creatinemia, classe funzionale più severa, FE e pressione arteriosa sistolica più basse, minori probabilità di assumere terapia per lo scompenso. L'ICD riduceva il rischio relativo di morte improvvisa dell'88% nella categoria a rischio più basso e del 24% nel gruppo a maggior rischio; riduceva inoltre la mortalità totale del 54% nel gruppo a basso rischio senza avere alcun effetto nel gruppo a maggior rischio. I Ricercatori della Ludwig-Maximilian della Università di Monaco, hanno testato l'ipotesi che i pazienti ad aumentato rischio trattati precocemente con ICD vivono più a lungo di quelli che ricevono solo la terapia medica ottimale. Lo studio randomizzato, prospettico, in aperto e multicentrico ha coinvolto 62.944 pazienti non-selezionati con infarto del miocardio. Un totale di 898 pazienti sono stati arruolati da 5 a 31 giorni dopo l'evento se rispondevano a certi criteri clinici: ridotta frazione di eiezione ventricolare sinistra (minore o uguale a 40%) e frequenza cardiaca di 90 o più battiti al minuto al primo elettrocardiogramma disponibile (criterio 1: 602 pazienti), tachicardia ventricolare non-sostenuta (maggiore o uguale a 150 battiti al minuto) durante il monitoraggio Holter (criterio 2: 208 pazienti) o entrambi i criteri (88 pazienti). Degli 898 pazienti, 445 sono stati assegnati in maniera casuale a ricevere un trattamento con ICD e 453 alla sola terapia medica. Durante un follow-up medio di 37 mesi, 233 pazienti sono morti: 116 nel gruppo ICD e 117 nel gruppo controllo. La mortalità generale non è risultata ridotta nel gruppo ICD (hazard

ratio, HR=1.04; P=0.78). Sono state osservate meno morti cardiache improvvise nel gruppo ICD che nel gruppo controllo (27 versus 60; HR=0.55; P=0.049), ma il numero delle morti cardiache non improvvise è risultato più alto (68 vs 39; HR=1.92; P=0.001). Gli hazard ratio sono risultati molto simili tra i tre gruppi di pazienti divisi per categorie secondo i criteri di arruolamento soddisfatti (criterio 1, criterio 2, o entrambi). In conclusione, la terapia profilattica con ICD non ha ridotto la mortalità generale tra i pazienti con infarto acuto del miocardio (IMA) e caratteristiche cliniche che li fanno rientrare in categorie a rischio elevato.

Conclusioni

Molteplici problemi entrano in gioco ogniqualvolta si debba stabilire la linea terapeutica piu' idonea per la prevenzione della MCI. Spesso le indicazioni suggerite dalle Linee Guida non sembrano adeguarsi pienamente al caso specifico o fugare i dubbi e le incertezze che accompagnano il medico che deve decidere. Tali decisioni, infatti, devono necessariamente tenere in considerazione esigenze cliniche, etiche ed economico-sociali non di rado contrastanti tra loro. Un approccio multidisciplinare puo' dunque agevolare la scelta piu' appropriata. Una migliore selezione dei pazienti e' auspicabile, sia da un punto di vista clinico che etico ed economico. Sulla base dei dati epidemiologici e clinici disponibili e delle evidenze derivanti da studi di stratificazione prognostica sembra possibile asserire che i pazienti anziani con ridotta aspettativa di vita o con grave comorbilita' o quelli identificati a rischio molto basso di MCI potrebbero non giovare dell'impianto di un ICD. In conclusione riportiamo i 10 comandamenti proposti dalle recenti linee guida ESC per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

“10 comandamenti” per il trattamento dei pazienti con aritmie ventricolari e per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa.

Congresso ESC Londra 28 agosto-2 settembre 2015

1. Studiare approfonditamente i pazienti con aritmie ventricolari note o sospette, applicando sia metodiche non invasive che invasive (quando indicate): una buona diagnosi eziologica è il primo passo per la gestione efficiente dei pazienti e per la prevenzione della morte improvvisa.
2. Sottoporre a uno studio autoptico completo le vittime di morte improvvisa, soprattutto quando sono giovani: l'identificazione di una malattia genetica del cuore come causa della morte potrebbe salvare altri individui affetti nella stessa famiglia.
3. Considerare l'uso di un defibrillatore impiantabile in tutti i pazienti sopravvissuti ad un episodio di arresto cardiaco verificatosi senza apparenti cause reversibili o durante la fase acuta di un infarto miocardico. Questi pazienti hanno un alto tasso di recidive aritmiche potenzialmente fatali.
4. Assicurarsi che i pazienti con sindromi coronariche acute (infarto del miocardio, soprattutto con sopra livellamento del tratto ST) siano sottoposti urgentemente a rivascolarizzazione coronarica, specialmente quando hanno episodi ricorrenti di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare: la

riduzione dei ritardi aiuta a prevenire la morte improvvisa nelle sindromi coronariche acute.

5. Valutare ripetutamente la funzione contrattile del ventricolo sinistro (frazione di eiezione) nei pazienti con infarto acuto del miocardio, prima della dimissione e dopo 6-12 settimane dall'evento: i pazienti con cardiopatia ischemica possono beneficiare dell'impianto di un defibrillatore impiantabile per la prevenzione primaria della morte improvvisa.
6. Prescrivere una terapia ottimale nei pazienti con insufficienza cardiaca e grave disfunzione contrattile del ventricolo sinistro (frazione di eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$), che comprenda farmaci (ACE-inibitori, beta-bloccanti e antagonisti dell'aldosterone) e, se indicato, un defibrillatore impiantabile.
7. Considerare l'aggiunta della terapia di resincronizzazione cardiaca per i pazienti con le caratteristiche del punto precedente, quando abbiano anche disturbi della conduzione intraventricolare (blocco di branca sinistro e durata del QRS > 120 ms).
8. Le nuove linee guida della Società europea di Cardiologia per la prevenzione della morte cardiaca improvvisa hanno aggiornato i criteri diagnostici per alcune malattie aritmogene ereditarie, tra cui la sindrome del QT lungo e la sindrome di Brugada. Applica i nuovi criteri diagnostici nella tua pratica clinica.
9. Considerare l'ablazione trans-catetere (eseguita in centri esperti) per il trattamento di pazienti che con tachicardie ventricolari causate da "cicatrici" (secondarie ad un pregresso infarto o a una cardiomiopatia), o con frequenti tempeste aritmiche.
10. Discutere con i tuoi pazienti l'impatto che l'uso di un defibrillatore impiantabile può avere sulla loro qualità di vita, prima dell'impianto e durante la progressione della loro malattia. Considera la possibilità di disattivare il defibrillatore quando le loro condizioni cliniche peggiorano irreversibilmente. Rispetta sempre l'autonomia decisionale dei tuoi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1) Fox CS, Evans JC, Larson MG et al. Temporal trends in coronary heart disease mortality and sudden cardiac death from 1950 to 1999: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004 Aug 3; 110(5):522-7

2) Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010;v121:e46-e215

3) ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and

the Prevention of Sudden Cardiac Death). European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society, Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M et al.; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines.

4) Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R et al. Amiodarone or implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-37

5) Cuculich PS, Sanchez JM, Kerzner R et al. Poor Prognosis for Patients with Chronic Kidney Disease Despite ICD Therapy for the Primary Prevention of Sudden Death. *PACE* 2007, Vol. 30:203-207

6) Turakhia MP, Varosy PD, Lee K et al. Impact of renal function on survival in patients with implantable cardioverter-defibrillator. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:377-84

7) Wase A, Basit A, Nazir R et al. Impact of chronic kidney disease upon survival among implantable cardioverter-defibrillator recipients. *J Interv Card Electrophysiol* 2004; 11:199-204

8) MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *Lancet* 1999; 353:2001-7

9) Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359:1009-17

10) Wilber DJ, Zareba W, Hall J et al. Time dependence of mortality risk and defibrillator benefit after myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:1082-84

11) Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P et al. Prophylatic use of an implantable cardioverter- defibrillator after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2004; 351:2481-88

12) Dorian P, Hohloser SH, Thorpe KE et al. Mechanisms underlying the lack of effect of implantable cardioverter-defibrillator therapy on mortality in high-risk patient with recent myocardial infarction: insights from the Defibrillation in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circulation* 2010; 122:2645-52

13) Steinbeck G, Andresen D, Seidl K et al. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009 Oct 8; 361(15):1427-36

14) Goldenberg I, Vyas AK, Hall WJ et al. Risk stratification for primary implantation of a cardioverter-defibrillator in patients with ischemic left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51:288-296

15) Levy WC, Lee KL, Hellkamp AS et al. Maximizing survival benefit with primary prevention implantable cardioverter-defibrillator therapy in a heart failure population. *Circulation* 2009; 120:835-842

16) Silvia G. Priori, Carina Blomström

Lundqvist, Andrea Mazzanti, Nico Blom, Martin Borggrefe, John Camm, Perry Mark Elliott, Donna Fitzsimons, Robert Hatala, Gerhard Hindricks, Paulus Kirchhoff, Keld Kjeldsen, Karl-Heinz Kuck, Antonio Hernandez

adrid, Nikolaos Nikolaou, Tone M. Norekvål, Christian Spaulding, Dirk J. Van Veldhuisen 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.

European Heart Journal. 2015. doi: 10.1093/eurheartj/ehv316

IL DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE IN PREVENZIONE PRIMARIA

Andrea Campana

*SSD di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione Cardiaca
A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona Salerno*

Lo scompenso cardiaco costituisce una problematica clinica e sociale di grande rilievo; i dati dello studio Framingham rivelano una mortalità del 25% ad 1 anno e del 50% a 5 anni dalla diagnosi di scompenso(1).Le due cause principali di morte nei pazienti affetti da tale condizione morbosa sono rappresentate dalla progressione della malattia fino all'insufficienza cardiaca refrattaria e dalla morte improvvisa (SCD). Le linee-guida AHA/ACC del 2005 e del 2009 per il trattamento dello scompenso cardiaco(2,3), basate su rilevanti "trials" controllati e randomizzati (4-6) raccomandavano l'ottimizzazione della terapia medica con β -bloccanti, ACE inibitori, ARB e antagonisti dell'Aldosterone, al fine di rallentare l'evoluzione della malattia e migliorare la sopravvivenza; inoltre, veniva raccomandato l'impianto di un defibrillatore automatico (ICD) come indicazione di classe I nei pazienti con cardiomiopatia ischemica o non-ischemica, frazione di eiezione $\leq 35\%$ e classe NYHA II-III.

Benchè gli studi abbiano inequivocabilmente dimostrato l'efficacia dell'impianto di un ICD per la prevenzione della SCD nei pazienti con grave disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, tale pratica risulta essere utilizzata in maniera sub-ottimale nel mondo reale, interessando tra il 20 ed il 40% dei pazienti per i quali vi sarebbe indicazione (7). Oltre a motivazioni inerenti la razza (8), il sesso (9), l'estrazione sociale e l'età del paziente (10), nella decisione di impiantare un ICD risulta essere di fondamentale importanza il livello qualitativo dell'ospedale che si trova a gestire il paziente; uno studio recente sulla sotto-utilizzazione dell'ICD nei pazienti con scompenso cardiaco, ha rivelato che ciò sarebbe causato essenzialmente dalla mancata indicazione all'impianto da parte del cardiologo di riferimento (11). Come detto precedentemente, le linee-guida per l'impianto profilattico di ICD sono basate su studi clinici controllati e randomizzati che, tuttavia, hanno arruolato pazienti molto selezionati, con poche co-morbilità, di età media intorno ai 65 anni comunque raramente superiore ai 75 anni; ciò è in contrasto con il profilo medio dei pazienti scompensati, che tipicamente sono ultrasessantacinquenni con molteplici co-morbilità. Nella attuale pratica clinica, a causa dell'invecchiamento della popolazione, un crescente numero di anziani viene candidato all'impianto di un ICD, benchè in tale tipologia di pazienti la mortalità non aritmica potrebbe ridurre di molto i vantaggi del "device" (12); tale possibilità è confermata da una recente revisione dei dati di un vasto registro multicentrico, che

ha valutato gli effetti dell'età sulle cause di morte e sulla erogazione delle terapie in una popolazione di pazienti sottoposti ad impianto di ICD in prevenzione primaria: i risultati dello studio rivelano che i pazienti anziani mostrano una più alta mortalità globale, mentre l'incidenza di morte improvvisa con interventi appropriati dell'ICD è simile nei vari gruppi di età(13).

Anche in considerazione delle sempre più limitate risorse economiche su cui può contare la Sanità pubblica e privata, sarebbe auspicabile che i pazienti anziani che rispondono ai criteri di eleggibilità per l'impianto di un ICD siano oggetto di una attenta valutazione, che tenga conto delle co-morbilità, delle preferenze del paziente, dell'attesa e della qualità di vita; benchè non siano al momento disponibili dati di confronto su anziani impiantati con ICD in prevenzione primaria e controlli in sola terapia medica ottimizzata, è possibile che il beneficio assoluto di un defibrillatore impiantabile possa essere inferiore alle aspettative in questo gruppo di pazienti, se i fattori concomitanti non vengono sufficientemente valutati (14).

Il defibrillatore impiantabile si è dimostrato capace di ridurre la mortalità nei pazienti ad alto rischio di arresto cardiaco quando adoperato secondo le linee-guida(4,5,6,15,16); peraltro, l'impianto di un ICD in alcuni sottogruppi di pazienti, come quelli con un recente infarto del miocardio (<40 gg), quelli con diagnosi recente (< 3 mesi) di miocardiopatia, quelli con rivascolarizzazione miocardica effettuata nei tre mesi precedenti, quelli in IV classe NHYA, pazienti che pure sono considerati ad alto rischio di morte improvvisa, non sembra produrre un significativo miglioramento della mortalità globale (17,18); a questo proposito, i dati del "National Cardiovascular Data Registry (NCDR). ICD Registry" riportano che il 22% degli impianti in prevenzione primaria effettuati negli Stati Uniti non sono basati sulle linee-guida correnti (19). In un recente lavoro, Kaiser e Coll., hanno rivisto i dati del Registro NCDR riguardanti le indicazioni di oltre 150.000 pazienti sottoposti ad impianto di ICD tra gennaio 2006 e dicembre 2008, per verificare quanti di essi rispondessero ai criteri di inclusione di almeno uno dei quattro grandi "trials" sulla prevenzione primaria (MADIT I, MADIT II, MUSTT, SCD-HEFT): il 14% dei pazienti non è risultato essere in possesso di una indicazione basata sulle linee-guida (20). Per identificare le possibili cause di un impianto di ICD al di fuori delle linee-guida è stata condotta una indagine retrospettiva su 806 pazienti sottoposti ad impianto in prevenzione primaria al Boston BethIsraelDeaconess Medical Center tra gennaio 2004 e dicembre 2012 (21); è risultato che il 17% degli impianti è stato effettuato al di fuori delle indicazioni e le motivazioni più frequenti sono state le seguenti: paziente necessitante anche di un pace-maker, paziente giudicato ad alto rischio aritmico, paziente con scarse possibilità di recupero della funzione contrattile ventricolare. Lo stesso studio evidenzia che l'incidenza di aritmie nel periodo che sarebbe

dovuto essere “di attesa” è bassa (<1%), sia nel gruppo di pazienti con impianti “appropriati”, sia nel gruppo di pazienti con impianti “non appropriati”; in quest’ultimo gruppo, però, veniva evidenziata una maggiore mortalità, verosimilmente dovuta agli impianti effettuati in pazienti in classe NHYA IV, ciò che conferma la scarsa utilità dimostrata dall’ICD nei pazienti con scompenso cardiaco in fase avanzata.

Nell’ultimo decennio si è osservato un progressivo aumento del numero degli impianti di ICD, soprattutto a causa del maggior numero di “device” impiantati in prevenzione primaria; tuttavia, vi sono dati della Letteratura che suggeriscono che i benefici di un ICD nella pratica quotidiana potrebbero essere inferiori a quelli riportati negli studi clinici controllati, senza contare l’incidenza non trascurabile di complicanze legate alla procedura. Wijers e Coll. (22) hanno esaminato retrospettivamente, con un follow-up medio di 31 ± 17 mesi, i dati di 1075 pazienti sottoposti ad impianto di ICD, in prevenzione primaria e secondaria tra il 2006 ed il 2011, trovando che solo il 21% aveva ricevuto una terapia appropriata dal defibrillatore (uno shock nel 14%); il 5% aveva ricevuto una terapia inappropriata, mentre 55 pazienti erano morti entro il primo anno dall’impianto e quindi sarebbero stati, retrospettivamente, non eleggibili per

la procedura; le donne ed i pazienti con cardiomiopatia non ischemica risultavano meno soggetti a ricevere terapie dall’ICD. A tale proposito, è bene ricordare che gli studi DEFINITE (23) e SCD-Heft (15) non erano riusciti a dimostrare in maniera statisticamente significativa il beneficio dell’ICD per la prevenzione primaria nei pazienti con cardiomiopatia non ischemica.

Un recente studio condotto su 865 pazienti consecutivi impiantati in prevenzione primaria e seguiti con un follow-up medio di 35 ± 18 mesi ha osservato che solo il 18% ha ricevuto una terapia appropriata, mentre il 7% ha ricevuto terapia inappropriata ed il 13% ha sperimentato almeno una complicanza (24); in questo studio i pazienti di sesso maschile hanno ricevuto il

doppio delle terapie appropriate rispetto alle femmine. Questi risultati indicherebbero una riduzione dei benefici dell’ICD nelle sottopopolazioni di pazienti con cardiomiopatia non ischemica e nelle donne, ciò che sembra rendere necessaria una migliore selezione ed una più accurata stratificazione, per così dire individualizzata, del profilo di rischio del singolo paziente candidato ad impianto di ICD in prevenzione primaria; è possibile che nuove certezze possano arrivare dai risultati dello studio EUTrigTreat (25), che è stato concepito come uno studio prospettico osservazionale multicentrico avente lo scopo di stratificare il rischio di morte e di shock in pazienti con defibrillatore impiantabile, alla luce di molteplici markers di rischio, dei quali alcuni noti ed altri di uso non corrente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et Al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Engl J med* 2002; Oct 347(18):1397-402
- 2) Hunt SA, Abraham WT et Al. American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Chest Physicians; International Society for Heart and Lung Transplantation; Heart Rhythm Society. ACC/AHA 2005 Guidelines Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005 Sep. 20; 112(12):e154-235.
- 3) Jessup M, Abraham WT, Casey DE et Al. 2009 Focused Update: ACC/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A report of the American college of Cardiology Foundation/American Heart Association Task force on Practice Guidelines: Developed in Collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016
- 4) Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS et Al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter automatic defibrillator implantation trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1933-40
- 5) Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et Al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002;346:877-83
- 6) Buxton AE, Lee KL, Fisher JD. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:1882-90
- 7) Shah B, Hernandez AF, Liang L. Get With The Guidelines Steering Committee. Hospital variation and characteristics of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with heart failure: data from the GWTG-HF (Get With The Guidelines-Heart Failure) registry. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(5):416-422.
- 8) Thomas KL, Al-Khatib SM, Kelsey RC et Al. Racial disparity in the utilization of implantable cardioverter-defibrillators among patients with prior myocardial infarction and an ejection fraction of $\leq 35\%$. *Am J Cardiol* 2007; 100(6):924-9
- 9) Curtis LH, Al-Khatib SM, Shea AM et Al. Sex differences in the use of implantable cardioverter-defibrillators for primary and secondary prevention of sudden death. *JAMA* 2007; 298(13): 1517-24
- 10) Yancy CW, Fonarow GC, Albert NM et Al. Influence of patient age and sex on delivery of guideline-recommended heart failure care in the

- outpatient cardiology practice setting: findings from IMPROVE HF. *AmHeart J* 2009; 157(4):754-62.e2
- 11) Pillarisetti J, Emert M, BiriA M et Al. Under-Utilization of Implantable Cardioverter-defibrillators in Patients with Heart Failure-The Current State of Sudden Cardiac Death Prophylaxis. *IndianPacing and Electrophysiology Journal* 2015; 15(1):20-29
 - 12) Krahan AD, Connolly SJ, Roberts S et Al. ATMA Investigators. Diminishing proportional risk of sudden death with advancing age: implications for prevention of sudden death. *AmHeart J* 2004; 147: 817-840
 - 13) Fauchier L, Marijon E, Defaye P et Al. On behalf of the DAI-PP Investigators. *Am J Cardiol* 2015; 115:1415-1422
 - 14) Mezu U, Adelstein E, Jain S et Al. Effectiveness of implantable defibrillators in octogenarians and nonagenarians for primary prevention of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 2011;108:718-722
 - 15) Bardy GH, Lee KL, Mark DB et Al, for the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-Heft) Investigators. Amiodarone or an Implantable Cardioverter-Defibrillator for Congestive Heart Failure. *N Engl J Med* 2005;352:225-37.
 - 16) Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA et Al. American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Heart Rhythm Society. 2012 ACC/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities. *Circulation* 2012;127:e283-e352
 - 17) Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P et Al. For the DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001; 351: 2481-2488
 - 18) Steinbeck G, Andersen D, Seidl K et Al. For the IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009;361:1427-1436
 - 19) Al Kathib SM, Hellkamp A, Curtis J et Al. Non evidence based ICD implantation in the United States. *JAMA* 2001; 305: 43-49
 - 20) Kaiser DW, Tsai V, Heidenreich PA et Al on behalf of the National Cardiovascular Data Registry. *HeartRhythm* 2015; 0:1-8
 - 21) Levine Y C, Tuttle MK, Rosenberg MA et Al. Prevalence and Outcomes of Patients Receiving Implantable Cardioverter-Defibrillators for Primary Prevention Not Based on Guidelines. *Am J Cardiol* 2015 June1;115(11): 1539-44
 - 22) Wijers SC, van der Kolk BYM, Tuinenburg AE et Al. Implementation of guidelines for implantable cardioverter-defibrillator therapy in clinical practice: which patients do benefit? *NethHeart J* 2013; 21:274-283
 - 23) Kadish A, Dyer A, Daubert JP et Al. Prophylactic Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004;350:2151-8.

- 24) Sjöblom J, Kalm T, Gadler F et Al. Efficacy of primary prevention ICD therapy in unselected population of patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Europace* 2015 Feb; 17(2):255-61
- 25) Seegers J, Vos MA, Flevari P. et Al. Rationale, objectives, and design of the EUTrigTreat clinical study: a prospective observational study for arrhythmia risk stratification and assessment of interrelationships among repolarization markers and genotype. *Europace* (2012); 14: 416–422

DEFIBRILLATORE IMPIANTABILE E PROBLEMI MEDICO LEGALI

**Carla Riganti, Maurizio Santomauro*, Luigi Matarazzo*, Giulio Garofalo*,
Carlo Vosa***

*Direzione Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II Napoli,
*Dipartimento di Cardiologia, Cardiochirurgia ed Emergenze Cardiovascolari,
UOC di Cardiochirurgia Generale e Pediatrica, Azienda Ospedaliera
Universitaria Federico II, Napoli*

Introduzione

Nella maggior parte dei pazienti con ICD i controlli ambulatoriali vengono in genere eseguiti ogni 3-6 mesi a seconda della organizzazione del centro, della complessità del paziente e del tipo di dispositivo¹. Inoltre molti pazienti richiedono visite addizionali, non programmate, per analizzare sintomi, che possono essere o meno correlati alla cardiopatia sottostante o al funzionamento del dispositivo. Altri controlli sono eseguiti in caso di eventi clinici non legati alla cardiopatia quali un intervento di chirurgia non cardiaca, esami diagnostici ed altro. L'erogazione di terapie appropriate o non appropriate rappresenta una causa comune di visite di controllo non programmate. 1-4

L'ampliarsi delle indicazioni all'impianto di ICD, il trattamento con device di nuove patologie ha portato ad un incremento esponenziale dell'utilizzo dei dispositivi e ad un aumento del numero e della complessità clinica dei pazienti che afferiscono ai centri di aritmologia. In particolare l'introduzione della terapia elettrica con ICD in pazienti complessi, in genere molto fragili che necessitano di controlli frequenti e nei quali l'ottimizzazione della programmazione del dispositivo e della terapia medica trovano gli elementi chiave nelle informazioni memorizzate dal dispositivo.

Un aspetto particolarmente negativo, sia per il paziente sia per i costi a carico della società, è l'elevata frequenza di ospedalizzazione e riospedalizzazione.

Sistemi per il controllo remoto

Il controllo cardiologico a distanza consente di monitorare un maggior numero di pazienti portatori di dispositivo in minor tempo mantenendo costantemente elevati gli standard di qualità delle cure. Il controllo remoto consente una continua raccolta di informazioni relative allo stato clinico del paziente, e tecniche relative allo stato di funzionamento del dispositivo senza la presenza fisica dello stesso in ambulatorio. Tale sistema è particolarmente utile per i pazienti che hanno difficoltà di accesso alle cure per problemi geografici, di trasporto, di infermità e logistici. Il monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili messo a punto da tutte le maggiori aziende produttrici può contribuire a facilitare e rendere più rapido ed efficace il monitoraggio di tali pazienti. Attualmente i sistemi di controllo a distanza degli ICD sono: il sistema di monitoraggio remoto Home Monitoring® (HM), il

CareLink Network®, il sistema Latitude® Patient Management System ed i sistemi HouseCall Plus™ e Merlin Net™,5.

Aspetti medico-legali

Il controllo a distanza cardiologico nelle situazioni di emergenza non si sostituisce al Sistema territoriale 118 ma rappresenta un sistema di rilevazione delle malfunzioni che in un tempo variabile sono gestibili dal centro di controllo.

Alcuni modelli prevedono la partecipazione attiva del paziente per la trasmissione dei dati, non agevole per alcune situazioni. Una volta definito, il tempo di risposta tra la segnalazione e l'intervento, rappresenta uno dei punti critici che devono essere precisati nel consenso informato con le conseguenti implicazioni di tipo medico-legale.

I soggetti cui possono essere attribuite responsabilità passibili di valutazione medico legale sono almeno tre:

1. L'Azienda produttrice e distributrice del dispositivo e dei supporti informatici di funzionamento e di collegamento con la centrale remota.
2. La struttura Ospedaliera all'interno della quale avviene l'installazione del dispositivo e che riceve le informazioni dai sistemi per via telematica.
3. Il medico che gestisce il paziente in sede di impianto, di ricezione dell'allarme e di gestione del problema.

L'Azienda produttrice e/o distributrice deve fornire (oltre ai requisiti di qualità dei materiali) tutte le indicazioni ai medici e ai pazienti sul funzionamento dei dispositivi, dei supporti informatici e sulle eventuali criticità rispetto alla rilevazione degli eventi e alla loro segnalazione. In caso di malfunzionamento di uno dei componenti tecnologici (dispositivi, monitor, server, linea telefonica) ne risponde l'azienda costruttrice o l'organismo che ha in gestione i sistemi informatici di funzionamento e di collegamento. Competerà a chiunque sia coinvolto (anche al medico) segnalare i malfunzionamenti al responsabile e al paziente. 17-18 La struttura Ospedaliera deve condividere un protocollo di impianto dei dispositivi ed attuare tutti gli accorgimenti per la raccolta dei dati per via telematica e per la programmazione dei controlli clinici. Il monitoraggio remoto del paziente prevede che il dispositivo sia controllato periodicamente a distanza con una frequenza che varia in funzione del tipo di dispositivo, dello stato clinico del paziente e della capacità organizzativa del centro ospedaliero che eroga il servizio.

Responsabilità del medico

Per quanto attiene al problema primario della responsabilità civile, è indispensabile chiamare in causa l'articolo 2236 c.c. intestato "Responsabilità del prestatore d'opera" a norma del quale "se la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d'opera non risponde dei danni, se non in caso di dolo o colpa grave". Tralasciando tutte le considerazioni di carattere generale, anche in relazione all'utilizzo dell'art.2236 c.c. ai fini della valutazione della responsabilità penale del medico, può senza dubbio ritenersi utilizzabile tale articolo nel caso della telemedicina, utilizzando come presupposto l'equazione telemedicina = "problema tecnico di speciale difficoltà". Tuttavia l'utilizzo dell'art.2236 c.c., peraltro sempre più ridotto attualmente anche per effetto dell'uso

sempre più ricorrente dell'art.1176, II c.c., non può servire come salvacondotto generale per il medico che utilizza la telemedicina, atteso che in alcuni casi l'utilizzo di tale tecnologia non aggrava assolutamente la difficoltà della prestazione medica, ma anzi può agevolarla (es. il teleconsulto), così da eliminare l'area della particolare esenzione indicata dall'art.2236 c.c. Senza dubbio, può condividersi l'opinione di chi evidenzia, riguardo ai nuovi standard di valutazione della condotta medica che verranno imposti dall'utilizzo della telemedicina, che “ nel mondo di una realtà clinica sempre più globale perché interconnessa, la disponibilità di sistemi esperti automatizzati di supporto alle decisioni diagnostiche e terapeutiche, di banche dati *on line* dotate di sistemi di *information retrieval*, capaci di veicolare in tempo reale e ai quattro angoli del globo le più disparate e recenti acquisizioni della scienza medica impone di riflettere sulle ricadute che queste innovazioni promettono di avere sugli standard di valutazione giudiziale della condotta medica, senza trascurare il profilo aggiuntivo legato al valore che in quella sede potrà attribuirsi alla possibilità di consultare in tempo reale *guidelines* cliniche costantemente aggiornate, messe a punto e divulgate in rete dai più prestigiosi centri del sapere medico mondiale. Questo profilo d'indagine dovrà tener conto della più generale tendenza volta a considerare con favore l'impiego delle *guidelines* mediche nella valutazione giudiziale della “*malpractice*”.¹⁹

Il consenso informato nel controllo remoto

Anche per il consenso informato va ribadito che tale questione non ha il conforto né di dati normativi né di pronunce giurisprudenziali, per cui al momento il dibattito relativo non può che essere di taglio squisitamente dottrinario. Sicuramente può concordarsi che il consenso informato alla prestazione di telemedicina dovrà avere gli stessi requisiti di base previsti per le prestazioni mediche normali. Tuttavia, è evidente che la peculiarità di tale prestazione medica impone giocoforza degli elementi di differenziazione. *In primis*, l'obbligo di informazione del medico e il consenso informato del paziente devono estendersi anche agli ulteriori rischi inevitabilmente connessi alle prestazioni di telemedicina. Di conseguenza, il medico dovrà informare il paziente della possibilità che l'intervento tenuto in via telematica si potrebbe interrompere a causa di improvvisi *black out*, e il paziente dovrà soffermare in maniera specifica la sua attenzione su tale punto 18-22.

Secondariamente, il modulo di prestazione del consenso informato dovrebbe essere compilato per via telematica. Di conseguenza, inevitabile si pone il problema della sottoscrizione di tale modulo che andrebbe risolto con l'utilizzo della firma digitale, che rappresenta uno strumento pienamente idoneo a garantire imputazione e autenticità del documento. In ultimo, va detto che molto più difficilmente, nel caso della telemedicina, in considerazione della distanza fisica intercorrente tra medico e paziente, può ammettersi un consenso svincolato da forme determinate e d'espresso in forme concludenti 18-20.

Il Risk Management nel controllo remoto

Il *risk management* è “il programma di gestione dei rischi e degli eventi avversi” e “rappresenta uno dei percorsi più significativi del Piano qualità di

un'organizzazione sanitaria che ponga l'attenzione primaria all'efficacia". L'attuale momento storico induce le aziende e le organizzazioni sanitarie ad approntare idonee misure di gestione del rischio clinico. In ogni caso, si stima che ogni anno sono 320mila gli italiani danneggiati dalle cure negli ospedali e, tra questi, circa 30mila ci rimettono la vita: 15mila le cause intentate, nei due terzi delle quali il medico va esente da colpa. I costi di tali incidenti, mortali e non, ammontano a 10 miliardi di euro all'anno, pari al 30 per cento delle risorse complessive utilizzate nelle strutture sanitarie pubbliche e private ed equivalente all'1 per cento del Pil del nostro paese. Gli errori più frequenti sono quelli chirurgici (che riguardano il trenta per cento del totale), quelli diagnostici, quelli terapeutici e, infine, quelli manuali. Nel primo caso, l'errore è imputabile sia al medico che all'organizzazione ospedaliera nel complesso. Negli altri casi entra in gioco quasi esclusivamente solo la colpa del medico. Secondo gli studiosi di *risk management*, il cinquanta per cento di tali errori può essere evitato, innanzitutto orientando l'organizzazione sanitaria in direzione di una maggiore attenzione nei confronti delle procedure di sicurezza e, in secondo luogo, promuovendo sempre più giornate di aggiornamento per i medici e per il personale sanitario in genere. Peraltro, di recente il Ministero della Salute ha approntato un sistema di vigilanza sugli errori negli ospedali: personale addestrato segnalerà agli organi sanitari il verificarsi di alcuni "eventi sentinella", per scoprire e eliminare i fattori di rischio nelle procedure d'assistenza, ma anche per valutare la professionalità degli operatori sanitari. In ogni caso, anche sul fronte giuridico si stanno approntando idonei rimedi, in quanto nel nuovo codice penale molto probabilmente si procederà ad una revisione del nesso di causalità, specie in considerazione del fatto che le ultime sentenze della Cassazione si sono caratterizzate per una forte oscillazione sulla sua valutazione. L'obiettivo è duplice: innanzitutto, eliminare le incertezze in materia e, in secondo luogo, evitare che la colpa venga riconosciuta di fronte alla semplice probabilità (stabilendo, se errore c'è stato, che esso è stato effettivamente la causa della morte o del peggioramento, evitando l'addebito della colpa sulla base della mera probabilità). Rispetto alla problematica del *risk management*, la telemedicina può offrire degli elementi di maggiore allarme, in quanto, rimaste invariate le criticità rispetto agli errori prettamente medici di carattere diagnostico o terapeutico o manuale, si fanno ben più pressanti le esigenze di rendere più efficaci le procedure di sicurezza, venendo maggiormente chiamata in causa la tecnologia. Tuttavia, proprio il ricorso più intenso alla telematica può riverberare anche in termini positivi sul sistema, consentendone una gestione più sicura, specie in termini di precisione delle informazioni e di tracciabilità delle azioni dei singoli operatori. 19-25

Conclusioni

Configurandosi il controllo remoto, ex art.2236 c.c., come un problema tecnico di speciale difficoltà, qualsiasi prestazione medica erogata attraverso lo stesso dovrà, in termini di responsabilità, essere valutato tenendo conto della particolare esenzione che esso potrà comportare. Altro banco di prova importante per il controllo remoto è il consenso informato, che dovrà avere gli stessi requisiti di base previsti per le prestazioni mediche normali, ma dovrà anche estendersi agli ulteriori

rischi inevitabilmente connessi alla telemedicina e che inoltre dovrà essere completato per via telematica con il connesso problema della sottoscrizione attraverso l'utilizzo della firma digitale.

BIBLIOGRAFIA

1. Igidbashian D, Stellbrink C, Hartmann A, et al: M. Benefit of permanent pacemaker follow up with Home Monitoring (abstr). *Pacing Clinical Electrophysiol* 2002;25:534/47.
2. Wilkoff BL, Auricchio A, Brugada J, Cowie M, Ellenbogen KA, Gillis AM, Hayes DL, Howlett JG, Kautzner J, Love CJ, Morgan JM, Priori SG, Reynolds DW, Schoenfeld MH, Vardas PE; Heart Rhythm Society (HRS); European Heart Rhythm Association (EHRA); American College of Cardiology (ACC); American Heart Association (AHA); European Society of Cardiology (ESC); Heart Failure Association of ESC (HFA); Heart Failure Society of America (HFSA). HRS/EHRA Expert Consensus on the Monitoring of Cardiovascular Implantable Electronic Devices (CIEDs): description of techniques, indications, personnel, frequency and ethical considerations: developed in partnership with the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA); and in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the European Society of Cardiology (ESC), the Heart Failure Association of ESC (HFA), and the Heart Failure Society of America (HFSA). *Heart Rhythm* 2008;5:907-925. *Europace*. 2008;10:707-25.
3. Stellbrink C, Hartmann A, Igidbashian D, et al: Home Monitoring for pacemaker therapy: Intermediate results of the first European multicenter study (abstr). *Pacing Clinical Electrophysiol* 2002;25:686.
4. Jung W, Rillig A, Birkemeyer R, Miljak T, Meyerfeldt U: Advances in remote monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy systems. *Journal of Interv Card Electrophysiol* 2008;23:73-85.
5. Igidbashian D. in Santini M. Editor: Trattato italiano di elettrofisiologia ed elettrostimolazione cardiaca. "La telecardiologia nel paziente con stimolazione cardiaca permanente", pag. 931-948. Centro Scientifico Editore, Torino 2008.
6. S Callens, K Cierkens: Legal aspect of E-Health. E De Clercq (Eds). Collaborative Patient Centred e Health. IOS Press, 2008., p 47-56.
7. Lazarus A: Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy systems: analysis of a worldwide database. *Pacing Clinical Electrophysiol* 2007;30(Suppl. 1):S2-S12.
8. Nielsen JC, Kottkamp H, Zabel M, Aliot E, Kreutzer U, Bauer A, Schuchert A, Neuser H, Schumacher B, Schmidinger H, Stix G, Clémenty J, Danilovic D, Hindricks G. Automatic home monitoring of implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2008;10:729-35.

9. Schoenfeld MH, Compton SJ, Mead RH, Weiss DN, Sherfese L, Englund J, Mongeon LR: Remote monitoring of implantable cardioverter defibrillators: A prospective analysis. *Pacing Clinical Electrophysiol* 2004;27:757-763.
10. GESICA Investigators. Randomised trial of telephone intervention in chronic heart failure: the DIAL trial. *BMJ* 2005; 331: 425.
11. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH, on behalf of the TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admissions and death: the Trans-European Network- Home-Care Management System (TEN-HMS). *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1654-64.
12. de Lusignan S, Wells S, Johnson P, Meredith K, Leatham E. Compliance and effectiveness of 1 year's home telemonitoring. The report of a pilot study of patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 723-30.
13. Scalvini S, Volterrani M, Giordano A, Glisenti F. Boario Home Care Project: an Italian telemedicine experience. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 60: 254-7.
14. Defaye P, Dournaux F, Mouton E: Prevalence of supraventricular arrhythmias from the automatic analysis of data stored in the DDD pacemakers of 617 patients: the AIDA Multicenter Study Group. *Automatic Interpretation for Diagnosis Assistance. Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 250-255.
15. Orlov MV, Ghali JK, Araghi-Niknam M et Sherfese L, Sahr D, Hettrick DA; for the Atrial High Rate Trial Investigators: Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:404-411.
16. Schmitt C, Montero M, Melichercik J: Significance of supraventricular tachyarrhythmias in patients with implanted pacing cardioverter defibrillators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 17:295-302.
17. Scalvini S, Zanelli E, Volterrani M, et al. A pilot study of nurse-led, home-based telecardiology for patients with chronic heart failure. *J Telemed Telecare*, 2004; 10: 113-7.
18. Scalvini S, Capomolla S, Zanelli E, et al. Effect of home based telecardiology on chronic heart failure: costs and outcomes. *J Telemed Telecare* 2005; 11 (Suppl 1): 16-8.
19. Ricci R P , Calcagnini G , Castro A , Giada F, Igidbashan D , Landolina M, Melissano D, Perego G B , Toselli T Consensus Document sul monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili: tecnologie disponibili, indicazioni, modelli organizzativi, accettabilità, responsabilità ed aspetti economici. *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmo* 2009; 12: 92-119
20. Riganti C, Santomauro M, Duilio C, Di Mauro P, Iapicca G, Auricchio L, Pecci F, Zamparelli B, Perrone Filardi PLa responsabilità nel controllo a distanza del paziente con scompenso cardiaco *G Ital Cardiol* 2010; 11 (10 Suppl 1): 1375-1425
21. Blair H, Bambas L, Stone K, Legal and Ethical Issues in Telemedicine:Practicing in the Information Age, edited by Steven F. Viegas and Kim Dunn, Philadelphia,1998, 49-59
22. Villani A, Malfatto G, Della Rosa F, Branzi G, BoarinS, Borghi C, Cosentino F, Gualerzi M, Coruzzi P, Molinari E, Compare A, Cassi M, Collatina S, Parati G

Continuità assistenziale nei pazienti con scompenso cardiaco: ruolo delle tecnologie *wireless* per la telemedicina. Il progetto ICAROS G Ital Cardiol 2007; 8 (2): 107-114

23. Ricci RP, Morichelli L, Santini M. Remote control of implanted devices through Home Monitoring technology improves detection and clinical management of atrial fibrillation. *Europace* 2009;11:54–61.

24. Ricci RP, Morichelli L: Workflow, time, patient satisfaction from the perspective of home monitoring. *Europace* 2013;15:i49–i53.

25. Ricci RP, Vicentini A, D’Onofrio A, Sagone A, Vincenti A, Padeletti L, Morichelli L, Fusco A, Cavallaro C, Lombardi L, Denaro A, Pollastrelli A, Santini M. Impact of inclinic followup visits in patients with implantable cardioverter defibrillators: demographic and socioeconomic analysis of the TARIFF study population. *J Interv Card Electrophysiol* 2013, doi 10.1007/s1084001398235.

Per la corrispondenza:

Dott.ssa Carla Riganti

Direzione Sanitaria, AOU Federico II,

Via Sergio Pansini 5

80131 Napoli – tel 0817463112

Email: riganti@unina.it

L'ECO NELLA FIBRILLAZIONE ATRIALE: UTILITÀ E LIMITI.

B. Liccardo, M. Conte

Ospedale Monaldi A.O.U. Dei Colli Napoli

La Fibrillazione Atriale è l'aritmia cardiaca persistente di più comune riscontro nella pratica clinica e, considerato il progressivo incremento dell'età media della popolazione generale, se ne prevede un aumento dell'incidenza nei prossimi anni. (1) È presente nello 0,4% degli adulti e nel 7,9% delle persone di età superiore a 75 anni e si associa ad aumento del rischio tromboembolico, scompenso cardiaco e morte (2).

L'aumento della mortalità (3) correlata a questa aritmia è da ricondursi allo stroke, considerato la più temibile complicanza. Strokes secondari alla patologia possono essere fatali e coloro che superano la fase acuta di criticità sopravvivono con reliquati neurologici spesso gravi. L'approccio terapeutico alla FA può essere finalizzata al controllo del ritmo o della frequenza ventricolare, in associazione alla prevenzione dei fenomeni tromboembolici. L'esame ecocardiografico svolge un ruolo fondamentale nel definire il contesto clinico dell'aritmia e fornisce informazioni utili al clinico circa l'approccio terapeutico. L'Esame Ecocardiografico Transesofageo TEE è utilizzato nella pratica clinica per escludere la presenza di trombi intracavitari in atrio e auricola sinistra nei pazienti candidati alla cardioversione elettrica. La sempre più ampia diffusione delle procedure ablativo dei focus aritmogeni e la chiusura transcateretere dell'auricola sinistra hanno ampliato il ruolo dell'ecocardiogramma che ha acquisito un ruolo insostituibile nella fasi pre e periprocedurali.

La Fibrillazione Atriale si caratterizza per un'attività elettrica atriale disorganizzata che comporta una contrazione atriale inefficace. L'esatto meccanismo di innesco dell'aritmia è complesso e non del tutto noto ma qualunque patologia strutturale cardiaca può costituire il substrato per induzione e perpetuazione dell'aritmia stessa.

Per di più, la presenza della FA determina di per se alterazioni atriali sia morfologiche che funzionali e da questo la frase nota come 'AF begets AF'. Le manifestazioni elettrocardiografiche sono caratterizzate da un ritmo atriale caotico e irregolare e dall'assenza dell'onda P. FA si può presentare come un disturbo aritmico isolato o associato a anomalie strutturali sottostanti ('lone FA'). Il rischio di stroke correlato alla FA, è essenzialmente dovuto a fenomeni embolici causati dalla formazione di trombi localizzati di solito al livello dell'atrio di sinistra.

RUOLO DELL'ECOCARDIOGRAFIA NEL MANAGEMENT DELLA FA.

Attualmente disponiamo di numerosi metodi per valutare le caratteristiche morfo-funzionali di entrambi gli atri. Tra questi l'ecocardiografia, la scintigrafia, la tomografia assiale computerizzata, la risonanza magnetica nucleare.

Senza dubbio l'ecocardiografia è il metodo più accessibile e più utilizzato per la valutazione atriale nella pratica clinica. Possiamo usufruire

dell'ecocardiografiatranstoracica (TTE) con le nuove applicazioni dell'ecocontrasto (5), dell'eco tridimensionale (6), dell'ecocardiografiatransesofagea (TEE).

Con l'utilizzo del metodo Doppler possiamo stimare il flusso negli atri e nelle auricole, così come il flusso venoso e quello attraverso le valvole AV. Recentemente sono state introdotte anche tecniche innovative che risultano un superamento del metodo Doppler, quali lo *strain* e lo *strain rate imaging* (7)

Ecocardiogramma transtoracico TTE. E' da considerarsi l'esame di routine nella definizione diagnostica del paziente con FA (8) e provvede a fornire utili informazioni circa le caratteristiche morfo-funzionali del cuore. Tutti i pazienti al primo episodio di FA devono essere sottoposti a TTE per valutare le dimensioni dell'atrio di sinistra, la funzione ventricolare sinistra, e effettuare lo studio morfo-funzionale della valvola mitrale. TTE fornisce inoltre al clinico utili informazioni circa l'eventuale patologia sottostante l'aritmia e guida il successivo approccio terapeutico da attuare, in particolare circa la scelta del farmaco antiaritmico da somministrare e/o l'eventuale cardioversione elettrica. E' però meno sensibile e specifico rispetto al TEE nell'identificazione di eventuali trombi in atrio di sinistra o in auricola di sinistra.

Studio dell'atrio di sinistra. TTE è particolarmente utile nel definire le dimensioni dell'atrio di sinistra. Le dimensioni normali atriali sono di circa 4.0 cm (or <2.0 cm/m² body surface area).

Le dimensioni atriali sinistre misurate attraverso la metodica M-Mode possono essere potenzialmente sottostimate a causa di un ingrandimento asimmetrico che non è evidenziabile sul solo piano Antero-Posteriore. (9)

L'ingrandimento atriale sinistro è un reperto comune nella FA, soprattutto nei pazienti con patologie valvolari mitraliche, dilatazione ventricolare sinistra, calcificazione dell'anulus e ipertensione. (10)

Nella forma di FA isolata la presenza di ingrandimento atriale sinistro è un indice predittivo negativo di eventi avversi. (11)

La dilatazione atriale sinistra è di frequente riscontro nei pazienti con FA di lunga durata e è incerto se tale riscontro sia causa o effetto dell'aritmia (12)

Infatti, la forma sostenuta di FA può portare a un successivo incremento nelle dimensioni atriali sinistre [13], condizione reversibile dopo cardioversione elettrica e ripristino del ritmo sinusale [14].

L'ingrandimento atriale sinistro ha inoltre un valore prognostico: diminuisce la probabilità a lungo termine di successo nel mantenimento del ritmo sinusale [15-17]. I pazienti con FA cronica, patologie valvolari mitraliche, severa dilatazione atriale sinistra (diametro > 6.0 cm) sono a maggior rischio di FA ricorrente [18]. Se tuttavia, l'episodio aritmico è di breve durata è ragionevole una tempestiva cardioversione indipendentemente dalle dimensioni atriali sinistre.

Tuttavia il metodo più affidabile per la valutazione delle dimensioni atriali sinistre è la determinazione del volume atriale sinistro (LAVI) che può essere calcolato con Simpson's biplano in bidimensionale (dilatazione severa: LAVI > 40 ml/m²).

Studio dell'auricola sinistra. TTE permette inoltre la visualizzazione dell'auricola sinistra, in particolare nella sezione asse corto parasternale sui grandi vasi e nella

sezione due camere apicale con angolazione anteriore del trasduttore. Anche nei pazienti con ottima finestra acustica è difficile identificare al solo esame TTE la presenzadi trombi in auricola sinistra. Ciò nonostante è possibile studiarne la funzione mediante Frazione di accorciamento con M-Mode o con il Tissue Doppler: basse velocità delle pareti di LAA correlano con la presenzadi ecocontrasto spontaneo, trombosi e /o storia di ictus o TIA. (21)

Utilizzo di mezzo di contrasto ecografico. Il mezzo di contrasto ecografico è inoltre usato per aumentare la sensibilità del TTE nella identificazione di trombi all'interno dell'auricola sinistra e questa tecnica è stata associata allo studio delle velocità auricolari nello studio CLOTS (22,23)

Studio della valvola mitrale. TTE è utile nella definizione funzionale della valvola mitrale in quanto le valvulopatie mitraliche sono strettamente correlate al rischio di formazioni trombotiche: ad es. una forma occulta di stenosi mitralica, può inizialmente manifestarsi mediante FA, spesso con fenomeni tromboembolici acuti. L'insufficienza mitralica, è di comune riscontro nei pazienti con FA e le forme moderato-severo di IM sembrano proteggere nei confronti di fenomeni tromboembolici, presumibilmente a causa di una ridotta stasi ematica atriale sinistra e ridotto meccanismo coagulativo. [24-27]

Studio della funzione ventricolare sinistra. La definizione della funzione ventricolare sinistra è di aiuto nell'approccio farmacologico finalizzato al controllo della frequenza ventricolare nei pazienti con FA cronica. La disfunzione ventricolare sinistra definita al TTE costituisce un fattore predittivo indipendente di stroke nei pazienti con FA. Un'analisi effettuata su 1066 pazienti arruolati in tre trial clinici (BAATAF, SPINAF, and SPAF) al fine di valutare il ruolo degli anticoagulanti nella FA non valvolare ha dimostrato che nei pazienti placebo o gruppo controllo, l'incidenza di stroke era del 9.3% per anno, nei pazienti con disfunzione ventricolare moderato o severa rispetto al 4.4 % per anno in quelli con funzione ventricolare sinistra normale o lievemente ridotta. [28].

ESAME ECOCARDIOGRAFICO TRANSESOFAGEO. L'esame TTE è da considerarsi indispensabile nei pazienti che si presentano con FA di prima diagnosi. D'altra parte TEE dovrebbe essere riservato a coloro che necessitano di ulteriori informazioni diagnostiche ai fini di eventuali cambiamenti terapeutici.

Si tratta di una metodica d'imaging semiinvasiva che permette la visualizzazione di strutture a sede posteriore quali atrio sinistro e auricola sinistra. TEE assume un importante ruolo nella stima del rischio tromboembolico in differenti contesti clinici.:

1-Permette l'identificazione di trombi in atrio sinistro nei pazienti candidati alla cardioversione elettrica secondo protocollo rapido

2-Nei pazienti con FA parossistica o cronica le anomalie dell'auricola sinistra (trombo, ecocontrasto spontaneo, o velocità di flusso ≤ 20 cm/s) o la presenzadi placche ateromasiche aortiche complesse incrementa il rischio di eventi tromboembolici e sono più frequenti nei pazienti con fattori di rischio clinici per tromboembolismo. [29].

Trombosi atriale sinistra. La capacità del TTE di identificare o escludere trombosi atriale o auricolare sinistra è limitata, con una sensibilità stimata dal 39% al 63%. A causa di una scarsa visualizzazione dell'auricola sinistra [30,31], la prevalenza di trombi in atrio sinistro è maggiore nei pazienti a alto rischio con stenosi mitralica [32], disfunzione sistolica del ventricolo sinistro, ingrandimento atriale sinistro, ecocontrasto spontaneo, e recenti eventi tromboembolici [33]. La specificità e sensibilità del TEE per trombi atriali sinistri (nei pazienti in cui l'atrio sinistro è stato direttamente evidenziato chirurgicamente) sono 93-100% e 99-100% rispettivamente. [30,31]. In una casistica di 231 pazienti in cui solo il 5.2% dei pazienti risultava avere trombosi in atrio sinistro, TEE risultava avere un valore predittivo positivo del 86% e valore predittivo negativo del 100% [30]. TEE multiplano consente la visualizzazione del corpo dell'atrio sinistro e dell'auricola sinistra da multipli piani di scansione, fornendo una migliore valutazione e rappresenta l'approccio standard nella pratica clinica. [34].

Vi sono numerosi pitfall da tenere presenti nello studio di imaging dell'auricola sinistra per l'esclusione di trombosi. I muscoli pettinati che sono localizzati all'interno dell'auricola sinistra sono difficilmente differenziabili da trombi, in particolare all'apice dell'auricola.

Tale diagnosi differenziale è resa più difficile soprattutto in presenza di ecocontrasto spontaneo.

L'ecocardiografia tridimensionale (Echo3D) svolge un ruolo fondamentale nella identificazione di trombi localizzati in atrio sinistro, e risulta di particolare utilità nel differenziare i muscoli pettinati dalle stratificazioni trombotiche. (23)

L'ecocontrasto spontaneo è spesso definito come 'smoke' e descrive un flusso ematico lento all'interno delle camere cardiache evidente in alcune condizioni patologiche. Può essere riscontrato fino nel 60% dei pazienti con FA (35) ed è dovuto a aggregati di eritrociti. La presenza dell'ecocontrasto spontaneo è considerato il preludio alla formazione di trombi e rappresenta un maggiore rischio di eventi tromboembolici. (36)

CARDIOVERSIONE ELETTRICA: VANTAGGI E SVANTAGGI DI UNA PROCEDURA TEE-GUIDATA

La cardioversione elettrica di un paziente con FA è considerata la procedura standard utile per il ripristino del ritmo sinusale e per il miglioramento del quadro clinico. Il rischio di stroke derivante dalla presenza di trombi intracardiaci preesistenti può essere significativamente ridotto attraverso la ricerca di formazione trombotiche con metodiche di imaging e in particolare TEE.

Se la FA è presente da più di 48 ore o a epoca di insorgenza non nota, la cardioversione non dovrebbe essere tentata se al TEE non sono presenti trombi in atrio sinistro.

I pazienti solitamente necessitano di terapia anticoagulante efficace per almeno 4 settimane prima della procedura di cardioversione, anche se il trombo appare essere aderente alla parete dell'auricola.

La scomparsa dei trombi si verifica circa nel 75% dei pazienti con FA non valvolare [37,38].

Anche se non vi sono dati randomizzati, è consigliabile eseguire il TEE dopo aver effettuato la terapia anticoagulante per 4 settimane al fine di confermare la risoluzione dei trombi prima della procedura di cardioversione. D'altra parte non è indicato eseguire il TEE di routine pre-cardioversione nei pazienti che sono stati efficacemente anticoagulati (INR 2-3) con warfarin o con NOA per almeno 4 settimane. [39].

E' di dubbia utilità il TEE per i pazienti che hanno FA insorta da meno di 48 ore. Storicamente questi pazienti sono considerati a basso rischio tromboembolico associato alla cardioversione [40,41]. .

Trombi a sede atriale destra. Pochi dati sono disponibili circa la sensibilità, la specificità e l'accuratezza del TTE e TEE riguardo la presenza di trombi in atrio destro e auricola destra, anche se quest'ultima è raramente visualizzabile al TTE. D'altra parte i trombi in atrio destro possono essere facilmente al TEE. Essi sono molto meno comuni dei trombi in atrio sinistro nei pazienti fibrillanti, verificandosi in circa il 3-6% dei casi (versus il 15-20% dei trombi in atrio sinistro) [42,43]. La maggior parte dei pazienti con trombosi atriale destra presenta una ridotta funzione sistolica ventricolare destra o trombi in atrio sinistro [28]. La cardioversione dovrebbe essere rinviata anche nel caso in cui i pazienti abbiano una trombosi atriale destra isolata.

PATTERN FLUSSIMETRICI IN AURICOLA SINISTRA. Color Doppler può essere usato per studiare il flusso in auricola sinistra. Inoltre il doppler pulsato all'imbocco dell'auricola può essere utilizzato per misurarne le velocità di svuotamento che ne rappresentano un marker indiretto di funzionalità: le velocità auricolari vengono campionate posizionando il volume campione a 1 cm all'interno dell'orifizio, poiché esse tendono a ridursi avvicinandosi all'apice dell'auricola. [44] Alte velocità di svuotamento sono correlate al ripristino e al mantenimento a lungo termine del ritmo sinusale [45,46]. Basse velocità di svuotamento dell'auricola sono predittive di un maggiore rischio tromboembolico. (47)

STUNNING Lo "stunning" atriale e/o auricolare rappresenta un meccanismo di dissociazione elettromeccanica post-cardioversione a RS di FA e talora FL atriale, indipendente dal tipo di CV (elettrica, farmacologica, spontanea), la cui risoluzione è strettamente correlata con la durata dell'aritmia precedente.

E' influenzato di solito dalle dimensioni atriali ed auricolari e dalla sottostante cardiopatia. È un meccanismo che è di per sé responsabile della possibile formazione di trombi "de novo" nel periodo post-CV (48,49).

L'incidenza di "stunning" post-CV varia dal 38% al 80% nelle varie casistiche ed è indipendente dal tipo di CV. (50).

L'esatto meccanismo che porta allo sviluppo di stunning dopo conversione di FA e FL a RS non è chiaro, sebbene le evidenze suggeriscano che esso sia determinato dai cambiamenti che subisce il miocardio atriale durante il periodo dell'aritmia (cardiomiopatia mediata dalla tachicardia, sovraccarico di calcio legato alla down regulation dei recettori del calcio, fenomeno della "ibernazione atriale" (51-60).

L' atrio dx è meno esposto del sinistro alla disfunzione post-CV. (61,62).

Parametri ETE eETT peculiari lo caratterizzano: Basse velocità dell'onda A (inf.a 50cm/sec) o unrapporto E\A >2 sono considerati espressione di stunning atriale dopo CV.

Per quanto riguarda l'auricola , nei soggetti sani in RS, le velocità di flussomisure in prossimità del terzo prossimale di esse esprimono la contrattilità; il range di normalità varia da 50+-6 a 64+-19 cm/s per le velocità di svuotamento e da 46+-12 a 58+-18 cm/s quelle di riempimento (63,64). Velocità inferiori a 35cm/s sono suggestive di disfunzione (65,66) .

Infine per quanto concerne la durata dello stunning bisogna ribadire il concetto che di più lunga durata è la FA sottostante, maggiore sarà il tempo di recupero funzionale dell' atrio e/o dell' auricola dopo CV. Monitorando infatti la funzione atriale tramite l' esame seriato del flusso transmitralico in paz con FA di breve durata (< 2 settimane) il recupero della funzione contrattile atriale avveniva entro 24h; nei paz con FA di durata moderata (> 2 settimane < 6 settimane) recupero entro una settimana; nei paz con FA prolungata (> 6 settimane) recupero entro un mese.(67) .

ABLAZIONE FA. C'è un sottogruppo di pazienti in cui sia la cardioversione elettrica che farmacologica fallisce. La radiofrequenza trova la sua applicazione proprio in questa categoria di pazienti.(68): si tratta di una tecnica transcateretere basata sull'isolamento delle vene polmonari.

Pre-procedurale. TTE svolge un ruolo chiave nella selezione dei pazienti candidabili: le dimensioni atriali sinistre dovrebbero essere misurate dato che la severa dilatazione atriale sinistra costituisce un marker di FA cronica, e entrambe le condizioni costituiscono una controindicazione relativa alla procedura di ablazione(69). Le dimensioni atriali sinistre non sono facilmente quantizzabili mediante TEE poiché l'intercamera non può essere visualizzata in un'unica sezione, particolarmente se vi è una significativa dilatazione atriale .

Inoltre all'esame TEE è possibile ben visualizzare l'anatomia delle vene polmonari prossimali e le eventuali varianti anatomiche. TEE inoltre è usato nella maggioranza dei centri in sede pre-procedurale per escludere la presenza di trombi in atrio e auricola sinistra che potrebbero essere dislocati a causa del passaggio dei cateteri.(70)

Intra-procedurale. La fluoroscopia è la principale modalità di imaging utilizzata durante la procedura per guidare i cateteri, ma può essere affiancata dall'eco intracardiaco 2D. (71)

Post-procedurale. La principale utilità dell'imaging nel post procedurale può essere la diagnosi delle eventuali complicanze che si verificano fino al 6% dei casi.(70) Le complicanze precoci quali il versamento pericardico e il tamponamento cardiaco possono essere facilmente rilevati con TTE che deve essere prontamente disponibile per le emergenze: la complicanza tardiva rappresentata dalla stenosi delle vene polmonari si verifica sempre meno frequentemente grazie all'evoluzione delle tecniche ablativo.

CONCLUSIONI Il successo della gestione della FA richiede una meticolosa valutazione clinica. L'Ecocardiografia è al centro del processo diagnostico e terapeutico anche alla luce delle emergenti tecniche interventistiche ed è quindi cruciale nel guidare forme sempre più complesse di trattamento. L'esecuzione di routine del TTE è consigliata per tutti i pazienti che si presentano con primo episodio di FA al fine di ottenere informazioni circa le dimensioni dell'atrio, la funzione ventricolare e eventuale presenza di versamento pericardico e funzione valvolare.

Il principale vantaggio dell'eco transesofageo è la sua capacità di identificare trombi in atrio sinistro e destro ed i pazienti che ne sono a rischio a causa della presenza di ecocontrasto spontaneo o ridotte velocità auricolari.

Il principale utilizzo in ambito clinico del TEE è nel guidare la cardioversione nei pazienti con FA insorta da più di 48 ore o nei pazienti con FA a alto rischio anche di minore durata candidati alla cardioversione. Il protocollo farmacologico standard per la cardioversione consiste in terapia anticoagulante con warfarin 4 settimane prima della cardioversione.

La cardioversione TEE guidata rappresenta un protocollo rapido per il ripristino del ritmo sinusale in terapia eparinica.

D'altra parte la cardioversione andrebbe rimandata se sono persistono trombi intracardiaci ripetendo l'esame TEE di controllo per confermare la risoluzione dei trombi dopo terapia anticoagulante orale.

BIBLIOGRAFIA.

1. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369–429. Epub August 29, 2010
2. Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of non rheumatic atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;89:724-730
3. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98:946–52
4. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and stroke: concepts and controversies. *Stroke* 2001;32:803–8.
5. Yao SS, Ilcercil A, Meisner JS, Strom JA, Shirani J. Improved Doppler echocardiographic assessment of the left atrial appendage by peripheral vein injection of sonicated albumin microbubbles. *Am Heart J* 1997; 133: 400-5.
6. Binder T, Globits S, Zangeneh M, et al. Three-dimensional echocardiography using a transoesophageal imaging probe. potentials and technical considerations. *Eur Heart J* 1996; 7: 619-28.

7. Hatle L, Sutherland GR. Regional myocardial function: a new approach. *Eur Heart J* 2000; 21: 1337-57.
8. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR et al. ACCF/ ASE/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1126–66
9. Karakus G, Kodali V, Inamdar V, Nanda NC, Suwanjutha T, Pothineni KR. Comparative assessment of left atrial appendage by transesophageal and combined two- and three-dimensional transthoracic echocardiography. *Echocardiography* 2008;25:918–24.
10. Dittrich HC, Pearce LA, Asinger RW, et al. Left atrial diameter in nonvalvular atrial fibrillation: An echocardiographic study. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Am Heart J* 1999; 137:494.
11. Yao SS, Ilercil A, Meisner JS, Strom JA, Shirani J. Improved Doppler echocardiographic assessment of the left atrial appendage by peripheral vein injection of sonicated albumin microbubbles. *Am Heart J* 1997; 133: 400-5.
12. Binder T, Globits S, Zangeneh M, et al. Three-dimensional echocardiography using a transoesophageal imaging probe. Potentials and technical considerations. *Eur Heart J* 1996; 17: 619-28.
13. Sanfilippo AJ, Abascal VM, Sheehan M, et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study. *Circulation* 1990; 82:792.
14. Manning WJ, Leeman DE, Gotch PJ, Come PC. Pulsed Doppler evaluation of atrial mechanical function after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 13:617.
15. Höglund C, Rosenhamer G. Echocardiographic left atrial dimension as a predictor of maintaining sinus rhythm after conversion of atrial fibrillation. *Acta Med Scand* 1985; 217:411.
16. Dittrich HC, Erickson JS, Schneiderman T, et al. Echocardiographic and clinical predictors for outcome of elective cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1989; 63:193.
17. Brodsky MA, Allen BJ, Capparelli EV, et al. Factors determining maintenance of sinus rhythm after chronic atrial fibrillation with left atrial dilatation. *Am J Cardiol* 1989; 63:1065.
18. Blackshear JL, Pearce LA, Asinger RW, et al. Mitral regurgitation associated with reduced thromboembolic events in high-risk patients with

- nonrheumatic atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Am J Cardiol* 1993; 72:840.
19. Mor-Avi V, Sugeng L, Lang RM. Real-time 3-dimensional echocardiography: an integral component of the routine echocardiographic examination in adult patients? *Circulation* 2009;119:314–29
 20. Marsan NA, Tops LF, Holman ER, Van de Veire NR, Zeppenfeld K, Boersma E et al. Comparison of left atrial volumes and function by real-time three-dimensional echocardiography in patients having catheter ablation for atrial fibrillation with persistence of sinus rhythm versus recurrent atrial fibrillation three months later. *Am J Cardiol* 2008;102:847–53.
 21. Hatle L, Sutherland GR. Regional myocardial function: a new approach. *Eur Heart J* 2000; 21: 1337-57.
 22. Vazquez de Prada JA, Chen MH, Guerrero JL, et al. Intracardiac echocardiography: in vitro and in vivo validation for right ventricular volume and function. *Am Heart J* 1996; 131: 320-8.
 23. Karakus G, Kodali V, Inamdar V, Nanda NC, Suwanjutha T, Pothineni KR. Comparative assessment of left atrial appendage by transesophageal and combined two- and three-dimensional transthoracic echocardiography. *Echocardiography* 2008;25:918–24.
 24. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, Manning WJ. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995; 92:160.
 25. Jaber WA, Prior DL, Thamilarasan M, et al. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 2000; 140:150.7
 26. Seidl K, Rameken M, Drögemüller A, et al. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1436.
 27. Larsen JA, McPherson DD, Kadish AH, Goldberger JJ. Course of intraatrial thrombi resolution using transesophageal echocardiography. *Echocardiography* 2003; 20:121.
 28. Echocardiographic predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a prospective study of 1066 patients from 3 clinical trials. *Arch Intern Med* 1998; 158:1316.
 29. Zabalgoitia M, Halperin JL, Pearce LA, et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1622.
 30. Manning WJ, Weintraub RM, Waksmonski CA, et al. Accuracy of transesophageal echocardiography for identifying left atrial thrombi. A prospective, intraoperative study. *Ann Intern Med* 1995; 123:817.

31. Hwang JJ, Chen JJ, Lin SC, et al. Diagnostic accuracy of transesophageal echocardiography for detecting left atrial thrombi in patients with rheumatic heart disease having undergone mitral valve operations. *Am J Cardiol* 1993; 72:677.
32. Manning WJ, Silverman DI, Waksmonski CA, et al. Prevalence of residual left atrial thrombi among patients with acute thromboembolism and newly recognized atrial fibrillation. *ArchInternMed* 1995; 155:2193.
33. Ayirala S, Kumar S, O'Sullivan DM, Silverman DI. Echocardiographic predictors of left atrial appendage thrombus formation. *J Am SocEchocardiogr* 2011; 24:499.
34. Tardif JC, Schwartz SL, Vannan MA, et al. Clinical usefulness of multiplanetransesophageal echocardiography: comparison to biplanar imaging. *Am Heart J* 1994; 128:156.
35. Goldman ME, Pearce LA, Hart RG, Zabalgoitia M, Asinger RW, Safford R et al. Pathophysiologic correlates of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Reduced flow velocity in the left atrial appendage (The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation [SPAF-III] study). *J Am SocEchocardiogr* 1999; 12:1080–7.
36. Leung DY, Black IW, Cranney GB, Hopkins AP, Walsh WF. Prognostic implications of left atrial spontaneous echo contrast in nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:755–62.
37. Collins LJ, Silverman DI, Douglas PS, Manning WJ. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995; 92:160.
38. Jaber WA, Prior DL, Thamilarasan M, et al. Efficacy of anticoagulation in resolving left atrial and left atrial appendage thrombi: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J* 2000; 140:150.
39. Seidl K, Rameken M, Drögemüller A, et al. Embolic events in patients with atrial fibrillation and effective anticoagulation: value of transesophageal echocardiography to guide direct-current cardioversion. Final results of the Ludwigshafen Observational Cardioversion Study. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:1436.
40. Dunn M, Alexander J, de Silva R, Hildner F. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1989; 95:118S.
41. Pritchett EL. Management of atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1992; 326:1264.
42. Manning WJ, Silverman DI, Keighley CS, et al. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25:1354.
43. de Divitiis M, Omran H, Rabahieh R, et al. Right atrial appendage thrombosis in atrial fibrillation: its frequency and its clinical predictors. *Am J Cardiol* 1999; 84:1023.

44. Goldberg YH, Gordon SC, Spevack DM, Gordon GM. Disparities in emptying velocity within the left atrial appendage. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:290–5. Epub December 15, 2009.
45. Pa'linka's A, Antonielli E, Picano E, Pizzuti A, Varga A, Nyu'zo' B et al. Clinical value of left atrial appendage flow velocity for predicting of cardioversion success in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001;22:2201–8.
46. Antonielli E, Pizzuti A, Pa'linka's A, Tanga M, Gruber N, Michelassi C et al. Clinical value of left atrial appendage flow for prediction of long-term sinus rhythm maintenance in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1443–9.
47. Kamp O, Verhorst PM, Welling RC, Visser CA. Importance of left atrial appendage flow as a predictor of thromboembolic events in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1999;20:979–85.
48. Echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for 'atrial stunning' as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:307–16.
49. Melduni RM, Ammash NM, Callahan MJ, Malouf JF, Chandrasekaran K, Gersh BJ. Images in cardiovascular medicine. Severe left atrial appendage stunning after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Circulation* 2008;118:e699–700.
50. Khan IA. Transient atrial mechanical dysfunction (stunning) after cardioversion of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J* 2002;144:11-22.
51. MikaelKortz RA, Delemarre BJ, van Dantzig JM, Bot H, Kamp O, Visser CA. Left atrial appendage blood flow determined by transesophageal echocardiography in healthy subjects. *Am J Cardiol* 1993;71:976-81.
52. Tabata T, Oki T, Fukuda N, et al. Influence of aging on left atrial appendage flow velocity patterns in normal subjects. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;9:274-80.
53. Mugge A, Kuhn H, Nikutta P, Grote J, Lopez JA, Daniel WG. Assessment of left atrial appendage function by biplane transesophageal echocardiography in patients with nonrheumatic atrial fibrillation: identification of a subgroup of patients at increased embolic risk. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:599-607.
54. Fatkin D, Feneley MP. Patterns of Doppler-measured blood flow velocity in the normal and fibrillating human left atrial appendage. *Am Heart J* 1996;132:995-1003.
55. Garcia-Fernandez MA, Torrecilla EG, San Roman D, et al. Left atrial appendage Doppler flow patterns: implications on thrombus formation. *Am Heart J* 1992;124:955-61.
56. Agmon Y, Khandheria BK, Gentile F, Seward JB. Echocardiographic assessment of the left atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1867-77.
57. Khan IA. Atrial stunning: determinants and cellular mechanisms. *Am Heart J* 2002.

58. Sun H, Gaspo R, Leblanc N, Nattel S. Cellular mechanisms of atrial contractile dysfunction caused by sustained atrial tachycardia. *Circulation* 1998;98:719-27.
59. Lee HC, Clusin WT. Cytosolic calcium staircase in cultured myocardial cells. *Circ Res.* 1987;61:934-9.
60. Kitakaze M, Weisman HF, Marban E. Contractile dysfunction and ATP depletion after transient calcium overload in perfused ferret hearts. *Circulation* 1988;77:685-95
61. Lehmann G, Horcher J, Dennig K, Plewan A, Ulm K, Alt E. Atrial mechanical performance after internal and external cardioversion of atrial fibrillation: an echocardiographic study. *Chest* 2002;121:13-8.
62. Upshaw CB Jr. Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997;157:1070-1076.
63. Eder V, Marchal C, Tranquart F, Sirinelli A, Pottier JM, Cosnay P. Localization of the ventricular preexcitation site in Wolff-Parkinson-White syndrome with Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 995-1001
64. Caso P, D'Andrea A, Musto C, Nardi S, Cavallaro C, Martiniello AR, Vecchione F, Mininni N, Calabrò R, Sutherland GR. Assessment of accessory atrioventricular pathways by Doppler myocardial imaging.
65. M. Sorino, P. Colonna, B. Del Salvatore, L. De Luca, L. Corlianò, I. De Luca. New Monodimensional Transthoracic 2nd harmonic Echocardiography Sign of Left Atrial Appendage Function. *Circulation* 2003 suppl. Oct. N. 17. vol 108; abs. 2213
66. Khan IA. Divisions of Cardiology, Creighton University School of Medicine, 3006 Webster Street, Omaha, NE 68131, USA. ikhan@cardiac.creighton.edu *Int J Cardiol.* 2003 Dec;92(2-3):113-28. Atrial stunning: basics and clinical considerations.
67. Shapiro EP, Effron MB, Lima S, Ouyang P, Siu CO, Bush D. Transient atrial dysfunction after conversion of chronic atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1988;62:1202-
68. Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ et al. Heart Rhythm Society; European Heart Rhythm Association; European Cardiac Arrhythmia Society; American College of Cardiology; American Heart Association; Society of Thoracic Surgeons. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart

- Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007;9:335
69. Berruezo A, Tamborero D, Mont L, Benito B, Tolosana JM, Sitges M et al. Preprocedural predictors of atrial fibrillation recurrence after circumferential pulmonary vein ablation. *Eur Heart J* 2007;28:836–41
 70. Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J et al. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:32–8.
 71. Tops LF, Schalij MJ, Bax JJ. Imaging and atrial fibrillation: the role of multimodality imaging in patient evaluation and management of atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2010;31:542–51

L'EMBOLIA POLMONARE OGGI

Iolanda Enea

A.O. S. Anna e S. Sebastiano Caserta

Fare un update dell'embolia polmonare inevitabilmente richiede di far riferimento alle linee guida ESC 2014 per la diagnosi e il trattamento della embolia polmonare (1). Esse per prime rispondono alla esigenza del cardiologo clinico di avere una guida "pratica" per una patologia di interesse multidisciplinare, nella cui gestione il clinico è chiamato spesso a prendere decisioni rapide, critiche per la sopravvivenza del paziente, ancora di notevole difficoltà diagnostica data la specificità della sintomatologia (2).

La "grande simulatrice", così viene classicamente soprannominata l' embolia polmonare, rimane la terza causa di morte cardiovascolare dopo infarto miocardico e stroke. Sebbene il profilo epidemiologico sia negli anni profondamente cambiato, facendo riferimento ai dati dell'ICOOPER e dell'IPER piuttosto che del RIETE sappiamo che è aumentata l'età dei pazienti che presentano maggior comorbilità e ciò, probabilmente, rende conto del fatto che **a tutt'oggi il 59% delle morti per embolia polmonare non risulta diagnosticato in vitae** la prevalenza delle diagnosi, nei pazienti in cui la EP è correttamente sospettata e sottoposta a iter diagnostico, oscilla tra il 10 e il 35% (3).

A tal proposito, ci sembra che le nuove **linee guida ESC 2014** proseguano sulla strada, delle precedenti del 2008 **sottolineando la importanza della valutazione del paziente nella sua complessità** e non sull'evento embolico per sé o sul singolo dato clinico laboratoristico, promuovendo estremo rispetto per la sensibilità del medico che affronta tali pazienti. Nella fase dell'approccio iniziale indicano come importante sia l'utilizzo di score di probabilità clinica pre-test quali lo score di Wells o il Ginevra ancora sottoutilizzati nei nostri reparti. E introducono un **elemento importante: la correzione per il fattore "età" nella valutazione del D dimero**(4). Come nelle precedenti linee guida 2008 **l'approccio diagnostico varia in relazione alla stabilità emodinamica o meno del paziente così abbiamo imparato che nel discriminare tra alto rischio e non alto rischio di mortalità essenziale è il riscontro di shock e/o ipotensione arteriosa**(5). A tal proposito le osservazioni dell'IPER ci hanno portato a rivalutare quanto importante sia l'indice di shock (FC/PAS) che se $>$ di 1 indica sicuramente uno stato di criticità emodinamica pur in presenza di valori di PAS apparentemente stabili.

In presenza di shock e/o ipotensione il paziente è ad alto rischio di mortalità e in questo caso **si ribadisce il ruolo essenziale della ecocardiografia** utile nella diagnosi con le altre forme di shock cardiogeno, nella conferma del sospetto diagnostico che da solo è sufficiente a far intraprendere la terapia trombolitica o, nel caso in cui fosse controindicata, altra terapia di tipo interventistico (6).

Le linee guida sottolineano **l'importanza della clinica anche nella stratificazione prognostica dei pazienti a non alto rischio, attraverso la applicazione del PESI index**, che comprende sia variabili legate alla patologia (PA, FC, FR, SO₂) sia variabili legate alle caratteristiche dei pazienti (età, sesso, comorbilità) in base ad

esso i pazienti vengono classificati a rischio basso ($sPESI=0$, $PESI\leq 85$) o a rischio intermedio ($sPESI\geq 1$, $PESI>85$) (7). La ulteriore valutazione della disfunzione del ventricolo destro e del valore delle troponine aiutano a identificare un rischio intermedio alto rispetto a uno intermedio basso ai fini di un corretto approccio diagnostico terapeutico. Anche in questo caso gli stessi estensori delle linee guida riconoscono la valenza dell'IPER nel proporre uno score validato per l'individuazione di tali pazienti (8). I dati attuali, tra l'altro invitano a prestare attenzione anche ad altri elementi sia clinici sia strumentali, utili, a nostro avviso nella identificazione del rischio intermedio, probabilmente maggiormente rispetto alle troponine ad elevata sensibilità che possono indurre al facile errore. Mi riferisco alla sintomatologia di esordio anginoso, con presincope o sincope, la comparsa all'ECG di BBDX o di S1Q3T3, la presenza all'angio TC di trombi prossimali. Il rischio intermedio, in particolare l'intermedio-alto è quello che tanto ci fa tribolare per la minaccia di un peggioramento clinico improvviso.

Nelle forme ad alto rischio rimane la raccomandazione della trombolisi (classe Ib) e il consiglio dell'utilizzo della trombectomia percutanea in caso di controindicazione o inefficacia della trombolisi (classe IIa/c); nelle forme intermedio-alte si raccomanda il monitoraggio attento del paziente con la possibilità di ricorrere alla trombolisi (IIa/b) o a trombectomia (IIb/b) nel caso di instabilità clinica: in particolare nel caso in cui si preveda un imminente instabilizzazione del quadro clinico e si abbia un alto rischio di sanguinamento alla trombolisi. In questo settore dobbiamo dire che sicuramente esiste una attuale sottoutilizzazione della terapia aggressiva sia in termini di trombolisi sia in termini di terapia meccanica. Tuttavia, il risvolto positivo della applicazione del PESI index è soprattutto nella **definizione del basso rischio con la possibilità di unadmissione precoce e di un follow up domiciliare**. Questo potrebbe determinare una alzata di scudi fra quanti si occupano di embolia polmonare. Ma non è forse accaduta la stessa cosa alcuni anni orsono quando l'introduzione delle EBPM portò alla dimissione precoce e al trattamento ambulatoriale dei pazienti con TVP?

Inoltre, **fa capolino, il follow up clinico del paziente con TEP** con le problematiche ad esso correlate: la durata della terapia nella fase estesa, l'identificazione della TEP a maggiore rischio di sviluppare ipertensione polmonare cronica tromboembolica. In ultimo ma non da ultimo, l'innovazione principale da un punto di vista terapeutico è la definitiva introduzione dei NAO e il single drug approach quale approccio utile alternativo alla terapia tradizionale tanto nella fase acuta quanto nella fase estesa. A tutt'oggi, in merito alla embolia polmonare rimangono ulteriori quesiti aperti alla futura ricerca e alla esperienza dei clinici che di essa si occupano: quale il significato da dare alle TEP incidentali? Sono TEP da sottoporre alla terapia della fase acuta? Quale il significato da dare alle subsegmentali? Quale il significato del residuo trombotico alla scintigrafia ventilo perfusoria al follow up? Quali le modalità di follow up della TEP?

A tutte queste domande saremo chiamati a rispondere nel prossimo futuro.

BIBLIOGRAFIA

- 1- S. Kostantinides, A. Torbicki, G. Agnelli et al 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism Eur. Heart Journal 29 august 2014
- 2-AT Cohen, G. Agnelli, FA Anderson et al. ThrombHaemost 2007 98 (4) 756-764
- 3- FA Anderson, FA Spencer. Circulation 2003 107 (23 Suppl 1) I9-I16
- 4-HJ Schouten, GJ Geersing et al. BMJ 2013;346:f2492
- 5- C. D'Agostino, CD Vizza. G. ItalCardiol 2009; 10 (5); 348-349
- 6- P. Pruszczyk. A Torbicki et al. CHEST 1997 112 (3) 722-728
- 7-O. Sanchez, L. Trinquart et al EurRespir Journal 2013 42 (3) 681-688
- 8- C. Becattini, F. Casazza, A. Bongarzoni et al . CHEST 2013; 144 (5) 1539 -1545.

IL PUNTO SULL'IMPATTO DEI NAO NELLA TVP E NELL'EMBOLIA POLMONARE

G.Sibilio*, N. Moio*, L. Ioffredo*, M. De Marco*, F. Sibilio §, L. Cavuto*

*U.O. Utic - Cardiologia P.O. S. Maria delle Grazie - Pozzuoli - ASL Na2 Nord
§Seconda Università di Napoli (SUN)

Introduzione

La trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare (EP) rappresentano due differenti manifestazioni cliniche del tromboembolismo venoso (TEV), che ha un'incidenza di 1-1.5 per 1000 persone/anno. (1)

L'EP costituisce la terza causa più comune di mortalità cardiovascolare, dopo le sindromi coronariche acute e l'ictus cerebrale. (2)

La mortalità "per tutte le cause" dopo una EP varia dal 5 al 15%, soprattutto in relazione alla severità della presentazione iniziale, alle comorbidità associate ed alla ricorrenza di EP. (3)

Nel trattamento del TEV possiamo identificare schematicamente tre fasi(4) distinte:

- Trattamento "iniziale" (della *fase acuta*)
- Durata "standard" della terapia (per almeno 3 mesi)
- Prevenzione secondaria "protratta" ("*extended treatment*")

Quantunque la terapia farmacologica della TVP e della EP condivida gli stessi principi, tuttavia nella pratica clinica esistono delle differenze sostanziali nel management terapeutico delle due patologie.

In particolare la terapia della EP è più rigorosamente monitorata per il timore di complicanze pericolose per la vita. La maggiore attenzione del clinico nella fase iniziale del trattamento è condizionata, non solo dalle condizioni cardiorespiratorie del paziente, ma anche dalla possibilità di recidiva della EP. Tale approccio spiega la riluttanza ad un trattamento ambulatoriale nei casi a *basso rischio*.

La diffusa percezione che i pazienti con EP siano differenti da quelli con TVP è confermata dai differenti tempi nell'implementazione nella routine clinica quotidiana delle innovazioni terapeutiche.

Ad esempio l'utilizzo delle eparine a basso peso molecolare (LMWH) è stato introdotto nel trattamento farmacologico della TVP prima che divenisse una terapia standard dei pazienti con EP.(5-7) Allo stesso modo la cura in *regime ambulatoriale* dei pazienti con TVP ha avuto un'ampia applicazione, da oltre un decennio, laddove la cura in *regime domiciliare* dei pazienti con EP a *basso rischio* è stata validata soltanto negli ultimi anni. (8)

In definitiva differenze nella prognosi e *sfumature* nell'approccio terapeutico fanno sì che gli *outcomes* di efficacia e tollerabilità non possano essere trasferiti da un gruppo ad un altro dei pazienti con TEV. (9)

Il regime terapeutico convenzionale del TEV si è rivelato efficace, ma, nel contempo, sicuramente complesso.

Dati recenti della letteratura suggeriscono che i nuovi anticoagulanti orali non antagonisti della vitamina K (NAO), che si sono dimostrati efficaci e sicuri, ai fini

della prevenzione del TEV (dopo un intervento ortopedico maggiore) ed ai fini della prevenzione dello stroke (in pazienti con fibrillazione atriale non valvolare), possano essere utilizzati nella terapia del TEV.

La seguente trattazione sarà focalizzata sull'impatto dei NAO nel trattamento e nella prevenzione secondaria della TVP e dell'EP.

Valutazione prognostica dei pazienti con EP

Ai fini della scelta del trattamento farmacologico particolare rilievo è dato alla stratificazione prognostica del paziente con EP con la valutazione della mortalità *precoce* (intraospedaliera o a 30gg.).(4) Le recenti Linee-guida ESC 2014 sulla diagnosi ed il trattamento della EP (4) classificano i pazienti con EP a seconda del rischio di mortalità *precoce*:

- **Rischio alto** (shock o ipotensione; segni di disfunzione ventricolare destra ai test di imaging).

Non sono necessari in tale setting di pazienti un calcolo del *PESI* (indice di severità della EP) o del *sPESI* (indice semplificato di severità della EP).

- **Rischio intermedio-alto**(assenza di shock o ipotensione;*PESI* classe III-V o *sPESI*≥1;segni di disfunzione ventricolare destra ai test di imaging; incremento dei markers bioumorali di danno miocardico- quali cTnT o cTnI- e di disfunzione ventricolare – quali proBNP o NT-proBNP-).

- **Rischio intermedio-basso** (assenza di shock o ipotensione; *PESI* classe III-V o *sPESI*≥1; assenza o presenza di I solo tra i segni di disfunzione ventricolare destra ai test di imaging o incremento dei markers bioumorali cardiaci).

I pazienti con un *PESI* classe I-II o *sPESI* di classe 0 in associazione ad elevati biomarkers cardiaci (precedentemente descritti) o alla disfunzione ventricolare destra ai test di imaging devono essere anche inquadrati in un *rischio intermedio-basso*.

- **Rischio basso** (assenza di shock o ipotensione; *PESI* classe I-II; *sPESI* di classe 0; negatività dei biomarkers cardiaci e dei segni di disfunzione ventricolare destra ai test di imaging).

Nei pazienti con EP acuta, viene raccomandato un trattamento anticoagulante, al fine di prevenire la mortalità precoce e la recidiva sintomatica o fatale di un TEV. La durata *standard* della terapia anticoagulante dovrebbe essere di almeno 3 mesi. In tale periodo, il trattamento convenzionale della fase acuta consiste nella somministrazione di anticoagulanti per via parenterale (eparina non frazionata, LMWH o fondaparinux) per i primi 5-10 giorni. La somministrazione di eparina parenterale dovrebbe essere *embricata* e seguita da un trattamento con antagonisti della vitamina K (AVK).

In alcuni casi, una terapia anticoagulante oltre i 3 mesi, o anche in maniera indefinita, può essere necessaria ai fini della prevenzione secondaria, tenendo conto del bilancio tra rischio trombotico di una recidiva e rischio emorragico, correlato alla somministrazione del farmaco.

I pazienti ad *alto rischio* (in cui la mortalità è >15%) richiedono un rapido algoritmo diagnostico ed, in caso di EP confermata, una terapia ripercussiva

farmacologica (trombolisisistemica) o,alternativamente, chirurgica o interventistica.

Trattamento con i NAO nei pazienti con TEV

Trattamento del TEV nella fase acuta e durata standard della terapia

La terapia anticoagulante convenzionale ha certamente presentato delle problematiche, ben conosciute, sia per quanto concerne l'aspetto farmacologico, che quello pratico. Tuttavia tale terapia è stata utilizzata per decenni ed i clinici hanno una grande esperienza nell'uso delle LMWH e degli AVK.

La recente introduzione di "nuovi" anticoagulanti orali, che inibiscono il fattore Xa o la trombina, supera alcune limitazioni della terapia standard, in virtù della loro biodisponibilità orale, di una farmacocinetica più prevedibile e della scarsa interazione con gli alimenti e con gli altri farmaci. Tra i vantaggi più sostanziali, l'uso dei NAO non richiede l'aggiustamento del dosaggio, sulla base del monitoraggio di laboratorio.

I trials clinici di fase III con i NAO sul trattamento "iniziale" e sulla durata "standard" della terapia di un TEV sono i seguenti:

- **RE-COVER e RECOVER II**
- **EINSTEIN DVT e EINSTEIN-PE**
- **AMPLIFY**
- **Hokusai-VTE**

Nei trials **RE-COVER** (2539 pazienti) e **RE-COVER II** (2589 pazienti) sono stati confrontati (con un disegno in doppio cieco ed a gruppi paralleli) un inibitore della trombina, quale il dabigatran (al dosaggio di 150 mg. bis in die), versus warfarin per il trattamento del TEV acuto. (10-11) Un anticoagulante parenterale (enoxaparina) era somministrato per una media di 10 giorni in entrambi i gruppi.

In relazione all'endpoint primario (incidenza a 6 mesi di ricorrente TEV o EP fatale), il dabigatran non era inferiore al warfarin, né si osservavano differenze statisticamente significative tra i due anticoagulanti, per quanto concerne gli episodi di sanguinamento maggiore. L'endpoint composito, costituito dai sanguinamenti maggiori ed da quelli non maggiori, ma clinicamente rilevanti, era significativamente più basso con il dabigatran, rispetto alla terapia convenzionale.

Nei trials **EINSTEIN-DVT** (3449 pazienti con TEV) e **EINSTEIN-PE** (4832 pazienti con EP acuta) il rivaroxaban (al dosaggio di 15 mg. due volte al dì per 3 settimane, seguito da 20 mg. una volta al dì) era testato vs. enoxaparina/warfarin, utilizzando un disegno di studio di non inferiorità, in aperto, con una durata di 3,6 e 12 mesi. (12-13) In particolare, nello studio **EINSTEIN-PE**, che aveva arruolato pazienti che presentavano una EP acuta sintomatica (con o senza TVP), il rivaroxaban si dimostrava non inferiore alla terapia standard per l'outcome primario di efficacia di ricorrente TEV sintomatico o di EP fatale. L'endpoint principale di *safety* (sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti) avveniva con la stessa frequenza nei 2 gruppi. Tuttavia i sanguinamenti maggiori erano meno frequenti nel gruppo rivaroxaban rispetto al gruppo enoxaparina/warfarin (1.1% vs. 2.2%, HR 0.49; 95% CI 0.31-0.79).

Lo studio **AMPLIFY**(5395 pazienti con TEV acuto e/o EP), in doppio cieco, a gruppi paralleli, ha confrontato un trattamento con un singolo farmaco utilizzando l'apixaban, un altro inibitore del fattore Xa (al dosaggio di 10 mg. due volte al dì per 7 gg, seguito da 5 mg. bis in die) con la terapia standard (enoxaparina/warfarin) in 5395 pazienti con TEV acuto (di cui 1836 con EP), con una durata del trattamento farmacologico di 6 mesi. (14) L'apixaban non era inferiore alla terapia convenzionale per quanto concerne l'endpoint primario di efficacia (ricorrente TEV o morte correlata al TEV).

Nel gruppo in trattamento con apixaban si registrava una riduzione statisticamente significativa del 69% dei sanguinamenti maggiori e del 56% dell'outcome composito dei sanguinamenti maggiori o non-maggiori clinicamente rilevanti.

Lo studio **Hokusai-VTE** ha confrontato un altro inibitore del fattore Xa, l'edoxaban, con una terapia convenzionale in 8240 pazienti con TEV (di cui 3319 con EP), che avevano ricevuto eparina per almeno 5 giorni. (15) Lo studio, in doppio cieco ed a gruppi paralleli, prevedeva 2 gruppi di trattamento: un gruppo riceveva edoxaban alla dose di 60 mg. una volta al dì (dosaggio ridotto a 30 mg. al dì in caso di clearance della creatinina tra 30-50 mL/min o peso \leq 60 kg) ed un altro gruppo assumeva warfarin. I farmaci venivano somministrati per 3-12 mesi (mentre tutti i pazienti erano seguiti per 12 mesi). L'outcome di efficacia, comune per altro a tutti gli studi, era la ricorrenza di TEV sintomatico o di EP fatale. L'edoxaban era non-inferiore al warfarin in rapporto a tale endpoint. Non si osservavano differenze statisticamente significative tra i due anticoagulanti, per quanto concerne gli episodi di sanguinamento maggiore. L'outcome principale di *safety* (sanguinamenti maggiori o non maggiori ma clinicamente rilevanti) si manifestava meno frequentemente nel gruppo assegnato all'edoxaban (con una riduzione del 19% rispetto ai pazienti trattati con warfarin). Da rimarcare che in 938 pazienti con EP acuta ed elevati valori di NT-proBNP (\geq 500 pg/mL), si registrava una riduzione del 48% delle recidive di TEV nel gruppo edoxaban, rispetto al gruppo warfarin (3.3% vs 6.2%).

In una recente sistematica review e meta-analisi dei trials di Fase III (in 6 studi clinici controllati e randomizzati di trattamento) i NAO hanno dimostrato la stessa efficacia del warfarin nella prevenzione del TEV sintomatico ricorrente. (16)

I sanguinamenti maggiori si sono manifestati meno frequentemente, determinando un beneficio clinico netto dei NAO. (16)

Trattamento “protratto” (“extended treatment”) del TEV

Il dabigatran, il rivaroxaban e l'apixaban sono stati valutati per il trattamento “protratto” dei pazienti con TEV. In tutti gli studi, i pazienti con TVP (senza EP clinicamente evidente) rappresentavano i 2/3, mentre i pazienti con EP erano circa 1/3 dell'intera popolazione.

Per essere inclusi negli studi, i pazienti dovevano aver completato la fase di anticoagulazione *iniziale e standard*.

Il dabigatran (150 mg. bis in die) era confrontato con placebo o con warfarin in 2 studi (**RE-SONATE** e **RE-MEDY**). (17)

Nello studio **RE-SONATE** 1353 pazienti erano randomizzati a dabigatran o placebo per un addizionale periodo di 6 mesi. Il dabigatran era associato ad una

riduzione del 92% del rischio di ricorrente TEV o di morte correlata al TEV. Non vi erano tra i 2 gruppi differenze tra i sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti.

Nello studio **RE-MEDY2866** pazienti sono stati randomizzati a ricevere dabigatran o warfarin per 18-36 mesi. Il dabigatran si è dimostrato non inferiore al warfarin, per quanto concerne l'endpoint primario (prevenzione di documentato TEV sintomatico o morte correlata al TEV), senza una differenza significativa per quanto concernono i sanguinamenti maggiori.

Nello studio **EISTEIN Extension** il rivaroxaban (al dosaggio di 20 mg. die) ha dimostrato una maggiore efficacia rispetto al placebo nella riduzione del rischio di ricorrente TEV (riduzione dell'82%) in un periodo di trattamento di 12 mesi, senza una variazione significativa della *safety* (sanguinamenti maggiori o non maggiori clinicamente rilevanti). (12)

Nello studio **AMPLIFY Extension** i pazienti con TEV erano randomizzati a ricevere 2 differenti dosi di apixaban (2.5 mg. o 5 mg. due volte al dì) o il placebo, per un periodo di 12 mesi. (18) L'apixaban, ad un dosaggio di 5 mg. bis in die e 2.5 mg bis in die, ha ridotto il rischio di ricorrente TEV sintomatico o morte da ogni causa, rispettivamente dell'80% e dell'81% rispetto al placebo, senza variazioni significative dei sanguinamenti maggiori o di quelli non maggiori clinicamente rilevanti.

In una recente meta-analisi di 3 trials di Fase III di prevenzione secondaria (EISTEIN Extension, AMPLIFY Extension e RE-SONATE) si è evidenziato che i NAO hanno ridotto, in maniera significativa, nei confronti del placebo, la ricorrenza di TEV, a spese di un incremento dei sanguinamenti non maggiori, clinicamente rilevanti, ma non di quelli maggiori. (16) Tutte le cause di mortalità erano ridotte, con un beneficio clinico netto ed un numero piccolo necessario di pazienti da trattare (*NNT*18) con i NAO. (16)

I risultati dei trials con utilizzo dei NAO nel trattamento *extended* sono complessivamente coerenti con quelli degli studi che hanno testato tali agenti nel trattamento della *fase acuta* e nella *durata standard* dell'anticoagulazione dopo EP e/o TVP.

Trattamento con 1 o 2 farmaci

(“Single drug approach” vs. “dual drug approach”)

Dall'analisi dei trials si evincono due tipi di trattamento farmacologico:

- Approccio *ab initio* con 1 solo NAO, con un trattamento *intensificato* per 21 giorni con rivaroxaban (15 mg. bis in die) e 7 giorni con apixaban (10 mg. bis in die)
- Approccio con 2 farmaci: trattamento iniziale con anticoagulanti parenterali, prima di assumere la terapia con dabigatran ed edoxaban

Gli studi clinici con rivaroxaban ed apixaban consentivano la somministrazione di LMWH per un periodo limitato di 1-2 giorni prima di intraprendere la terapia con i NAO.

Negli studi con dabigatran ed edoxaban la durata della terapia con LMWH (prima di iniziare la terapia con i NAO) era variabile (non inferiore ai 5 giorni).

La corrente pratica clinica prevede, nei pazienti ad elevata probabilità clinica di un'EP, senza un alto rischio emorragico, la somministrazione di eparina parenterale in attesa della conferma della diagnosi. E' ragionevole ritardare la somministrazione di un NAO, fino a quando l'evoluzione clinica iniziale sia favorevole ed il paziente rimanga stabile. Tuttavia è opinione dei sottoscritti che, nella maggioranza dei casi, un attento monitoraggio di 1-2 giorni è adeguato a confermare una rassicurante evoluzione clinica, ai fini dell'inizio del trattamento con un NAO.

Il trattamento ambulatoriale dei pazienti a *basso-rischio* è stato validato come una sicura ed efficace alternativa all'ospedalizzazione, con riduzione dei costi ed ottimizzazione delle risorse.

Nei pazienti a rischio *intermedio-basso* l'utilizzo routinario dei NAO può limitare la degenza ospedaliera e consentire una dimissione precoce dei pazienti con TEV.

Un trattamento con NAO con "*single drug approach*" potrebbe essere particolarmente considerato nei pazienti con EP a *rischio basso* ed *intermedio-basso*.

Nei pazienti a rischio *intermedio-alto*, soprattutto nei pazienti in cui la trombolisi è ancora considerata come una possibile strategia di trattamento, è, a nostro giudizio, ragionevole l'utilizzo della terapia eparinica parenterale, considerando l'assunzione successiva dei NAO testati con "*double drug approach*".

I pazienti ad *alto-rischio* non erano inclusi nei trials. Pertanto non possono essere considerati candidati appropriati per un iniziale trattamento con i NAO. Tuttavia, in caso di favorevole evoluzione clinica, tali farmaci potrebbero essere considerati per la prosecuzione del trattamento e per la prevenzione secondaria *long-term*.

Un'altra differenza, che si evince dal disegno dei vari trials, è l'utilizzo di una terapia con NAO in mono-somministrazione giornaliera (rivaroxaban ed edoxaban), versus un trattamento con un'assunzione del farmaco due volte al dì (dabigatran ed apixaban).

Vi è un'ampia discussione in letteratura sulle implicazioni farmacocinetiche e cliniche di tali differenti modalità di somministrazione, nel setting di pazienti con fibrillazione atriale non valvolare in terapia con i NAO.

Che cosa raccomandano le Linee-guida?

- ***Trattamento della fase acuta dell'EP con i NAO***

Le Linee-guida ESC 2014 sulla diagnosi ed il trattamento della TEP raccomandano l'utilizzo dei rivaroxaban (15 mg. due volte al dì per 21 giorni, seguito da 20 mg. al dì) e di apixaban (10 mg. due volte al dì per 7 giorni, seguito da 5 mg. due volte al dì) come un'alternativa alla combinazione di una terapia anticoagulante parenterale in associazione a AVK (Classe I; Livello di evidenza B). (4)

Raccomandano, come alternativa agli AVK, la somministrazione di dabigatran (150 mg. due volte al dì o 110 mg. due volte al dì per pazienti di età ≥ 80 anni o in trattamento farmacologico con verapamil) e di edoxaban (60 mg. die o 30 mg. in caso di clearance della creatinina tra 30-50 mL o peso corporeo ≤ 60 kg.), dopo la fase acuta della terapia anticoagulante parenterale (Classe I; Livello di evidenza B). (4)

Tutti i NAO non sono raccomandati nei pazienti con severa insufficienza renale (clearance della creatinina < 30 mL/min per rivaroxaban, dabigatran ed edoxaban e < 25 mL/min per apixaban). (4)

- **Durata della terapia con i NAO dopo una EP**

Per i pazienti con EP *non provocata* l'anticoagulazione orale è raccomandata dalle suddette Linee-guida ESC 2014 per almeno 3 mesi (Classe I; Livello di evidenza A). (4) Una terapia anticoagulante orale "protratta" (*extended oral anticoagulation*) dovrebbe essere considerata nei pazienti con un primo episodio di una EP *non provocata* e a basso rischio emorragico (Classe IIa; Livello di evidenza B). Nei pazienti che ricevono un'anticoagulazione "protratta" (*extended oral anticoagulation*), il rapporto rischio/beneficio dovrebbe essere rivalutato a intervalli regolari. (Classe I; Livello di evidenza C). (4)

Un trattamento anticoagulante di durata indefinita è raccomandato per i pazienti con un secondo episodio di EP non provocata. (Classe I; Livello di evidenza B).

Le Linee guida ESC 2014 raccomandano l'utilizzo di rivaroxaban (20 mg die), di dabigatran (150 mg due volte al dì o 110 mg. due volte al dì per i pazienti ≥ 80anni o per quelli con concomitante assunzione di verapamil) o di apixaban (2.5 mg. due volte al dì) come terapia alternativa a VKA (eccetto per i pazienti con severa insufficienza renale), qualora ci sia l'indicazione ad un'anticoagulazione "protratta" (*extended anticoagulation*) (Classe IIa; Livello di evidenza B). (4)

Il dosaggio ridotto di apixaban (2.5 mg. due volte al dì) viene indicato, nel foglio illustrativo del farmaco, come prevenzione delle recidive di TVP e/o di EP, dopo avere completato sei mesi di trattamento della TVP e/o dell'EP con apixaban al dosaggio di 5 mg. bis in die (o con un altro anticoagulante).

Non sono ancora valutabili dati *long-term* su pazienti che assumono NAO per la profilassi secondaria di una EP.

Impatto dei NAO nel trattamento di specifici gruppi di pazienti

Gravidanza

I NAO sono controindicati nelle pazienti in gravidanza ed in allattamento.

Cancro

Il TEV è una causa significativa di morbilità e mortalità in pazienti affetti da cancro. La terapia con LMWH è l'opzione farmacologica di scelta per il trattamento del TEV, sia in fase acuta che nel trattamento "protratto".

I dati clinici sui NAO in tali pazienti sono limitati. Soltanto una piccola proporzione di pazienti con cancro sono stati inclusi nei trials prima descritti (approssimativamente il 5-7%). E' da rimarcare che in tale sottogruppo di pazienti in trattamento con NAO gli *outcomes* di efficacia e di *safety* erano sovrapponibili a quelli della popolazione generale. E' da sottolineare tuttavia che il confronto era con il warfarin, che non è considerata la terapia di scelta. Sono in corso studi specifici di confronto tra NAO e LMWH, in tale setting di pazienti.

Al momento le più prestigiose Linee-guida internazionali (sia in ambito emato-oncologico che angio-cardiologico), pur ritenendo promettenti i risultati degli studi clinici, non raccomandano l'utilizzo dei NAO nei pazienti oncologici.

Pazienti anziani

I pazienti anziani sono a rischio aumentato sia di recidive di TEV che di sanguinamenti. Tale popolazione è tipicamente poco rappresentata nei trials clinici. L'efficacia dei NAO, nel trattamento del TEV e dell'EP, veniva tuttavia mantenuta in tutti i sottogruppi, nell'ambito degli studi esaminati, senza differenze significative, in rapporto all'età. Ciò, a nostro giudizio, non esclude che in tali pazienti *fragili*, ad alto rischio, una ridotta dose dei NAO potrebbe ulteriormente migliorare il profilo di rischio-beneficio.

Pazienti con variazioni "estreme" del peso corporeo

Tali pazienti sono poco arruolati negli studi clinici ed i quelli di *dose-finding*. Mentre i pazienti obesi sono ragionevolmente ben rappresentati (quasi il 15% nello studio EINSTEIN PE), esistono dati più scarsi per i pazienti molto magri (peso corporeo <40-50 kg).

Pazienti in trattamento cronico con antiplastrinici

L'uso concomitante di terapia antiplastrinica ed anticoagulante incrementa in maniera significativa il rischio emorragico. Sebbene non era considerato un criterio di esclusione, in alcuni trials sui NAO nel trattamento del TEV, il concomitante utilizzo di agenti antiplastrinici era scoraggiato (es. per i pazienti arruolati nei trials EINSTEIN). (12-13) Non sono noti dati di *safety* nei pazienti che assumevano una concomitante terapia antiaggregante plastrinica (limitata a basse dosi di ASA, di clopidogrel o di entrambi i farmaci).

Pazienti con ridotta funzione renale

I pazienti con severa insufficienza renale (clearance della creatinina tra 15-30 mL/min) erano esclusi dai trials.

Tuttavia, sulla base del profilo farmacocinetico, la corrente *approvazione* al commercio include per l'apixaban ed il rivaroxaban anche valori di clearance della creatinina tra 15-30 mL/min (a differenza di quanto raccomandato dalle Linee-guida ESC). Nei pazienti con clearance della creatinina < 15 mL/min l'uso del farmaco è controindicato.

Nel foglio illustrativo, recante le caratteristiche del prodotto, viene raccomandata cautela nell'utilizzo di apixaban nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina tra 15-30 mL/min).

In pazienti con moderata disfunzione renale, con addizionali fattori di rischio emorragico, potrebbe essere considerata, secondo alcuni, una riduzione del dosaggio.

Pazienti con epatopatie

I pazienti con significativa epatopatie erano esclusi dai trials dei NAO.

Pazienti con conosciute condizioni protrombotiche

Non ci sono, al momento, dati sull'efficacia dei NAO in pazienti affetti da trombofilia congenita o acquisita.

Interazioni farmacocinetiche

Nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare le Linee-guida EHRA raccomandano una riduzione del dosaggio di rivaroxaban ed apixaban in pazienti trattati con forti inibitori della glicoproteina-P, nonché con farmaci che interferiscono con il citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e che abbiano ulteriori fattori di rischio di sanguinamenti, quali l'età avanzata, l'utilizzo di antiaggreganti o una conosciuta predisposizione all'emorragia. Tuttavia è importante sottolineare che i pazienti con fibrillazione atriale rappresentano una differente tipologia di pazienti. La disponibilità di affidabili *assay* atti a misurare i livelli di anticoagulazione nei pazienti in trattamento con i NAO potrebbe essere di ausilio in specifiche situazioni, quali potenziali interazioni farmacologiche, ridotta funzionalità epatica e/o renale, età avanzata.

Conclusioni

I NAO offrono un'importante potenzialità per superare le limitazioni, connesse all'uso degli AVK (interferenze farmacologiche, alimentari e necessità di un regolare monitoraggio laboratoristico).

I risultati dei trials che utilizzano i NAO nella terapia del TEV indicano che tali farmaci sono non soltanto non-inferiori in termini di efficacia (ricorrenza di TEV sintomatico o fatale) ma anche più sicuri (specialmente in rapporto ai sanguinamenti maggiori), rispetto alla terapia standard con eparina/warfarin, conferendo un beneficio clinico netto. I pazienti in trattamento con warfarin hanno presentato, per altro, nei vari studi, nel confronto con i NAO, elevati valori di TTR. L'efficacia e la *safety* dei NAO sono confermate nei trials di prevenzione secondaria.

Probabilmente il migliore profilo di *disafety* (analogamente a quanto evidenziato nel loro utilizzo nel trattamento della FA) è la caratteristica peculiare di tali agenti.

Al momento rappresentano un'attraente alternativa al trattamento standard del TEV.

Prima di intraprendere un trattamento con i NAO, dovrebbe essere effettuata un'attenta valutazione delle comorbilità dei pazienti, dell'utilizzo concomitante di farmaci e dei risultati degli esami di laboratorio.

Il loro sistematico utilizzo potrà consentire, in un contesto di contenimento della spesa sanitaria, di ridurre la degenza ospedaliera dei pazienti a rischio *intermedio-basso* e di trattare domiciliariamente i pazienti a *rischio basso*.

Soltanto un'ottimale stratificazione prognostica consentirà, a nostro giudizio, una più rapida implementazione di tali farmaci, nella pratica clinica, anche nel trattamento dei pazienti con EP, setting clinico in cui vi è una consolidata esperienza nell'utilizzo di LMWH e VKA.

Il loro uso in specifiche situazioni cliniche richiede ulteriori studi.

Il rivaroxaban, il dabigatran e l'apixaban sono stati approvati per primi per il trattamento del TVE in Europa. L'edoxaban ha ricevuto, dalla *Food and Drug Administration* (FDA), a gennaio 2015, l'autorizzazione all'utilizzo come anticoagulante nel trattamento della fibrillazione atriale non valvolare e nella prevenzione e terapia del TEV. Tale parere positivo è stato confermato, ad aprile 2015, dal Comitato per i Medicinali per Uso umano (CHMP) dell'Associazione Europea dei Medicinali (EMA).

Il rivaroxaban è stato il primo farmaco a ricevere l'approvazione e la relativa rimborsabilità per il trattamento del TEV. Il dabigatran e l'apixaban hanno ricevuto in epoca molto recente l'autorizzazione alla rimborsabilità dal SSN. L'edoxaban è attualmente sottoposto a valutazione dall'Ente Regolatorio Nazionale.

BIBLIOGRAFIA

1. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I4-8. Review.
2. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet*. 2012;379(9828):1835-46.
3. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation*. 2003;107(23 Suppl 1):I22-30. Review.
4. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, et al. ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J*. 2014;35(43):3033-69
5. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin compared with continuous intravenous heparin in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1992 Apr 9;326(15):975-82.
6. Prandoni P, Lensing AW, Büller HR, et al. Comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with intravenous standard heparin in proximal deep-vein thrombosis. *Lancet*. 1992;339(8791):441-5.
7. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):229-36.
8. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet*. 2011;378(9785):41-8.
9. Vanassche T, Verhamme P. Rivaroxaban for the treatment of pulmonary embolism. *Adv Ther*. 2013;30(6):589-606.
10. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2009;361(24):2342-52.
11. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation*. 2014;129(7):764-72.

12. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2010;363(26):2499-510.
13. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2012;366(14):1287-97.
14. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(9):799-808.
15. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;369(15):1406-15.
16. Kakkos SK, Kirkilesis GI, Tsolakis IA Editor's choice- Efficacy and safety of the new oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban, apixaban and edoxaban in the treatment and secondary prevention of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis of Phase III trials. *J Vasc Surg* 2014;48(5):565-575
17. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):709-18.
18. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al Apixaban for extended treatment of venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2013;368(8):699-708.

2. SCOMPENSO CARDIACO

- Scompensio c. con funzione sistolica conservata: epidemiologia e clinica **D. GABRIELLI**
 - Scompensio cardiaco con funzione conservata: la terapia **B. SCARDOVI**
 - Scompensio Cardiaco: Clinica, ECG e RCT **M.SANTORO**
 - Scompensio Cardiaco: Ecocardiogramma e R.C.T. **A. D'ANDREA**

EPIDEMIOLOGIA E CLINICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO A FUNZIONE SISTOLICA CONSERVATA

D. Gabrielli *, **M. Benvenuto ***, **A. Marziali ***, **E. Savini***, **E. Simonetti****

**UOC Cardiologia Ospedale Murri , AV 4 Fermo Asur Marche*

*** AOU-Ospedali Riuniti Ancona*

L'impatto dello Scompenso cardiaco da un punto di vista socio-sanitario è ben noto e documentato; negli Stati Uniti il rischio di sviluppare scompenso cardiaco è del 20% nella popolazione con età > 40 anni con una incidenza >650000 nuovi casi/anno. L'incidenza aumenta con l'età raggiungendo approssimativamente 20/1000 in pazienti con età compresa tra 65-69 anni e >80/1000 in pazienti con età > 85 anni.⁽¹⁾

In Italia la prevalenza dello scompenso cardiaco si attesta intorno a 1-2%, con circa 80000 nuovi casi incidenti/anno. Si tratta di una condizione cronica la cui incidenza e prevalenza sono strettamente legate all'età. L'età mediana dei soggetti ricoverati per scompenso è di circa 80 anni e oltre la metà dei casi appartiene al genere femminile.⁽²⁾

Vari studi e registri hanno dimostrato che da un punto di vista epidemiologico, circa il 50% dei pazienti affetti da scompenso cardiaco clinicamente manifesto, presenta un frazione di eiezione ventricolare sinistra normale o poco ridotta (da qui il termine di scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata), con una prevalenza che negli ultimi decenni ha continuato a crescere.⁽¹⁾

Lo scompenso cardiaco a FE preservata (HFpEF) è in realtà una sindrome clinica complessa caratterizzata da sintomi e segni obiettivi di scompenso cardiaco e da FEVS normale o "quasi normale".⁽³⁾

Ancora non è stato ben definito in letteratura il valore soglia di frazione di eiezione ventricolare sinistra che ci permette di fare diagnosi di HFpEF; esiste infatti una zona grigia compresa tra 40-50% che ancora non è stata ben valutata. Vi è tuttavia accordo sia nelle linee guida americane che europee, sull'utilizzo, nell'ambito degli studi clinici, del valore di FE \geq 50% come cut-off per la diagnosi di HFpEF, soprattutto al fine di evitare confusioni semantiche e di inficiare i risultati di tali studi.

La diagnosi di scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata è piuttosto difficoltosa rispetto a quella di scompenso con ridotta funzione sistolica (HFREF); generalmente infatti la diagnosi è di esclusione, considerando in diagnostica differenziale le altre cause non cardiache dei sintomi (ad es. anemia, BPCO, etc..).^(4,5)

Per la diagnosi, secondo le linee-guida in vigore, sono necessarie 4 condizioni :

- Sintomi e segni tipici di scompenso cardiaco
- Normale o solo lieve riduzione della funzione sistolica globale
- Ventricolo Sinistro (VS) non dilatato
- Rilevante alterazione strutturale (Vs ipertrofico, ingrandimento atriale sinistro) e/o disfunzione diastolica del VS.⁽⁵⁾

Per quanto riguarda l'aspetto fisiopatologico, in passato si pensava che tale sindrome fosse determinata solo da anomalie della funzione diastolica del VS (rilasciamento e /o rigidità di parete) e da qui era derivato il termine di scompenso cardiaco diastolico, in contrapposizione alle forme di scompenso cardiaco sistolico. Tuttavia ben presto tale termine è stato abbandonato, sia perché la disfunzione diastolica si ritrovava frequentemente anche nelle forme di scompenso sistolico, sia perché le successive indagini avevano mostrato che la disfunzione diastolica non rappresentava l'unica causa di tale forma di scompenso, essendo coinvolti anche altri meccanismi fisiopatologici che contribuivano in maniera significativa alla comparsa e al perdurare dei sintomi; questi includevano disfunzione sistolica durante sforzo, intolleranza allo sforzo, incompetenza cronotropa e ipertensione arteriosa polmonare.⁽⁴⁾

La caratterizzazione della disfunzione diastolica è complessa e comprende misure valutative della rigidità del cuore, del rilasciamento e delle variazioni di pressione intracardiaca, sia in condizioni basali che sotto sforzo. Non esiste ancora un consenso su quali siano i parametri indispensabili per la diagnosi di disfunzione diastolica.⁽³⁾ Il gold standard rimane l'utilizzo dell'ecocardiogramma sia bidimensionale ai fini della valutazione strutturale del cuore, attraverso la determinazione di ipertrofia ventricolare sinistra e/o di ingrandimento atriale sinistro, sia del colordoppler, per la rilevazione dell'indice diastolico tissutale (TDI), del doppler di flusso transmitralico e del rapporto E/E' quale indice accurato di pressione di riempimento ventricolare sinistro, che a sua volta correla con la pressione di incuneamento dei capillari polmonari (PCWP).⁽⁵⁾

La comprensione del rapporto tra disfunzione diastolica e comparsa dei sintomi e segni di scompenso cardiaco rimane complessa; la complessità è legata al fatto che, oltre alla disfunzione diastolica, un ruolo fondamentale è giocato anche dalle comorbidità, come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito, la fibrillazione atriale, le malattie renali o polmonari, l'anemia, l'obesità e il decondizionamento fisico, che non solo sono molto frequenti ma contribuiscono anche in maniera sostanziale alla comparsa, alla caratterizzazione e all'evoluzione della sindrome.⁽³⁾

Le comorbidità hanno in comune la caratteristica di indurre uno stato pro-infiammatorio che attraverso modificazioni della struttura miocardica, potrebbero essere alla base della progressione verso lo scompenso. Negli ultimi anni infatti le ricerche hanno prodotto delle importanti evidenze circa le alterazioni della struttura miocardica rilevate nei pazienti affetti da tale sindrome, che sembrano essere alla base della disfunzione diastolica e che includono modificazioni strutturali in due compartimenti: la matrice extracellulare e i cardiomiociti. Il risultato è la presenza di fibrosi interstiziale, ipertrofia e modificazioni della funzione cellulare (con incompleto rilasciamento e aumentata rigidità), anomalie del segnale intramiocardico, espressione di molecole di adesione delle cellule endoteliali e di fattori pro-fibrotici da parte di cellule infiammatorie.⁽³⁾

Krum et al hanno studiato un sottogruppo di pazienti arruolati nello studio I-PRESERVE, affetti da HFpEF, che ha mostrato un ruolo importante, in termini di outcome e di endpoint, dell'incremento basale dei livelli plasmatici di collagene, normalmente presente nei pazienti affetti da HFpEF.⁽⁶⁾

Westermann et al hanno analizzato l'influenza dell'infiammazione nel processo di rimodellamento della matrice extracellulare attraverso biopsie endomiocardiche di pazienti affetti da HFpEF, rilevando una correlazione tra collagene cardiaco, cellule infiammatorie e disfunzione diastolica, dimostrando pertanto che l'infiammazione contribuisce in maniera sostanziale alla disfunzione diastolica attraverso l'accumulo di matrice extracellulare. ⁽⁶⁾

Zile et al hanno inoltre esaminato una serie di biomarcatori plasmatici quali indicatori precoci delle modificazioni della matrice extracellulare e della sintesi e degradazione del collagene per cercare di individuare precocemente i pazienti con modificazioni strutturali del ventricolo sinistro e affetti da HFpEF da quelli con ipertrofia ventricolare sinistra isolata, asintomatici; nella loro analisi, hanno dimostrato effettivamente una maggiore affidabilità di tali biomarcatori, rispetto ai comuni marker serici/variabili cliniche, utilizzati nella pratica clinica nei nostri ospedali, quali ad esempio il pro-BNP. ⁽⁶⁾

Generalmente i pazienti affetti da HFpEF sembrano avere un profilo epidemiologico ed etiologico diverso dalle forme di scompenso cardiaco con funzione sistolica ridotta (HFrEF).

I pazienti con HFpEF sono mediamente più vecchi, più spesso di genere femminile, obesi, hanno meno probabilità di avere coronaropatie e maggiore probabilità di essere affetti da ipertensione arteriosa e fibrillazione atriale. ⁽⁵⁾

Nei trials controllati, negli studi epidemiologici e nei registri dello scompenso, sia europei che americani, l'ipertensione arteriosa risulta essere la causa più importante di tale sindrome clinica, con una prevalenza del 60-89%. ⁽¹⁾

La sindrome ha un'evoluzione progressiva gravata da morbilità e mortalità elevate. Tuttavia spesso la diagnosi è difficoltosa; molti pazienti nello stadio più precoce della malattia, si presentano con dispnea, importanti comorbilità ma in assenza di segni di sovraccarico di volume; in generale, per evitare dei ritardi nella diagnosi, nei pazienti che si presentano con dispnea e che mostrano preservata funzione ventricolare sinistra all'ecoscopia, sarebbe sempre utile eseguire ecocardiogramma ed ecocolor Doppler completi, per individuare l'eventuale presenza di ipertrofia ventricolare sinistra, ingrandimento atriale sinistro e disfunzione diastolica ed eseguire dosaggio di biomarcatori plasmatici (es BNP). In tali pazienti può essere utile anche l'utilizzo di stress test (prevalentemente ecocardiogramma da sforzo), per valutare la tolleranza allo sforzo (riserva cronotropa, comparsa di sintomi, incremento della pressione arteriosa) e per monitorare le variazioni della pressione polmonare durante lo sforzo, che si associa fedelmente all'aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, a sua volta valido indice di disfunzione ventricolare sinistra.

Il decorso clinico è caratterizzato da episodi acuti ricorrenti intervallati da periodi di remissione con sintomi lievi; manifestazione clinica frequente è un quadro di scompenso cardiaco acuto, che spesso richiede l'ospedalizzazione. Approssimativamente il 50 % dei pazienti ospedalizzati per un episodio di scompenso cardiaco acuto presentano frazione di eiezione preservata. La maggior parte di questi pazienti è normotesa o ipertesa alla presentazione, si presenta con segni e sintomi di congestione polmonare quali dispnea, distensione jugulare e edema. Inoltre un significativo numero di pazienti mostra all'ingresso

ipertensione polmonare (molto più frequente nei pazienti con HFpEF che in quelli con HFrEF).⁽⁷⁾

I predittori prognostici della patologia, nelle ri-ospedalizzazioni, includono incremento della pressione arteriosa, presenza di coronaropatia, iponatriemia, peggioramento della funzione renale, rilascio della troponina.

Nel registro OPTIMIZE HF la frequenza di ri-ospedalizzazione dei pazienti affetti da HFpEF è simile se comparata con quella dei pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF); anche la mortalità in follow up post dimissione è simile nei due gruppi di pazienti, come evidenziato in precedenza nel trial EVEREST anche se con modalità differenti (la morte improvvisa e la mortalità per scompenso progressivo, sono meno frequenti nei pazienti affetti da HFpEF rispetto a quelli con HFrEF).⁽⁷⁾

Tali dati sono stati confermati nel registro IN-HF nel quale è emerso che i pazienti ospedalizzati dopo un episodio acuto di scompenso, affetti da HFpEF, mostrano una minore mortalità nella fase intraospedaliera, che però diventa sostanzialmente identica nei due gruppi di pazienti a distanza di 1 anno.⁽³⁾

Sempre utilizzando il database dello studio I-PRESERVE, Zile e colleghi hanno rilevato che la causa del decesso nei pazienti affetti da HFpEF è nel 60% dei casi attribuibile a cause cardiovascolari (26% morte cardiaca improvvisa, 14% scompenso cardiaco, 5% infarto miocardico acuto, 9% stroke), nel 30% a patologie non cardiovascolari e nel 10% a cause sconosciute o classificabili.

Gli investigatori dello studio Framingham, invece, si sono soffermati sulle caratteristiche cliniche e sui fattori di rischio presenti al momento della comparsa dello scompenso anche in relazione alla sopravvivenza a lungo termine. Nei pazienti affetti da HEpEF, i predittoriclinici più importanti sono risultati essere l'ipertensione arteriosa, la fibrillazione atriale e il sesso femminile, mentre nei pazienti affetti da HFrEF è più frequentemente il riscontro di pregresso infarto miocardico acuto e blocco di branca sinistra. Tuttavia la prognosi a lungo termine è risultata ugualmente povera in ambedue i gruppi, sia nel sesso maschile che femminile, con una mediana di sopravvivenza di circa 2,1 anni.⁽⁶⁾

L'outcome negativo ad 1 anno da un episodio acuto di scompenso, sia in termini di frequenti ri-ospedalizzazioni che di mortalità, evidenzia come questa forma di scompenso sia pericolosa ed insidiosa. Nella realtà quotidiana tuttavia la percezione della pericolosità dello scompenso cardiaco viene più facilmente associata alla disfunzione ventricolare sinistra valutata in termini di riduzione della frazione di eiezione; ciò rende ragione dell'atteggiamento meno aggressivo nei confronti di questi pazienti, sia da un punto di vista diagnostico che terapeutico. Sicuramente la prevenzione gioca un ruolo fondamentale nel ritardare la comparsa dello scompenso, soprattutto attraverso il trattamento dei fattori di rischio e delle comorbidità, per tutte le forme di scompenso, ma ancor di più per le forme che si associano a funzione sistolica preservata, per le quali non esistono dei grossi trial randomizzati e non si hanno protocolli di trattamento ben codificati nelle linee guida.

In conclusione, lo scompenso cardiaco a funzione sistolica preservata è una complessa sindrome clinica, la cui incidenza e prevalenza sono destinate ad aumentare in futuro. Si riscontra tipicamente nell'anziano con multiple

comorbilità; a causa delle previsioni demografiche potrebbe divenire in un futuro non lontano, la forma più frequente di scompenso cardiaco. ⁽³⁾

Ad oggi, ancora acceso è il dibattito riguardo alla correlazione esistente tra HFpEF e HFrEF; non è ancora ben chiaro se siano due entità patologiche distinte o se rappresentino momenti diversi di un continuum della stessa sindrome. In alcuni casi infatti è stato osservato un progressivo deterioramento della funzione sistolica globale nei pazienti primariamente affetti da HFpEF. ⁽³⁾ Mortalità e morbilità sono elevate per HFpEF e sostanzialmente sovrapponibili a quelle dello scompenso a funzione sistolica ridotta, tuttavia la diagnosi è più difficoltosa, spesso tardiva e il trattamento rimane ad oggi empirico e diretto sostanzialmente al controllo dei sintomi.

BIBLIOGRAFIA

1. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of Heart Failure; *Circulation* 2013; 128:e240-e327.
2. Maggioni AP, Spandonaro F, Lo scompenso cardiaco acuto in Italia; *GIC* 2014; 15(2 Suppl 2): 3s-4s.
3. Gavazzi A, Perché è così insidioso lo scompenso cardiaco con frazione di eiezione conservata?; *GIC* 2014; 15(10): 527-530.
4. Borlaug BA, et al, heart failure with preserved ejection fraction. Pathophysiology, diagnosis and treatment. *EurHeart J* 2011; 32: 670-679.
5. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012; *EHJ* 2012.
6. Udelson JE, Heart failure with preserved ejection fraction; *Circulation* 2011; 124: e540-e543.
7. Gheorghiadu M et al, Rehospitalization for heart failure; *JACC* 2013; 61 (4): 391-403.

SCOMPENSO CARDIACO CON FUNZIONE SISTOLICA CONSERVATA : LA TERAPIA

Angela Beatrice Scardovi
UOC Cardiologia Ospedale S. Spirito, Roma

Lo scompenso cardiaco è una malattia cronica e un importante problema sociale e di salute pubblica. Rappresenta la più frequente diagnosi nei pazienti ricoverati ultrasessantacinquenni ed è la prima causa di ospedalizzazione ripetuta entro i primi 60 giorni dalla dimissione. Circa la metà dei pazienti con scompenso cardiaco presenta una funzione sistolica del ventricolo sinistro normale oppure lievemente al di sotto del normale (HFpEF), intendendo, a seconda delle varie testimonianze presenti in letteratura, una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) tra 40% e 45% o del 50%. Il profilo del paziente può essere definito come soggetto anziano, affetto da ipertensione arteriosa, fibrillazione atriale permanente, valvulopatie (in particolare la stenosi aortica), cardiopatia ischemica, con fattori di rischio cardiovascolare multipli, diabete mellito e insufficienza renale cronica e, più comunemente, di genere femminile rispetto ai pazienti con ridotta funzione sistolica. Infatti nelle donne l'incidenza di scompenso cardiaco con funzione sistolica conservata è doppia rispetto alla popolazione maschile. Il numero di decessi è, in linea di massima, simile a quello dei pazienti con ridotta LVEF: circa il 65% nell'arco dei 5 anni successivi ad una prima ospedalizzazione. Mentre il trattamento dello scompenso cardiaco secondario a disfunzione sistolica del ventricolo sinistro è progredito molto negli ultimi venti anni con conseguente consistente riduzione della mortalità e morbilità, non altrettanto è avvenuto per quanto riguarda il trattamento del HFpEF. La strada più valida resta a tutt'oggi la prevenzione del HFpEF mediante un accurato e aggressivo trattamento dei fattori di rischio.

Nonostante l'elevata prevalenza, mortalità e assorbimento di risorse economiche di questa condizione morbosa, grandi studi clinici internazionali di fase III hanno fallito o dato risultati insoddisfacenti nel dimostrare miglioramento della prognosi attraverso varie strategie terapeutiche. Di conseguenza, a tutt'oggi, la terapia del HFpE rimane ampiamente empirica e si può affermare che quasi non esistano degli standard. Vi sono vari motivi che spiegano questa frustrante presa di coscienza della realtà. Ragioni importanti per questa incertezza sono la non completa comprensione dei meccanismi fisiopatologici che sono alla base del HFpEF, l'eterogeneità della popolazione di pazienti, criteri diagnostici spesso inadeguati, arruolamento negli studi di soggetti non realmente affetti da scompenso cardiaco, scarsa correlazione tra meccanismi terapeutici e meccanismi fisiopatologici e progetti di studio probabilmente inadeguati.

Trattandosi di una popolazione estremamente variegata, nella quale lo schema terapeutico deve essere personalizzato, più di quanto non sia per i soggetti con ridotta LVEF, fino ad ora nessun farmaco specifico si è dimostrato in grado di migliorarne la prognosi. In letteratura, infatti, esistono molti dati relativi all'

Principali differenze terapeutiche nello SC

	Sistolico	Diastolico
β -bloccanti	Aumentano la funzione di pompa Basse dosi iniziali	Aumentano il tempo di riempimento VS Dosi più alte
Diuretici	Dosi medio-alte	Dosi basse
Calcioantagonisti	Non usati	Usati spesso
Nitroderivati	Usati spesso	Usati con prudenza per evitare \downarrow PA
Digossina	Utile	Controindicata
Inotropi	Utili transitoriamente	Controindicati

Figura 1 Terapia nello scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta (tipo sistolico) e con frazione di eiezione conservata (tipo diastolico).

insufficienza cardiaca di tipo sistolico. Per contro relativamente pochi - e spesso dubbi - sono gli studi condotti in pazienti con insufficienza cardiaca di tipo diastolico. Pertanto anche le Linee Guida internazionali sono piuttosto generiche nell'ambito della terapia del HFpEF e solo l'estrema personalizzazione della cura si è dimostrata sin qui efficace nel ridurre la morbilità e la mortalità .

Citando alcuni dei piu' importanti studi possiamo dire che nel gruppo di 3.023 pazienti del Candesartan in HeartFailure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM)-Preserved l'impiego di candesartan non ha dimostrato una chiara riduzione significativa dell'end point combinato (mortalità per cause cardiovascolari e rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco) . Nel gruppo di 850 pazienti del Perindopril in Elderly People with ChronicHeartFailure (PEP-CHF)trattati con perindopril non è stata documentata una netta riduzione dell'end point combinato primario, pur in presenza di una riduzione significativa della mortalità cardiovascolare e del rischio di ospedalizzazione ad 1 anno ; nei 4.128 pazienti dell' Irbesartan in Patients with HeartFailure and PreservedEjectionFraction (I-PRESERVE), randomizzati a ricevere irbesartan, non

si sono ottenuti chiari vantaggi in termini di mortalità o ospedalizzazione per cause cardiovascolari. Uno studio retrospettivo che si proponeva di confrontare l'efficacia dei beta – bloccanti in pazienti con LVEF ridotta o conservata, in pazienti ricoverati per scompenso cardiaco dal 2000 al 2008, ha coinvolto 1.835 soggetti, di cui il 40% con LVEF > 50 %, ha dimostrato che: i beta – bloccanti, come prevedibile, riducevano il rischio di morte in quelli con LVEF ridotta (HR 0.53 P<0.05) ma anche tra coloro con LVEF conservata (HR 0.68; P<0.05). Non si riscontravano quindi differenze significative nell'efficacia protettiva della terapia con beta – bloccanti tra il gruppo con LVEF conservata e quello con LVEF depressa (p=0.32). I beta- bloccanti, pertanto, si dimostravano parimenti efficaci nel ridurre la mortalità nello scompenso cardiaco indipendentemente dalla funzione sistolica. I dati sono in linea con quanto osservato nel SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure), condotto su pazienti anziani, nel quale il vantaggio della somministrazione del beta- bloccante era sovrapponibile tra i pazienti con LVEF conservata e quelli con LVEF depressa. Va sottolineato che nel SENIORS il valore di frazione d'eiezione che distingueva i due gruppi era posto al 35%, mentre, come già detto, nello studio precedente il valore soglia scelto era pari a 50%. Una metanalisi, effettuata su due studi randomizzati controllati e 10 studi osservazionali, ha analizzato l'effetto del trattamento con β -bloccanti, in termini di mortalità per tutte le cause e tasso di ospedalizzazione, in 21.206 pazienti affetti da HFpEF (FE \geq 40%) trattati con β -bloccanti o con altri farmaci. I risultati hanno mostrato che la somministrazione di β -bloccanti è associata, rispetto alle altre classi farmacologiche, ad una maggiore riduzione dell'incidenza di mortalità per tutte le cause (95%CI:0,87-0,95,P<0.001) e del tasso di ospedalizzazione. Il beneficio della terapia con beta- bloccanti nel paziente con HFpEF è sottolineata, d'altra parte, anche dalle indicazioni forniteci dalle linee guida ESC, che, in merito al problema, evidenziano l'importanza di mantenere un buon controllo dei valori di pressione arteriosa, della frequenza ventricolare nei pazienti con fibrillazione atriale e di instaurare una congrua terapia antiischemica tenendo conto che spesso HFpEF è una conseguenza dell'ipertensione arteriosa e della cardiopatia ischemica. Tali proprietà farmacologiche sono indubbiamente specifiche dei bloccanti del recettore beta adrenergici.

Come per l'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta ACE-inibitori e ARBs sembrano apportare effetti benefici anche nell'ambito del HFpEF però solo per quanto riguarda la riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso. È stata effettuata una metanalisi degli studi randomizzati su questo tipo di pazienti, trattati con ACE-inibitori, sartani o con entrambi. I ricercatori hanno inserito 4 studi randomizzati, per un totale di 8.152 pazienti, che hanno valutato gli effetti di ACE-inibitori, ARBs o di entrambi i trattamenti. Rispetto al placebo o a nessun trattamento, il trattamento con ACE-inibitori o con ARBs era associato ad una minore incidenza di ospedalizzazione per scompenso cardiaco (RR 0,90, 95% IC 0,81-0,99, p = 0,032), mentre l'effetto era nullo per quanto riguarda la mortalità cardiovascolare (RR 1,01; 95 % IC 0,90-1,13, p = 0,858). In 3 studi in cui questi parametri sono stati combinati, l'utilizzo di ACE-inibitore o di ARBs ha ridotto l'incidenza ad 1 anno di morte cardiovascolare e di ospedalizzazione per

insufficienza cardiaca (RR 0,74, 95% CI 0,58-0,94, $p = 0,014$). I ricercatori, ad un follow-up più prolungato, hanno confermato che il trattamento con ACE - inibitore o con ARBs non ha alcun effetto significativo sulla mortalità .

I diuretici , come nel caso dello scompenso cardiaco da disfunzione sistolica, non migliorano la prognosi nei pazienti con HFpEF ma sono utili nel correggere la congestione e i sintomi da essa derivanti.

Per quanto riguarda la terapia con calcio-antagonisti, gli effetti sono dubbi . Potrebbero avere un ruolo nel controllo dell'ipertensione arteriosa, in aggiunta a beta- bloccanti e ACE- inibitori (o ARBs) .Un trattamento con un calcioantagonista e più precisamente con il Verapamil, ha modificato la funzione diastolica, indipendentemente dalla sua azione sulla pressione arteriosa e sulla frequenza cardiaca .

I nitroderivati sono spesso utilizzati nello scompenso sistolico, mentre nelHFpEF essi pos- sono essere usati, ma con una certa cautela per evitare la caduta dei valori pressori , in particolare se coesiste la cardiopatia ischemica.

La digossina e gli inotropi sono utili nello scompenso da disfunzione sistolica, mentre sono generalmente controindicati nello HFpEF. La digossina conserva comunque un ruolo nel controllo della frequenza cardiaca in caso di fibrillazione atriale permanente.

La ricerca e l'eventuale correzione di una coronaropatia in pazienti con HFpEF con angina o ischemia miocardica attiva dimostrabile e' decisamente consigliata dalle Linee Guida .

Gli inibitori della fosfodiesterasi- 5 (PDE5) , aumentando indirettamente i livelli di cGMP, possono provocare un miglioramento della funzione diastolica. Per questo motivo e' stato testato , nello studio RELAX, il sildenafil che pero' non ha dato i risultati positivi sperati , ottenuti invece in pazienti con ipertensione polmonare , condizione che spesso si associa al HFpEF. L'insuccesso dello studio e' legato probabilmente ad un' inadeguata selezione dei pazienti.

L'aumento del calcio intracellulare (Ca^{2+}) durante la diastole e' un altro potenziale meccanismo patofisiologico alla base del HFpEF .La ranolazina , un inibitore delle correnti tardive del sodio , puo' minimizzare l'accumulo intramiocitario del sodio e di conseguenza il sovraccarico di Ca^{2+} . Agendo positivamente sul microcircolo , anche in assenza di stenosi coronariche significative , potrebbe rappresentare dal punto di vista razionale un farmaco utile , oltre che nell'ischemia miocardica, anche nel HFpEF. Per questo motivo e' stato effettuato lo studio RALI-DHF (The Ranolazine for the Treatment of DiastolicHeartFailure) che , su un piccolo gruppo di pazienti , ha dimostrato che la ranolazina, somministrata per via endovenosa, era in grado di ridurre in modo significativo la pressione telediastolica del ventricolo sinistro e la pressione d'incuneamento capillare polmonare. Questi primi risultati hanno aperto le porte ad altri studi di piu' ampie proporzioni che sono in corso.

La fibrosi miocardica , secondaria all'attivazione del sistema renina - angiotensina – aldosterone (RAAS) con conseguente aumento del collagene , e' uno dei meccanismi che puo' portare allo sviluppo di HFpEF. La sintesi di collagene e' aumentata anche a causa di una down-regulation degli enzimi che lo degradano ; bisogna in ogni caso tener conto che livelli elevati di collagene sono presenti in

molti ma non in tutti i pazienti. Studi recenti hanno messo in luce il ruolo della galattina-3 come biomcatore promettente nell'identificazione dei soggetti nei quali il sovraccarico di collagene e' presente e che potrebbero rappresentare dei potenziali responder alla terapia antifibrotica . L'effetto di un farmaco antialdosteronico e quindi in grado di contrastare la fibrosi e' stato valutato in vari studi. Il trial Aldo-DHF ha utilizzato una dose di spironolattone di 25 mg al giorno vs placebo in 422 con HFpEF e LVEF $\geq 50\%$. Nel gruppo randomizzato a spironolattone vi sono stati dei significativi miglioramenti dal punto di vista emodinamico e un decremento del NT-proBNP suggerendo un benefico effetto di rimodellamento inverso. Successivamente lo spironolattone e' stato testato in un trial piu' ampio che si proponeva di giudicare gli effetti sulla prognosi . Il TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) ha pero' concluso che lo spironolattone ,confrontato con il placebo, non riduceva l'end- point combinato morte cardiovascolare, arresto cardiaco rianimato, o ospedalizzazione per scompenso in pazienti con HFpEF e LVEF $\geq 45\%$; solamente le ospedalizzazioni per scompenso venivano ridotte dal farmaco. Probabilmente alla base di questo sostanziale fallimento vi e' un' errata selezione dei pazienti e, verosimilmente, l'arruolamento di soggetti nei quali la fibrosi non era il meccanismo fisiopatologico predominante nel determinare lo scompenso cardiaco. Sono comunque in corso studi con farmaci antialdosteronici di nuova generazione, con minori effetti collaterali , che potrebbero rappresentare un'interessante opportunita' terapeutica per alcuni gruppi di pazienti .

I peptidi natriuretici hanno effetti antiproliferativi e natriuretici benefici . La Neprilisina (NEP) e' l'enzima principale che li degrada. Il nuovo farmaco che combina un inibitore della NEP al valsartan (ARNI) , aumentando la biodisponibilita' dei peptidi natriuretici, ha dato risultati molto interessanti nei pazienti con scompenso cardiaco e ridotta LVEF . Lo si e' quindi testato nel trial di fase II PARAMOUNT (Prospective Comparison of ARNI with ARB on Examination of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) anche in soggetti con HFpEF e LVEF $\geq 45\%$. I risultati sono stati positivi : riduzione del NT- proBNP e delle dimensioni e del volume dell'atrio sinistro. E' in corso un trial di prognosi il, PARAGON-HF, che ne esamina le ricadute cliniche .

E' noto che la frequenza cardiaca elevata e' un fattore di rischio per eventi cardiovascolari ed in particolare per i pazienti con HFpEF . Un trattamento a breve termine con l'inibitore dei canali If , l' ivabradina, un bradicardizzante puro, ha dimostrato, vs placebo, in un piccolo gruppo di pazienti , di aumentare la capacita' di esercizio e di ridurre le pressioni di riempimento ventricolare. Pertanto l'inibizione dei canali If potrebbe rappresentare un concetto terapeutico razionalmente valido nella cura del HFpEF. E' in corso un trial di fase II che utilizza l'ivabradina in questo tipo di soggetti.

I pazienti con HFpEF si caratterizzano per avere un' intolleranza all' esercizio fisico e il training fisico si e' dimostrato capace di migliorare la " cardiorespiratory fitness ". Una metanalisi e' stata condotta sui risultati provenienti da studi clinici randomizzati che hanno valutato l' efficacia dell' esercizio fisico in 276 pazienti con HFpEF .

L' outcome primario era la variazione della performance cardiorespiratoria (misurata in termini di variazione del consumo di ossigeno al picco dell'esercizio, ovvero il PVO2).

È stato valutato anche l'effetto dell' allenamento sulla qualità di vita (tramite Minnesota test) e sulla funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra. I pazienti che avevano effettuato esercizio fisico vedevano migliorati significativamente sia la performance cardiorespiratoria che la qualità della vita rispetto al gruppo di controllo. Tuttavia, nessun cambiamento significativo è stato osservato nella funzione sistolica o nella funzione diastolica. Lo studio Ex-DHF-P (Exercise Training in Diastolic Heart Failure Pilot Study) ha randomizzato pazienti con HFpEF e LVEF $\geq 50\%$ in ritmo sinusale a esercizio di endurance / resistenza o a terapia tradizionale. L'end-point principale era l'aumento del PVO2 al test cardiopolmonare. Dopo tre mesi non solo il PVO2 migliorava in modo significativo nel gruppo sottoposto ad allenamento, ma miglioravano anche vari parametri di funzione diastolica e la qualità della vita. Sono necessari ulteriori studi per confermare la sicurezza e l'efficacia dell'allenamento fisico, i benefici clinici e i possibili effetti sulla prognosi, definirne le modalità, la frequenza, la durata e il rapporto costo / beneficio.

Il trial di fase II Ex-DHF, in corso, valuterà ulteriormente il ruolo del training nella popolazione di pazienti con HFpEF.

Ormai dimostrato che la popolazione dei pazienti con HFpEF è estremamente eterogenea e che la definizione stessa di questo tipo di scompenso rappresenta più un " contenitore " di situazioni fisiopatologicamente molto diverse tra loro, un approccio intelligente e promettente, su cui stanno puntando gli studi clinici in corso e futuri, è quello di impostare trattamenti specifici diversi ritagliati sui diversi fenotipi, abbandonando quello deludente utilizzato in passato di " adattare a tutti lo stesso vestito ".

La strategia terapeutica infatti deve variare a seconda che il meccanismo fisiopatologico prevalente sia la disfunzione diastolica, la fibrosi, la congestione, l'ipertensione polmonare, la cardiopatia diabetica, l'obesità, l'anemia, il decondizionamento muscolare, la frequenza cardiaca, l'incompetenza cronotropa, l'insufficienza renale, la dissincronia elettrica e meccanica.

In conclusione l'approccio terapeutico nel HFpEF deve essere personalizzato e deve avere una stretta relazione sia con il fenotipo fisiopatologico che con l'eziologia. Diverse forme di HFpEF riconoscono una causa familiare come la malattia di Fabry e alcune emoglobinopatie. In alcune di queste forme di cardiopatie ereditarie è possibile un trattamento mirato. Anche l'amiloidosi AL (Amyloid Light-chain) con compromissione cardiaca può essere potenzialmente trattabile se la diagnosi viene posta precocemente.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1) Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and

- preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-81.
- 2) Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, for the PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-45.
- 3) Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al, for the I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-67.
- 4) Comparison of Beta-blocker effectiveness in heart failure patients with preserved ejection fraction versus those with reduced ejection fraction. El-Refai M, Peterson EL, Wells K, Swadia T, Sabbah HN, Spertus JA, Williams LK, Lanfear DE. *J Card Fail.* 2013 Feb;19(2):73
- 5) 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 J Heart Fail.* 2012 Aug;14(8):803-69
- 6) Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al .New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes.*Eur Heart J.* 2014 Dec 21;35(48):3442-51.
- 7) Gori M, Senni M, Gupta DK et al PARAMOUNT Investigators.Association between renal function and cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction.*Eur Heart J.* 2014 Dec 21;35(48):3442-51.
- 8) Schocken DD, Benjamin EJ, Fonarow GC, et al. Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2008;117:2544–2565.
- 9) Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am CollCardiol* 2010;55:526–537.
- 10) Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al . Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*2006;114:397–403.
- 11) Edelmann F,Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, KamkeW,Duvinage A, Stahrenberg R, Durstewitz K, Loffler M, Dungen HD, Tschöpe C,Herrmann-Lingen C, Halle M, Hasenfuss G, Gelbrich G, Pieske B. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*2013;309:781–791.
- 12) Desai AS, Lewis EF, Li R, Solomon SD, et al . Rationale and design of the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial: a randomized, controlled study of spironolactone in patients with symptomatic heart failure and preserved ejection fraction. *Am Heart J* 2011;162:966–972.

- 13) Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380: 1387–1395
- 14) Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–1277.
- 15) Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011;123:2006–2013.
- 16) Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al . Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392.
- 17) 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–e239.
- 18) Gu J, Noe A, Chandra P, Al-Fayoumi S, Ligueros-Saylan M, Sarangapani R, Maahs S, Ksander G, Rigel DF, Jeng AY, Lin TH, Zheng W, Dole WP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-neprilysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010;50:401–414.
- 19) Maier L, Lavug B, Karwatowska-Prokopczuk E, Belardinelli L, Lee S, Sander J, Lang C, Wachter R, Edelmann F, Hasenfuss G, Jacobshagen C. Ranolazine for the treatment of diastolic heart failure in patients with preserved ejection fraction. The RALI-DHF proof-of-concept study. *J Am Coll Cardiol HF* 2013;1:115–122.
- 20) Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM, et al . Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Cardiol* 2012;162:6–13.
- 21) Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, Wright L, Przewlocka-Kosmala M, Marwick TH. Effect of if-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1330–1338.
- 22) Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012;33:1750–1757.

SCOMPENSO CARDIACO: CLINICA, ECG, TERAPIA DI RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Michele Santoro, Genny Rinaldi, Filippo Gatto, Antonio Aloia.

Francesco Giordano, Francesco D'Agosto, Giovanni Gregorio

U.O. Utic-Cardiologia Ospedale San Luca Vallo della Lucania ASL Salerno

Lo scompenso cardiaco rappresenta non di rado l'evoluzione clinica di diverse comuni patologie quali la cardiopatia ischemica, l'ipertensione arteriosa, le cardiopatie valvolari, le miocardiopatie, ecc., con un'incidenza di 2 milioni di casi/anno nel mondo, 470 000 in Europa e 66000 in Italia ed una prevalenza variabile dallo 0.4% al 2% (22.5 milioni di persone nel mondo, 6.5 in Europa e 747 000 in Italia)¹. Lo scompenso cardiaco è responsabile del 5-10% di tutte le ospedalizzazioni, risultando la più frequente causa di ricovero oltre i 65 anni di età². Circa il 30% dei pazienti con scompenso cardiaco presenta una compromissione funzionale di grado moderato-severo [classe New York Heart Association (NYHA) III-IV] e prognosi infausta a breve termine: la mortalità annuale è del 24.8% per i soggetti in classe NYHA III e del 36.7% per quelli in classe NYHA IV. Nonostante la progressiva introduzione di farmaci con effetti modulanti di tipo neuroormonale in grado di migliorare l'evoluzione della malattia e di aumentare la sopravvivenza, come gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), i beta-bloccanti e la spironolattone, la maggior parte dei pazienti scompensati però rimane fortemente sintomatica, con una prognosi infausta, gravata da un'alta mortalità dovuta a MCI o a progressiva disfunzione ventricolare sinistra refrattaria. Il continuo interesse scientifico sui fattori clinici e strumentali capaci di caratterizzare il corso naturale dell'insufficienza cardiaca ed i tentativi di trovare soluzioni alternative al trapianto d'organo hanno condotto col passare del tempo all'individuazione degli effetti negativi sulla meccanica cardiaca dei ritardi di conduzione, orientando la ricerca su strumenti e modalità tecniche capaci di correggere tali anomalie. Intorno alla metà degli anni '90 infatti molti studiosi hanno iniziato ad esplorare la possibilità di come una stimolazione elettrica simultanea del ventricolo destro e sinistro potesse migliorare la funzione contrattile cardiaca e la sintomatologia in pazienti con scompenso cardiaco e desincronizzazione di parete/i dovuto a ritardo di conduzione. Da lì a poco un nuovo approccio terapeutico conosciuto con il nome di terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT) si è evoluto, e stato sottoposto a verifiche in vari trial clinici, ed è stato legittimato a far parte dell'attuale armamentario terapeutico per il trattamento dello scompenso cardiaco. La CRT è stata il primo trattamento non farmacologico ad essere testato su larga scala in vari trial clinici con gruppo controllo-placebo; il primo nel quale un definito sottogruppo di pazienti con scompenso cardiaco (ad es. QRS >120 ms) è stato selezionato dall'insieme generale; e il primo, fattore in parte discutibile, ad essere stato sviluppato e testato ampiamente negli uomini ancor prima che fossero disponibili i dati sui modelli animali³. Attualmente la CRT si è imposta come terapia aggiuntiva per pazienti selezionati con scompenso cardiaco refrattario a terapia farmacologica ottimale e dissincronia elettromeccanica.

La dissincronia ventricolare

Le anomalie del sistema di conduzione sono comuni nei pazienti con scompenso cardiaco. Oltre il 50% dei soggetti con tale patologia presenta BAV di primo grado o blocco di branca sinistra e questo da solo è riscontrabile in circa il 30% dei soggetti in classe funzionale NYHA III-IV. Pur essendo noto da tempo l'effetto negativo di tali alterazioni sulla meccanica cardiaca, solo nel 1989 Grineset al. hanno evidenziato come il blocco di branca sinistra, oltre ad importanti alterazioni cinetiche del ventricolo sinistro, con prolungamento dei tempi sistolici ed riduzione di quelli diastolici, provocasse una profonda asincronia di contrazione tra i due ventricoli (interventricolare) e del ventricolo sinistro (intraventricolare). La perdita poi del sincronismo AV, in relazione alla presenza di un ritardo di conduzione AV e/o intraventricolare, presenta effetti emodinamici negativi. In primo luogo viene perso il contributo della sistole atriale all'impulso ventricolare, con conseguente alterazione dell'efficienza ventricolare e riduzione della gittata sistolica. L'accorciamento del tempo di riempimento ventricolare sinistro poi determina un rapido incremento della pressione diastolica che può superare la pressione atriale sinistra e condizionare la comparsa di un rigurgito mitralico in fase telediastolica. Le conseguenze della dissincronia elettromeccanica perciò sono varie ed includono: incompleto riempimento ventricolare, ridotta dP/dt del ventricolo sinistro (indice di efficienza contrattile), incremento dell'insufficienza mitralica e movimento paradossale del setto interventricolare. La dissincronia ventricolare è inoltre associata ad aumentata mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco¹. In conclusione, i pazienti con scompenso cardiaco spesso presentano disturbi del meccanismo di accoppiamento eccitazione-contrazione di vario tipo e grado, che possono essere responsabili del progressivo ed inesorabile aggravamento del quadro clinico. La dissincronia è la conseguenza di un danno miocardico progressivo, globale o focale, ed è il risultato di una fibrosi interstiziale che sostituisce gradualmente il tessuto miocardico sano, determinando sia una propagazione eterogenea dell'attività elettrica sia conseguenze meccaniche sull'efficienza contrattile del cuore. La dissincronia elettromeccanica, così definita, è responsabile di processi di rimodellamento strutturale del cuore, che a loro volta favoriscono un progressivo deterioramento della funzione contrattile.

Razionale della terapia di resincronizzazione cardiaca

L'obiettivo della CRT è quello di determinare un rimodellamento inverso, attraverso il ripristino di un'attivazione ventricolare più fisiologica ed un'ottimizzazione dell'intervallo AV. I potenziali meccanismi chiamati in causa per spiegare gli effetti favorevoli della CRT sulla funzione cardiaca includono:

- 1) il ripristino di una sincronia elettromeccanica del setto interventricolare,
- 2) la riduzione dell'insufficienza mitralica telediastolica,
- 3) l'ottimizzazione della funzione diastolica attraverso un incremento del tempo di riempimento diastolico con conseguente riduzione della discrepanza tra contrattilità cardiaca e dispendio energetico.

La classificazione NYHA

Nel corso degli anni sono stati utilizzati numerosi schemi di classificazione di scompenso cardiaco, spesso non in grado di fornire correlazioni clinico-strumentali nel singolo paziente; anche la classificazione NYHA, ampiamente utilizzata, risulta poco precisa. È infatti riconosciuto che la classificazione NYHA possa variare frequentemente ed in brevi periodi di tempo nel singolo paziente da una parte, e rifletta una valutazione soggettiva da parte del medico dall'altra.

Classificazione funzionale NYHA:

I. Pazienti con malattia cardiaca senza limitazioni all'esercizio fisico: la normale attività fisica non causa eccessiva fatica, palpitazione, dispnea o dolore anginoso;

II. Pazienti con malattia cardiaca con lieve limitazione all'esercizio fisico: questi pazienti sono asintomatici a riposo. La normale attività fisica causa fatica, palpitazione, dispnea o dolore anginoso;

III. Pazienti con malattia cardiaca con marcata limitazione all'esercizio fisico: questi pazienti sono asintomatici a riposo. Una lieve attività fisica causa fatica, palpitazione, dispnea o dolore anginoso.

IV. Pazienti con malattia cardiaca con incapacità all'esercizio fisico in assenza di sintomatologia: i sintomi di scompenso cardiaco o sindrome anginoso possono essere presenti anche a riposo. Qualunque tipo di attività fisica intrapresa aumenta la sintomatologia rilevata a riposo.

In virtù della scarsa correlazione esistente tra sintomi e grado di disfunzione cardiaca, a partire dal 2005 le linee guida sullo scompenso cardiaco hanno introdotto una classificazione a 4 stadi per meglio discriminare i vari gradi, substrati e prognosi di SC. Questi sono:

■ Stadio A: pazienti che non hanno anomalie morfofunzionali del cuore e sono asintomatici ma sono a rischio di sviluppare scompenso cardiaco (ad es. ipertensione arteriosa);

■ Stadio B: pazienti che hanno anomalie morfo-funzionali del cuore e sono asintomatici e sono a rischio di sviluppare scompenso cardiaco (ad es. ipertensione arteriosa con ipertrofia ventricolare sinistra);

■ Stadio C: pazienti che sono, o che sono stati, sintomatici per scompenso cardiaco in presenza di cardiopatia organica;

■ Stadio D: pazienti fortemente sintomatici per scompenso cardiaco a riposo anche se in terapia farmacologica massimale, e che necessitano di interventi specialistici.

Tale classificazione è meglio correlata con la prevenzione e la terapia dello scompenso cardiaco, permettendo ai medici di assegnare una terapia più mirata per i pazienti.

La terapia di resincronizzazione cardiaca in pazienti in classe NYHA III-IV Diversi studi hanno dimostrato come la CRT possa determinare cambiamenti sia strutturali che molecolari nel cuore scompensato, incrementare la funzione cardiaca (aumentando l'efficienza contrattile del ventricolo sinistro, diminuendo il consumo miocardico di ossigeno e riducendo l'insufficienza mitralica funzionale), migliorare la qualità di vita dei pazienti riducendone inoltre mortalità ed ospedalizzazioni. In diversi trial randomizzati e controllati sono stati valutati gli effetti della CRT con o senza ICD in pazienti con scompenso cardiaco di grado

moderato-severo e dissincronia ventricolare, già in terapia medica ottimale (OMT). La CRT, in aggiunta alla OMT, si è dimostrata in grado di migliorare in maniera statisticamente significativa la qualità della vita, la classe funzionale NYHA, la tolleranza allo sforzo (valutata in picco di ossigeno), la distanza percorsa al test del cammino dei 6 min e il valore di frazione di eiezione. In una meta-analisi di diversi trial sulla CRT, le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sono risultate ridotte del 32% e la mortalità per tutte le cause del 25%. L'effetto sulla mortalità in questa meta-analisi diviene evidente dopo i primi 3 mesi dall'impianto del dispositivo²²⁰. Nello studio COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure), i pazienti sono stati randomizzati a: OMT, OMT+CRT, OMT+CRT+ICD. In confronto alla OMT, entrambi i dispositivi determinano una riduzione dell'endpoint combinato morte per qualsiasi causa + ospedalizzazioni del 20% circa, mentre nei pazienti trattati con OMT+CRT+ICD vi è stata una riduzione del 36% della mortalità per tutte le cause. Nello studio CARE-HF (Cardiac Resynchronization Heart Failure), in cui sono stati confrontati OMT e OMT+CRT, quest'ultima combinazione ha ridotto del 37% il rischio combinato di morte e ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari. In questo trial, randomizzato e controllato, vi è stata una riduzione del 36% per tutte le cause di morte e del 52% di ospedalizzazioni nei pazienti trattati con CRT. Dallo stesso studio risulta che per ogni 9 dispositivi impiantati si evitano 1 morte e 3 ospedalizzazioni per eventi cardiovascolari maggiori. Quindi, vi sono forti evidenze che la CRT migliora i sintomi, la capacità di esercizio, la qualità di vita, la frazione di eiezione e la sopravvivenza e diminuisce le ospedalizzazioni in pazienti con scompenso cardiaco sintomatici (classe NYHA III-IV) in OMT e con dissincronia ventricolare (evidenziata da un QRS di durata >120 ms).

Sottogruppi particolari di pazienti ambulatoriali in classe NYHA IV

Pazienti ambulatoriali in classe NYHA IV

Nello studio COMPANION sono stati arruolati 217 pazienti in classe NYHA IV ambulatoriale. Questi pazienti non dovevano aver avuto ricoveri (programmati e non) per scompenso cardiaco nel mese precedente l'arruolamento e presentavano un'aspettativa di vita >6 mesi. In questi pazienti la CRT, con o senza ICD, ha determinato un miglioramento funzionale, ridotto le ospedalizzazioni e posticipato (ma non ridotto) la mortalità rispetto alla OMT. Il tasso di mortalità a 2 anni era del 62% nel gruppo di controllo, del 55% nel gruppo CRT e del 45% nel gruppo CRT+ICD. Questi dati supportano l'utilizzo della CRT per migliorare la qualità (ma non la quantità) della vita nei pazienti ambulatoriali in classe NYHA IV.

Morfologia del QRS: blocco di branca sinistra vs blocco di branca destra

Nello studio CARE-HF, come dimostrato da una sottanalisi, la presenza di blocco di branca sinistra tipicamente è associata ad una migliore sopravvivenza e ad un minor numero di eventi cardiovascolari nel follow-up rispetto ad altri pattern elettrocardiografici. D'altro canto, dopo esecuzione di analisi multivariata, la presenza di BAV di primo grado e di blocco di branca destra erano gli unici predittori di outcome avverso. In particolare in questo studio, i pazienti (5% del

totale) con blocco di branca destra erano quelli con prognosi particolarmente sfavorevole.

Terapia di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore in pazienti con indicazione convenzionale all'impianto di defibrillatore automatico

Evidenze derivanti da un ampio studio, il MIRACLE ICD (Multicenter in Sync ICD Randomized Clinical Evaluation), e da un'estesa metanalisi supportano l'utilizzo della CRT+ICD in pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA III-IV, frazione di eiezione <35%, durata del QRS >120 ms ed indicazione convenzionale all'ICD.

Indicazioni nuove ed emergenti alla terapia di resincronizzazione cardiaca Pazienti in classe NYHA I-II

Considerando che l'obiettivo della CRT è quello di indurre un rimodellamento inverso nel cuore scompensato, si potrebbe ipotizzare un suo potenziale ruolo benefico nella prevenzione dell'evoluzione dello scompenso cardiaco. Oltre tutto il carattere evolutivo dello scompenso cardiaco con associata progressiva degenerazione della funzione cardiaca sono tali per cui, nelle classi NYHA più avanzate, il tessuto fibrotico, associato eventualmente ad eventi ischemici, può sensibilmente compromettere la risposta alla CRT. A supporto di queste ipotesi un recente lavoro dimostra come il rimodellamento inverso indotto dalla CRT, identificato da una riduzione del 10% del diametro telesistolico ventricolare sinistro, sia associato ad una riduzione della mortalità e della morbilità a lungo termine. Ci sono evidenze crescenti che suggeriscono che la CRT possa prevenire o rallentare la progressione dello scompenso cardiaco in pazienti lievemente sintomatici. Inizialmente due trial randomizzati multicentrici hanno valutato i benefici della CRT in pazienti con scompenso cardiaco sintomatici in classe NYHA II, in OMT, con ridotta frazione di eiezione, QRS slargato e con indicazione ad impianto di ICD. In questi studi la CRT determinava un miglioramento clinico-funzionale e dei parametri ecocardiografici. Inoltre una casistica retrospettiva di 144 pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA II-IV dimostrava come nei 20 pazienti in classe NYHA II vi era un significativo miglioramento degli indici di rimodellamento ventricolare sinistro, paragonabile a quello ottenuto nei 124 pazienti in classe NYHA III-IV. Più recentemente sono stati condotti i trial MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) e REVERSE (Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction). Nello studio MADIT-CRT erano arruolati 1820 pazienti, sia in classe NYHA I ed eziologia ischemica (15%) che in classe NYHA II ed eziologia ischemica e non (85%), in ritmo sinusale, con compromissione della funzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione $\leq 30\%$) e durata del QRS ≥ 130 ms; 1089 pazienti erano sottoposti ad impianto di CRT+ICD e 731 di ICD. Durante un follow-up medio di 2.4 anni (lo studio veniva interrotto prematuramente), l'endpoint primario (mortalità per tutte le cause + eventi avversi correlati allo scompenso cardiaco) si è verificato in 187/1089 pazienti del gruppo CRT+ICD (17.2%) e in 185/731 pazienti del gruppo ICD (25.3%); vi era pertanto una riduzione del 34% dell'endpoint primario nei pazienti che ricevevano la CRT. Il

tasso di mortalità annuale in entrambi i gruppi era mediamente del 3%. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di beneficio del trattamento con CRT tra i pazienti affetti da cardiopatia ischemica o non ischemica. La superiorità della CRT è stata determinata da una riduzione del 41% degli eventi correlati allo scompenso cardiaco, un dato particolarmente evidente in un sottogruppo predefinito di pazienti con durata del QRS ≥ 150 ms. La CRT ha infine determinato un significativo rimodellamento inverso del ventricolo sinistro. Nello studio REVERSE sono stati arruolati 610 pazienti con scompenso cardiaco in OMT, in classe funzionale NYHA I (precedentemente sintomatici) o II, in ritmo sinusale, frazione di eiezione $\leq 40\%$, durata del QRS ≥ 120 ms e diametro telediastolico del ventricolo sinistro ≥ 55 mm. I pazienti venivano sottoposti ad impianto di CRT con funzione pacemaker (15%) o con funzione defibrillatore (85%) in base alle singole indicazioni clinico-strumentali ed erano randomizzati a ricevere (gruppo CRT-on) o no (gruppo CRT-off) la stimolazione biventricolare. L'endpoint principale dello studio era un giudizio sulla risposta clinica che classificava i pazienti come stabili, migliorati o peggiorati a 1 anno dalla randomizzazione, sulla base di eventi clinici (morte, ospedalizzazione per insufficienza cardiaca), della classe NYHA e di valutazione dei sintomi da parte del paziente; lo studio era disegnato per avere una potenza sufficiente per misurare anche l'endpoint secondario, costituito dalla variazione assoluta dell'indice di volume telesistolico. A distanza di 12 mesi non vi erano differenze significative dell'endpoint composito primario (peggioramento clinico, che vi era nel 16% dei pazienti nel gruppo CRT-on e nel 21% dei pazienti nel gruppo CRT-off) pur in presenza di un miglioramento strumentale ecocardiografico con riduzione dei volumi ed aumento della frazione di eiezione (endpoint secondario) nel gruppo CRT-on. In aggiunta, l'occorrenza di ricovero per insufficienza cardiaca era significativamente ritardata nei pazienti con CRT-on rispetto ai pazienti con CRT-off. Tuttavia, i dati ottenuti in 262 pazienti in un follow-up di 24 mesi dimostrano come ad un miglioramento strumentale si associava anche un chiaro miglioramento clinico. Interessante notare come durata e morfologia del QRS siano associati ad outcome differenti in questi pazienti con scompenso cardiaco lievemente sintomatici. Nello studio MADIT-CRT i pazienti con blocco di branca sinistra, specie se donne, erano quelli a miglior prognosi. Inoltre in una sottoanalisi degli studi MADIT-CRT e REVERSE i pazienti con durata del QRS ≥ 150 ms erano quelli che traevano i massimi benefici dalla CRT. Gli studi MADIT-CRT e REVERSE hanno arruolato una piccola percentuale di pazienti in classe NYHA I, rispettivamente 15% e 18%. In questi pazienti non vi erano significative riduzioni in termini di mortalità o morbilità nello studio MADIT-CRT da parte della CRT, mentre nello studio REVERSE la stessa risultava meno efficace che nei pazienti in classe NYHA II. Sulla base dei dati attualmente disponibili, appare prudente cercare di identificare, tra i pazienti con scompenso cardiaco lievemente sintomatici, quelli che maggiormente beneficeranno della terapia con CRT. In presenza di durata del QRS tra 120 e 150 ms questi sono: quelli con dissincronia valutata ecocardiograficamente, dilatazione ventricolare sinistra, blocco di branca sinistra, cardiomiopia non ischemica, recente sintomatologia NYHA III. Spesso accade che nell'uso pratico una terapia tenda ad allargarsi a soggetti affini ma non identici a quelli nei quali ne è stata

dimostrata l'utilità. Una recente indagine dell'ESC volta a delineare l'attuale pratica all'impianto di dispositivi per CRT in Europa mostra che una percentuale non trascurabile dei più di 2400 pazienti impiantati nei 140 Centri nei 13 diversi paesi europei che hanno aderito allo studio hanno ricevuto la CRT in condizioni che possono essere definite "off-label": fibrillazione atriale (23%), QRS di durata <120 ms (9%), classe funzionale NYHA <III (22%). Questi dati si dovrebbero dimostrare utili ai fini di migliorare le strategie gestionali del singolo paziente e per confrontare la pratica nazionale con esperienze più ampie.

Pazienti con durata del QRS <120 ms

La durata del QRS nei pazienti con scompenso cardiaco ha una valenza prognostica ma talora manca di specificità nell'identificare i responder alla CRT. Maggiore è la durata del QRS, maggiore è la probabilità di una risposta favorevole alla CRT, verosimilmente perché la durata del QRS correla strettamente con il ritardo di attivazione della parete postero-laterale nei pazienti con blocco di branca sinistra. Questa correlazione è presente nei pazienti con blocco di branca destra o con QRS stretto. Diversi studi ecocardiografici hanno dimostrato come fino al 40% dei pazienti con QRS stretto possa presentare dissincronia ventricolare. Risultati incoraggianti sull'utilità della CRT in pazienti con QRS stretto ed dissincronia valutata ecocardiograficamente provengono da tre studi monocentrici e da una successiva meta-analisi che ha dimostrato un miglioramento della classe funzionale, della distanza percorsa al test del cammino dei 6 min ed un incremento della frazione di eiezione nei 98 pazienti con QRS stretto e dissincronia all'ecocardiografia sottoposti a CRT. D'altra parte i recenti risultati negativi degli studi RethinQ (Resynchronization Therapy in Normal QRS) ed ESTEEM-CRT (Evaluation of CRT in Narrow QRS Patients With Mechanical Dyssynchrony From a Multicenter Study), da una parte, e dello studio PROSPECT (Predictors of Response to CRT)²⁴⁷, dall'altra, rendono improbabile una rapida espansione della CRT in pazienti con scompenso cardiaco e QRS stretto. Il trial Echo CRT è stato disegnato per chiarire se l'ecocardiografia sarà in grado di identificare i pazienti con complessi QRS stretti che beneficeranno dalla CRT. In questo trial viene utilizzata, nella valutazione preimpianto, una nuova tecnica ecocardiografica di speckle tracking che è in grado di fornire informazioni accurate sulla deformazione miocardica e sul grado di dissincronia e di identificare l'area di più tardiva attivazione. Altri dati in argomento deriveranno dagli studi CRT-Narrow ed EARTH (Evaluation of Resynchronization Therapy for Heart Failure) tuttora in corso.

Pazienti con fibrillazione atriale permanente

Circa un terzo dei pazienti con scompenso cardiaco è affetto da fibrillazione atriale. Nei trial sulla CRT, tuttavia, salvo poche eccezioni, sono inclusi quasi esclusivamente pazienti in ritmo sinusale. La fibrillazione atriale con elevata risposta ventricolare media può impedire una corretta stimolazione biventricolare. La CRT può pertanto essere efficace in pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale permanente nei casi in cui si riesca ad ottenere una stimolazione biventricolare continua. Alcuni studi, di cui uno randomizzato ed uno

osservazionale, hanno valutato i benefici della CRT in pazienti con dissincronia ventricolare e fibrillazione atriale. Sebbene entrambi dimostrino benefici della CRT in questi pazienti, il numero totale dei pazienti esaminati (meno di 100) preclude attualmente la possibilità ad un'indicazione alla CRT in pazienti con fibrillazione atriale permanente. Tuttavia uno studio randomizzato (PAVE, Post AV Nodal Ablation Evaluation) dimostra come nei pazienti con fibrillazione atriale permanente ed ablazione del nodo AV la CRT sia superiore rispetto al pacing convenzionale effettuato nella regione apicale del ventricolo destro. In particolare la CRT migliora a 6 mesi la tolleranza allo sforzo e la qualità di vita, e risulta ancora più efficace nei pazienti con frazione di eiezione <35%. In aggiunta a queste osservazioni, vanno menzionati gli studi di Delnoy et al., confronto tra 96 pazienti con fibrillazione atriale permanente e 167 in ritmo sinusale con evidenza di beneficio sovrapponibile in termini di rimodellamento cardiaco e sopravvivenza, e di Gasparini et al., confronto tra 162 pazienti con fibrillazione atriale permanente e 511 in ritmo sinusale con evidenza di beneficio sovrapponibile in termini di rimodellamento cardiaco, morbilità e mortalità ma solo per i pazienti sottoposti ad ablazione del nodo AV. Una recente meta-analisi che ha compreso 1146 pazienti con scompenso cardiaco ha valutato la risposta clinica ed ecocardiografica alla CRT in pazienti in ritmo sinusale (n=797) o in fibrillazione atriale (n=367). In entrambi i gruppi di pazienti vi è stato un incremento significativo della classe NYHA, della frazione di eiezione e della sopravvivenza a lungo termine dopo CRT. Questi lavori nel loro insieme dimostrano come i benefici della CRT siano indipendenti dal ritmo di base, anche se rimane non del tutto risolto il dilemma tra i sostenitori della necessità di contestuale ablazione del nodo AV e i contrari a tale soluzione.

Pazienti con indicazioni alla stimolazione ventricolare destra

Lo studio DAVID (Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial) riporta gli effetti negativi della stimolazione apicale destra in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra sistolica. Inoltre, una sottanalisi del MOST100 mostra come una stimolazione ventricolare destra apicale possa determinare un aumento del numero di ospedalizzazioni e dell'incidenza di fibrillazione atriale in pazienti con disfunzione del nodo del seno e normale frazione di eiezione e durata del QRS. Questi studi suggeriscono come una stimolazione ventricolare destra apicale isolata (non associata a stimolazione ventricolare sinistra) possa avere effetti negativi, predisponendo allo sviluppo o alla progressione dello scompenso cardiaco. In maniera analoga, il pacing ventricolare destro associato ad un QRS slargato è stato associato a dissincronia ventricolare, sebbene nessun studio abbia valutato l'utilizzo della CRT in questi pazienti.

Pazienti in terapia medica non ottimale

Non tutti i pazienti con scompenso cardiaco di grado moderato-severo tollerano i dosaggi raccomandati di ACE-inibitori e betabloccanti. Spesso per motivi di ipotensione o bradicardia non è possibile una titolazione del dosaggio di tali farmaci. La CRT potrebbe essere utile in questi pazienti per permettere il raggiungimento di quei dosaggi dei farmaci che si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità. In questi casi i benefici della CRT, in termini di

miglioramento della qualità e quantità della vita, potrebbero sommarsi ai benefici di farmaci altrimenti somministrabili a dosaggi probabilmente inefficaci. Indicazioni alla resincronizzazione cardiaca con impianto di defibrillatore automatico L'utilizzo dell'ICD, in aggiunta alla CRT deve basarsi sulle raccomandazioni alla terapia con ICD in termini di prevenzione primaria o secondaria della MCI (vedi capitoli successivi).

Prospettive future

Il futuro della CRT dovrà volgere verso due direzioni:

1) aumentare la percentuale dei responder nei pazienti attualmente candidati alla CRT

2) espandere il trattamento a pazienti che potranno beneficiarsi della CRT.

In quest'ottica vengono di seguito riportati un algoritmo di risposta alla CRT e un algoritmo decisionale semplificato. Algoritmo di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca. La performance dei criteri di inclusione attualmente adottati nella scelta dei pazienti da sottoporre a CRT non è ottimale in quanto sono attualmente sottoposti a CRT pazienti che non ne trarranno beneficio da una parte e, soprattutto, non sono inclusi alcuni pazienti che potrebbero beneficiarsi della CRT dall'altra. In casi particolari la scelta di impiantare o meno un dispositivo di resincronizzazione può essere personalizzata. In queste situazioni può risultare utile un algoritmo, recentemente pubblicato, per determinare la probabilità di risposta alla CRT del singolo paziente (Tabella 3). Di cruciale importanza appare il corretto posizionamento dell'elettrocatteter per stimolazione ventricolare sinistra. Un'accurata identificazione dell'area miocardica attivata più tardivamente con tecniche di imaging non invasivo appare particolarmente utile. Algoritmo decisionale semplificato. È riconosciuto e dimostrato come la classificazione NYHA sia sottoposta a variazioni nel singolo paziente da una parte e rifletta una valutazione soggettiva da parte del medico dall'altra, e pertanto non sempre correlata con substrato, grado e prognosi della CRT. Sebbene i grandi trial randomizzati e controllati abbiano utilizzato la classe NYHA come criterio di inclusione (studi di morbilità e quindi di mortalità in pazienti in classe NYHA dapprima III/IV e quindi II), è auspicabile, in futuro, l'applicazione della classificazione in stadi dello scompenso cardiaco nell'indicazione all'impianto di CRT. Ciò permetterebbe, infatti, di eliminare tutte le variabilità, ed i problemi ad esse correlati, associate alla classificazione NYHA. Infatti gli ottimi risultati ottenuti dalla CRT in pazienti minimamente sintomatici (classe NYHA II, attualmente studiati solo pazienti in ritmo sinusale) supportano il suo ruolo nella prevenzione dell'evoluzione dello scompenso cardiaco. Dall'altra parte il carattere evolutivo dello scompenso cardiaco con associata degenerazione della funzione cardiaca sono tali per cui, nelle forme molto avanzate e refrattarie (classi NYHA I-IV non ambulatoriali), il tessuto fibrotico, associato eventualmente ad eventi ischemici, può sensibilmente compromettere la risposta alla CRT. La classificazione a stadi dello scompenso cardiaco, ben correlata con gradi, substrato e prognosi dello scompenso cardiaco, permette di includere all'interno dei singoli stadi classi più omogenee di pazienti rispetto alla classificazione NYHA, e ciò indipendentemente dall'eziologia dello scompenso. In

tale otticasi può auspicare una diffusione della CRT nei pazienti con scompenso cardiaco in stadio C sintomatici indipendentemente da ritmo (sinusale vs fibrillazione atriale), eziologia dello scompenso cardiaco e metodica di valutazione della dissincronia. Se dovessimo applicare tale modello con le evidenze attualmente disponibili, il risultato potrebbe essere quello di una scelta nel singolo paziente, considerando le raccomandazioni per l'impianto di un dispositivo per CRT con o senza ICD e l'algoritmo di risposta alla CRT sopra riportato, può essere così semplificata:

■ Pazienti con scompenso cardiaco stadio C sintomatici, FE \leq 35%, durata QRS >120 ms:

- in ritmo sinusale (classe I, livello di evidenza A)

- in fibrillazione atriale (classe II, livello di evidenza B)

■ Pazienti con scompenso cardiaco stadio C sintomatici, FE \leq 35%, dissincronia accertata con metodica ecocardiografica (classe II, livello di evidenza C)

■ Pazienti con scompenso cardiaco stadio C sintomatici, stimolazione ventricolare destra cronica, FE \leq 35% (upgrade) (classe II, livello di evidenza C).

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Brown AM, Cleland JG. Influence of concomitant disease on patterns of hospitalization in patients with heart failure discharged from Scottish hospitals in 1995. *Eur Heart J* 1998;19:1063-9.
2. SEOSI Investigators. Survey on heart failure in Italian hospital cardiology units. Results of the SEOSI study. *Eur Heart J* 1997;18:1457-64.
3. Achilli A, Patruno N, Pontillo D, Sassara M. La terapia di resincronizzazione cardiaca per il trattamento dello scompenso cardiaco. *Ital Heart J Suppl* 2004;5:445-56.
4. Kass DA. Cardiac resynchronization therapy. *J CardiovascElectrophysiol* 2005;16(Suppl 1):S35-S41.
5. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al.; Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001;344:873-80.
6. Wiggers CJ. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli. *Am J Physiol* 1925;73:346-78.
7. Grines CL, Bashore TM, Boudoulas H, Olson S, Shafer P, Wooley CF. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block: the effect of interventricular asynchrony. *Circulation* 1989;79:845-53.
8. Freedman RA, Yock PG, Echt DS, Popp RL. Effect of variation in PQ interval on patterns of atrioventricular valve motion and flow in patients with normal ventricular function. *J Am CollCardiol* 1986;7:595-602.
9. Xiao HB, Roy C, Fujimoto S, Gibson DG. Natural history of abnormal conduction and its relation to prognosis in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1996;53:163-70.
10. Unverferth DV, Magorien RD, Moeschberger ML, Baker PB, Fetters JK, Leier CV. Factors influencing the one-year mortality of dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1984;54:147-52.

L'ECOCARDIOGRAMMA NELLA SELEZIONE ED IL FOLLOW-UP DEL PAZIENTE CON INDICAZIONE A RESINCRONIZZAZIONE CARDIACA

Antonello D'Andrea

*Unità Operativa Dipartimentale Diagnostica Cardiologica Integrata
Azienda dei Colli – Ospedale Monaldi - Napoli*

Resincronizzazione cardiaca: le certezze consolidate

Le linee guida europee riguardo la resincronizzazione cardiaca (CRT), raccomandano tale trattamento con indicazione di classe I, con livello di evidenza A per i pazienti affetti da scompenso cardiaco in classe funzionale NYHA II, III o IV ambulatoriale, che siano in ritmo sinusale e che presentino un QRS di durata maggiore o uguale a 150 millisecondi, con morfologia a blocco di branca sinistra e che abbiano una **frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro stabilmente inferiore al 35%**, nonostante terapia medica ottimale.

Inoltre le stesse linee guida raccomandano la CRT sempre in classe I, ma con livello di evidenza B in quei pazienti in classe funzionale II III o IV NYHA, in ritmo sinusale, che presentino durata del QRS tra 120 e 150 millisecondi, con morfologia a blocco di branca sinistra e che abbiano una **FE stabilmente inferiore al 35%** nonostante terapia medica ottimale.

Vi sono di contro, minori certezze riguardo l'utilità di questa terapia quando la morfologia del QRS non sia a blocco di branca sinistra, oppure quando la durata del QRS non sia prolungata ma siano presenti **dissincronia meccanica** o fibrillazione atriale.

Recenti studi riguardo la terapia di resincronizzazione cardiaca hanno dimostrato che il beneficio di tale trattamento è connesso con la durata del QRS e con la sua morfologia, suggerendo che i vantaggi maggiori sono attesi per i pazienti che presentino una durata del QRS maggiore di 150 millisecondi con aspetto a blocco di branca sinistra.

In questo scenario è possibile, tuttavia, che un'accurata selezione dei pazienti in base a criteri di valutazione già esistenti o emergenti, possa predire un beneficio della terapia di resincronizzazione anche per quei pazienti che hanno una indicazione "border-line" all'impianto secondo le attuali linee guida. Già in questa fase, risulta evidente come le metodiche di Imaging cardiaco, prima fra tutte l'ecocardiografia, rivestano un ruolo centralenella selezione e valutazione dei pazienti candidati alla CRT.

In secondo luogo, l'ecocardiografia, può risultare di supporto durante la procedura di impianto del device di resincronizzazione, ma certamente questa metodica torna ad essere di grande importanza nelle fasi successive, sia per l'**ottimizzazione** del pacingbiventricolare e sia nel successivo **follow-up**.

Selezione del paziente alla resincronizzazione

Già a partire dalla selezione dei candidati alla CRT, l'ecocardiografia riveste un ruolo di importanza centrale, sia per quel che riguarda l'indicazione alla resincronizzazione sia per quel che concerne il problema dei "non responders".

- **Ventricolo sinistro**

Nella selezione dei pazienti candidati alla terapia di resincronizzazione cardiaca, abbiamo visto come le linee guida includano, tra gli altri parametri, una FE del ventricolo sinistro inferiore al 35% come condizione necessaria affinché il trattamento sia indicato. Nella pratica clinica il calcolo dei volumi del ventricolo sinistro e quindi della frazione di eiezione si avvale, nella maggior parte dei casi, della tecnica del Simpson biplano (Figura 1). L'ecocardiografia può essere di grande aiuto nell'individuazione di quei parametri in grado di predire la risposta o la non-risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca, problema di sempre maggior attualità nel panorama odierno. Basti pensare che se ci atteniamo ai soli dati ecocardiografici emerge da diversi studi che il 45% dei pazienti trattati con CRT sono non-responders. Ma quali sono i parametri ecocardiografici che ci fanno affermare se vi è o meno una risposta alla CRT? Attualmente si considera responder un paziente in cui si osservi una riduzione del 15% del volume telesistolico del ventricolo sinistro oppure un aumento del 15% della gittata sistolica del ventricolo sinistro. Vi sono d'altro canto, diversi predittori ecocardiografici di non risposta alla CRT che dobbiamo ricercare ogniqualvolta programmiamo tale terapia, dato il loro impatto sulla mortalità. Tra questi possiamo distinguere parametri morfologici e parametri funzionali. Tra i primi possiamo annoverare:

- una ***eccessiva dilatazione del ventricolo sinistro***, che si è dimostrata avere un impatto negativo sulla probabilità di recupero clinico e funzionale; in particolare, in uno studio di Gasperini et al, si propongono come fattori in grado di predire una mancata risposta un diametro ed un volume telediastolici del ventricolo sinistro preimpianto maggiori rispettivamente di 75 mm e 240 mL;

- ***la presenza e l'estensione dell'area cicatriziale***, che ha grande importanza anche per quel che riguarda la scelta del sito di stimolazione e che quindi sarà estesamente trattata successivamente;

Tra i parametri funzionali è importante menzionare:

- gli indici di ***funzione sistolica*** del ventricolo sinistro, tra cui la Frazione di Eiezione riveste un ruolo ancora preponderante nella pratica clinica. Ricordiamo, però, che oggi disponiamo di diversi altri parametri, come la gittata sistolica ventricolare sinistra calcolata dal doppler pulsato dell'efflusso aortico, gli indici di deformazione ottenibili dallo strain longitudinale, radiale e circonferenziale del ventricolo sinistro, che hanno lasciato intravedere già in diversi studi le loro potenzialità nel predire la risposta a questo tipo di trattamento;

- gli indici di ***funzione diastolica***, come il pattern di riempimento ottenuto dallo spettro doppler del flusso trans mitralico, l'analisi doppler tissutale e l'integrazione dei due. In particolare la presenza di un pattern restrittivo fisso e un aumento della durata del riempimento diastolico, soprattutto rispetto all'intera durata del ciclo cardiaco, sono fattori predittivi di mancata risposta alla CRT.

- ***l'insufficienza mitralica funzionale***, secondaria alla dilatazione e disfunzione del Ventricolo sinistro è una voce importante nella valutazione complessiva del

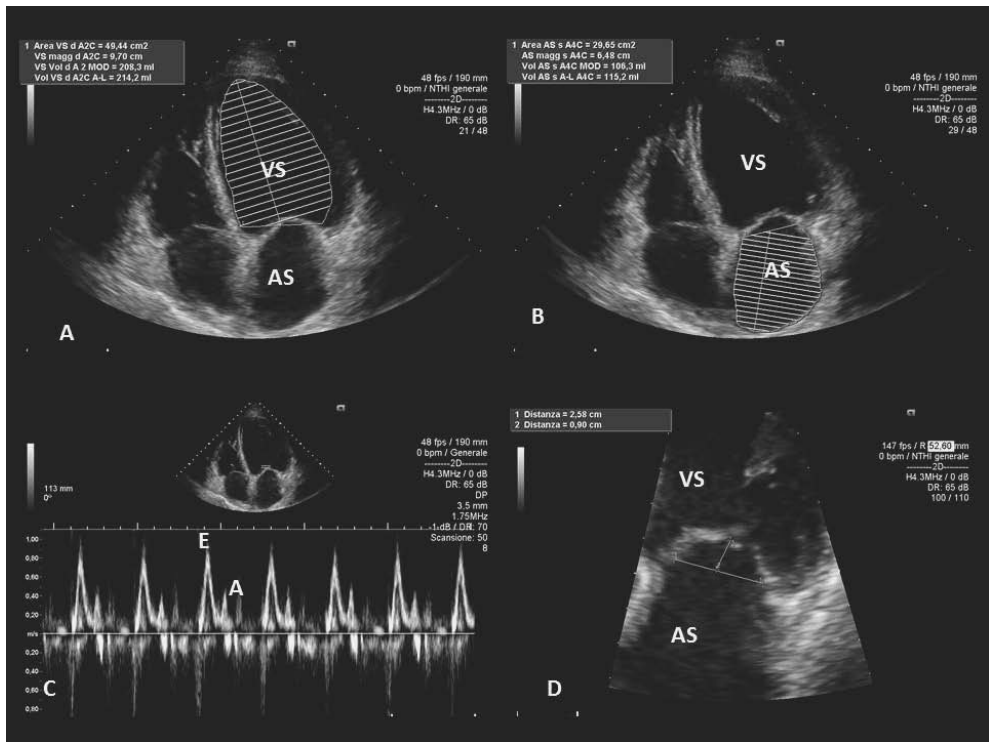


Figura 1 : cardiomiopatia dilatativa con dilatazione del volume del ventricolo sinistro (A) dell'atrio sinistro (B), con pattern transmitralico restrittivo (C), e distorsione dell'apparato valvolare mitralico per tethering simmetrico (D).

paciente candidato alla terapia di resincronizzazione cardiaca. Ciò perché l'insufficienza mitralica funzionale può giovare della CRT, che si è dimostrata agire sulle cause della insufficienza stessa, sia riducendo le forze di tethering e sia migliorando la chiusura dell'apparato valvolare. D'altro canto sia la presenza di insufficienza mitralica significativa pre-CRT e sia il mancato miglioramento di questa dopo tre mesi dall'impianto, si sono dimostrati essere importanti predittori della risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca.

- **Atrio sinistro**

Oltre che per il calcolo della *volumetria atriale sinistra* che si è rivelata essere correlata alla risposta alla CRT che può effettuarsi sia con metodo bidimensionale e sia, in maniera più accurata con l'ECO 3D, l'ecocardiografia consente la valutazione della funzione atriale sinistra.

La metodica di cui possiamo avvalerci a tale scopo è lo strain dell'atrio sinistro valutato con tecnica speckletracking: la deformazione atriale sinistra ed in

particolare il suo miglioramento dopo terapia di resincronizzazione cardiaca, sono in grado di predire la risposta a tale trattamento (Figura 1).

- **Atrio e ventricolo destri**

I volumi e la funzione del **ventricolo destro**, così come la pressione polmonare stimata dalla velocità del rigurgito tricuspide con tecnica ecocardiografica standard, sono parametri importanti nella selezione del paziente: la frazione di eiezione ridotta, soprattutto se calcolata con l'ecocardiografia 3D, così come la disfunzione ventricolare destra pre-impianto, valutata mediante gli indici convenzionali, predicono una mancata risposta; inoltre il riscontro di una **pressione arteriosa polmonare sistolica** > di 50 mmHg, in pazienti trattati con terapia di resincronizzazione cardiaca, sono associati ad un outcome sfavorevole.

Anche una significativa **dilatazione atriale destra**, con cut-off in uno studio di D'Andrea et al. posto a 16 mL/m² si è rivelato essere un indice prognostico.

La dissincronia elettro-meccanica: ha ancora senso la valutazione dei ritardi?

Lo studio PROSPECT ha affievolito l'interesse per la ricerca degli indicatori di dissincronia meccanica, in quanto ha mostrato che nessuno dei parametri valutati è in grado di predire singolarmente la risposta alla CRT meglio dell'ampiezza del QRS valutata con l'elettrocardiogramma. Questo trial, che è stato ampiamente criticato, ha avuto però il merito di dimostrare che la ricerca e la valutazione ecocardiografica dei ritardi elettro-meccanici non può essere la soluzione a tutti i problemi, soprattutto per quanto concerne l'allargamento dell'indicazione. Basti pensare che il 20% dei pazienti valutati per l'impianto di CRT nei laboratori core non presentava indicazione a tale trattamento, avendo una FE del ventricolo sinistro maggiore del 35%.

Altro merito di questo studio è stato portare alla luce come la ricerca della dissincronia meccanica, non sia una valutazione banale e non possa essere appresa solo in un giorno di training: l'estrema variabilità delle misurazioni che emerge dal PROSPECT può essere certamente dovuta alla poca esperienza degli operatori, alla difficoltà interpretativa dei dati, ma può essere ascritta anche, almeno parzialmente, ai differenti apparecchi utilizzati.

Fatta questa doverosa premessa e considerando che la valutazione dei ritardi elettro-meccanici possa ancora trovare spazio nella selezione dei pazienti candidati alla CRT, soprattutto nei casi con durata del QRS "border line" o in assenza di blocco di branca sinistra, e come fattore predittivo di risposta a tale trattamento, è bene fare chiarezza sull'argomento, passando in rassegna i differenti indicatori di dissincronia meccanica da ricercare mediante ecocardiografia (Figura 2).

La valutazione della dissincronia meccanica consta di tre tipi di ritardi:

1. Ritardo atrio-ventricolare;
2. Ritardo intra-ventricolare;
3. Ritardo inter-ventricolare.

1. **La dissincronia atrio-ventricolare** è dovuta ad una alterazione tra la fase di riempimento e la protosistole: l'eccessiva pressione telesistolica ventricolare

sinistra, risultante dalla ridotta funzione contrattile, si ripercuote sulla diastole successiva, causando una prematura chiusura della valvola mitrale. Questo da un lato riduce il precarico per effetto del non adeguato riempimento ventricolare e dall'altro provoca una insufficienza mitralica pre-sistolica per la non corretta chiusura della valvola mitrale. Tale dissincronia, normalmente determinata dall'allungamento dell'intervallo PR, può essere valutata anche in ecocardiografia dalla distanza tra l'onda A del profilo doppler trans mitralico e l'inizio della sistole ventricolare e dal rapporto tra la durata del riempimento e l'intero ciclo cardiaco, col vantaggio di poter valutare simultaneamente gli effetti di tale dissincronia sull'insufficienza mitralica. La CRT può agire efficacemente sul ritardo atrio-ventricolare, ed in alcuni piccoli studi il miglioramento di tali indici, primo fra tutti l'insufficienza mitralica pre-sistolica, si è dimostrato essere predittivo di risposta positiva alla resincronizzazione.

2. La **dissincronia intra-ventricolare** è senza dubbio l'aspetto su cui si è finora concentrato il maggior interesse. Questa è una condizione caratterizzata da una contrazione scoordinata tra differenti zone del ventricolo sinistro, in cui i diversi segmenti si attivano dal punto di vista meccanico con tempi più o meno ritardati rispetto alla sistole elettrica. Ciò si esplica, in termini quantitativi, nel ritardo elettro-meccanico.

Gli indici di dissincronia intraventricolare si possono valutare, in modo semiquantitativo, anche avvalendosi della semplice ecocardiografia monodimensionale, misurando l'intervallo di tempo tra inizio del QRS e il massimo ispessimento del setto da un lato e della parete posteriore dall'altro e calcolando la differenza tra i due.

L'approccio bidimensionale integrato dal doppler tissutale consente una valutazione più accurata della dissincronia intraventricolare rispetto al metodo precedente e si basa sull'analisi dell'intervallo tra inizio del QRS e il picco dell'onda S¹ dello spettro doppler tissutale, confrontando poi la differenza dell'attivazione elettromeccanica tra pareti opposte.

Il vantaggio offerto in quest'ambito dalle tecniche emergenti come il calcolo dello strain con tecnica speckletracking sia 2D che 3D sta nella possibilità di valutare la dissincronia meccanica, in diversi segmenti del ventricolo sinistro simultaneamente. Lo speckletracking, a differenza di quanto accade per il doppler tissutale (TDI) non è angolo-dipendente, e fornisce diversi indicatori di dissincronia intraventricolare.

Per quanto riguarda lo strain radiale, dobbiamo citare l'indice di dissincronia radiale medio-ventricolare che si definisce come il ritardo tra il picco di deformazione della parete anterosettale e della parete posteriore, o come il ritardo tra il picco di strain radiale più precoce e più tardivo, valutato in asse corto: la presenza di un ritardo \geq di 130 millisecondi, ha un elevato valore predittivo positivo per la risposta alla CRT.

Dallo strain longitudinale scaturiscono altri due indici meritevoli di approfondimento: l'indice di dissincronia trasversa e lo strain delay index. Il primo consiste nella deviazione standard dei tempi di picco dello strain longitudinale calcolato per 12 diversi segmenti; il secondo si definisce come il computo delle

differenze tra la deformazione longitudinale massima (picco di strain longitudinale) e la deformazione registrata in telesistole, scaturita dall'analisi di 16 diversi segmenti del ventricolo

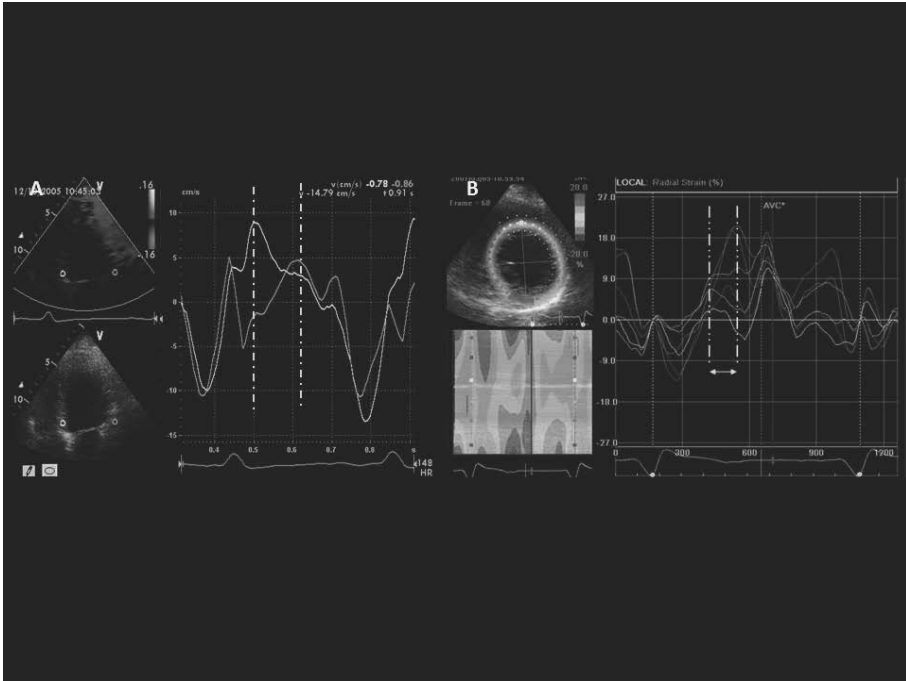


Figura 2: esempi di dissincronia intramiocardica longitudinale (A) con doppler tissutale, e radiale con strain bidimensionale (B).

sinistro. Un valore di strain delay index superiore al 25% si è dimostrato, nello studio MUSIC, predittivo di rimodellamento inverso del ventricolo sinistro. La valutazione dello strain longitudinale globale fornisce inoltre informazioni sulla funzione ventricolare, essendo questo parametro un indice di contrattilità.

L'ecocardiografia tridimensionale è un altro strumento a nostra disposizione per la valutazione della dissincronia meccanica. Il vantaggio offerto dall'eco 3D è di consentire la determinazione del ritardo intraventricolare utilizzando un modello tridimensionale dell'intero ventricolo, senza limitarsi all'analisi solo di alcuni segmenti. Costruito un modello tridimensionale del ventricolo sinistro, il ritardo intraventricolare può essere desunto dalla deviazione standard del ritardo di tempo impiegato al raggiungimento del picco di velocità o di strain sistolico di ognuno dei 16 segmenti, evidenziando in una mappa di colori prestabilita, il segmento caratterizzato da attivazione meccanica più tardiva. In secondo luogo, è possibile ottenere l'indice di dissincronia sistolica, che a differenza del precedente, consiste nella deviazione standard del tempo al

picco del minimo volume sistolico regionale dei diversi segmenti del modello tridimensionale suddetto.

3. La **dissincronia inter-ventricolare** esprime il ritardo nell'attivazione meccanica di un ventricolo rispetto all'altro. Nella pratica clinica tale parametro viene calcolato dallo spettro doppler pulsato dell'efflusso ventricolare destro e sinistro, come il tempo dall'inizio della sistole elettrica al picco di velocità del flusso sistolico aortico e polmonare: un ritardo del tempo di pre-eiezione tra i due ventricoli \geq di 40 millisecondi indica la presenza di un significativo ritardo inter-ventricolare. Nonostante nello studio CARE-HF il riscontro pre-CRT di significativo ritardo inter-ventricolare si sia rivelato predittivo di favorevole risposta alla resincronizzazione, tali risultati non sono stati confermati da studi successivi, tanto che oggi la valutazione di questo tipo di dissincronia viene considerata poco utile nella selezione del paziente candidato a tale trattamento.

Il pacing biventricolare: ruolo dell'ecocardiografia dall'impianto all'ottimizzazione della stimolazione

- Valutazione della sede di pacing

Ai fini dell'ottenimento di un'ottimale stimolazione biventricolare è importante identificare la zona con maggior ritardo contrattile ed è necessario che questa regione del ventricolo, dove andrà posizionato il catetere sinistro, sia vitale.

Uno studio di Ypemburg et al. ha rivelato che l'identificazione della area di stimolo migliore, riesce a predire il rimodellamento inverso e la sopravvivenza dopo impianto di CRT.

A tale scopo, oltre che delle modalità di imaging di cui abbiamo estesamente trattato nella sezione "dissincronia intraventricolare", possiamo avvalerci anche dell'ecocardiografia intracardiaca. Alcuni lavori hanno mostrato come questa tecnica favorisca l'identificazione della migliore sede di pacing durante l'impianto e, simultaneamente, l'ottimizzazione intraprocedurale della stimolazione.

La regione dove andrà ad insistere la stimolazione sinistra deve essere vitale affinché possa aver luogo la resincronizzazione. Dai dati pubblicati da Bleeker et al., ottenuti mediante studio di vitalità del ventricolo sinistro utilizzando la Risonanza Magnetica Cardiaca si evince che, la presenza di estesa cicatrice in sede postero-laterale, sede classica di pacing biventricolare, si associa ad una percentuale di "responders" inferiore al 15%; di contro in assenza di cicatrice in tale regione si ottiene una risposta favorevole in più dell'80% dei pazienti. Il gold standard per valutare la sede e l'estensione del tessuto cicatriziale del ventricolo sinistro, infatti, è attualmente la Risonanza Magnetica con gadolinio. Sono però disponibili numerosi lavori che delineano il ruolo dell'ecocardiografia in quest'ambito.

Uno spessore di parete inferiore a 6 millimetri in più di 4 segmenti, riscontrato all'eco-2D, utilizzato come indicatore di estensione della cicatrice ventricolare sinistra, si è rivelato essere un marker di risposta alla CRT in uno studio di Ascione et al. e Mele D. Et al.

La presenza di riserva contrattile, valutata mediante eco-stress con dobutamina, è stata identificata in un lavoro di Ciampi et al. del 2008, come un indicatore di risposta favorevole, sia dal punto di vista clinico che ecocardiografico, alla resincronizzazione.

Anche per la valutazione dell'estensione del tessuto cicatriziale del ventricolo sinistro e quindi per la ricerca di vitalità, lo strain, in particolare con l'utilizzo dell'ecocardiografia speckletracking, ha mostrato numerosi vantaggi: in uno studio di D'Andrea et al. è stato utilizzato come marker di cicatrice tissutale; nello studio TARGET ha consentito sia di individuare la regione del ventricolo sinistro caratterizzata da maggior ritardo e sia di valutare la funzione contrattile, quindi la vitalità. In quest'ultimo lavoro, il posizionamento dell'elettrodo di stimolazione sinistra guidato dall'eco speckletracking si è associato ad incremento del tasso di responders alla CRT e alla riduzione del numero di decessi e di ricoveri per scompenso nel follow-up post resincronizzazione.

- *Ottimizzazione della stimolazione.*

1- intervallo atrio-ventricolare.

L'ottimizzazione dell'intervallo AV ha come obiettivo quello di garantire il miglior precarico possibile che si ripercuote sulla gittata sistolica, consentendo però la cattura dello stimolo ventricolare, necessaria per la resincronizzazione. Tale processo viene normalmente effettuato avvalendosi dell'ecografia bidimensionale, valutando o il riempimento ventricolare dallo spettro doppler pulsato dell'afflusso mitralico, oppure analizzando la gittata sistolica dall'efflusso aortico. È importante ricordare che un intervallo AV eccessivamente lungo causa una sistole atriale troppo anticipata, riducendo il tempo di riempimento ventricolare e peggiorando l'insufficienza mitralica pre-sistolica; un intervallo AV troppo breve, di contro, ritarda troppo la sistole atriale, avvicinandola alla sistole ventricolare e riducendo il contributo atriale attivo al precarico. Tenendo presente quanto detto, con il metodo dell'afflusso mitralico, diffusamente studiato, la regolazione dell'AV-delay deve puntare ad ottenere una netta separazione dell'onda E e dell'onda A, facendo in modo che la fine di quest'ultima cada almeno 40 millisecondi prima dell'inizio del QRS successivo. Per quanto riguarda il secondo metodo, un piccolo studio randomizzato ha dimostrato che, ottimizzando l'intervallo AV utilizzando come parametro di riferimento l'integrale tempo-velocità dell'efflusso aortico, si ottiene un incremento della funzione sistolica ventricolare sinistra migliore di quanto evidenziato con metodo dell'afflusso mitralico.

2- *Pacing biventricolare.*

L'ottimizzazione della stimolazione biventricolare consiste nel regolare sia la sequenza di attivazione dei due ventricoli, cioè quale ventricolo debba essere attivato prima, sia il ritardo col quale un ventricolo venga attivato rispetto all'altro. Oltre che col metodo elettrocardiografico, basato sull'ampiezza e la morfologia del QRS stimolato, l'ottimizzazione del pacing biventricolare può avvalersi di diverse tecniche ecocardiografiche, tra cui merita una citazione la valutazione dello stroke volume dal doppler pulsato dell'efflusso aortico. La regolazione dell'intervallo VV può parzialmente compensare una posizione non ottimale dell'elettrodo sinistro e della stimolazione di una zona cicatriziale.

E' importante ricordare che gli intervalli atrio-ventricolari e ventricolo-ventricolari tendono a variare nel tempo e andrebbero quindi rivalutati nel follow-up, come mostrato dallo studio RESPONSE-HF.

Follow-up: l'impatto della risposta ecocardiografica sulla sopravvivenza

La valutazione della risposta alla resincronizzazione apre il campo a difficoltà interpretative, riguardanti innanzitutto i parametri da utilizzare. Gli indicatori di beneficio clinico, cioè il miglioramento della classe funzionale NYHA, della qualità di vita, della tolleranza all'esercizio, hanno certamente rilevanza clinica, ma sono spesso parametri soggettivi che non si ripercuotono sulla sopravvivenza.

La "risposta ecocardiografica" alla CRT può essere valutata mediante parametri quantitativi, tra cui i più utilizzati sono la frazione di eiezione, il volume telesistolico, la gittata sistolica e la dissincronia del ventricolo sinistro.

Il miglioramento della FE è stato utilizzato in numerosi studi come marker di risposta; è noto, però, che la sua valutazione mediante eco-2D soffre di alcune limitazioni, come una certa variabilità intra ed inter-operatore e la dipendenza dalla qualità dell'immagine. Inoltre, analizzando i più importanti lavori riguardo la CRT si evidenzia un aumento medio della FE nel follow-up inferiore al 5% ed in alcuni casi tale parametro non era un indicatore indipendente di outcome.

La riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro di almeno il 15% è un altro parametro ecocardiografico utilizzato per indentificare i responders alla terapia di resincronizzazione. Questo parametro, espressione del rimodellamento inverso del ventricolo sinistro e quindi dell'effetto biologico della CRT, soffre degli stessi limiti visti in precedenza per la frazione di eiezione. E' in quest'ambito che la valutazione dei volumi e della funzione sistolica del ventricolo sinistro mediante eco-3D potrebbe offrire grandi vantaggi, anche se in letteratura non si trovano attualmente riscontri in tal senso.

Anche l'aumento di almeno il 15% dello stroke-volume ed il miglioramento degli indici di funzione diastolica del ventricolo sinistro sono stati utilizzati come marker di risposta favorevole alla resincronizzazione, oltre che per l'ottimizzazione del pacingbiventricolare. Per quanto concerne la regressione della dissincronia meccanica, di contro, le evidenze disponibili non concordano sulla sua utilità in questo ambito, dato che essa potrebbe essere l'espressione dell'effetto del pacingbiventricolare piuttosto che della risposta biologica del ventricolo sinistro alla re sincronizzazione. Questo aspetto è stato ulteriormente indagato in alcuni studi recenti valutando la redistribuzione dello strain regionale.

Queste osservazioni dimostrano quanto la valutazione ecocardiografica sia imprescindibile durante il follow-up, in quanto offre la possibilità di acquisire diversi parametri morfologici e funzionali e, soprattutto, seguire la loro evoluzione nel tempo.

In una recente esperienza valutata presso il reparto di Cardiologia ed UTIC dell'ospedale San Luca di Vallo della Lucania, il sistema SonR (Sorin), che sfrutta un sensore emodinamico per ottimizzare in modo automatico la terapia CRT, ha dimostrato i seguenti benefici in 18 pazienti con cardiomiopatia dilatativa:

- allo stesso tempo, questo sensore è in grado di rilevare l'ampiezza del segnale emodinamico battito-battito, correlato alla contrattilità cardiaca.
- nella casistica presentata, l'85% dei pazienti che hanno raggiunto il follow-up di 6 mesi (N=13) risulta responder e il 77% super-responder (FE> + 15%)
- è stata evidenziata una correlazione diretta tra segnale SonR intrinseco e parametri di rimodellamento nel 92% dei casi esaminati, che suggerisce la possibilità di utilizzo dei dati di ampiezza del segnale SonR come strumento per predire e monitorare il rimodellamento cardiaco.

Conclusioni

La terapia di resincronizzazione cardiaca ha mostrato indubbi benefici in alcune categorie di pazienti affetti da scompenso cardiaco, che sono sostanzialmente quelli a cui oggi le Linee Guida riservano l'impianto. Come sempre più spesso accade, però, soprattutto per un trattamento caratterizzato da indubbi vantaggi clinici, si sta tentando di estenderne l'indicazione, cercando parametri soprattutto strumentali in grado di predire chi possa effettivamente giovare di una terapia che prevede anche delle potenziali complicanze.

Tale processo porta alla luce due tipi di problematiche, tra loro interconnesse:

- una di tipo organizzativo, ma che oggi va tenuta in grande considerazione, quella della gestione ed ottimizzazione delle risorse;
- l'altra, di tipo strettamente clinico, che riguarda l'elevata percentuale di non-responders alla resincronizzazione, che va, a seconda delle diverse casistiche, dal 30 al 45%.

L'ecocardiografia, tra le diverse metodiche di imaging, ha una funzione chiave in tutte le fasi di tale trattamento: ne abbiamo descritto il ruolo a cominciare dalla prima valutazione e caratterizzazione del paziente, esplorandone le potenzialità nell'individuazione della sede di stimolazione ventricolare sinistra più corretta, che comprende la ricerca di miocardio cicatriziale e la stima della vitalità, e nella successiva ottimizzazione del pacing biventricolare, fino ad arrivare al follow-up post impianto.

Tabella 1

Parametro	Modalità di valutazione	Informazioni chiave
Diametro TDVS	M-mode; 2D-eco	
Diametro TSVS	M-mode; 2D-eco	
Volume TDVS	2D-eco Simpson biplano; 3D-eco full volume	
Volume TSVS	2D-eco Simpson biplano; 3D-eco full volume	
FEVS	2D-eco Simpson biplano; 3D-eco full volume	<o> del 35%
Funzione diastolica VS	Doppler PW afflusso mitralico; TDI	
Gittata sistolica VS	Doppler PW efflusso aortico; 3D-eco full volume	
Insufficienza mitralica	2D e 3D TTE; 2D e 3D TEE	eziologia; grado da I a IV
Sede della cicatrice VS	M-Mode 2D-eco standard; 2D-eco speckletracking	spessore di parete < di 6 mm
Estensione della cicatrice VS	M-Mode 2D-eco standard; 2D-eco speckletracking	
Vitalità VS	2D-eco dobutamina	
Dimensioni e volume VD	2D-eco; 3D-eco full volume	
Funzione VD	2D-eco; 3D-eco full volume	
PAPs	2D-eco;	> 50 mmHg
Dimensioni e volume AS	2D-eco; 3D-eco full volume	
Funzione AS	2D-eco speckletracking	
Dissincronia atrio-ventricolare	Doppler PW afflussomitralico	
Dissincronia intra-ventricolare	2D-eco; speckle tracking; 3D-eco	
Dissincronia inter-ventricolare	Doppler PW efflusso aortico e polmonare	

Note: TD-telediastolico; TS-telesistolico; VS-ventricolo sinistro; VD-ventricolo destro; FE-frazione di eiezione; PAPs-p pressione arteriosa polmonare sistolica; AS-atrio sinistro; PW-onda pulsata; TDI-doppler tissutale; TTE-ecocardiografia trans toracica; TEE-ecocardiografia trans esofagea;

Tabella 2

Indici di dissincronia		
Tipo di dissincronia	modalità di valutazione	valore
Ritardo atrio-ventricolare		
	Doppler PW afflusso mitralico	Fusione onde E ed A; tempo di riempimento < 40% dell'intervallo RR
	Insufficienza mitralica pre-sistolica	
Ritardo interventricolare		Ritardo del tempo di pre-eiezione tra i due ventricoli
	Doppler PW efflusso aortico e polmonare	≥ di 40 millisecondi
Ritardo intraventricolare		
Ritardo di movimento setto-parete posteriore (SPWMD)	M-Mode	>di 130 millisecondi
Ritardo Setto-parete laterale	TDI	>di 65 millisecondi
Ritardo Setto-parete posteriore	TDI	>di 65 millisecondi
Indice di dissincronia radiale medio-ventricolare	speckletracking	>di 130 millisecondi
Strain delay index	speckletracking	>del 25 %
Indice di dissincronia sistolica	3D-eco	Minimo volume sistolico regionale
Area di maggior ritardo contrattile	speckletracking; 3D-eco	
Movimenti anomali		valutazione qualitativa
Septal flash o bounce	2D-eco	
Septalrebound stretch	2D-eco	
Rocking apicale	2D-eco	

Note: PW-onda pulsata; TDI-doppler tissutale;

BIBLIOGRAFIA

1. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2013;34:2281–329.
2. Bonakdar HR, Jorat MV, Fazelifar AF et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy using simple electrocardiographic and echocardiographic tools. *Europace* 2009;11:1330-7.
3. Pouleur AC, Knappe D, Shah AM et al. MADIT-CRT Investigators. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J* 2011;32:1720-9.
4. Tompkins C, Kutiyifa V, McNitt S et al. Effect on cardiac function of cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block (from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy [MADIT-CRT] trial). *Am J Cardiol*. 2013 Aug 15;112(4):525-9.
5. Mele D. La frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Aspetti fisiopatologici e limiti intrinseci. *G ItalCardiol* 2012;13:793-808.
6. Mele D, Agricola E, Galderisi M et al. Ecocardiografia tridimensionale in tempo reale. Attuali applicazioni, vantaggi e limiti per lo studio del ventricolo sinistro. *G ItalCardiol* 2009;10:516-32.
7. Leyva F, Foley PW. Current and future role of cardiovascularmagnetic resonance in cardiac resynchronization therapy. *Heart Fail Rev* 2011;16:251-62.
8. Díaz-Infante E, Mont L, Leal J et al. SCARS Investigators. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005;95:1436-40.
9. Gasparini M, Regoli F, Ceriotti C. Remission of left ventricular systolic dysfunction and of heart failure symptoms after cardiac resynchronization therapy: temporal pattern and clinical predictors. *Am Heart J*. 2008; 3:507-14.
10. D'Andrea A, Caso P, Scarafilo R et al. Effects of global longitudinal strain and total scar burden on response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2009;11:58-67.

11. Kuperstein R, Goldenberg I, Moss AJ et al. Left atrial volume and the benefit of cardiac resynchronization therapy in the MADIT-CRT trial. *Circ Heart Fail.* 2014 Jan;1:154-60
12. D'Andrea A, Caso P, Romano S et al. Different effects of cardiac resynchronization therapy on left atrial function in patients with either idiopathic or ischaemic dilated cardiomyopathy: a two-dimensional speckle strain study. *Eur Heart J* 2007;28:2738-48.
13. D'Andrea A, Scarafile R, Riegler L et al. Right atrial size and deformation in patients with dilated cardiomyopathy undergoing cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2009;11:1169-77.
14. Gorcsan 3rd J, Abraham T, Agler DA et al. American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group. Echocardiography for cardiac resynchronization therapy: recommendations for performance and reporting—A report from the American Society of Echocardiography Dyssynchrony Writing Group endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am SocEchocardiogr* 2008;21:191–213.
15. Pitzalis MV, Iacoviello M, Romito R, et al. Ventricular asynchrony predicts a better outcome in patients with chronic heart failure receiving cardiac resynchronization therapy. *J Am CollCardiol.* 2005;45:65– 69.
16. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004;109:978-83.
17. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am CollCardiol* 2004;44:1834-40.
18. Yu CM, Gorcsan J III, Bleeker GB et al. Usefulness of tissue Doppler velocity and strain dyssynchrony for predicting left ventricular reverse remodeling response after cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2007;100:1263–1270.
19. Delgado V, Ypenburg C, Van Bommel RJ et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony by speckle tracking strain imaging comparison between longitudinal, circumferential, and radial strain in cardiac resynchronization therapy. *J Am CollCardiol.* 2008;51:1944 –1952.
20. Tanaka H, Hara H, Saba S et al. Usefulness of three-dimensional speckle tracking strain to quantify dyssynchrony and the site of latest mechanical activation. *Am J Cardiol* 2010;105:235–242.
21. Leenders GE, De Boeck BW, Teske AJ et al. Septal rebound stretch is a strong predictor of outcome after cardiac resynchronization therapy. *J Card Fail* 2012;18:404-12.

22. Voigt JU, Schneider TM, Korder S et al. Apical transverse motion as surrogate parameter to determine regional left ventricular function inhomogeneities: a new, integrative approach to left ventricular asynchrony assessment. *Eur Heart J* 2009;30:959-68.
23. Szulik M, Tillekaerts M, Vangeel V et al. Assessment of apical rocking: a new, integrative approach for selection of candidates for cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:863-9.
24. Kirn B, Jansen A, Bracke F et al. Mechanical discoordination rather than dyssynchrony predicts reverse remodeling upon cardiac resynchronization. *Am J Physiol Heart CircPhysiol* 2008;295:H640–6.
25. Ypenburg C1, van Bommel RJ, Delgado V et al. Optimal left ventricular lead position predicts reverse remodeling and survival after cardiac resynchronization therapy. *J Am CollCardiol*. 2008;17:1402-9. jacc.2008.06.046.
26. Moubarak G, Ritter P, Daubert JC et al. First experience of intraoperative echocardiography-guided optimization of cardiac resynchronization therapy delivery. *Arch Cardiovasc Dis*. 2014 Mar;3:169-77.
27. Bleeker GB1, Kaandorp TA, Lamb HJ et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;7:969-76
28. Ascione L, Muto C, Iengo R et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of reverse remodelling after cardiac resynchronization therapy: a two-dimensional echocardiographic study. *J Am SocEchocardiogr* 2008;21:1055-61.
29. Ciampi Q, Previtali L, Citro R et al. Identification of responders to cardiac resynchronization therapy by contractile reserve during stress echocardiography. *Eur J Heart Fail* 2009;11:489-96.
30. Khan FZ, Virdee MS, Palmer CR et al. Targeted Left Ventricular Lead Placement to Guide Cardiac Resynchronization Therapy. The TARGET Study: A Randomized, Controlled Trial. *J Am CollCardiol* 2012;59:1509–18.
31. Delgado V, van Bommel RJ, Bertini M et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2011;123:70-8.
32. Valeur N, Fritz-Hansen T, Risum N et al. Echocardiographic effects of changing atrioventricular delay in cardiac resynchronization therapy based on displacement. *J Am SocEchocardiogr* 2010;23:621.
33. Van Bommel RJ, Bax JJ, Abraham WT et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac

resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J* 2009;30:2470-7.

34. Ghio S, Freemantle N, Scelsi L et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2009;11:480-8.
35. Maruo T, Seo Y, Yamada S et al. The Speckle Tracking Imaging for the Assessment of Cardiac Resynchronization Therapy (START) Study. *Circ J*. 2015 Feb;3:613-22

3.

PROBLEMATICHE ORGANIZZATIVE E PROFESSIONALI

- Impatto della transizione demografica sul SNN e sulla Cardiologia **A. BOCCANELLI**
 - La valutazione della Performance in cardiologia **G. ROSATO**
 - Esiste la Cardiologia difensiva? **Q. TOZZI**
 - Qualità dell'assistenza e valutazione degli outcomes **E. SIMONETTI**
 - Uno strumento di qualità: la cartella clinica integrata **E. GNARRA**
- Umanizzazione delle cure e dignità della persona in Cardiologia **G. GALLO**

IMPATTO DELLA TRANSIZIONE DEMOGRAFICA SUL SNN E SULLA CARDIOLOGIA

Alessandro Boccanelli

Roma

IL BOOM DI LONGEVITA' E LA CURA DELLE MALATTIE CARDIOVASCOLARI:QUALE LEGAME?(i due tsunami che hanno cambiato il mondo)

C'è, nella memoria di molte famiglie italiane, l'immagine di un robusto e infagottato militare americano dell'ultima guerra mondiale, nella sua veste di "liberatore", che, oltre a cioccolata e sigarette, tirava fuori dallo zaino un misterioso flacone da somministrare ad un bambino in condizioni molto gravi per una polmonite.

Erano i primi anni '40. Con molta diffidenza, ma con la forza della disperazione, quel flacone di penicillina veniva iniettato nel bambino, che, miracolosamente, già il giorno dopo, era sfebbrato e respirava bene. Senza quell'antibiotico, probabilmente, quel bambino avrebbe contribuito ad abbassare la media dell'attesa di vita, che a quell'epoca non era molto diversa da quella dei decenni e anche secoli precedenti.

L'introduzione degli antibiotici generò il primo grande tsunami epidemiologico, con un aumento, in brevissimo tempo, dell'attesa media di vita di circa 15 anni. Negli anni '90 quel bambino aveva circa 50 anni, aveva cavalcato l'onda del miracolo economico, aveva acquisito abitudini di vita "comode" e la disponibilità alimentare cresciuta ne avrebbe fatto probabilmente un candidato alla malattia coronarica. Negli anni '80 l'attesa di vita di un maschio italiano non era molto superiore a 65 anni ed era l'epoca in cui si cominciava a lanciare l'allarme sulla crescente incidenza delle malattie cardio e cerebrovascolari. Le Unità Coronariche lavoravano a pieno ritmo, si sperimentavano nuovi rimedi contro l'occlusione coronarica – era l'epoca del trionfo della trombolisi, a cui sarebbe poi seguita l'epopea dell'angioplastica primaria – e ci si attrezzava con la "terapia organizzativa dell'infarto", fatta di reti integrate di servizi tarate soprattutto sullo STEMI.

Il nostro, ormai cinquantenne, però, riuscì a godere del secondo tsunami: l'inserimento nel bagaglio della terapia cardiovascolare delle statine e di farmaci antiipertensivi sempre più efficaci e meglio tollerati. Quell'onda che si generò in pochissimi anni ha prodotto una seconda impressionante rivoluzione epidemiologica: la riduzione progressiva degli STEMI a favore dei NSTEMI, con un balzo in avanti di oltre 10 anni nell'insorgenza delle malattie coronariche, la riduzione della encefalopatia ipertensiva multifartuale e degli ictus, la immissione in circolazione di una grande quantità di persone scampate al pericolo della malattia cardio e cerebrovascolare, acuta o cronica.

L'attuale attesa di vita di un maschio italiano è di circa 80 anni e della femmina di circa 83, e cresce di circa 3 mesi ogni anno. Questo balzo in avanti è dovuto

soprattutto alla lotta contro l'arteriosclerosi degli ultimi due decenni del secolo scorso, così da poter considerare quella epidemia secolare debellata, come lo erano state nei secoli precedenti peste, sifilide e tubercolosi (ciascuna con il proprio secolo di riferimento).

Quando si parla oggi con i Colleghi che lavorano in UTIC, le frasi che vengono riferite più di frequente sono :

- 1) “a noi non mandano più i giovani, qualcun altro nella rete li sta drenando”
- 2) “abbiamo ridotto il numero delle angioplastiche primarie”
- 3) “ci mandano solo anziani, per lo più molto malandati e sempre più anziani”
- 4) “ci stiamo riempiendo di pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale”

Probabilmente solo la prima di queste affermazioni è sbagliata, in quanto non esiste una macchinazione ai danni di qualcuno, ma in realtà è molto aumentata l'epoca di insorgenza delle malattie coronariche. Gli emodinamisti riferiscono che si vedono meno quelle placche instabili, generalmente monovasale, che tanta soddisfazione davano agli albori dell'angioplastica, a favore di una aterosclerosi calcifica diffusa in pazienti sempre più in là con gli anni.

Molto probabilmente il trattamento con statine, modificando la biologia di placca, ne ha impedito l'evoluzione verso la rottura, ma non verso l'evoluzione sclerotica. Questa modifica della struttura di placca si è tradotta in una riduzione degli STEMI ed in un aumento degli infarti con meccanismo non trombotico, ma emodinamico, più tipico della fragilità e comorbilità delle fasce più avanzate della popolazione.

Con il ridursi delle cause “vascolari” di cardiopatia, si fanno avanti quelle più propriamente “tissutali” o degenerative. Ecco pertanto l'incremento dello scompenso cardiaco, non a caso a sempre più prevalente fisiopatologia diastolica, non legata cioè a fenomeni di perdita di tessuto contrattile necrotica, ma piuttosto a sostituzione fibrotica progressiva e perdita di miociti. Ed ecco quindi l'incremento della fibrillazione atriale, legata a fenomeni degenerativi del tessuto atriale. Queste sono situazioni che interessano una fetta molto importante (fino al 15 %) della popolazione degli ultraottantenni. Pertanto è sempre più NSTEMI, sempre più scompenso cardiaco, sempre più fibrillazione atriale in una popolazione sempre più anziana in cui i problemi cardiologici vanno ad innestarsi in soggetti con problemi di altri organi e apparati, configurandosi situazioni di complessità crescente.

E i cardiologi? I cardiologi nascono e crescono con la innovazione tecnologica, che ne ha fatto negli ultimi 50 anni i protagonisti indiscussi del successo nell'aumento dell'attesa di vita. E adesso che abbiamo prodotto, e tutta insieme, un popolazione così diversa da quella che eravamo stati educati a trattare, abbiamo gli strumenti per continuare a farlo?

Se si riflette, utilizziamo strumenti non testati. Noi, paladini della medicina basata sull'evidenza, applichiamo le nostre conoscenze maturate su popolazioni diverse in modo empirico a pazienti solo parzialmente conosciuti. Questo è vero per la farmacoterapia, la terapia interventistica, l'elettrostimolazione e la cardiocirurgia.

Quando prescriviamo all'anziano un farmaco che consideriamo conosciuto e testato, sappiamo fino in fondo quali possono essere le conseguenze in termini di interazioni in un contesto di polifarmacia e di sistemi di eliminazione più precari?

Quando consideriamo un paziente “non responder” abbiamo valutato fino in fondo quanto alterazioni cognitive possano interferire con l'aderenza alla terapia?

Quando eseguiamo un'angioplastica e costringiamo il paziente alla doppia antiaggregazione, abbiamo sempre fatto bene i conti con il rischio emorragico?

Quando discutiamo sulla applicabilità della cardiocirurgia, siamo ancora sicuri dei nostri score di valutazione del rischio?

Quando poniamo indicazione ad impianto di defibrillatore o di TAVI oltre gli 80 anni ci siamo posti bene il quesito del perché lo facciamo e con quali possibili risultati?

La gestione dei pazienti nei reparti cardiologici, fatti per ricoveri brevi e "high-tech", è sempre adattata e adattabile a pazienti con problemi di non autosufficienza? Siamo sensibili a questo? Sappiamo bene che sopravvivono le specie capaci di adattarsi all'ambiente che cambia. L'ambiente in cui lavorano i cardiologi è cambiato tanto profondamente da mettere in discussione il loro ruolo, ancora troppo tarato sulla specialità.

Da qui la necessità di creare una nuova cultura e una nuova sensibilità, non una nuova specialità. Di qui la necessità del confronto e della sintesi multidisciplinare, che sappia conservare quanto di enormemente buono si è costruito in 50 anni, riadattando in modo umile e volenteroso il nostro approccio culturale e operativo.

Occorre conoscere questa nuova popolazione: l'epidemiologia, i registri, la verifica degli esiti delle cure, la interiorizzazione del concetto di complessità sono gli strumenti.

La ricerca, la nuova organizzazione dell'assistenza, la formazione, sono gli obbiettivi che dobbiamo perseguire con entusiasmo rinnovato.

LA VALUTAZIONE DELLA PERFORMANCE IN CARDIOLOGIA

Giuseppe Rosato

A.O.R.N. San Giuseppe Moscati Avellino

La ricerca di strumenti e metodologie in grado di rendere “trasparente” e misurabile la qualità dell’assistenza è una delle tematiche comuni a tutti i sistemi sanitari.

Questa esigenza non è nuova, ma oggi è resa più acuta da una serie di fattori, quali i vincoli posti dalle risorse disponibili che rendono improcrastinabile una valutazione dell’effettivo impatto delle risorse investite in ambito sanitario, i cittadini più attenti, critici ed esigenti nei confronti dei Servizi e, infine, il fatto che questi ultimi siano chiamati, più spesso che in passato, ad una esplicita responsabilizzazione non soltanto “a fare”, ma anche a “fare bene”, documentando i propri risultati.

Importante diventa il rapporto tra pubblica amministrazione e cittadino per quanto riguarda nello specifico i Servizi sanitari, viste le numerose evidenze che hanno documentato la distanza che separa la pratica clinica corrente e i suoi risultati, la potenzialità che la medicina moderna mette a disposizione sul piano diagnostico e terapeutico e, a volte, lo scarso utilizzo di interventi di documentata efficacia con la diffusione, al contrario, di interventi inefficaci o di dubbio impatto clinico.

Il monitoraggio della performance in Sanità è importante in quanto ci consente di confrontare sistematicamente ciò che viene fatto (dal punto di vista clinico e/o organizzativo) con quanto si dovrebbe o potrebbe fare alla luce delle conoscenze scientifiche disponibili.

Quando si affronta l’argomento della misurazione dei risultati nelle aziende sanitarie, ma non solo, persiste la convinzione che si tratti di una attività difficile e raramente utile, se non dannosa, soprattutto quando comporta valutazioni che rappresentano solo in parte i reali meriti e gli effettivi livelli di impegno degli addetti.

Invece, le sperimentazioni hanno evidenziato in modo chiaro che i benefici sono innegabili, sia per le aziende che per gli operatori, in quanto la prassi valutativa aumenta la motivazione, il confronto e la responsabilizzazione.

Ma cosa si intende per misurazione e valutazione della performance?

Significa cercare di monitorare l’attività di una struttura o dell’Azienda nel suo complesso, attraverso l’uso di indicatori che siano in grado di mettere in relazione tutti gli elementi che rientrano nell’attività specifica.

Tecnicamente la MISURAZIONE indica il rapporto tra una grandezza ed un’altra ad essa omogenea, scelta convenzionalmente come unità di riferimento.

Il confronto deve riguardare elementi certi e oggettivi (il costo medio di una prestazione diagnostica, la durata media di una tipologia di ricovero, la complessità dei DRG ecc....). Quindi, al fine di misurare la performance occorre innanzitutto fissare degli obiettivi; quindi individuare delle grandezze o indicatori che possano rispecchiare fedelmente il livello di realizzazione degli stessi e infine rilevare

sistematicamente (ad intervalli di tempo definiti) il valore effettivo degli indicatori previsti.

A sua volta, la valutazione consiste nell'assegnare un valore a qualcosa anche se basata su misure che debbono essere controllate per evitare che l'affidabilità del giudizio venga inficiata. Significa interpretare il contributo del singolo o del gruppo (risultato e modalità di raggiungimento del risultato ottenuto) e argomentare quanto, come e perché tale contributo abbia inciso sul livello di raggiungimento delle finalità della struttura di appartenenza.

Poiché misurare le attività serve a focalizzare l'attenzione su ciò che si misura e a influenzare i comportamenti e le decisioni, occorre definire formalmente un efficace e completo sistema di misurazione della performance.

Esso deve racchiudere le finalità, i processi, le procedure, i criteri e le tecniche per definire, monitorare e utilizzare i dati e le informazioni relativi alle prestazioni.

L'utilizzo di parametri e indicatori consente da un lato di rappresentare le realtà e dall'altro di effettuare un paragone con misure di riferimento, utili per il confronto con altre aziende analoghe e rispetto a ciò che è stato programmato.

Infatti gli INDICATORI rappresentano informazioni rilevanti e selezionate che permettono di monitorare specifici aspetti o fattori del processo produttivo. In quanto variabili quantitative o PARAMETRI QUALITATIVI, essi registrano un certo fenomeno ritenuto appunto "INDICATIVO" di un fenomeno Aziendale.

Ma cosa si intende per PERFORMANCE?

La definizione di base fa riferimento al contributo che un soggetto fornisce, attraverso il suo operato, al raggiungimento di un obiettivo.

Il concetto di performance è multidimensionale e il risultato atteso coinvolge non solo il singolo operatore ma il gruppo, l'unità operativa, la struttura, le politiche aziendali, i programmi ecc.....

E' pertanto indispensabile attivare un completo CICLO della PERFORMANCE articolato nelle seguenti fasi:

- Definizione e assegnazione degli obiettivi che si intendono raggiungere, dei valori attesi di risultato e dei rispettivi indicatori;
- Collegamento tra obiettivi e allocazione delle risorse;
- Monitoraggio delle attività in corso di esercizio e attivazione degli eventuali correttivi;
- Misurazione e valutazione della performance organizzativa e individuale;
- Utilizzo dei sistemi premianti previsti, secondo criteri di valorizzazione del merito;
- Rendicontazione dei risultati agli organi di indirizzo politico-amministrativo (direzione strategica), ai direttori delle strutture aziendali, ai cittadini/utenti.

In particolare, il ciclo della performance prevede un momento di programmazione iniziale e uno di verifica allo scadere del periodo di riferimento.

Gli obiettivi devono avere le seguenti caratteristiche:

- CHIAREZZA
- MISURABILITA'
- ORDINE DI PRIORITA'
- NON DEVONO ESSERE IN CONTRASTO TRA DI LORO

- STABILITA'
- DEVONO ESSERE FORMALIZZATI E PARTECIPATI

Caratteristiche degli indicatori:

- ❖ MISURANO ELEMENTI E VARIABILI EFFETTIVAMENTE IMPORTANTI
- ❖ CONSIDERANO ADEGUATAMENTE CRITICITA' ED OSTACOLI
- ❖ HANNO UNA DIRETTA RICADUTA SULL'ORGANIZZAZIONE

Relativamente alla tipologia, gli obiettivi di performance riguardano l'azienda nel suo complesso (obiettivi aziendali), i singoli ambiti operativi o dipartimenti (obiettivi di struttura) o il singolo operatore (obiettivi individuali).

Gli obiettivi di performance dell'azienda sono definiti nell'ambito di uno scenario complesso, determinato soprattutto dalle scelte regionali. La programmazione regionale, infatti, partendo dall'analisi dei bisogni di salute della popolazione, procede a valutare il contesto specifico nel quale le aziende sanitarie e ospedaliere operano e che costituiscono punti di forza e debolezza del sistema regionale. Ma soprattutto definisce i vincoli delle risorse complessive da poter impiegare anche per le singole tipologie di costo, individuando i risultati da conseguire a livello di singola azienda.

Gli obiettivi di struttura e individuali

Quando si parla di obiettivi di struttura va tenuto presente il modello aziendale e quindi i livelli di complessità organizzativa e operativa definiti con i piani attuativi regionali di riorganizzazione dei posti letto (DIPARTIMENTI, UNITA' COMPLESSE, STRUTTURE SEMPLICI).

E' evidente che l'efficienza dell'unità operativa dipende anche dalla capacità del direttore della struttura di integrare professionalità caratterizzate da differenti ruoli, differenti prospettive temporali, differenti orientamenti e comportamenti relazionali, specifiche attese e motivazioni nella prospettiva dell'ottimizzazione nell'uso delle risorse e della razionalizzazione dei costi.

Le tipologie di performance richiedono l'articolazione della valutazione secondo i differenti livelli di responsabilità. La valutazione degli outcome o esiti riguarda tipicamente l'azienda sanitaria o ospedaliera nel suo complesso, in quanto l'assistito, nel ricevere servizi o prestazioni, interagisce con una moltitudine di soggetti e con diverse parti dell'organizzazione.

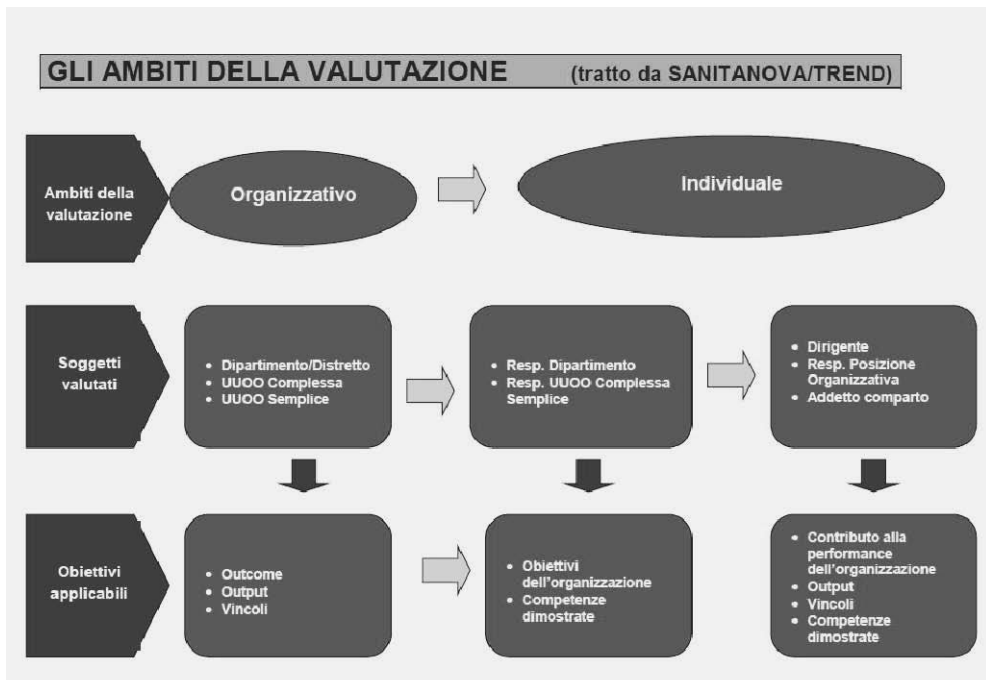
La valutazione degli output può riguardare sia l'individuo che l'unità operativa, in quanto i risultati sono la conseguenza di processi e attività posti in essere dal singolo professionista o dall'équipe. La valutazione è esclusivamente individuale nel caso di obiettivi comportamentali, associati al modo in cui il singolo svolge gli specifici ruoli che gli competono nell'organizzazione.

I risultati delle attività costituiscono oggetto della valutazione della performance aziendale o individuale, tenendo presente che per quanto riguarda la VALUTAZIONE delle organizzazioni occorre integrare i sistemi esistenti con modelli di misurazione e valutazione riconosciuti e validati a livello nazionale, in modo da implementare regole condivise e modelli confrontabili. In questo

modo, sarà possibile guardarsi intorno e verificare se già si opera bene o se esistono margini di miglioramento.

Relativamente alla seconda tipologia, la VALUTAZIONE INDIVIDUALE (dirigenti e comparto) si basa su due elementi strettamente collegati: raggiungimento degli obiettivi e competenze dimostrate.

L'identificazione delle competenze dovrà essere definita in fase di programmazione, perché i dipendenti devono sapere su quali competenze chiave verranno valutati.



Per quanto riguarda la valutazione della performance in Cardiologia diversi sono gli studi effettuati; tra questi ricordiamo il Progetto INCA (indicatori cardiovascolari). La regione Lazio, tramite consensus conference aperta a tutti i centri partecipanti al progetto, ha effettuato una revisione della letteratura nazionale ed internazionale in materia di indicatori di struttura, processo ed esito in Cardiologia utilizzati in ambito ospedaliero esaminando sia le pubblicazioni scientifiche presenti su medline negli ultimi cinque anni, sia la letteratura relativa agli indicatori utilizzati per l'accreditamento istituzionale da parte di Società ed organizzazioni costituite ad hoc. Al fine di effettuare una selezione degli indicatori utilizzabili si è tenuto conto dei seguenti fattori:

- Utilità ai fini del miglioramento dello stato di salute della popolazione;

- Utilizzo degli indicatori ai fini di una autovalutazione o valutazione esterna della qualità dell'assistenza erogata;
- Evidenza della letteratura citata a supporto;
- Chiarezza, precisione e completezza nella descrizione degli indicatori;
- Validità e attendibilità degli indicatori, ove tali fattori siano stati precedentemente testati;
- Fruibilità e interpretabilità da parte degli utilizzatori;
- Possibilità di effettuare riskadjustment;
- Utilità nel processo di accreditamento istituzionale;
- Accessibilità delle fonti dei dati.

In base a tali criteri, il gruppo di lavoro ha ritenuto di particolare interesse gli indicatori di processo e di esito elaborati per l'infarto miocardico acuto da parte di istituzioni e progetti di ricerca internazionali. Al termine del lavoro di revisione, è stato elaborato un set globale di 25 indicatori di processo ed esito, che è stato sottoposto ai referenti ANMCO delle strutture partecipanti. La consensus conference organizzata successivamente ha individuato 18 indicatori di processo e di esito per l'IMA (ST elevato STEMI), condivisi con la società scientifica di riferimento italiana.

❖ Set di indicatori di processo individuati:

- Beta bloccante presente alla dimissione
- ASA prescritto all'arrivo in Ospedale (entro 6 ore)
- ASA prescritto alla dimissione
- Beta bloccante prescritto all'arrivo in ospedale (entro 6 ore)
- Profilo lipidico durante ricovero (entro 24 ore)
- Tempo di PTCA (door to ballon)
- Tempo di trombolisi (door to needle)
- ACE inibitore per left ventricular Systolic dysfunction)
- Prescrizione di statine alla dimissione

❖ Set di indicatori di esito individuati:

- Mortalità a 30 giorni/ 1 anno
- Riammissione angina instabile a 30 giorni/1 anno post dimissione
- Riammissione scompenso cardiaco a 30 giorni/1 anno post dimissione
- Mortalità a 1 anno
- Mortalità intra ospedaliera

Donabedian, pioniere del settore, nel 1978 definiva la qualità dell'assistenza sanitaria come “il livello di salute più elevato possibile ottenibile con i mezzi più desiderabili utilizzati allo scopo”, identificando i tre parametri su cui basarsi per valutare la qualità dell'assistenza: struttura, processo ed esito. Su tali premesse si inserisce il progetto sperimentale INCA finalizzato al miglioramento della pratica clinica attraverso l'utilizzo di strumenti per la valutazione della qualità assistenziale, iniziative di formazione e strumenti attivi a favorire l'implementazione delle linee guida esistenti nel trattamento dei pazienti cardiopatici.

A livello nazionale è stato poi sviluppato il **Programma Nazionale Esiti** (PNE) che ha l'obiettivo di valutare gli esiti dell'assistenza ospedaliera rispetto a una serie di indicatori selezionati. Ha lo scopo di supportare il miglioramento dell'efficacia e dell'equità del SSN e non quello di produrre graduatorie tra le strutture. I risultati del PNE permettono un confronto dei risultati a livello nazionale che devono poi essere correlati con i risultati dei sistemi di valutazione che sono stati sviluppati in diverse Regioni.

Dal sistema informativo ospedaliero, che raccoglie tutte le SDO, si sono estrapolati i DRG relativi a tutti i pazienti ricoverati e dimessi dalle strutture ospedaliere italiane. Incrociando i dati con quelli degli Uffici Anagrafici è stato possibile offrire ai soli decisori pubblici inizialmente e poi agli interessati, informazioni su ciascun ospedale operante nel SSN, per valutare gli esiti dei ricoveri secondo alcuni specifici indicatori e calcolarne il relativo rischio di mortalità anche aggiustato per gravità.

Elenco indicatori PNE edizione 2014

- IMA mortalità a 30 giorni
- IMA senza esecuzione PTCA: mortalità a 30 giorni
- IMA con esecuzione PTCA entro 2 giorni: mortalità a 30 giorni
- IMA con esecuzione PTCA oltre 2 giorni dal ricovero: mortalità a 30 giorni
- IMA mortalità ad un anno
- IMA MACCE ad un anno
- STEMI:mortalità a 30 giorni (grezzi)
- N STEMI: mortalità a 30 giorni (grezzi)
- By PASS A.C. isolato: mortalità a 30 giorni (procedure chirurgiche)
- Valvuloplastica o sostituzione di valvole cardiache: mortalità a 30 giorni
- Scompenso cardiaco congestizio: mortalità a 30 giorni
- Riparazione di aneurisma non rotto dell'aorta addominale: mortalità a 30 giorni
- IMA: proporzione di trattati con PTCA entro 2 giorni
- IMA: proporzione di trattati con PTCA nel ricovero indice o nei successivi entro 7 giorni
- IMA: proporzione di ricoverati entro 2 giorni
- STEMI: proporzione di trattati con PTCA entro 2 giorni (grezzi)
- NSTEMI: proporzione di trattati con PTCA entro 2 giorni (grezzi)
- Scompenso cardiaco congestizio:riammissione ospedaliera a 30 giorni
- IMA: volume di ricoveri
- PTCA: eseguita per condizioni diverse dall'infarto miocardico acuto
- STEMI: volume di ricoveri
- NSTEMI : volume di ricoveri
- IMA a sede non specificata: volume di ricoveri
- PTCA: volume di ricoveri con almeno un intervento di PTCA
- Aneurisma aorta addominale non rotto: volume di ricoveri
- Aneurisma aorta addominale rotto: volume di ricoveri
- By-pass A.C.: volume di ricoveri

- Valvuloplastica o sostituzione di valvole cardiache: volume di ricoveri
- Rivascolarizzazione carotidea: volume di ricoveri
- Rivascolarizzazione carotidea: stenting e angioplastica: volume di ricoveri
- Rivascolarizzazione carotidea: endoarteriectomia: volume di ricoveri
- Scompenso cardiaco congestizio: volume di ricoveri
- Rivascolarizzazione arti inferiori: volume di ricoveri
- Ospedalizzazione per ipertensione arteriosa
- Ospedalizzazione per scompenso cardiaco
- Ospedalizzazione per angina senza procedure
- Ospedalizzazione per PTCA

Le società scientifiche cardiologiche italiane hanno riscontrato dei limiti nel PNE:

1. I dati riportati sono relativi a tutto l'ospedale e non alle singole strutture che dimettono i pazienti. Inoltre, non infrequentemente vengono considerate casistiche troppo esigue per numerosità di pazienti trattati che non consentono appropriate valutazioni della performance assistenziale della struttura.
2. La gestione appropriata del paziente con IMA prevede l'organizzazione di una rete assistenziale che include Ospedali a diversa complessità, il territorio ed il 118. Questo modello organizzativo è un indispensabile requisito per garantire un'assistenza di qualità per il paziente con IMA, così come indicato dai tanti documenti di consenso delle Società Scientifiche e riportato nei quaderni del Ministero della Salute n° 1 gennaio/febbraio 2010. Ciò implica che in modo appropriato i pazienti con IMA più gravi vengono trasferiti dal Centro periferico sub provinciale SPOKE, a bassa complessità assistenziale, a quello HUB di riferimento provinciale o regionale, ad alta complessità organizzativa. I risultati del PNE destabilizzano questa logica assistenziale, demotivando gli operatori: molti centri HUB sono penalizzati da questa analisi con attribuzioni di percentuali di mortalità a 30 giorni dal ricovero per IMA molto più alte rispetto a quelle riportate per i centri SPOKE connessi in rete che assistono pazienti meno gravi e con più bassa mortalità attesa.
3. I risultati del PNE provengono dall'analisi delle SDO spesso compilate in modo eterogeneo che, come tutti i dati amministrativi, non consentono di distinguere tra co-morbilità e complicanze. Per loro struttura le SDO non contengono dati clinici essenziali (PA, FC, stato funzionale) da raccogliere all'ingresso del paziente ed indispensabili per una stratificazione prognostica adeguata al fine di consentire una valutazione appropriata degli esiti di cura. Questo concetto non viene tenuto in alcun conto nel modello di riskadjustment adottato dal PNE di AGENAS ed oscura un solido principio scientifico: i pazienti possono presentare eventi avversi indipendentemente dalla qualità delle cure erogate da singole strutture ed in relazione solo ed esclusivamente alla gravità del quadro clinico di presentazione iniziale o immediatamente successivo al ricovero.

Questi limiti non inficiano però la valenza del programma.

Il sistema di valutazione produce misure.

Commette errori? Certamente, ma l'importante è che renda chiari i possibili errori casuali o sistematici, rendendo espliciti i metodi di disegno e di analisi.

Il programma, infatti, viene costantemente aggiornato sia in termini di indicatori ed ambiti di valutazione, sia in termini di metodi, anche confrontandosi ed integrandosi con analoghi sistemi di valutazione delle regioni. Si tratta di un processo dinamico ma non reversibile, nel quale la valutazione, sia a livello nazionale che regionale e locale, diviene condizione per l'esistenza stessa del SSN, per il raggiungimento dei suoi obiettivi di efficacia e di equità. Inoltre, il Ministero della Salute, avvalendosi dell'AGENAS per lo svolgimento delle funzioni di valutazione degli esiti delle prestazioni assistenziali e delle procedure medico-chirurgiche nell'ambito del SSN, ha introdotto importanti novità in materia di gestione e utilizzazione dei sistemi informativi sanitari a livello nazionale e consentirà, dalle prossime edizioni di PNE, lo sviluppo e la stima di nuovi e più validi indicatori, attraverso l'utilizzazione integrata delle informazioni individuali, in modalità anonima, e di tutti i sistemi informativi del SSN. Queste nuove opportunità consentiranno non solo un ulteriore sviluppo e una maggiore validità delle stime di esito dell'assistenza ospedaliera, ma soprattutto lo sviluppo di validi indicatori di esito delle cure primarie, ambulatoriali e della continuità assistenziale.

Ciò comporta l'inquadramento istituzionale del Programma Nazionale Esiti.

Le misure del PNE sono, quindi, strumenti di valutazione a supporto di programmi di auditing clinico e organizzativo finalizzati al miglioramento dell'efficacia e dell'equità del SSN.

Il PNE non produce classifiche, graduatorie, pagelle, giudizi. E' indispensabile, però, il confronto e la discussione con i professionisti, le loro associazioni e società scientifiche sui temi della valutazione di esito – in quanto la condivisione delle metodologie non può che far crescere la motivazione.

«Misurare è la chiave.

Se non si misura non si può controllare.

Se non si può controllare non si può gestire.

Se non si può gestire non si può migliorare».

(H. J. Harrington)

BIBLIOGRAFIA

- Dobedian A. (1990)
La qualità dell'assistenza sanitaria – Principi e metodologia di valutazione. La nuova Italia Scientifica. Roma
- Gardini A. (2007)
Verso la qualità. Centro Scientifico editore. Torino
- Vasselli S., Filippetti G., Spizzichino L. (2006)
Misurare la performance del Sistema Sanitario. Il Pensiero scientifico editore. Roma
- Giorgio Vittadini (2012)
Manuale del sistema di valutazione della performance degli ospedali lombardi. Aracne Editrice. Roma
- Grilli R., Ballini L. (2004)
L'implementazione delle linee guida: valore e limiti della ricerca sull'efficacia delle diverse strategie per orientare i comportamenti professionali. In Liberati A., ed. Etica, conoscenza e sanità. La evidence-based medicina tra ragione e passione. Roma. Il Pensiero Scientifico Editore
- F. Gillespie, G.B. Orsi, G. Caracci, G. Duranti, Q. Tozzi, F. Ammirati
Annali di Igiene (2007); 19:63-71 Progetto INCA Regione Lazio (Medicina preventiva e di comunità)
- Piano Nazionale esiti 2014
www.agenas.it/1-edizione-2014-del-programma-nazionale-esiti
- La valutazione multidimensionale delle performance delle aziende sanitarie: la proposta di Cruscotto Direzionale Academy, Academy of Health Care Management and Economics, Workshop Academy 27 novembre 2012, SDA Bocconi Milano.

ESISTE LA CARDIOLOGIA DIFENSIVA?

Quinto Tozzi

AgenasRoma

Domanda pleonastica e quindi costruttivamente provocatoria. Ovviamente sì.

Prima di rispondere è necessario però precisare prima cosa si intende per Medicina Difensiva (MD) perché anche se il concetto è intuitivo non sempre tutti intendono le stesse cose. Anche nel caso della MD molte sono le definizioni che differiscono per l'utilizzo che viene fatto della parola e del concetto; cosa questa solo entro certi limiti giusta e corretta.

La MD è una modalità di comportamento del medico finalizzata principalmente ad eludere o minimizzare il rischio di denunce o cause legali legate ad eventuali errori.

Inscindibile quindi, anche se non sempre colto pienamente dai medici, dal concetto di MD è quello di errore e di appropriatezza. Ancor meno percepito è che l'atto di MD, clinico assistenziale od organizzativo, è, per definizione, sempre inappropriato (se lo fosse non sarebbe difensivo) e quindi tecnicamente sempre un errore (una cosa che non si doveva fare ed è stata fatta o, viceversa, che si doveva fare e non è stata fatta o posticipata). 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 anche 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. L'errore anche in sanità è sempre un evento atteso; non si sa quando accadrà ma sicuramente prima o poi si verificherà; quello che si può quasi sempre fare è ridurre la probabilità che accada (frequenza) e/o la sua gravità. Scotomizzare, non rendersi conto di questa realtà oggettiva e far cioè finta che non esista, è il pre-errore più comunemente commesso forse da tutti; molto interessanti sono le dinamiche conscie e inconscie

che sono alla base di questo modo di pensare e di agire e che sono una delle basi della MD.

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 uso alternativo ed appropriato ai reali bisogni di quelle stesse risorse; cioè con le risorse sprecate nella MD si potrebbero fare molte di quelle cose di cui lamentiamo la carenza e che renderebbero migliore, più gratificante e più sicuro il nostro lavoro. 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 reale, tra errori e MD è, come detto, 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).

L'interesse, certamente non recente, per la MD deriva principalmente da questi concetti cui è da aggiungere 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 e sul modo stesso di vivere il lavoro e la professione.

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 innescando, mantenendo e potenziando il circolo vizioso della MD. Altri problemi 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.

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 e 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 e di molti errori.

A tutto questo si aggiunga trasversalmente la componente relazionale o 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, al diritto chi usufruirne e in modo più ampio ma non meno importante condividere in modo non burocratico le scelte cliniche ed organizzative 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.

L'equivoco o meglio l'errore di base che da origine ai comportamenti di MD è l'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 e da una corretta ed efficace comunicazione con questi. 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 consapevolezza e quindi 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 accade anche con 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 o dedicare del tempo prezioso (che spesso non c'è o è difficile trovare) per comunicare efficacemente con i pazienti. Ciò avviene sovente per ignoranza (nel senso di non conoscere l'esistenza stessa di queste metodologie) e di queste dinamiche. 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. Parimenti il tempo da dedicare ad una comunicazione efficace non è da sacrificare sull'altare di un'efficienza spesso poco efficace ma è parte integrante ed irrinunciabile dell'atto

medico assistenziale. Ovviamente e per onestà intellettuale anche i medici dovrebbero essere sempre disponibili a confrontarsi realmente con i pazienti sulla base dell'ovvio concetto che un paziente che è realmente entrato in rapporto con il medico molto più difficilmente si rivarrà sul medico in caso di errore.

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 erris 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 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 assolutamente non un risparmio) ma una prestazione "dovuta" in termini di evidenze scientifiche e quindi un costo dovuto. La sommatoria tra MD positiva

(preponderante) e negativa (minoritaria) da 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*. I classici e familiari concetti di etiologia, fisiopatologia, clinica e terapia.

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 coinvolti in un vero o presunto grave evento avverso 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 non sono tecnicamente corretti e sono solo apparentemente razionali; il tutto da luogo ad una pericolosa falsa sicurezza.

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

Da quanto sopra emerge che ai fini della sicurezza clinica ed organizzativa è necessario puntare il più possibile sulla massima appropriatezza clinica, assistenziale ed organizzativa. In altri termini si tratta di orientare le decisioni verso scelte cliniche appropriate. La definizione ed il concetto di scelta clinica appropriata è data, come noto, ove presenti e quindi ove possibile, dalle evidenze scientifiche disponibili nelle Linee Guida ufficiali di istituzioni o Società scientifiche nazionali o internazionali oppure da protocolli e procedure ufficiali di livello nazionale, regionale od aziendale. Diverso è il caso in cui non vi sono evidenze e quindi la decisione è presa dal singolo operatore sulla base delle proprie conoscenze e della propria esperienza; in questo caso il margine di rischio è ovviamente maggiore e, teoricamente, minore dovrebbe essere il grado di responsabilità.

Un approccio concettuale del tutto innovativo è dato dal movimento internazionale che fa capo all'organizzazione statunitense Choosing Wisely che, con approccio innovativo ribaltando l'approccio, punta all'opposto nel diffondere la cultura del non fare quelle attività individuate come sicuramente o fortemente inappropriate. Le maggiori attività inappropriate sono state individuate da moltissime società scientifiche internazionali e nazionali sulla base della oggettiva mancanza o debolezza delle attuali evidenze scientifiche. Tale movimento introdotto in Italia da Slow Medicine ha già raccolto da alcune decine di società scientifiche nazionali tra cui l'ANMCO cinque procedure / attività al alto rischio di inappropriatezza (vedi figure sottostanti).



Fare di più non significa fare meglio

Le cinque pratiche ad alto rischio di inappropriatezza

1	Non richiedere ecocardiografia di controllo in pazienti con valvulopatia lieve-moderata o con disfunzione ventricolare sinistra, in assenza di nuovi sintomi, segni o eventi clinici.
	A causa della lenta evolutività delle patologie valvolari lievi-moderate e dell'inutilità clinica di rivalutare la funzione ventricolare sinistra in pazienti clinicamente stabili, l'ecocardiografia dovrebbe essere eseguita solo in presenza di variazioni dello stato clinico.
2	Non richiedere di routine prova elettrocardiografica da sforzo di controllo in pazienti asintomatici dopo rivascularizzazione chirurgica o percutanea.
	Non ci sono prove di efficacia che dimostrino la riduzione di eventi con l'esecuzione routinaria di una prova da sforzo dopo rivascularizzazione. La prova da sforzo dovrebbe essere eseguita solo per valutare rivascularizzazioni incomplete o in presenza di variazioni dello stato clinico.
3	Non richiedere registrazione Holter in pazienti con dolore toracico da sforzo che siano in grado di eseguire prova da sforzo, a meno che non vi sia anche il sospetto di aritmie.
	L'Holter ha una bassa sensibilità e specificità nell'evidenziare ischemia in pazienti con dolore toracico, non potendo calibrare l'entità dello sforzo. È preferibile eseguire prima una prova da sforzo.
4	Non richiedere test di imaging associato a test provocativo in fase di valutazione iniziale di sospetta cardiopatia ischemica.
	Il test dovrebbe essere indicato solo in presenza di importanti fattori di rischio: diabete oltre i 40 anni, arteriopatia periferica, rischio Framingham/CUORE >20%, o in presenza di alterazioni dell'ECG di base, tali da inficiare l'interpretazione della prova da sforzo.
5	Non richiedere prova elettrocardiografica da sforzo per screening di cardiopatia ischemica in pazienti asintomatici a basso rischio cardiovascolare.
	In pazienti asintomatici e senza fattori di rischio, la probabilità di malattia coronarica è molto bassa, per cui l'esame aumenta il rischio di falsi positivi e di indurre ulteriori test diagnostici per escludere i dubbi sollevati dal test.

Attenzione: le informazioni sopra riportate non sostituiscono la valutazione e il giudizio del medico. Per ogni quesito relativo alle pratiche sopra individuate, con riferimento alla propria specifica situazione clinica è necessario rivolgersi al medico curante.

Fig. 1 : I temi proposti dall'ANMCO.

- Non eseguire stress test con imaging cardiaco o imaging non invasivo avanzato nella valutazione iniziale di pazienti asintomatici senza marker di alto rischio.
- Non eseguire annualmente stress test con imaging cardiaco o imaging non invasivo avanzato come parte del follow-up di routine in pazienti asintomatici.
- Non eseguire stress test con imaging cardiaco o imaging non invasivo avanzato nella valutazione preoperatoria di pazienti candidati a chirurgia non cardiaca a basso rischio.
- Non eseguire un'ecocardiografia nel follow-up di routine per patologie lievi e asintomatiche di valvole native in pazienti adulti senza nuovi segni o sintomi.
- Non eseguire stenting delle lesioni non colpevoli durante procedure interventistiche per infarti con sopraslivellamento del tratto ST non complicati ed emodinamicamente stabili.

Fig. 2: I temi proposti dall'American College of Cardiology.

L'approccio innovativo è anche più facile da applicare perché per il professionista è molto più facile agire sulle poche cose sicuramente da non fare che sulle molte da fare. Diffondere questa cultura e quindi questa prassi è comunque non facile e non immediato e necessita del lavoro capillare delle Istituzioni, delle società scientifiche e delle aziende sanitarie sugli operatori sanitari i quali dovrebbero capire che modificare alcuni comportamenti abituali ma non sempre appropriati è un loro interesse oltre che ad essere in primis un interesse dei pazienti e delle amministrazioni in termini di risparmio di risorse.

Ma qual è l'incidenza della MD in Cardiologia?.

Non si sa con precisione perché non sono stati fatti studi ad hoc sulla specialità. E' però disponibile un recente studio fatto da Agenas (Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali), finanziato dal Ministero della salute e coordinato dal sottoscritto che fornisce informazioni sicuramente indicative in quanto è verosimile che il comportamento dei cardiologi non differisca in modo sostanziale da quello di altre specialità mediche. Così come, indirettamente conferma la "graduatoria" della richiesta di risarcimenti per specialità.

Il Progetto "*Medicina Difensiva: sperimentazione di un modello per la valutazione della sua diffusione e del relativo impatto economico*" è basato su un Questionario allineato, anche per la confrontabilità dei dati, con la letteratura internazionale è stato somministrato ed è composto da 71 item, è stato somministrato con tecnologia web based (previa sperimentazione pilota) 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, stante la situazione, 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 distraga 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 influente 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 però 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 abbastanza spesso non facilmente delineabile nella pratica clinica quotidiana.

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, fornisce importanti informazioni per la conoscenza del problema e per individuare interventi mirati al suo contenimento. Molto utile sarebbe l'applicazione di questo strumento a tutto il territorio nazionale.

Cosa fare quindi riguardo la MD in Cardiologia? Cosa può fare il singolo cardiologo?

Si potrebbero fare molte cose e di queste alcune sono sia necessarie per pazienti e cardiologi sia urgenti per interrompere la spirale negativa del deterioramento del rapporto medico paziente che è una delle sue cause etiologiche fondamentali.

Il timore più diffuso infatti è non tanto la paura di sbagliare (i medici sanno bene che la medicina è una scienza probabilistica e che l'errore è sempre possibile) quanto di essere accusati ingiustamente senza aver fatto un vero errore. L'elemento scatenante, il detonatore, che spinge il paziente o i suoi parenti a sporgere denuncia non è però spesso l'aver subito un errore ma il cattivo rapporto medico paziente e/o interpersonale che c'è stato con il medico. E' quindi anche e spesso soprattutto un problema relazionale e di comunicazione (non basta parlare ma essere certi che il paziente abbia capito veramente); da qui la grande importanza di un consenso informato vero e che non sia la solita firma su un foglio di carta dallo scarso valore in caso di evento avverso e, altrettanto importante la comunicazione del rischio al paziente o la spiegazione esaustiva del perché serve o non serve un certo esame. Questa assoluta necessità relazionale porta inevitabilmente al fattore tempo ed in particolare al tempo da dedicare durante il ricovero o la visita o la procedura alla comunicazione, efficace e non virtuale e burocratica, con il paziente.

I medici dovrebbero aver sempre ben presente, ma lo dovrebbero avere ancora di più le amministrazioni, che il tempo dedicato alla comunicazione, e quindi all'essenza del rapporto medico paziente, è parte integrante ed insostituibile dell'atto clinico e non può essere compressa oltre un certo limite pena la riduzione della qualità e della sicurezza delle cure. La a volte giusta ricerca dell'efficienza non può cioè oltrepassare i limiti invalicabili oltre i quali c'è un crollo della qualità e della sicurezza e l'incremento esponenziale del rischio di commettere errori.

Vi sono limiti oltre i quali il risparmio economico è solo apparente e miope perché genera errori e induce a spese indirette ben più grandi.

QUALITA' DELL'ASSISTENZA E VALUTAZIONE DEGLI OUTCOMES

Elisabetta Simonetti, Domenico Gabrielli

*Posizione Organizzativa "Risk Management e Qualità" Azienda Ospedaliero-
Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona
Struttura Complessa Cardiologia Ospedale Murri Fermo, AV 4 - ASUR Marche*

Anche il fallimento può essere un successo
se da esso impariamo qualcosa.

Malcolm Stevenson Forbes
(Editore e imprenditore 1919 – 1990)

INTRODUZIONE

Il cambiamento progressivo delle caratteristiche della popolazione costringono i professionisti sanitari ad una revisione continua dei processi assistenziali posti in essere, volti al miglioramento continuo. L'innalzamento del livello culturale, inoltre, pone il cittadino in condizione di richiedere coscientemente un'assistenza quantitativamente e qualitativamente adeguata rispetto al passato.

Gli effetti di tale cambiamento sono visibili: l'applicazione dei principi di qualità sono fortemente raccomandati sia dalla normativa vigente che dalle direttive professionali e la trasparenza nei processi è progressivamente applicata a tutti i livelli.

Altro aspetto è legato all'innalzamento progressivo dei costi in sanità e all'aumento di cause legali dovute alla malpractice che evidenziano come sia indispensabile utilizzare un sistema di registrazione dei dati del paziente secondo termini e definizioni standardizzate; senza un sistema di classificazione gli infermieri non possono comunicare adeguatamente i problemi ed i fenomeni assistenziali in modo chiaro e preciso ed è dimostrato che la sua assenza produce un notevole ostacolo allo sviluppo della professione infermieristica. Di conseguenza non è sufficiente documentare i processi ma è fondamentale documentare gli esiti per definire quanto gli interventi effettuati sono stati efficaci.

Dalla qualità delle prestazioni assistenziali spesso dipendono gli esiti sensibili alle cure infermieristiche (nursing sensitive outcomes), più o meno favorevoli per i pazienti. La rilevazione degli esiti rappresenta un elemento strategico per tutti i sistemi sanitari al fine di valutare l'efficacia degli interventi e fornire informazioni per migliorare la qualità delle cure.

Correlando l'assistenza agli outcome, le iniziative di misurazione degli outcome sono diventate gli elementi essenziali per sviluppare modalità utili a monitorare, misurare e migliorare la qualità dell'assistenza.

LA VALUTAZIONE DEGLI OUTCOMES

In un ambiente sanitario in continua evoluzione c'è il bisogno crescente di identificare, misurare e valutare gli outcome della qualità.

Il termine outcome non trova una precisa corrispondenza nella lingua italiana; quando nel testo è stato tradotto, si sono utilizzati “esiti” e “risultati” termini che più si avvicinano al suo significato.

L’esito (outcome) viene definito come il risultato finale di un intervento identificato col cambiamento nello stato di salute del paziente attribuibile alle cure ricevute.

Varie definizioni di esito sensibile all’assistenza infermieristica sono state enunciate da diversi autori; in generale gli esiti sensibili alle cure infermieristiche (nursing sensitive outcomes) richiamano gli esiti rilevanti e pertinenti dell’assistenza infermieristica per i quali esistono prove di efficacia empirica che evidenziano la relazione tra il contributo apportato dagli infermieri e i risultati sul paziente.

I ricercatori delle scienze sanitarie si sono interessati di outcome per decenni. I primissimi lavori riguardavano gli outcome della pratica clinica medica e infermieristica. I tre parametri ormai classici di Donabedian, struttura, processo e outcome, proposti nel 1996, introdussero il termine outcome nel lessico dei ricercatori di servizi sanitari. Con questo termine si cercava di identificare i fattori che nelle organizzazioni sanitarie influissero sulla qualità dell’assistenza ai pazienti.

Nel 1996 una conferenza tenutasi a Washington D.C. sulla misurazione degli outcome e sui sistemi per l’erogazione dei servizi sanitari alla quale hanno partecipato ricercatori, rappresentanti delle compagnie assicurative e infermieri ricercatori ha avuto una forte influenza sull’approccio del nursing nei confronti dello studio degli esiti sensibili. La mortalità e la durata della degenza non erano più gli unici elementi a essere esaminati per capire in che modo i pazienti si interfacciassero con il sistema sanitario.

Gli esiti sensibili alle cure infermieristiche possono essere classificati a seconda dell’ambito al quale si riferiscono: clinici e di sicurezza, organizzativi e relativi dell’ambiente lavorativo, soggettivi dei pazienti e degli operatori.

Nell’ottobre 2004 il National Quality Forum¹ ha pubblicato il primo documento che individuava 15 indicatori standard nazionali riguardanti gli esiti sensibili alle cure infermieristiche. (Tabella 1)

Gli outcome della sicurezza del paziente sono una componente essenziale della qualità e rappresentano l’elemento centrale perché facilmente rintracciabili nelle cartelle infermieristiche; infatti gli esiti sensibili alle cure infermieristiche sono raccolti all’interno della pratica quotidiana e sono registrati nella documentazione clinico-assistenziale. Le cadute, le lesioni da pressione, gli errori di terapia, le infezioni ospedaliere sono eventi avversi che appaiono costantemente nella letteratura infermieristica in quanto teoricamente collegati ad alcuni aspetti dell’esercizio della professione infermieristica

¹ Organizzazione no profit che opera per migliorare la qualità del sistema sanitario statunitense attraverso la costruzione di un consenso sulle priorità e gli obiettivi di miglioramento delle prestazioni sanitarie.

Tabella 1 –Esiti sensibili alle cure infermieristiche individuati dal NQF

Esiti sensibili alle cure infermieristiche
Clinici e di sicurezza
Lesione da pressione
Cadute
Cadute con lesione
Contenzione fisica
Infezioni del tratto urinario associate a catetere
Infezioni ematiche associate a linea centrale
Polmonite associata a ventilazione
Failure to rescue
Consulenza no smoking in pazienti con infarto del miocardio
Consulenza no smoking in pazienti con insufficienza cardiaca
Consulenza no smoking in pazienti con polmonite
Organizzativi e dell'ambiente lavorativo
Skill mix
Ore lavorate dagli infermieri per paziente al giorno
Tasso di turnover degli infermieri
Soggettivi del paziente e degli operatori
Valutazione ambiente di lavoro

Le lesioni da pressione rappresentano una morbilità tale che il paziente che ne è portatore necessita di un aumento del 50% del tempo di assistenza infermieristica e va incontro ad un prolungamento della degenza con conseguente aumento dei costi di ospedalizzazione, della probabilità di insorgenza di ulteriori comorbidità, dell'insorgenza di sepsi e, in caso di batteriemia ad un aumento della mortalità.

Da studi condotti a livello internazionale la prevalenza nei pazienti ospedalizzati oscilla dal 3% al 19,7%. In linea con questi risultati l'indagine nazionale condotta da AISLeC² nel novembre 2010 presso i reparti di medicina/lungodegenza e terapia intensiva, ha fatto rilevare un dato di prevalenza complessiva del 19,53% (rispettivamente del 28,94% nelle aree intensive e del 17,98% nelle medicine/lungodegenze).

Il Ministero della Salute ha recentemente pubblicato sul suo sito istituzionale il quinto Rapporto di monitoraggio sugli eventi sentinella: le cadute dei pazienti rappresentano quasi il 25% delle cause di morte o danno grave per evitarle è necessario sostenere l'applicazione di strumenti per la valutazione del rischio di caduta, l'uso di ausili per ridurre il rischio e lo sviluppo di procedure per la gestione dei pazienti anziani e con patologie e/o terapie che aumentano il rischio di caduta.

Le cadute rappresentano un problema di significativa importanza nell'ambito del ricovero in ospedale dei pazienti, soprattutto anziani. A seguito dell'evento caduta,

²AISLeC Associazione Infermieristica per lo Studio delle Lesioni Cutanee

oltre ai danni fisici, l'anziano sviluppa un forte senso di insicurezza che lo induce a limitare l'attività fisica compromettendo la propria autonomia e la qualità di vita. Le cadute possono determinare conseguenze immediate e tardive anche gravi fino a condurre, in alcuni casi, alla morte del paziente.

Le infezioni del tratto urinario o nei siti di posizionamento dei presidi (CVC, CVP, ecc.) sono misure di esito importanti perché esprimono il possibile mancato rispetto di una buona pratica infermieristica.

La professione infermieristica ha la responsabilità di migliorare la salute e promuovere gli outcome di qualità.

Purtroppo, gran parte dei dati necessari per misurare e valutare il contributo degli infermieri alla cura del paziente è perlopiù assente dai database sanitari esistenti. Di conseguenza, i contributi degli infermieri agli outcome dei pazienti e dell'assistenza sanitaria rimangono, nella maggior parte dei casi, invisibili. Occorre inoltre evidenziare che cartelle incomplete, codificazioni inaffidabili o non valide possono limitare il valore dei dati.

Per gli infermieri, non poter misurare, o avere difficoltà a misurare, l'efficacia di quanto svolgono e/o di quanto sono in grado di influenzare l'esito di un paziente, rappresenta un vuoto importante di conoscenze. Da questo dipende anche la loro discussa invisibilità verso i manager, gli altri operatori ed, a volte, verso i pazienti e/o l'opinione pubblica.

CONSIDERAZIONI E SPUNTI DI RIFLESSIONE

Sebbene la qualità sia riconosciuta come una sfida interprofessionale, nell'ambito di questa sfida è stato dimostrato che alcune tipologie di outcome (esiti) sono sensibili e dipendono dall'assistenza infermieristica.

Definire quali siano i risultati di un servizio è particolarmente complesso quando sono coinvolti molti operatori nella sua erogazione.

E' importante riflettere su alcune questioni di fondo:

- definire un esito e attribuirlo all'infermieristica ha obiettivi diversi da quelli della rivendicazione o della competizione interprofessionale. Non si tratta di capire se gli infermieri siano più necessari rispetto ad altre figure professionali, ma quanto gli infermieri riescano a modificare il percorso clinico di un paziente.

- verificare se l'attribuibilità degli esiti dipenda anche dal contesto (es. cure intensive, domiciliari, ecc.) poiché il contributo degli infermieri ad un problema del paziente varia molto in base al contesto, alla possibilità di agire in autonomia o di lavorare su prescrizione, ma anche alle competenze.

- alcuni esiti sono difficilmente attribuibili ad una singola professione perché dipendono dalla regressione della patologia (medica) dalla capacità di presa in carico ed assistenza (infermieristica). I problemi dei pazienti sono complessi, multidimensionali e richiamano con crescente insistenza approcci multidisciplinari e multiprofessionali nei quali a volte è difficile definire a priori a quale professione appartengono alcuni risultati.

Si dovrebbe forse iniziare a pensare agli esiti dei sistemi sanitari, piuttosto che a quelli specifici dell'infermieristica anche per le diverse caratteristiche dei ruoli professionali tra i vari Paesi, non sempre confrontabili.

CONCLUSIONI

Alla luce di quanto esposto appare evidente che non è possibile continuare ancora ad erogare assistenza senza considerare la valutazione degli esiti.

Il ruolo degli infermieri sia nell'erogazione di un'assistenza ospedaliera sicura, efficace ed efficiente, sia nella promozione della salute e nella gestione delle malattie croniche è ben riconosciuto. Non sorprende che nel corso del tempo, sia all'interno sia all'esterno della professione infermieristica, molti abbiano parlato di potenziali risparmi dei costi attraverso un maggiore investimento sugli infermieri e sui servizi infermieristici.

Nell'ultimo decennio si sono moltiplicate le attività al fine di colmare il gap conoscitivo, attraverso l'identificazione di outcome in grado di dimostrare che gli infermieri riescono a fare la differenza per i pazienti e per la loro esperienza di malattia.

Non esiste alcuna garanzia che, dopo avere raccolto prove che dimostrano la bontà della conseguenza diretta del nursing su quegli outcome dei pazienti che sono importanti per la loro guarigione e per la salute economica del sistema sanitario, cambierà il modo in cui il nursing viene valorizzato, rispettato e ascoltato dagli ambienti politici e amministrativi. Tuttavia, abbiamo a disposizione anni di esperienza che ci insegnano che non avere queste prove nuoce gravemente al nursing come professione e limita la qualità dell'assistenza offerta alla società.

BIBLIOGRAFIA

- Bardelloni L, Barbini E, Nante N. Gli strumenti per la valutazione della qualità dell'assistenza infermieristica. *Mondo Sanitario* 2008; 1:1-7
- Bertoli BM. Scegliere la qualità. *Tempo di Nursing* 2011; 58-59:7-12
- Cesa S, Casati M, Galbiati G, Colleoni P, Barbui T, Chiappa L, Capitoni E. Gli esiti sensibili alle cure infermieristiche e i sistemi elettronici per la raccolta di dati clinici: una revisione della letteratura. *L'Infermiere* 2014; 3: 37-45
- Clarke SP. L'utilizzo dei servizi sanitari. In: *Nursing outcomes gli esiti sensibili alle cure infermieristiche*. Milano: Edizioni McGraw-Hill, 2013:318
- Doenges ME, Moorhouse MF, Murr AC. *Pianificazione dell'assistenza infermieristica*. Torino: Edizioni Minerva Medica; 2007
- Doran DM, Pringle D. Gli outcome dei pazienti come responsabilità diretta. In: *Nursing outcomes gli esiti sensibili alle cure infermieristiche*. Milano: Edizioni McGraw-Hill, 2013:10
- Germini F, Vellone E, Venturini G, Alvaro R. Gli outcomes del nursing: strumenti per rendere visibile l'efficacia dell'assistenza infermieristica. *Professioni Infermieristiche* 2010; 4:205-10
- Lunney M, Muller Staub M, Odenbreit M, Needham I, Lavin MA, Van

Achterberg T. Development of an instrument to measure the quality of documented nursing diagnoses, interventions and outcomes: the Q-DIO. *Journal Clinical Nursing*; 2008;(18):1027-37

- Kleib M, Sales A, Doran DM, Mallette C, White D. I dataset minimi infermieristici. In: *Nursing outcomes gli esiti sensibili alle cure infermieristiche*. Milano: Edizioni McGraw-Hill, 2013:349-364

- Malinverno E. *La qualità dell'assistenza Infermieristica, metodi e strumenti di valutazione*. Roma. Carocci; 2005

- Ministero della Salute, Direzione Generale della Programmazione Sanitaria Ufficio III ex DGPROGS. *Protocollo di Monitoraggio degli eventi sentinella. 5° Rapporto Settembre 2005-Dicembre 2012. Anno 2015*

- Mongardi M, Bassi E, De Palma R, Peghetti A, Seligardi M, Di Ruscio E. *Osservatorio regionale sui nursing sensitive outcomes, Servizio Presidi Ospedalieri – DGSPS, Regione Emilia Romagna, 2014.*

- Motta CP, Masiero MP. *La ricerca Infermieristica: progettazione, elaborazione e validazione del questionario come strumento di ricerca per la raccolta dati. Nursing Oggi 2007; 3:25-37*

- Palese A et al. *Esiti sensibili alle cure infermieristiche: analisi critica della letteratura. Assistenza infermieristica e ricerca 2008; 1: 33-42*

- Palese A. *Effetti delle cure infermieristiche sugli esiti dei pazienti: è tempo di decisioni. L'Infermiere 2014; 4: 4-7*

- Ruffino E, Salza E. *Dizionario della Sanità. Il Sole 24 Ore. Milano 2008; 196*

- Vanzetta M, Vallicella F. *Documentazione infermieristica e qualità. Management Infermieristico. 2002; 2:35-9*

- White P, McGillis Hall L, Lalonde M. *Gli esiti avversi per il paziente. In: Nursing outcomes gli esiti sensibili alle cure infermieristiche. Milano: Edizioni McGraw-Hill, 2013:169-75*

UNO STRUMENTO DI QUALITA' : LA CARTELLA INFERMIERISTICA

**Enrico Gnarra, Aniello Carbone, Lucio Carotenuto, Adriano Cirillo,
Piero Cirillo, Anna Citera, Francesca Curcio, Lucia Di Fluri, Di Palma,
Antonietta Gianluca Di Sevo, Antonio Elia, Gerardo Gallo,
Lorenzo Gamberale, Donato Gatto, Antonietta Sacco, Aniello Tancredi,
Enzo Vassallo, Gennaro Falabella, Giovanni Gregorio**

U.O. Utic-Cardiologia Ospedale San Luca Vallo Della Lucania ASL Salerno

Premessa

Cartella Infermieristica, Documentazione Infermieristica, Dossier Assistenziale, sono solo alcuni dei nomi che sono stati assegnati ad uno strumento di cui si parla ormai da decenni ma che solo negli ultimi anni e solo nelle aziende sanitarie più a passo coi tempi, ha trovato la propria identità.

L'attività infermieristica in questi anni ha conosciuto un'evoluzione per certi versi inattesa, fortemente voluta dal corpo professionale stesso e rivolta ad una professionalizzazione sempre crescente. Tale percorso, non privo di ostacoli, ha segnato il passaggio da un'attività subordinata e poco responsabile guidata dal mansionario, ad un'attività pienamente professionale espressa nell'autonomia di lavoro e nella responsabilità piena del proprio operato. Le varie tappe sono state scandite da vari provvedimenti legislativi, basta pensare al DMS del 14 Settembre del 1994, n. 739 "*Regolamento concernente l'individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere*". Tale provvedimento all'articolo 1 definisce l'infermiere come colui che:

- a) Partecipa all'identificazione dei bisogni di salute della persona e della collettività formulando i relativi obiettivi.
 - b) Pianifica, gestisce e valuta l'intervento assistenziale infermieristico.
 - c) Garantisce la corretta applicazione delle prescrizioni diagnostiche-terapeutiche.
- In seguito, con la legge n. 42 del 26/02/99, la definizione "*professione sanitaria ausiliaria*" viene sostituita con la definizione "*professione sanitaria*", ma ciò che più conta è l'abolizione del DPR 225/74 conosciuto come il "*mansionario*".

La professione ed i compiti dell'infermiere sono radicalmente mutati, perciò vincoli normativi e vincoli di carattere deontologico impongono che le attività infermieristiche siano dimostrabili e documentabili. L'infermiere, compilando la cartella infermieristica, compila un atto pubblico che ha validità giuridica, quindi è da considerarsi pubblico ufficiale.

Disciplina normativa

Formalmente riconosciuta dall'art. 69 del D.P.R. 384/90, viene giuridicamente considerata come un atto pubblico. Infatti l'infermiere, a seguito del riconoscimento dell'autonomia professionale prima col DM 739 del 1994, e successivamente con la legge 42 del 1999, compilando una documentazione con valenza probatoria è considerato un pubblico ufficiale (qualora sia dipendente del servizio pubblico e durante il turno di lavoro, essendo il rapporto di subordinazione

o dipendenza con l'Ente pubblico condicio sine qua non per l'attribuzione della qualifica di pubblico ufficiale – Cass., Sez. Pen. II, n. 90/186692). Difatti, in precedenza gli infermieri erano considerati come professione sanitaria ausiliaria, cosa che viene definitivamente abolita nel 1999, con l'abrogazione del mansionario e l'eliminazione della distinzione tra professioni sanitarie e professioni sanitarie ausiliarie. Quindi, l'infermiere, in sintesi, compilando la cartella infermieristica compila un atto pubblico che ha validità giuridica, quindi è da considerarsi un pubblico ufficiale.

Valgono ovviamente le stesse regole di compilazione, segreto e conservazione applicate alla Cartella Clinica, che secondo l'art. 23 del Codice di Deontologia Medica, del 1998, cita, *“la cartella clinica deve essere redatta chiaramente, con puntualità e diligenza, nel rispetto delle regole di buona pratica clinica e contenere oltre ad ogni dato obiettivo relativo alla condizione patologica e al suo decorso, le attività diagnostiche terapeutiche praticate”*.

Tra l'altro lo stesso Codice Deontologico dell'Infermiere, approvato dal Comitato centrale della Federazione con deliberazione n. 1/09 del 10 gennaio 2009 e dal Consiglio nazionale dei Collegi Ipasvi riunito a Roma nella seduta del 17 gennaio 2009, che cita a proposito della *“Documentazione Infermieristica”*:

all'Art. 26

L'infermiere assicura e tutela la riservatezza nel trattamento dei dati relativi all'assistito. Nella raccolta, nella gestione e nel passaggio di dati. Si limita a ciò che è attinente all'assistenza.

all'art. 27

L'infermiere garantisce la continuità assistenziale anche contribuendo alla realizzazione di una rete di rapporti interprofessionali e di una efficace gestione degli strumenti informativi.

All'art.28

L'infermiere rispetta il segreto professionale non solo per obbligo giuridico, ma per intima convinzione e come espressione concreta del rapporto di fiducia con l'assistito.

La cartella infermieristica è parte integrante della cartella clinica, in quanto completa la documentazione sanitaria dell'utente/cliente, e andrà ricongiunta con l'archiviazione, a cura del coordinatore infermieristico, responsabile della conservazione e dell'archiviazione in loco dei documenti.

Cartella Infermieristica come strumento essenziale e di eccellenza.

La cartella clinica è uno strumento essenziale per gestire e documentare un processo assistenziale complesso quale quello relativo ad un ricovero ospedaliero; dalla semplice registrazione di pochi dati essenziali del paziente e della

sua malattia si è passati alla raccolta di sempre più numerosi documenti sanitari e di informazioni che, nella loro articolazione organica e logica, devono soddisfare numerose necessità e non solamente quelle clinico-dignostico-terapeutiche. Basti pensare alla cartella clinica come strumento per la verifica della qualità delle prestazioni, intesa essenzialmente come appropriatezza definita in base a linee guida e standard di comportamento, a garanzia di uniformità degli interventi, verifica degli esiti e programmazione di miglioramento.

Si tratta in sostanza di uno strumento che consente di rendere immediatamente osservabile e misurabile il processo di Assistenza Infermieristica, passo essenziale per il miglioramento della qualità assistenziale, come tra l'altro riferibile ad uno degli assiomi della "QUALITA'", che definisce oggettivamente migliorabile solo quello che si può misurare.

Dalla Cartella Infermieristica alla Cartella Integrata

La registrazione sulla cartella clinica di tutte le azioni, i processi, gli avvenimenti relativi ad un ricovero è fondamentale per assicurare trasparenza e chiarezza nella erogazione di prestazioni corrette, appropriate e tempestive da parte di tutti gli operatori sanitari coinvolti nel percorso clinico-assistenziale di un paziente ricoverato.

La integrazione delle diverse competenze professionali che partecipano al processo di cura, indispensabile in un percorso che vede coinvolte l'autonomia e la responsabilità di diversi professionisti sanitari e che ha come strumento la cartella clinica integrata, rappresenta uno strumento formativo molto efficace, in quanto consente uno sviluppo culturale di tutti gli attori interessati, con conseguente significativo miglioramento della efficienza e dell'efficacia delle cure.

La cartella infermieristica (integrata o informatizzata), permette di formulare un piano di assistenza articolato in cinque momenti:

1. Raccolta dati
2. Diagnosi infermieristica
3. Pianificazione dell'assistenza
4. Attuazione
5. Valutazione

Nella prima fase si tratta della raccolta di dati anagrafici e anamnestici e dati necessari ad individuare i bisogni delle persone che hanno comportato il ricovero presso la struttura ospedaliera.

La *diagnosi infermieristica* è una descrizione dei problemi di salute attuale o potenziali che gli infermieri, in virtù della loro formazione ed esperienza, sono capaci ed autorizzati ad affrontare.

La Pianificazione e l'Attuazione dell'assistenza infermieristica, costituiscono le fasi più importanti di tutto il ciclo, in quanto è proprio in queste fasi che si stabilisce e poi si eroga in concreto l'assistenza sanitaria. Nella parte della cartella infermieristica dedicata alla pianificazione dell'assistenza va riportato ciò che andrà praticato al paziente a breve o medio termine, sostituendo così il vecchio quaderno delle consegne, strutturato, quindi, come diario clinico, ancora separato, anche se raffrontabile a quanto scritto dal medico nella cartella clinica.

Nella parte dedicata all'attuazione dell'assistenza va riportato oltre che la data e la firma di chi ha effettuato la prestazione, tutto ciò che è stato realizzato di quanto pianificato in modo da evitare dimenticanze, nonché rilevare eventuali discordanze tra prescrizione ed attuazione dell'assistenza.

Ultima fase è la Valutazione. Perché valutare?

Perché se non si valuta non potremmo mai essere sicuri se i nostri interventi sono stati efficaci e non potremmo mai migliorarci. Cosa valutare:

- a) lo stato dei problemi
- b) il progresso dell'assistito
- c) il grado di efficacia della cura infermieristica
- d) la qualità dei piani di assistenza.

Da queste premesse è scaturita la necessità di utilizzare un unico documento che integri l'operato di tutti gli operatori sanitari medici, infermieri, e tecnici, e che faciliti il coinvolgimento del paziente in tutti i processi decisionali di diagnosi e cura che lo riguardano.

La nostra esperienza

Da circa 6 anni, è in uso nella nostra U.O. la Cartella Clinica Integrata. L'utilizzo di due cartelle diverse (una medica e l'altra infermieristica) all'interno della stessa U.O. possono dar luogo a numerosi problemi: ridondanza di raccolta e registrazione dei dati; dispersione delle informazioni; valutazioni diverse su singoli eventi; mancanza di pianificazione degli interventi; difficoltà a reperire i dati su due cartelle distinte per la valutazione di un eventuale piano di riabilitazione; maggiore possibilità di errori.

La nostra cartella clinica elaborata presenta una struttura modulare costituita da una *parte fissa* ed una *parte mobile*. Nella sezione fissa sono raccolti i dati anagrafici, anamnestici e valutati i bisogni assistenziali dell'utente. Questa parte è formulata in modo da favorire una compilazione guidata che potrà essere propedeutica all'utilizzo di una futura cartella informatizzata.

Nella sezione mobile, che è costituita da schede, sono raccolte: la scheda della terapia, il diario clinico/infermieristico giornaliero, dove medici e infermieri annotano le osservazioni riguardanti lo stato di salute del paziente, i consensi informati e varie schede aggiuntive: scheda per il monitoraggio dei marchers cardiaci, scheda del profilo glicemico, scheda per il monitoraggio dell'INR e PTT, ecc.

Sia nella parte fissa che nella parte mobile sono previsti degli spazi per individuare l'operatore che effettua la prestazione. Per quanto riguarda la scheda della terapia, c'è lo spazio sia per la firma del medico che prescrive, sia per l'infermiere che somministra. Tale scheda può essere definita uno strumento di comunicazione interna, che integra in un unico documento tutte le informazioni sul processo terapeutico dei pazienti ricoverati. Il documento viene impiegato dai medici per effettuare la prescrizione e dagli infermieri per effettuare la somministrazione durante il periodo di ricovero. La scheda terapeutica unica è da considerarsi parte integrante della cartella clinica. Pertanto alla dimissione del paziente la scheda terapeutica va archiviata all'interno della cartella clinica. La STU deve essere compilata a caratteri stampatello esclusivamente con la penna di colore nero o blu.

Obiettivi e Vantaggi.

Lo scopo dell'intervento è il superamento della cartella clinica ed infermieristica a favore di un'unica cartella integrata. La cartella clinica integrata prima di essere uno strumento operativo è uno strumento culturale che, oltre ad arricchire il confronto fra i vari professionisti favorisce l'approccio solistico all'utente.

Obiettivi del progetto sono: favorire l'approccio multidisciplinare ai problemi di salute dell'utente; migliorare la pianificazione delle attività sanitarie; migliorare la qualità della documentazione sanitaria; assicurare una migliore trasparenza degli atti medici e infermieristici per consentire un migliore accesso ai dati.

Vantaggi attesi sono rappresentati da: eliminazione della doppia registrazione dei dati (medico/infermieristici); ottimizzazione del tempo/lavoro per altre attività clinico/assistenziali.

Conclusioni

La cartella clinica integrata rappresenta uno strumento unico e multidisciplinare che raccoglie tutte le informazioni legate alla cura e all'assistenza del paziente. Essa nasce dalla consapevolezza che non si possono erogare risposte adeguate ai bisogni dell'utente se non vi è un coordinamento dei processi clinici/assistenziali ed un'integrazione dei saperi e delle abilità di tutti gli operatori professionali.

La Documentazione Infermieristica è il mezzo che gli infermieri hanno per dimostrare la propria professionalità, per crescere, per migliorarsi per assicurare all'Utenza standard qualitativi sempre migliori, insomma per fare del Servizio Sanitario Nazionale Italiano uno dei migliori.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- Calamandrei C., Orlandi C. "La dirigenza infermieristica" Mc Graw Hill, 2002.
- Antonella Santullo, " L'infermiere e le innovazioni in Sanità, nuove tendenze e strumenti gestionali" 2° ed. Mc. Graww Hill Libri Milano 2004.
- Pini M., Alinovi A. la Cartella clinica orientata sui problemi Piccin Editore Padova 1983
- Gruppo documentazione clinica e consenso informato-Progetto Ospedale Modello ASUR/Zona Territoriale n. 5-Jesi
- L'infermiere 1/2008 Aggiornamenti/ Studi ed esperienze Genova
- DMS 14 settembre 1994 n. 739 Regolamento concernete la individuazione della figura e del relativo profilo professionale dell'infermiere.
- Luisa Natucci Gestione Rischio Clinico-La Prevenzione degli errori di terapia (Scheda Terapeutica Unica).

UMANIZZAZIONE DELLE CURE E DIGNITA' DELLA PERSONA IN CARDIOLOGIA

**Gerardo Gallo, Enrico Gnarra, Angioletta Gugliucci, Giuseppina Guzzo,
Alessandro Laurito, Gianfranco Lerro, Nives Maiese, Sabina Marotta, Antonio
Musto, Angela Nicoletti, Anna Maria Orlanno, Francesca Passaro, Gerardo
Passaro, Antonio Puglia, Sabatina Romano, Giovanni Gregorio**

U.O. Utic-Cardiologia, Ospedale San Luca Vallo della Lucania ASL Salerno

L'umanizzazione delle cure, ovvero la necessità di porre attenzione al paziente non solo per i suoi fabbisogni organici, ma anche per i suoi bisogni psicologici e relazionali, è un tema sempre più sentito negli ultimi anni man mano che le conoscenze tecnologiche e le complessità organizzative che ne sono inevitabilmente derivate hanno relegato la persona ammalata ad un ruolo di "macchina da riparare" dei cui sentimenti ed emozioni suscitati dall'insorgenza di una stato di malattia ci si è sempre meno occupati nella convinzione che il disagio psicologico-relazionale rivestisse un ruolo del tutto secondario rispetto al danno organico da curare.

Al contrario, l'esperienza del ricovero in ospedale, per es., è descritta, in molti studi come un evento psicologicamente traumatizzante, caratterizzato da una serie di disagi fisici e psichici che si aggiungono, a volte amplificandola, alla sofferenza derivante dallo specifico stato morboso che ha motivato il ricovero.

Il mancato riconoscimento ed attenzione al disagio psicologico-relazionale sofferto dalla persona ricoverata viene indicato genericamente come "disumanizzazione dell'ospedale" i cui fattori determinanti sembra siano

- la separazione brutale dall'ambiente familiare;
- le cattive condizioni di accoglienza e di alloggio;
- l'isolamento;
- la personalizzazione dei rapporti umani con gli operatori sanitari.

Ne deriva che occuparsi di umanizzazione delle cure significa creare un equilibrio tra paziente, famiglia ed operatori sanitari volto a contenere il disagio alla persona ammalata considerata in tutte le sue componenti umane. La persona va intesa come individuo unico e insostituibile, simile e al tempo stesso diverso da qualsiasi altra persona che sia mai vissuta e che mai vivrà.

Umanizzare le terapie significa ridurre la disumanizzazione che si sviluppa facilmente in tutti i luoghi di cura a causa e nella misura dei limiti degli interventi tecnici e della sopportazione delle persone.

Per il paziente, in base a alle risultanze di studi conoscitivi organizzati da singole Aziende Sanitarie, Umanizzare le cure significa ridurre il più possibile il suo danno biologico in modo che egli possa, in base alla sua maggiore autonomia fisica e psichica, personalizzare la sua esperienza e condividerla alla pari con gli altri; valorizzare il più possibile l'unicità della sua persona (la sua volontà, il suo modo particolare di "prendere" ciò che gli sta accadendo) e attribuirgli un valore morale non subordinato né all'efficacia delle tecniche sanitarie né all'autonomia personale:

si tratta di mantenere integra la sua dignità, anche grazie al valore che gli attribuiscono coloro che si assumono la responsabilità di aiutarlo;

Per i familiari Umanizzare le cure significa ridurre le conseguenze oggettive che avere un paziente ricoverato comporta, personalizzare la partecipazione del congiunto alla vita del reparto, in modo da farlo sentire a “casa sua” e garantirsi così da parte sua un livello di partecipazione più profonda; attribuire valore morale a qualunque richiesta del familiare affinché, questi, possa percepire che chi lo ascolta, in questo caso l’operatore sanitario, si prodighi ed agisca per il bene del congiunto malato;

Per gli operatori sanitari Umanizzare le cure vuol dire aiutarli di fronte al senso d’inadeguatezza e d’impotenza che sorge quando le tecniche terapeutiche non sono sufficienti a ridurre il danno biologico e ad allontanare la minaccia di morte del paziente; aiutarli a far prevalere sempre la compassione per il paziente e per i familiari sulla compassione per se stessi che sorge tutte le volte che il lavoro si ripercuote sulla vita personale dell’operatore; aiutarli ad attribuire un valore morale e disinteressato ai bisogni dei pazienti e dei familiari anche in assenza di efficacia terapeutica e di gratificazione personale.

Il tentativo di realizzare concretamente la cosiddetta umanizzazione delle cure è stato fatto in alcune aziende anglosassoni attraverso la creazione di modelli di “terapie intensive aperte” in cui si è tentato di eliminare tutte le barriere fisiche, temporali e relazionali non utili alla cura del malato ed in cui è stato promosso un trattamento personalizzato tenendo conto delle varie dimensioni fisica, psicologica e relazionale di ogni individuo (Linee guida per il supporto della famiglia nelle terapie intensive “patient-centered” formulate dall’American College of Critical Care nel 2007).

Il razionale del modello “chiuso” a tutt’oggi, da quello che si evince dalla letteratura, verte sui timori di interferenze dei familiari con le attività di reparto, intese come assistenza al malato e pattern relazionali, non che sulla convinzione che un accesso facilitato porti ad un aumento del rischio di infezioni.

Questo è stato smentito dai risultati di studi multicentrici in cui si è dimostrato che la limitazione dell’orario di accesso alle terapie intensive e l’utilizzo di dispositivi di barriera da parte dei visitatori (camice, cuffia, mascherina, guanti, soprascarpe, etc.) non riduce il rischio e l’incidenza di complicanze infettive nei pazienti ricoverati. Tanto meno risulta utile la chiusura delle aree intensive ai non sanitari e la loro “vestizione” per la prevenzione delle infezioni medesime: i pazienti contraggono infezioni sostenute da microrganismi diversi da quelli di cui sono portatori i visitatori, “l’apertura” della terapia intensiva non si associa ad un aumento del rischio di infezioni; nelle terapie intensive neonatali, fare indossare ai visitatori misure di barriera (camice, mascherina) non riduce la frequenza delle infezioni. Resta il problema non secondario dell’organizzazione alberghiera con percorsi ottimizzati ad evitare interferenze logistiche con le attività di reparto laddove si voglia applicare il modello delle terapie intensive aperte con abbattimento delle barriere temporali e relazionali con famiglia ed operatori. Tuttavia, lo sforzo futuro dovrebbe andare in questa direzione se si vuole realizzare in concreto, per quanto possibile, l’umanizzazione delle cure che resta l’obiettivo della futura organizzazione sanitaria.

BIBLIOGRAFIA

1. Azoulay É, Sprung CL. Family-physician interactions in the intensive care unit *Critical Care Medicine* 2004 ;32: 2323-8.
2. Davidson J, et al. Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. *Crit Care Med* 2007; 35: 2333-48.
3. Burchardi H. Let's open the door intensive care. *Med* 2002; 28: 1371-2.
4. Giannini A. Open intensive care units: the case in favour. *Minerva Anestesiologica* 2007; 73: 299-306.
5. Capuzzo M, Valentin A, Alvisi R. Open versus closed units 177-187 in: *Patient Safety and Quality of care in intensive care medicine*. ED: JD Chicche, R Moreno, C Putensen, A Rhodes, MWV Berlin, 200
6. Livigni S. La terapia intensiva "aperta" ai familiari. *Minerva Anestesiologica* 2007; 73 (Suppl 1 al 10): 285-6.
7. Giannini A, Miccinesi G, Leoncino S. Visiting policies in Italian Intensive care units: a nationwide survey. *Intensive Care Med* 2008; 24:1256-62.
8. Malacarne P, et al. Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med* 2008; 36 (4): 1105-13.
9. Fumagalli S. et al. Reduced cardiocirculatory complications with unrestricted visiting policy in an intensive care unit: results from a pilot, randomized trial. *Circulation* 2006; 113 (7): 946-52.
10. Webster J, Pritchard MA. Gowning by attendants and visitors in newborn nurseries for prevention of neonatal morbidity and mortality. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003670. DOI: 10.1002/14651858.CD003670.
11. WHO guidelines on hand hygiene in health care. World Health Organization, 2009.
12. Levy MM. A view from the other side. *Crit Care Med* 2007; 35: 603 - 4.
13. Berti D, Ferdinande P, Moone P. Beliefs and attitudes of intensive care nurses toward visits and open visiting policy. *Intensive Care Med* 2007; 33 (6): 1060-5.
14. Marco L, Bermejillo I, Garayalde N, Sarrate I, Ma Angeles Margall and Carmen Asiain. Intensive care nurses' beliefs and attitudes towards the effect of open visiting on patients, family and nurses. *Nursing in Critical Care* 2006; 11 (1): 33-41.

4.

CARDIOPATIA ISCHEMICA

- L'IMA oggi **L. R. ELIA**
- La rivascolarizzazione nel NON-STEMI **F. SCOTTO DI UCCIO**
 - La rivascolarizzazione nello STEMI **C. BALDI**
 - L'Imaging Cardiovascolare nel post-SCA **R. CITRO**
- Epidemiologia e clinica della Cardiopatia Ischemica Cronica **D. MICELI**
- Terapia Medica Ottimale e Ranolazina nella Cardiopatia Ischemica cronica.
O. SILVESTRI

L'IMA OGGI

**Luigi Raffaele Elia, Alessandro Bellis, Salvatore Rumolo, Angelo Sasso,
Ciro Mauro.**

Cardiologia con UTIC ed Emodinamica A.O. A. Cardarelli Napoli

Le malattie cardiovascolari rappresentano la principale causa di mortalità e morbilità nei paesi occidentali. La loro incidenza aumenta in maniera esponenziale con l'età (1). In Italia, si possono stimare circa 140.000 eventi infartuali in un anno (2).

Dal 1961, data di istituzione delle Unità di Terapia Intensiva Coronarica (UTIC) ad oggi, numerosi sono stati i progressi nella gestione dei pazienti affetti da infarto miocardico acuto (IMA). Basti pensare alla netta riduzione della mortalità ospedaliera passata dal 40% al 4%.

La definizione di sindrome coronarica acuta (SCA) comprende pazienti con sintomi riconducibili ad una ischemia miocardica che hanno un IMA o sono ad alto rischio di sviluppare nell'immediato futuro una necrosi cardiaca (3). Alla base del quadro anatomico clinico, vi è una occlusione parziale o completa del vaso epicardico secondaria alla rottura di una placca vulnerabile con conseguente riduzione della perfusione coronarica e successivo danno miocardico.

A seconda dell'aspetto elettrocardiografico, distinguiamo l'infarto miocardico con persistente sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) causato in genere da una occlusione totale del vaso coronarico colpevole dall'infarto senza sopraslivellamento persistente del tratto ST (NSTEMI) secondario ad una occlusione parziale o intermittente. Le SCA NSTEMI a loro volta a seconda della negatività o positività dei marcatori di necrosi si identificano nell'angina instabile o nell'infarto NSTEMI.

Nella classificazione etiopatogenetica attuale, vanno segnalate altre due forme di IMA acuto: i casi di necrosi associati alle procedure di rivascularizzazione miocardica (percutanea o chirurgica) e di casi di infarto secondari ad una eccessiva richiesta o ad una ridotta disponibilità di ossigeno a livello del tessuto miocardico (ipotensione, aritmie, anemia) (4,5).

Per quanto riguarda il miglioramento dell'outcome, possiamo dire che maggiore è l'adesione alle Linee Guida migliori sono i risultati. Verifica ed in contemporanea espressione dei progressi e degli eventuali ritardi sono i Registri che fotografano una realtà clinica più aderente alla pratica quotidiana rispetto ai grossi Trials.

Nell'ordine i vari Blitz 1 (2001) (2) Blitz 2 (2003) (6) Blitz 3 (2008) (7) Blitz 4 qualità (2009-2010) (8) hanno arricchito la nostra esperienza e sono stati motivo di verifica e riflessione.

Gli obiettivi nella gestione del paziente con IMA sono molteplici:

- Innanzitutto aumentare il numero di pazienti che giungono vivi in ospedale
- Iniziare il più rapidamente possibile il trattamento ripercussivo
- Rendere disponibili trattamenti adeguati indipendentemente dal luogo dove il paziente viene accolto in prima cura
- Indirizzare ad un trattamento interventistico i pazienti a più alto rischio(9)

Il Blitz 3 ha avuto il merito di fotografare lo stato dell'arte descrivendo l'epidemiologia dei ricoveri nelle UTIC Italiane, i principali aspetti gestionali dei pazienti ricoverati, le principali risorse utilizzate nella diagnosi, nella terapia e nella gestione assistenziale, la frequenza delle più importanti comorbidità, i percorsi organizzativi nelle strutture partecipanti, l'outcome dei pazienti durante il ricovero in UTIC.

I dati in nostro possesso prima del Blitz 3 evidenziano una disparità nell'uso delle risorse non funzionale al profilo di rischio del paziente ma dettate dalla disponibilità o meno in "loco" di emodinamica interventistica.

Dall'analisi del Blitz 3 emerge che le SCA rappresentano oltre il 50% dei ricoveri nelle UTIC (24% STEMI, 33% NSTEMI) con una mortalità ospedaliera per lo STEMI che si assesta al 5%.

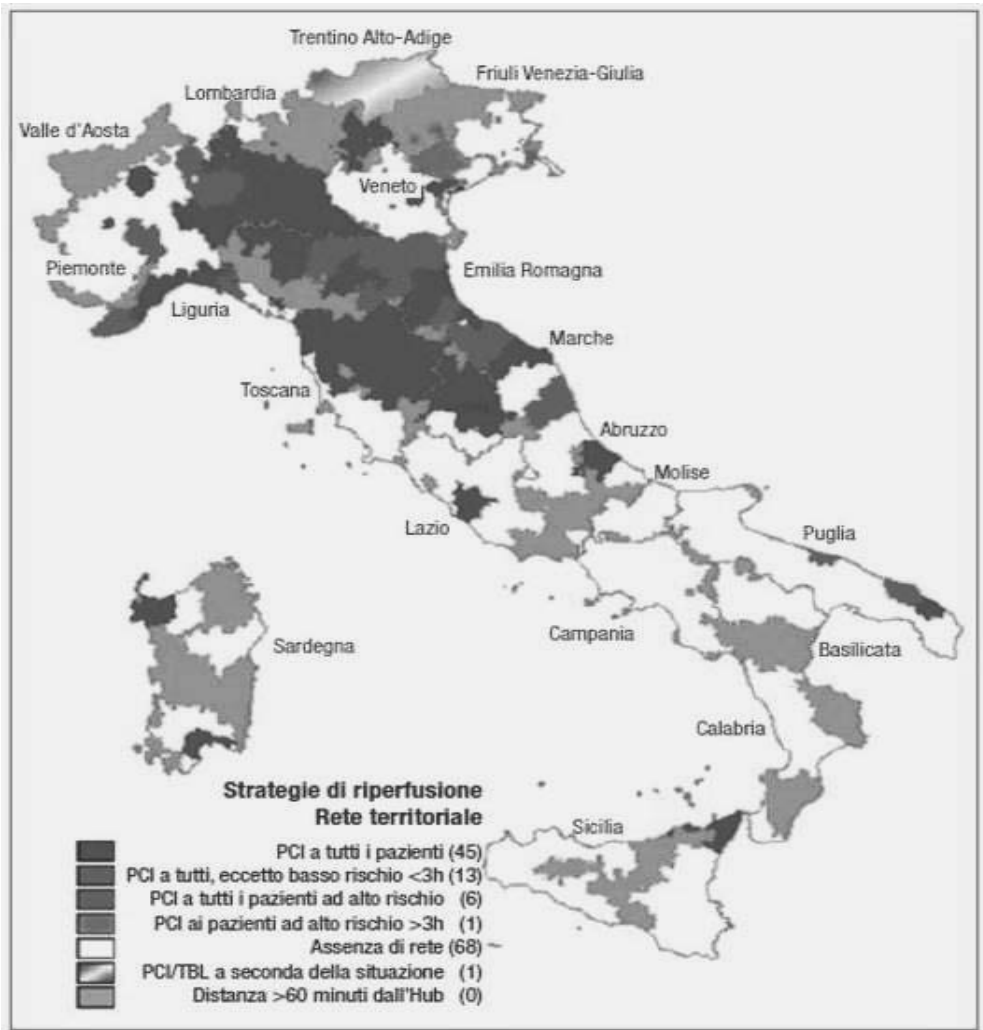
In realtà nel gruppo trattato con angioplastica primaria, la mortalità scende al 3,1% mentre nei pazienti non sottoposti a trattamento riperfusivo sale al 7,9%. La quota di STEMI non riperfusi si aggira intorno al 40%.

I pazienti NSTEMI hanno una mortalità pari al 2% ma ad 1 anno gli eventi cardiovascolari sono più frequenti.

Nel Blitz 4 qualità la quota di pazienti non riperfusi scende sensibilmente in conseguenza del fatto che 2/3 dei centri partecipanti erano dotati di emodinamica.

Quello che emerge dall'analisi dei registri è che circa la metà dei pazienti colpiti da infarto muore prima dell'arrivo in ospedale e la presenza di una mortalità maggiore nelle presentazioni tardive (9-10).

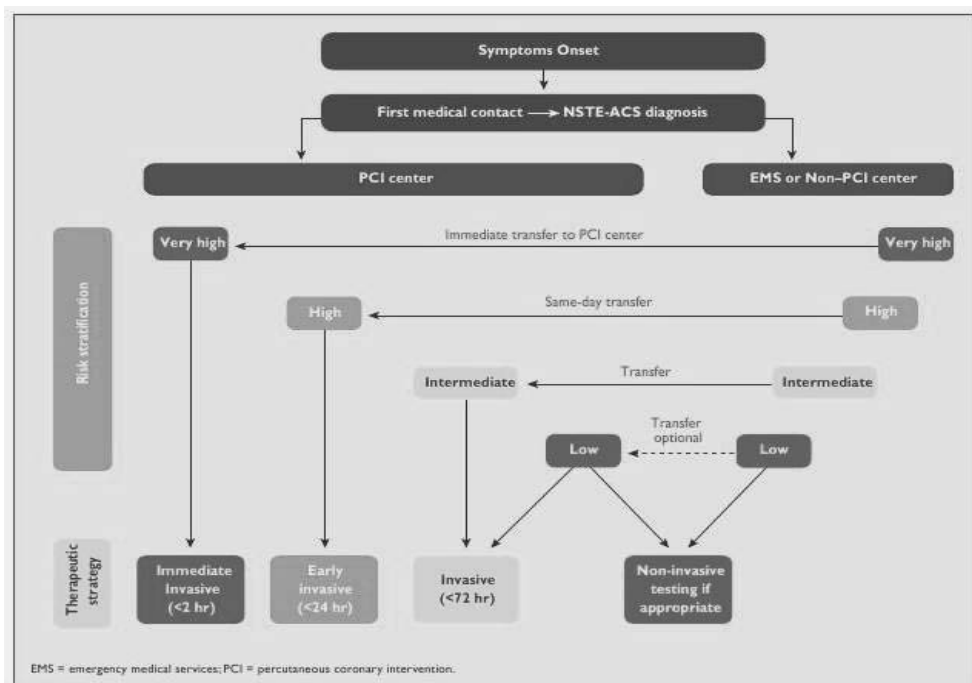
Da ciò la necessità di attivare correttamente la Rete delle emergenze così da assicurare il miglior trattamento indipendentemente dal luogo di insorgenza dei sintomi e dell'ospedale di primo soccorso (11) Fig.1.



Il che significa per lo STEMI incrementare la quota di pazienti sottoposti a terapia riperfusiva in tempi brevi (12) per il NSTEMI una corretta stratificazione del rischio ischemico ed emorragico (13-14) in modo da garantire una terapia farmacologica aggressiva ed invasiva precoce nei pazienti ad alto rischio ischemico Tab. 1

Very-high-risk criteria
• Haemodynamic instability or cardiogenic shock
• Recurrent or ongoing chest pain refractory to medical treatment
• Life-threatening arrhythmias or cardiac arrest
• Mechanical complications of MI
• Acute heart failure
• Recurrent dynamic ST-T wave changes, particularly with intermittent ST-elevation
High-risk criteria
• Rise or fall in cardiac troponin compatible with MI
• Dynamic ST- or T-wave changes (symptomatic or silent)
• GRACE score >140
Intermediate-risk criteria
• Diabetes mellitus
• Renal insufficiency (eGFR <60 mL/min/1.73 m ²)
• LVEF <40% or congestive heart failure
• Early post-infarction angina
• Prior PCI
• Prior CABG
• GRACE risk score >109 and <140
Low-risk criteria
• Any characteristics not mentioned above

CABG = coronary artery bypass graft; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GRACE = Global Registry of Acute Coronary Events; LVEF = left ventricular ejection fraction; PCI = percutaneous coronary intervention; MI = myocardial infarction.



BIBLIOGRAFIA

1. E. Perugini, A.P. Maggioni, A. Boccanelli, G. Di Pasquale. Epidemiologia delle Sindromi coronariche acute in Italia. *G ItalCardiol* Vol 11 718-728 Ottobre 2010
2. A. Di chiara, F. Chiarella, S. Savonitto, et al : Blitz Investigator. Epidemiology of acute myocardial infarction in the Italian CCU network: the Blitz study. *EurHearth J* 2003; 24: 1616-29 Primo studio di popolazione sull'epidemiologia sulle sindromi coronariche acute in Italia.
3. White HD, Chew DP. Acute Myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372:570-84
4. Wang K, Asinger RW, Marriot HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute miocardyal infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 2128-35
5. Blich M, Sebbag A, Attias J, Aronson D, Markiewicz W. Cardiac troponin I elevation in hospitalized patients without acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1384-8.
6. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S. et al; Blitz-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the italian cardiology network: the Blitz-2 study. *Eur Heart J* 2006; 27: 393-405.
7. Oltrona Visconti L, Scorcu G, et al. Distribuzione e appropriatezza dei ricoveri ed utilizzo di risorse nelle Unità di terapia intensive cardiologica italiane. *Lo studio Blitz 3 G ItalCardiol* 12(1): 23-30 2011

8. Olivari Z, Steffenino G, Savonitto S, et al The management of acute myocardial infarction in the cardiological intensive care units in Italy: Blitz 4 qualità campaign for performance measurement and quality improvement. *European Heart Journal* 1(2) 143-152 2012.
9. Olivari Z, Di Pede F, Schievano E, et al; Ricercatori del Registro VENERE. Epidemiologia ospedaliera dell'infarto miocardico acuto con soprasslivellamento del tratto st ed applicabilità dell'angioplastica primaria nel contesto di rete interospedaliera: studio prospettico osservazionale e multicentrico VENERE *ItalHeart J* 2005; 6 (Suppl 6): 57S-64S
10. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project population. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-57
11. Federazione Italiana di Cardiologia; Società Italiana di Cardiologia invasive. Documento di consenso: la rete interospedaliera per l'emergenza coronarica. *ItalHeart J* 2005; 6(Suppl 6) 55-265. *Primo importante documento sull'organizzazione delle reti italiane per l'infarto miocardico acuto.*
12. Noc M, Fajadet J, Lassen JK, et al. Invasive coronary treatment strategies for out-of hospital cardiac arrest: a consensus statement from the European Associations for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Stent for life groups. *EuroIntervention* 2014; 10: 31-37
13. Subhrwal S, Bach RG, Chen AY et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE Bleeding score. *Circulation* 2009; 119: 1873-82
14. Task force for the management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of European Society of Cardiology (ESC). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal Advance Access* August 2015

LA RIVASCOLARIZZAZIONE NEL NON-STEMI

Fortunato Scotto di Uccio

*Divisione di Cardiologia – UTIC ed Emodinamica, Ospedale Loreto Mare
ASL Napoli Centro*

Le SCA-NSTE rappresentano la manifestazione più comune di SCA e costituiscono il gruppo più ampio di pazienti sottoposti a PCI. Malgrado i progressi sia della terapia medica che del trattamento interventistico, l'incidenza di mortalità e morbilità è tuttora elevata e pari a quella dei pazienti con STEMI nei primi 30 giorni. Tuttavia, la popolazione di pazienti con SCA-NSTE è molto eterogenea e presenta una prognosi estremamente variabile, rendendo indispensabile una precoce stratificazione del rischio volta ad identificare la strategia medica o interventistica più appropriata. Il fine ultimo della coronarografia e della rivascularizzazione è fondamentalmente duplice, e cioè alleviare i sintomi e migliorare la prognosi a breve e lungo termine. Nello scegliere la strategia terapeutica da adottare, occorre tenere conto della qualità di vita globale, della durata dell'ospedalizzazione e dei potenziali rischi correlati con il trattamento invasivo e farmacologico.

Scelta di una strategia invasiva precoce o conservativa

Gli RCT hanno dimostrato che una strategia invasiva precoce determina una diminuzione degli endpoint ischemici principalmente come conseguenza della riduzione di ischemia ricorrente severa e della necessità di riospedalizzazione e reintervento. Questi studi hanno altresì evidenziato una chiara riduzione della mortalità e dell'incidenza di IM a medio termine, laddove la mortalità a lungo termine è risultata solo moderatamente ridotta e l'incidenza di IM aumentata nel primo periodo di ospedalizzazione 1,2. La metanalisi più recente conferma che una strategia invasiva precoce porta ad una riduzione dell'incidenza di morte per cause cardiovascolari e di IM fino a 5 anni di follow-up 3.

Stratificazione del rischio

Tenuto conto dell'eterogeneità delle SCA-NSTE e dell'enorme numero di pazienti che ne sono affetti, è importate procedere tempestivamente alla stratificazione del rischio al fine di

identificare quei pazienti che presentano un elevato rischio immediato e a lungo termine di morte e di eventi cardiovascolari, nei quali l'adozione di una strategia invasiva precoce in associazione alla terapia medica può determinare una riduzione di tale rischio. È comunque altrettanto importante identificare i pazienti a basso rischio nei quali un trattamento medico e invasivo potenzialmente azzardato e dispendioso può avere un beneficio pressoché nullo, se non addirittura essere nocivo. La valutazione del rischio deve prendere in considerazione le differenti caratteristiche cliniche, le alterazioni ECG ed i marcatori biochimici, avvalendosi di modelli di rischio che sono stati sviluppati appositamente. Le linee guida ESC sulle SCANSTE raccomandano come metodo di classificazione da prediligere lo

score di rischio GRACE da applicare nella pratica clinica routinaria al momento del ricovero e alla dimissione del paziente^{1,4}. Lo *score* di rischio GRACE, originariamente elaborato per predire la mortalità intraospedaliera, è stato successivamente esteso alla stima dell'outcome a lungo termine nell'ampio spettro delle SCA e alla stima del beneficio derivante da una procedura invasiva^{1,5}.

Benefici sostanziali in seguito all'adozione di una strategia invasiva precoce sono stati documentati unicamente nei pazienti ad alto rischio. Una metanalisi di recente pubblicazione, che ha incluso gli studi FRISC-II, ICTUS e RITA III, ha evidenziato

una correlazione diretta tra il rischio, valutato sulla base di una serie di indicatori di rischio quali età, diabete, ipotensione, sotto-slivellamento del tratto ST e indice di massa corporea, e il beneficio derivante da un approccio invasivo precoce. Il riscontro di elevati livelli di troponina e di sottoslivellamento del tratto ST in condizioni basali sembrano essere tra i più potenti fattori predittivi individuali del beneficio ottenibile con il trattamento invasivo.^{1,6,7,8} Resta ancora da chiarire il ruolo della determinazione dell'etroponine ad alta sensibilità.

Timing dell'angiografia e dell'intervento

La questione relativa al *timing* più appropriato per procedere all'indagine invasiva è oggetto di dibattito. Cinque RCT prospettici hanno confrontato una strategia invasiva molto precoce con una strategia invasiva più tardiva (Tabella 10). Una mole di dati depone a favore di una strategia primaria precocemente invasiva rispetto all'adozione di una strategia conservativa. Non esistono evidenze che un determinato differimento temporale dell'intervento insieme ad un trattamento farmacologico *upstream* comprensivo di terapia antitrombotica intensiva sia più vantaggioso di un approccio che preveda la somministrazione di adeguata terapia medica e l'esecuzione quanto prima dell'esame angiografico¹. Quando viene adottata una strategia invasiva precoce rispetto ad una più tardiva, gli eventi ischemici così come le complicanze emorragiche tendono ad essere meno frequenti e, di conseguenza, la durata della degenza ospedaliera può essere più breve. Nei pazienti a rischio molto alto, ovvero quelli che si presentano con instabilità emodinamica, shock cardiogeno, dolore persistente e refrattario alla terapia medica, con alterazioni persistenti dell'ST o modifiche rapide dell'ST – ST sopraslivellato non persistente, complicanze meccaniche l'angiografia d'urgenza deve essere eseguita possibilmente entro 2h. Nei pazienti ad alto rischio con GRACE *score* >140, troponina +, l'angiografia d'urgenza deve essere eseguita possibilmente entro 24h^{1,10}. Inoltre, i pazienti ad elevato rischio di eventitrombotici o ad elevato rischio di progressione della malattia verso l'IM devono essere sottoposti immediatamente ad indagine angiografica. In sottogruppi di pazienti con SCA-NSTE a rischio più basso, ovvero pazienti con GRACE *score* > 109 e < 140, FE < 40%, diabete mellito, insufficienza renale (GRF < 60 ml/min) recente PCI o pregresso CABG, angina post-infartuale precoce, angina ricorrente o ischemia ai test non invasivi, l'angiografia e la successiva rivascolarizzazione possono essere differite senza comportare un aumento del rischio, ma devono comunque essere eseguite nel corso della stessa ospedalizzazione, preferibilmente entro 72h dal ricovero¹.

Una qualsiasi strategia invasiva inizialmente prevede sempre l'esecuzione dell'esame angiografico. Solo dopo aver definito la struttura anatomica ed averne individuato le relative componenti di rischio può essere presa una decisione riguardo al tipo di intervento da effettuare. L'esame coronarografico, unitamente al riscontro di alterazioni ECG, permette spesso di identificare la lesione responsabile, solitamente caratterizzata da irregolarità dei bordi, eccentricità, ulcerazione e di fetti di riempimento, che depongono per la presenza di trombi intraluminali. Per quanto riguarda le lesioni con significato clinico *borderline* e nei pazienti con CAD multivasale, la determinazione della FFR fornisce informazioni estremamente utili ai fini della scelta del trattamento 11.

In tutti gli studi che hanno confrontato una strategia di trattamento precoce vs tardivo o invasivo vs medico, l'inclusione della PCI e del BPAC era a discrezione degli investigatori. Non vi sono RCT prospettici che abbiano specificamente analizzato la scelta della modalità di intervento nei pazienti con SCA-NSTE. Ciononostante, nei pazienti che dopo un episodio di SCA presentano condizioni stabili, non c'è alcun motivo di interpretare in maniera differente i risultati degli RCT che hanno confrontato i due metodi di rivascularizzazione nella CAD stabile. La modalità di rivascularizzazione deve basarsi sul grado di severità e sulla distribuzione della CAD. Se si ritiene che la PCI sia la modalità appropriata, si raccomanda di identificare la lesione responsabile con l'ausilio dei riscontri angiografici ed ECG e di trattare in prima battuta la lesione. Nel caso di multiple stenosi *non culprit* angiograficamente significative o di difficoltà nel valutare il grado di severità delle lesioni, si raccomanda di fare ampio uso della FFR allo scopo di definire la strategia terapeutica più adeguata 11.

L'approccio mediante PCI con stent di tutte le lesioni angiograficamente significative e trattabili invece che mediante PCI con stent della sola lesione responsabile non è stato adeguatamente indagato in studi randomizzati. Il *timing* ottimale per la rivascularizzazione varia a seconda se questa sia effettuata mediante PCI o BPAC. Infatti, mentre il beneficio derivante dalla PCI nei pazienti con SCA-NSTE è correlato alla precocità dell'intervento, quello derivante dal BPAC risulta superiore quando il paziente viene sottoposto all'intervento alcuni giorni dopo la stabilizzazione delle condizioni cliniche con terapia medica.

Sottogruppi di pazienti

Per quanto alcuni sottogruppi di pazienti, come quelli di sesso femminile o anziani, possano presentare un rischio emorragico più elevato, i dati disponibili non motivano la scelta di un trattamento differente rispetto a quello adottato per i pazienti inclusi negli RCT. Una metanalisi di 8 RCT ha evidenziato che nelle donne con positività dei biomarcatori i benefici di una strategia invasiva precoce sono risultati analoghi a quelli riscontrati degli uomini 12. Viceversa, le donne con negatività dei biomarcatori sottoposte a procedura invasiva precoce tendevano ad avere un'incidenza maggiore di eventi. Ne deriva, quindi,

che la strategia invasiva precoce deve essere evitata nei pazienti di sesso femminile a basso rischio e con troponina negativa. Anche se il paziente anziano trae pari o maggiori benefici da una procedura invasiva precoce, l'età rappresenta uno dei più

importanti indicatori di rischio¹³. Nel caso di pazienti molto anziani, la priorità deve essere rivolta ad alleviare i sintomi e adevitare le complicanze emorragiche.

Terapia antiaggrgante.

La DAPT comprende l'ASA per via orale alla dose di 150-300 mg o in bolo e.v. di 250 (-500) mg seguito da 75-100 mg/die e il clopidogrel alla dose di carico di 600 mg seguita da 75 mg/die, o il prasugrel alla dose di carico di 60 mg seguita da 10 mg/die, o il ticagrelor alla dose di carico di 180 mg seguita da 90 mg x 2/die, a seconda della disponibilità del farmaco. Una dose di mantenimento più elevata di clopidogrel per 1-2 settimane dopo l'impianto di stent si è dimostrata in una certa misura vantaggiosa in termini di una minore incidenza di MACE senza un aumento significativo delle emorragie ^{1,14}. Il prasugrel è stato confrontato con il clopidogrel alla dose di carico di 300 mg nello studio TRITON-TIMI 38, con inizio della somministrazione di entrambi i farmaci nel laboratorio di emodinamica dopo l'angiografia diagnostica, dimostrando effetti favorevoli sull'outcome combinato di eventi tromboembolici ed ischemici ^{1,15}. Nei pazienti trattati con prasugrel è stata osservata una riduzione significativa delle recidive di eventi cardiovascolari, ma un aumento delle complicanze emorragiche maggiori, in particolar modo nei pazienti con storia di ictus e TIA, nei pazienti anziani (≥ 75 anni) e in quelli sottopeso (<60 kg). Il tasso di sanguinamenti è risultato più elevato anche nei pazienti trattati con prasugrel avviati precocemente ad intervento di BPAC. Escludendo i pazienti che presentano un rischio emorragico più elevato, il prasugrel offre un beneficio significativo rispetto al clopidogrel per quanto riguarda gli eventi cardiovascolari senza comportare un aumento dei sanguinamenti gravi. Nei pazienti diabetici con SCA, il prasugrel conferisce un vantaggio significativo rispetto al clopidogrel senza alcun aumento dei sanguinamenti ^{1,16}. Il prasugrel deve essere somministrato nei pazienti che hanno presentato una trombosi dello stent in concomitanza dell'assunzione di clopidogrel. Il ticagrelor, un antagonista non tienopiridinico del recettore dell'ADP che inibisce reversibilmente la funzione piastrinica,

è stato confrontato con il clopidogrel. Lo studio PLATO ha confermato l'efficacia del ticagrelor nel determinare un miglioramento significativo dell'endpoint clinico combinato che comprendeva anche la mortalità ^{1,17}. L'incidenza di sanguinamento grave non correlato all'intervento di BPAC è risultata simile a quella osservata con l'uso del prasugrel nel TRITON-TIMI 38, mentre i sanguinamenti correlati all'intervento di BPAC sono risultati inferiori rispetto a quelli verificatisi con l'uso del clopidogrel, molto probabilmente come conseguenza di una più rapida inattivazione del farmaco dopo la sua sospensione.

Gli inibitori GPIIb/IIIa devono essere somministrati nei pazienti ad alto rischio di ischemia che devono essere sottoposti a PCI. I benefici più rilevanti degli inibitori GPIIb/IIIa rispetto al placebo sono stati documentati nei primi RCT, quando ancora non erano utilizzati di routine gli antagonisti del recettore dell'ADP ⁴. L'utilità del trattamento *upstream* con eptifibatide in concomitanza o meno dell'assunzione di clopidogrel, non è stata confermata nello studio EARLY-ACS, dove la mancanza di beneficio è risultata associata ad un aumento del rischio emorragico ⁹. La

somministrazione selettiva *downstream* di abciximab nel laboratorio di emodinamica, in combinazione con clopidogrel alla dose di carico di 600 mg, si è dimostrata efficace nei pazienti con SCA-NSTE e positività delle troponine^{1,18} e potrebbe quindi essere preferibile all'impiego *upstream*.

Anticoagulazione

La regola fondamentale consiste nell'evitare il passaggio da un gruppo di trattamento all'altro (*cross over*), in particolare il passaggio dall'ENF alle eparine a basso peso molecolare (EBPM)⁴, e nell'interrompere la somministrazione dei farmaci antitrombinici dopo la PCI, fatta eccezione per specifiche situazioni individuali (ad es. in caso di complicanze trombotiche ENF 60 UI/kg in bolo e.v., seguito da infusione fino al momento della PCI, controllata mediante il tempo di tromboplastina parziale attivato (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), o fondaparinux 2.5 mg/die s.c. fino al momento della PCI e ricordando di somministrare prima della PCI ENF 5.000 U e.v., o enoxaparina 1 mg/kg (0.75 mg/Kg età > 75 anni) s.c. 2 volte al giorno fino al momento della PCI e solo in caso di non disponibilità del fondaparinux, o bivalirudina 0.1 mg/kg in bolo e.v. seguito dall'infusione di 0.25 mg/kg/h fino al momento della PCI.

Durata e sospensione della DAPT

La doppia terapia antiaggregante con ac. acetilsalicilico e con un inibitore della P2Y₁₂ andrebbe prolungata fino a 12 mesi. Tuttavia in pazienti ad alto rischio emorragico e nei quali è stato impiantato un DES non dovrebbe essere inferiore ai 3-6 mesi.

Un doppia terapia antiaggregante prolungata, oltre i 12 mesi potrebbe essere presa in considerazione in pazienti ad alto rischio trombotico e basso rischio emorragico (diabete, multivasale, tronco comune, multistent, lesioni lunghe, stent in overlapping, pazienti con eventi cardiovascolari ≥ 2 , arteriopatiopatipolidistrettuale)

In pazienti candidati a chirurgia non cardiaca e non differibile la DAPT non andrebbe sospesa prima di 1 mese in caso di impianto di BMS e non prima di 3 mesi in caso di DES¹

BIBLIOGRAFIA

1. 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).
2. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, Wallentin L, Boden WE, Spacek R, Widimsky P, McCullough PA, Hunt D, Braunwald E, Yusuf S. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005;293:2908-17.
3. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, Lagerqvist B, Wallentin L. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data. *J Am CollCardiol* 2010;55:2435-45.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598-660.
5. Yan AT, Yan RT, Tan M, Eagle KA, Granger CB, Dabbous OH, Fitchett D, Grima E, Langer A, Goodman SG. In-hospital revascularization and one-year outcome of acute coronary syndrome patients stratified by the GRACE risk score. *Am J Cardiol* 2005;96:913-6.
6. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E, Wallentin L. 5-year outcomes in the FRISC-II randomised trial of an invasive versus a non-invasive strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: a follow-up study. *Lancet* 2006;368:998-1004.
7. Damman P, Hirsch A, Windhausen F, Tijssen JG, de Winter RJ. 5-year clinical outcomes in the ICTUS (Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes) trial a randomized comparison of an early invasive versus selective invasive management in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am CollCardiol* 2010; 55:858-64.
64. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, Knight R, Pocock SJ. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Lancet* 2005;366:914-20.
8. Giugliano RP, White JA, Bode C, Armstrong PW, Montalescot G, Lewis BS, van't Hof A, Berdan LG, Lee KL, Strony JT, Hildemann S, Veltri E, Van De Werf F, Braunwald E, Harrington RA, Califf RM, Newby LK. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2176-90.
9. Mehta SR, Granger CB, Boden WE, Steg PG, Bassand JP, Faxon DP, Afzal R, Chrolavicius S, Jolly SS, Widimsky P, Avezum A, Rupprecht HJ, Zhu J, Col J, Natarajan MK, Horsman C, Fox KA, Yusuf S. Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009;360:2165-75.

10. O'Donoghue M, Boden WE, Braunwald E, Cannon CP, Clayton TC, de Winter RJ, Fox KA, Lagerqvist B, McCullough PA, Murphy SA, Spacek R, Swahn E, Wallentin L, Windhausen F, Sabatine MS. Early invasive vs conservative treatment strategies in women and men with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:71-80.
11. Tonino PA, de Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, Mac-Carthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360: 213-24.
12. Mehta SR, Bassand JP, Chrolavicius S, Diaz R, Fox KA, Granger CB, Jolly S, Rupprecht HJ, Widimsky P, Yusuf S. Design and rationale of CURRENT-OASIS 7: a randomized, 2 × 2 factorial trial evaluating optimal dosing strategies for clopidogrel and aspirin in patients with ST and non-ST-elevation acute coronary syndromes managed with an early invasive strategy. *Am Heart J* 2008;156:1080-8.
13. 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;357:2001-15.
14. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, Meisel S, Dalby AJ, Verheugt FW, Goodman SG, Corbalan R, Purdy DA, Murphy SA, McCabe CH, Antman EM. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel - Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008;118:1626-36.
15. 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;361:1045-57.
16. Kastrati A, Mehilli J, Neumann FJ, Dotzer F, Ten B, Bollwein H, Graf I, Ibrahim M, Pache J, Seyfarth M, Schuhlen H, Dirschinger J, Berger PB, Schomig A. Abciximab in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention after clopidogrel pretreatment: the ISAR-REACT 2 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1531-8.
17. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, Faxon DP, Peters RJ, Budaj A, Afzal R, Chrolavicius S, Fox KA, Yusuf S. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1742-51.

LA RIVASCOLARIZZAZIONE NELLO STEMI

Cesare Baldi*, Maria Vincenza Polito§, Giuseppe Verolino§, Rocco Petruccelli, Marco Di Maio¶, Michela G. Coccia§, Dr.ssa Rossella Di Domenico§, Angelo Silverio §, Federico Piscione§, Pietro Giudice*

**Struttura Complessa di Cardiologia-Interventistica Emodinamica; Dipartimento Medico-Chirurgico di Cardiologia A.O.U.*

“S. Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona” - Salerno

Cattedra di Cardiologia; Dipartimento Medico-Chirurgico di Cardiologia A.O.U.

“S. Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona” - Salerno

¶Dipartimento di Cardiologia; Seconda Università degli Studi di Napoli, AORN dei Colli, Ospedale Monaldi, Napoli

La PCI primaria (pPCI) rappresenta il trattamento standard di riferimento per i pazienti con infarto con ST sopraslivellato (STEMI) che giungono in tempi adeguati in ospedali provvisti di laboratorio di emodinamica e dotati delle opportune competenze e tecnologie. Molte raccomandazioni contenute nelle correnti Linee Guida (LG) sono supportate da robuste e ancora consolidate evidenze scientifiche; altre hanno invece registrato una evoluzione tanto radicale delle indicazioni, emerse a partire da indagini di alta qualità, da giustificare una profonda revisione.

In questa sede si affronterà il dibattito che si è sviluppato intorno alle nuove conoscenze, spesso in controtendenza rispetto a quelle disponibili, in tre ambiti cruciali per la gestione di importanti snodi decisionali o per la adozione di scelte tecniche della rivascularizzazione dello STEMI.

• *Gestione dello STEMI nella Malattia Coronarica Multivasale: se e quando trattare la lesione non colpevole*

La Malattia Coronarica multivasale (MVD, definita dalla presenza di stenosi \geq 70% in almeno 2 arterie coronariche) si registra in una percentuale compresa tra il 41% ed il 67% nei pazienti con infarto miocardico acuto con STEMI; questa caratteristica anatomica riveste un rilevante significato prognostico in quanto si associa ad un incremento significativo della mortalità a distanza nei confronti dei pazienti con malattia coronarica monovasale (SVD). Allo stato attuale la gestione ottimale delle lesioni non culprit nei pazienti sottoposti a PCI primaria (pPCI) non è chiara. Le LG della gestione dello STEMI, redatte dalle due società scientifiche, quelle americane e quella europea, non esprimono raccomandazioni omogenee sul trattamento delle lesioni non culprit nel paziente stabile al di fuori della condizione di shock cardiogeno: l’ACC/AHA assegnano una raccomandazione di classe III è ancora definita a causa degli esiti talora francamente contrastanti tra gli studi pubblicati finora in letteratura.

Tabella I

<i>Rivascolarizzazione della sola lesione colpevole</i>	
Vantaggi	Svantaggi
Tratta solo la lesione culprit	Lascia non trattate lesioni in grado di produrre ischemia significativa
Evita le complicanze associate al trattamento delle altre lesioni	E' esposta al rischio di ischemia ricorrente spontanea
L' indicazione al trattamento della lesione non culprit può essere supportata da test provocativi di ischemia	I pazienti devono sottoporsi sistematicamente ad una nuova procedura interventistica
Consente la possibilità di discutere con il paziente i rischi e i benefici del trattamento della lesione non culprit	
<i>Rivascolarizzazione completa in una singola sessione</i>	
Vantaggi	Svantaggi
Rivascolarizzazione completa	Aumento del volume di m.d.c. e del rischio di CIN
Tratta l' ischemia residua	Aumento della dose di radiazioni
Tratta le lesioni potenzialmente instabili	Il trattamento delle lesioni non culprit è esposto a complicanze potenzialmente fatali
Incontra le preferenze del paziente	Il trattamento delle lesioni addizionali è gravato da instabilità clinico- emodinamica
	Milieu pro trombotico ed infiammatorio nella fase acuta dello STEMI
<i>Rivascolarizzazione completa in sessioni multiple con PCI stadiata delle lesioni non colpevoli</i>	
Vantaggi	Svantaggi
Evita il ricorso a successive procedure e nuove riospedalizzazioni	Timing incerto
Evita le complicanze associate al trattamento immediato di tutte le lesioni in un contesto di acuzie	Trattamento non necessario di lesioni che non danno sintomi, specialmente se non FFR guidato
	Necessità di prolungare l'ospedalizzazione e di sottoporsi a nuova procedura

Le strategie interventistiche disponibili nel trattamento dello STEMI con MVD sono raggruppabili in 3 categorie:

1. **Rivascolarizzazione della sola lesione colpevole**: trattamento della sola lesione culprit nell'ambito della pPCI seguita da terapia medica ottimale, con trattamento a distanza delle lesioni non culprit se associate a ricorrenza di sintomi o a documentazione di ischemia inducibile.

2. **Rivascolarizzazione completa in una singola sessione**: trattamento di tutte le lesioni coronariche significative durante la pPCI.

3. **Rivascolarizzazione completa in sessioni multiple con PCI stadiata delle lesioni non colpevoli**: trattamento della lesione culprit nel corso della pPCI, seguito dal trattamento delle altre stenosi critiche o durante il ricovero indice oppure a distanza dopo la dimissione

Queste strategie mostrano vantaggi e svantaggi, esaminati nella seguente tabella I con livello di evidenza B, laddove la ESC assegna una raccomandazione di classe IIa con livello di evidenza B. Queste indicazioni sono il risultato della analisi, in larga parte prevalente, di registri osservazionali e, solo in parte marginale, di evidenze provenienti da pochi studi randomizzati di piccole dimensioni. Il razionale alla base del vincolo di trattare solo la lesione culprit appare guidato da considerazioni relative alla sicurezza del trattamento in acuto di tutte le lesioni in un paziente instabile per giunta in un ambiente protrombotico e proinfiammatorio, ai rischi aggiuntivi associati al prolungamento della procedura, alla maggiore esposizione alle radiazioni, alla somministrazione di volumi più elevati di mezzo di contrasto, ed infine alla difficoltà di valutare la reale severità angiografica delle lesioni non culprit in un contesto clinico caratterizzato da un incremento della vasomotricità coronarica e quindi gravato dal rischio di una loro potenziale sovrastima.

L'orientamento delle LG proviene quindi essenzialmente da registri osservazionali retrospettivi che suggeriscono che la rivascolarizzazione completa effettuata nel corso del ricovero indice o addirittura all'interno della procedura di pPCI sia associata ad un outcome peggiore; essi però appaiono gravati da un forte bias di selezione che rispecchia il comportamento non riproducibile del cardiologo interventista chiamato a scegliere la opzione di trattamento più adeguata in una condizione spesso di instabilità e di difficoltà procedurale. Nei registri il ricorso al trattamento combinato della lesione culprit e di quelle non culprit è generalmente motivato dalle condizioni di più avanzata compromissione dei pazienti non arrivando a superare in una coorte di oltre 4000 paz la frazione del 12.5% di essi, a profilo di rischio inevitabilmente più elevato; in un contesto del genere il loro outcome sfavorevole è da imputare allo stato clinico di base piuttosto che alla scelta della rivascolarizzazione completa e non è immaginabile che tecniche di aggiustamento come il propensitymatching possano neutralizzare il peso di confondenti non conosciuti.

La comunità scientifica ha cercato di risolvere la confusione di tali incerte evidenze dei registri con la costruzione di RCT destinati a rispondere al quesito centrale se la rivascolarizzazione completa nello STEMI con MVD fosse associata ad un outcome migliore rispetto alla rivascolarizzazione onlyculprit. Il primo studio randomizzato pubblicato è stato il PRAMI (1), che ha documentato una

significativa riduzione dell'end point primario (composito di morte per tutte le cause, infarto non fatale e angina refrattaria) nel gruppo dei pazienti trattati con rivascolarizzazione completa nell'ambito della stessa seduta di pPCI rispetto ai pazienti trattati solo a livello della lesione relata allo STEMI. Tuttavia questo studio non è stato in grado di modificare la pratica quotidiana nei laboratori di Cardiologia Interventistica perché ha selezionato nel suo disegno una popolazione poco rappresentativa della realtà comune: sono stati esclusi dalla randomizzazione ben 800 pazienti per cause varie (non fattibilità della procedura nelle lesioni non culprit, insuccesso nel trattamento della lesione culprit, coinvolgimento del tronco comune, presenza di occlusioni croniche totali, mancanza di consenso da parte del paziente) e ciò ha segregato una popolazione eligibile per lo studio di soli 465 pazienti con profilo di rischio globalmente basso, con una mortalità cardiaca < 2% nel braccio sperimentale e del 4% nel braccio di controllo. Un disegno simile è stato adottato per la costruzione del trial più recentemente pubblicato, il CULPRIT trial (2), che nel braccio della rivascolarizzazione completa ha trattato il 64% dei pazienti in unica sessione nell'ambito della pPCI laddove il terzo rimanente è stato sottoposto ad una staged PCI; i risultati hanno documentato una riduzione significativa dei MACE complessivi nel braccio sperimentale ma nessuna differenza significativa per il confronto di ogni componente singolo (morte cardiaca, scompenso, reinfarto e re-rivascolarizzazione) dei MACE. Il beneficio della rivascolarizzazione completa della MVD nello STEMI, sostenuto da questi due trial, potrebbe essere interpretato in relazione al trattamento di lesioni che, pur non essendo direttamente responsabili dell'evento coronarico acuto, possono presentare le caratteristiche di una lesione vulnerabile come ha dimostrato lo studio PROSPECT (3) nel 50 % dei casi delle lesioni innocentbystander nel contesto di una SCA e che possono spiegare la maggiore frequenza di ricorrenze ischemiche che si realizza nel follow up a breve-medio termine di uno STEMI. In realtà però, i tentativi di individuare le lesioni non culprit vulnerabili nel contesto di uno STEMI sono state affidate all'impiego di uno strumento di valutazione della severità ischemica delle lesioni, la FFR, testato con successo nella coorte dei pazienti con CAD stabile e MVD ma che finora non è apparso in grado di confermare le sue capacità predittive anche nel fenotipo del paziente con CAD instabile; in definitiva, il rischio di una lesione non culprit di evolvere verso la rottura è indipendente dalla sua severità angiografica e dalla sua severità funzionale.

Nel 2015 sono state pubblicate numerose meta analisi costruite con criteri differenti di inclusione degli studi, ma che incorporano tutte i dati del PRAMI e del CULPRIT, offrendo un contributo innovativo alla comprensione del problema. Elgendy (4) e El-Hayek (5) hanno analizzato i dati provenienti solo dagli RCT documentando, in coerenza con i due recenti trial, che la rivascolarizzazione completa si associa nei confronti della rivascolarizzazione culpritonly ad un beneficio in termini di riduzione dei MACE, trascinata dalla riduzione del rischio di nuova procedura di rivascolarizzazione in assenza di differenze significative di morte cardiaca e di reinfarto non fatale. Kowalewski (6) ha perfezionato la analisi degli RCT aggiustando i dati per le variazioni di follow up presenti nei vari trial ed effettuando una analisi di sensibilità dei MACE stratificati per alcune variabili cliniche: la meta analisi ha documentato che la riduzione dei MACE nei pazienti

con rivascularizzazione completa è legata al ridotto rischio di nuova rivascularizzazione e di reinfarto in assenza di modifiche significative della morte cardiaca e che questi risultati appaiono distribuiti in maniera omogenea nei vari sottogruppi e ne ha confermato la sicurezza in considerazione del mancato riscontro di incremento di nefropatia da m.d.c. dovuto all'impiego di volumi maggiori di m.d.c. Moretti (7) ha utilizzato una strategia di selezione degli studi più allargata, estesa non solo agli RCT ma anche agli studi non randomizzati che fossero però supportati dalla analisi multivariata dei dati e dal report degli esiti a distanza distinti in relazione alla epoca del completamento della rivascularizzazione, effettuata o al momento della procedura indice o più tardi nell'ambito del ricovero indice: è stato dimostrato che gli eventi a breve termine non risultano in aumento nei pazienti con MVD trattati in una sola procedura e che entrambe le strategie garantiscono performance omogenee in termini di MACE ridotti ad opera di una riduzione significativa del ricorso a nuova rivascularizzazione.

Allo stato attuale appare ragionevole, in difformità delle LG correnti, riorientare la gestione dei pazienti STEMI con MVD al trattamento completo delle lesioni; ***quello che ancora non sappiamo è quando*** effettuare il trattamento delle lesioni non culprit (se al momento della pPCI o se entro la dimissione del ricovero indice) ***e quali delle lesioni non culprit*** è davvero utile trattare per il paziente. In attesa dei risultati del COMPLETE, un trial in corso disegnato per confrontare la rivascularizzazione della lesione culpritonly vs il trattamento completo effettuato dopo la pPCI, e dotato di una potenza sufficiente per valutare l'impatto delle due strategie sulla morte cardiaca, ed in attesa di evidenze più robuste a sostegno di una modalità di imaging anatomico o di esplorazione funzionale che guidi la scelta della lesione non culprit da trattare, come possiamo regolarci di fronte ad un paziente STEMI con MVD? La raccomandazione ad utilizzare il giudizio clinico, che DeepakBhatt formula in conclusione al suo commento editoriale del CULPRIT trial, sembra condivisibile: in un paziente sull'orlo dello shock cardiogeno la rivascularizzazione completa ha senso; in un paziente emodinamicamente stabile dopo lo stenting della lesione in coronaria destra, può essere prudente rinviare il trattamento di una lesione complessa in biforcazione della discendente anteriore ad una fase successiva, prima della dimissione; infine, la valutazione di molteplici fattori come la funzione ventricolare sinistra, le condizioni emodinamiche, la funzione del rene, la scelta dell'accesso vascolare, il rischio di sanguinamento, la complessità delle lesioni, la fase della giornata in cui viene effettuata la pPCI rimane di grande aiuto per decidere quando trattare le lesioni non culprit e può arrivare a giustificare la decisione di rinviare il trattamento anche in una fase successiva alla dimissione.

- **I pazienti STEMI a ricovero tardivo (latecomers): è utile trattarli?**

E' noto dalla letteratura che quanto più precoce è la terapia ripercussiva tanto maggiori sono i benefici in termini di mortalità e morbilità. Tuttavia una buona percentuale di pazienti STEMI sono latecomers (8) cioè si presentano a distanza di

12 ore dall'esordio dei sintomi e di questi oltre un terzo non riceve alcuna terapia ripercussiva. Secondo la ``teoria del vaso pervio`` la ripercussione tardiva (>12 h), nella finestra di salvataggio miocardico, riduce il rimodellamento miocardico e la mortalità. Ampi trial hanno tuttavia fallito nel mostrare i benefici sulla mortalità. Le LG ESC 2014 sulla rivascolarizzazione miocardica indicano la pPCI nei pazienti con emodinamica instabile indipendentemente dal tempo di esordio sintomi ed in pazienti latecomers in presenza di evidenza clinica ed ecografica di ischemia e/o aritmie. Inoltre, alla luce delle evidenze, le LG per i pazienti latecomers asintomatici, con arrivo tra le 12 e le 48 ore dall'esordio dei sintomi, prendono in considerazione la pPCI (Classe IIa, livello di evidenza B). Di fatto, studi clinici e sperimentali hanno dimostrato la presenza di miocardio vitale nell'area a rischio anche dopo un tempo di ischemia superiore alle 12 ore, che potrebbe beneficiare della pPCI (9).

Allo stato attuale i risultati della PCI nei pazienti latecomers rimangono contrastanti e il management ottimale per tale subset di pazienti incerto. Busk et al. (10) hanno confrontato l'infarctsize, l'indice di salvataggio e la frazione d'eiezione alla SPECT prima e dopo PCI tra i pazienti STEMI earlypresenters (<12 h) e late presenters (12-72 h). I late presenters mostravano un più ampio infarctsize, un più basso indice di salvataggio, una più bassa frazione d'eiezione e un trend di maggiore mortalità rispetto agli earlypresenters. Il BRAVE 2 trial (11) si è focalizzato invece su pazienti con infarto miocardico acuto (IMA) che si presentavano tra le 12 e le 48 dall'esordio sintomi, in condizioni di stabilità clinica ed emodinamica. Questi venivano randomizzati o ad una strategia invasiva o ad una strategia conservativa. L'infarctsize, determinato alla SPECT a 5-10 giorni dall'evento, risultava significativamente più basso nei pazienti trattati in maniera invasiva sebbene a 30 giorni non vi fossero differenze statisticamente significative in termini di morte, IMA ricorrente e stroke tra i due gruppi. Prolungando il follow up a 4 anni, il beneficio ottenuto con la PCI in termini di mortalità diventava tuttavia significativo, supportando l'ipotesi che la PCI in questo subset di pazienti poteva offrire benefici clinici non immediati ma a distanza. In aggiunta l'Occluded Artery Trial (OAT), il più grande RCT costruito sulla popolazione dei late comers, si proponeva di chiarire se l'apertura dell' infarctrelated artery (IRA) occlusa, in pazienti stabili 3-28 giorni dopo l'IMA, si associava ad un miglioramento dell'outcome clinico. Tra il gruppo sottoposto a PCI tardiva e quello assegnato al trattamento conservativo (12) non fu registrata alcuna differenza significativa; tuttavia, una percentuale di reinfarto significativamente più alta fu segnalata nel gruppo sottoposto a PCI, a causa di una maggiore incidenza di trombosi intrastent. La popolazione dello studio risultò costituita nel 68% dei casi da pazienti con STEMI, per cui i suoi risultati di certo non sono generalizzabili alla comunità clinica degli STEMI latecomers.

I due studi, il BRAVE 2 trial e l'OAT, mostrano differenze profonde in ordine alla selezione della popolazione oggetto di indagine. Nell'OAT i pazienti avevano l'IRA occlusa (TIMI flow grade 0/1) e i pazienti con ischemia severa inducibile erano esclusi. Di contro il 43% dei pazienti assegnati al braccio invasivo del BRAVE 2 trial avevano un'IRA pervia, quelli senza flusso anterogrado nel 44% dei casi avevano circolo collaterale e quelli con ischemia severa inducibile non

erano esclusi. La pervietà dell'IRA baseline e la presenza di circolo collaterale sono quindi decisivi nel predire l'efficacia della PCI.

Oltre all'OAT, altri studi hanno confermato che la PCI rispetto alla optimalmedicaltherapy (OMT) nei pazienti STEMI latecomers stabili, in presenza di un'IRA occlusa, non riduce i MACE ma si associa ad un eccesso di reinfarto al follow up. Il rilascio di marcatori di mionecrosi potrebbe essere la conseguenza di un'embolizzazione aterotrombotica distale secondaria alla PCI e/o di una mancanza di flusso collaterale rapidamente reclutabile dopo angioplastica di un'IRA occlusa. E' ragionevole alla luce di tali evidenze che, in presenza di un'IRA occlusa, la sola OMT sia da suggerire.

Sabatè et al. (13) ipotizzano che il profilo clinico di base dei pazienti latecomers potrebbe spiegare la perdita di beneficio della PCI. Precedenti studi dimostravano infatti che tali pazienti erano più anziani, spesso con comorbidità multiple e con un numero più elevato di fattori di rischio cardiovascolare. Pertanto questi fattori potrebbero in parte mascherare i benefici della riperfusione meccanica, erroneamente ritenuta non vantaggiosa se si considera solo il più lungo intervallo sintomi-riperfusione.

L'unica metanalisi pubblicata (14) finora, che raccoglie 10 RCT e confronta la PCI dell'IRA con la strategia conservativa in pazienti stabili con IMA latecomers, ha documentato il beneficio della strategia di riperfusione meccanica, beneficio che è risultato emergere laddove il follow up veniva prolungato oltre i 4 anni.

La valutazione quantitativa dell'area di miocardio a rischio (MaR), all'interno di uno STEMI latecomer, è stata considerata uno strumento potenzialmente valido per individuare, attraverso il raggiungimento di soglie di appropriatezza, la validità di un trattamento interventistico, sia pure tardivo, rispetto alla sola OMT. Oltre che con la SPECT, questa quantificazione è stata effettuata mediante ECG standard a 12 derivazioni (15), sfruttando la combinazione dell'Aldrich ST score e il Selvester QRS score capaci di stimare rispettivamente l'estensione del miocardio ischemico e infartuato sulla base delle modifiche del tratto ST e del QRS.

Allo stato attuale la popolazione dei pazienti latecomers è stata oggetto di studi disegnati con criteri profondamente differenti e che, inevitabilmente, hanno prodotto risultati non omogenei; pertanto la scelta del trattamento più appropriato in questa fetta non marginale di pazienti merita la costruzione di un trial adeguato per dimensione e per omogeneità dei criteri di inclusione.

• ***La trombo aspirazione manuale nello STEMI: è veramente necessaria in tutti i casi?***

Almeno un quarto dei pazienti sottoposti apPCI, non raggiunge una riperfusione ottimale, obiettivo centrale della strategia meccanica di trattamento dello STEMI e predittore indipendente di eventi a lungo termine.

Numerosi meccanismi fisiopatologici sono stati descritti alla base della mancata riperfusione miocardica; tra questi, l'embolizzazione distale di microparticelle trombotiche, mobilizzate durante la pPCI e responsabili della successiva ostruzione microvascolare, sembrerebbe essere l'innesco della catena

fisiopatologica di eventi che determinano il fenomeno del *no-reflow*. Questo fenomeno è diventato nel tempo il bersaglio terapeutico di una serie di tecniche farmacologiche e non, tutte dirette alla ottimizzazione della riperfusione miocardica. La tromboaspirazione (TA), per le sue caratteristiche di agevole fattibilità e di rapida esecuzione, è entrata da alcuni anni nel novero delle tecniche meccaniche di prevenzione della embolizzazione distale, generando rapidamente la progettazione e la realizzazione di numerosi sistemi di aspirazione coronarica che, pur con tecniche differenti, rimangono sostanzialmente assimilabili a due grandi famiglie: i tromboaspiratori manuali e i tromboaspiratori meccanici.

La efficacia della TA manuale è stata indagata attraverso numerosi studi che, nelle fasi iniziali della sua esplorazione, hanno esaminato il grado di miglioramento di alcuni fenomeni come il TIMI flow, il TIMI frame count, il myocardial blush grade (MBG), la risoluzione del sopraslivellamento dell'ST, la estensione del danno microcircolatorio e della area infartuale che rimangono comunque end point surrogati della misura del successo di una strategia; solo in una fase successiva sono stati adottati end point clinici come la morte cardiaca, il reinfarto, la riospedalizzazione per scompenso che misurano in maniera più aderente agli interessi della pratica clinica la efficacia di una strategia innovativa.

Le correnti LG della ESC e dell'ACC/AHA, pubblicate rispettivamente nel 2012 e nel 2013, assegnano una classe di raccomandazione IIa con livello di evidenza B all'utilizzo della TA manuale durante pPCI per ridurre il rischio di embolizzazione distale; questa raccomandazione è fondata sulla base dei risultati a breve ed a lungo termine del TAPAS (16,17) e di una successiva meta analisi che incorpora i dati del TAPAS e di studi di dimensioni più piccole. Il TAPAS trial ha selezionato 1071 pazienti STEMI randomizzati, prima della esecuzione della coronarografia, o al gruppo di TA oppure alla pPCI convenzionale; furono valutati i segni angiografici ed ecografici indicativi per riperfusione miocardica e gli esiti clinici a breve ed a lungo termine. Valori di MBG 0 o 1 furono documentati nel 17.1% dei pazienti in TA e nel 26.3% dei pazienti nel gruppo di controllo. Ad 1 anno di follow up la morte cardiaca risultò del 3.6% nel primo gruppo e del 6.7% nel secondo (HR 1.93; 95% CI 1.11-3.37; p=0.020). Negli anni successivi vennero realizzate alcune metaanalisi che confermarono il favorevole impatto della TA sulla mortalità a breve ed a lungo termine e che ne supportarono l'uso per migliorare l'outcome dei pazienti sottoposti a pPCI, in particolare in quelli già trattati con somministrazione intracoronarica di abxicimab in bolo. In opposizione a questi dati favorevoli all'uso della TA, vennero presentati nel 2013 i risultati dell'INFUSE-AMI trial che dimostrò come in pazienti con STEMI in sede anteriore estesa sottoposti a pPCI e trattati con bivalirudina, la somministrazione i.c. di abxicimab in bolo, ma non la TA, fosse in grado di ridurre la area dell'infarto; inoltre nei pazienti trattati con TA il fu a distanza di 1 anno documentò la riduzione significativa delle riospedalizzazioni per scompenso ma non la incidenza di morte, nei confronti di quelli non trattati.

In linea con il sostanziale ridimensionamento della efficacia clinica accreditabile alla TA da parte dell'INFUSE-AMI trial, sono poi giunti i dati in controtendenza del TASTE trial (18,19): si tratta di uno studio randomizzato che ha utilizzato come piattaforma un registro clinico svedese, che ha reclutato 7244

pazienti con STEMI assegnati a pPCI standard o a TA manuale, e che ha fissato come *endpoint* primario la riduzione della morte per tutte le cause a 30 giorni e come end point secondario la morte per tutte le cause a 1 anno. Entrambi gli end point non sono risultati statisticamente differenti nel gruppo sottoposto a TA rispetto al gruppo di controllo, come peraltro la riospedalizzazione per infarto e per trombosi di stent. I risultati negativi di questo studio, che militano contro l'uso appropriato della TA nei pazienti STEMI, hanno suscitato forti preoccupazioni ed hanno stimolato un approfondimento delle ragioni in grado di spiegarne le conclusioni disturbanti. Le principali critiche mosse al TASTE trial sono state molteplici: il disegno anomalo dello studio, basato sulla estrazione dei pazienti destinati alla randomizzazione a partire da un preesistente registro, non impedirebbe una serie di bias di selezione; non vengono riportati i dati procedurali angiografici postaspirazione quali TIMI flow, MBG e risoluzione del tratto ST; infine, la incidenza di thrombus grade ≥ 3 nel trial è del 56.7%, decisamente bassa se si considera che il rischio di embolizzazione distale nei casi di trombosi endoluminale sale solo in presenza di una massa trombotica angiograficamente rilevante e assimilabile a valori di thrombus grade almeno >3 .

In un tale contesto di controversie e di incertezze si sono inseriti i recentissimi dati del TOTAL trial(20), pubblicati nell'aprile 2015: questo studio ha randomizzato 10732 pazienti STEMI sottoposti o a TA o a pPCI; il primary outcome fu definito come end point composito di morte per cause cardiovascolari, infarto, shock cardiogeno, o scompenso cardiaco entro 180 gg dallo STEMI ed è risultato non significativamente differente tra i due gruppi (6.9% nel gruppo TA vs 7.0% nel gruppo pPCI (hazard ratio: 0.99; 95% CI: 0.85-1.15; p = 0.86). La mancanza di differenze statisticamente significative è stata confermata sia come dato aggregato che nei confronti di ogni singolo componente dell'end point composito ed è risultata distribuirsi in maniera omogenea in una analisi prespecificata di alcuni sottogruppi, anche nella frazione dei pazienti con il thrombus grade più elevato, quindi in quelli in cui era più atteso il beneficio del trattamento con TA. Infine l'end point di sicurezza, la incidenza di stroke, è stata osservata più elevata nel gruppo della TA. I dati del TOTAL trial appaiono anche più robusti di quelli del TASTE trial perché, a differenza di quanto è stato fatto nel TASTE, gli eventi sono stati aggiudicati in maniera cieca da un comitato indipendente e non sulla base del registro di riferimento, le modifiche in miglioramento della risoluzione del sopra ST e del MBG sono state registrate ma non si sono tradotte in beneficio clinico e, infine, la incidenza di casi con thrombus grade ≥ 3 raggiunge solo il 21%, in misura tale da non poter diluire, come nel TASTE, gli eventuali benefici della TA.

In conclusione i dati, prima del TASTE, ma in particolare del TOTAL, dimostrano come sia pericoloso estrarre indicazioni definitive da trial monocentrici che hanno fissato la misura degli esiti a distanza in un end point surrogato, e confermano la priorità strategica, sul piano metodologico, di organizzare trial multicentrici con end point clinici e con una numerosità del campione adeguata a generare dati robusti abbastanza per modificare in maniera incisiva la pratica clinica ed essere incorporati, come ci si attende in questo caso, dalla prossima edizione delle LG.

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1 Wald DS, Morris JK, Wald NJ, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1115-1123.

2 Gershlick AH, Nasir Khan J, Kelly DJ, et al. Randomised trial of complete versus lesion only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction and multivessel disease: the CULPRIT trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:963-972.

3 Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A Prospective Natural-History Study of Coronary Atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-235.

4 Elgendy IY, Huo T, Mahmoud A, et al. Complete versus culprit-only revascularization in patients with multi-vessel disease undergoing primary percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2015;186:98-103.

5 El-Hayek GE, Gershlick AH, Hong MK, et al. Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Comparing Multivessel Versus Culprit-Only Revascularization for Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Multivessel Disease Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2015;115:1481-1486.

6 Kowalewski M, Schulze V, Berti S, et al. Complete revascularisation in ST-elevation myocardial infarction and multivessel disease: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2015; 101:1309-1317.

7 Moretti C, D'Ascenzo F, Quadri G, et al. Management of multivessel coronary disease in STEMI patients: Asystematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015;179:552-557.

8 Cohen M, Gensini GF, Maritz F et al. Prospective evaluation of clinical outcomes after acute ST-elevation myocardial infarction in patients who are ineligible for reperfusion therapy: preliminary results from the TETAMI Registry and randomized trial. *Circulation* 2003;108[16 Suppl 1]:III-14-21.

9 Schoemig A, Ndrepepa G, Kastrati A. Late myocardial salvage: time to recognize its reality in the reperfusion therapy of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2006;27(16):1900-1907.

10 Busk M, Kaltoft A, Nielsen SS, et al. Infarct size and myocardial salvage after primary angioplasty in patients presenting with symptoms for < 12 h vs. 12-72 h. *Eur Heart J* 2009;30(11):1322-1330.

11 Schömig A, Mehilli J, Antoniucci D, et al. Beyond 12 hours Reperfusion AlternatiVe Evaluation (BRAVE-2) Trial Investigators. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:2865-2872.

12 Hochman JS, Lamas GA, Buller CE et al. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006;355:2395-2407.

13 Sabate` M. Revascularization of the infarct-related artery: never too late to do well. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:965-967.

14 Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Appleton DL, et al. Survival and cardiac remodeling benefits in patients undergoing late percutaneous coronary intervention of the infarct-related artery: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:956–964.

15 Zhang YJ, Zheng W, Sun J, et al. Electrocardiogram score for the selection of reperfusion strategy in early latecomers with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2015;48(2):260-267.

16 Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008;358:557-67.

17 Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008;371:1915-20

18 Fröbert O, Lagerqvist B, Olivecrona GK, et al. Thrombus aspiration during STsegment elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2013;369:1587-97.

19 Lagerqvist B, Fröbert O, Olivecrona GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. GK, et al. Outcomes 1 year after thrombus aspiration for myocardial infarction. *N Engl J Med* 2014;371:1111-20.

20 S.S. Jolly, J.A. Cairns, S. Yusuf, et al. Randomized Trial of Primary PCI with or without Routine Manual Thrombectomy. *N Engl J Med* 2015;372:1389-98.

L'IMAGING CARDIOVASCOLARE NEL POST-SCA

Donatella Ferraioli, Michele Bellino, Costantina Prota, Angelo Silverio, Rodolfo Citro.

U.O.C. Cardiologia A.O.U. "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona" Salerno.

Nella pratica clinica l'ecocardiografia si è affermata quale metodica di imaging fondamentale nella stratificazione del rischio e nella definizione prognostica del paziente con infarto miocardico acuto (IMA). Numerosi parametri relativi all'ecocardiografia bidimensionale hanno dimostrato un significativo valore prognostico. Tra questi in primis la **frazione di eiezione (FE)** del ventricolo sinistro (VS), indicata in vari studi quale predittore di mortalità a distanza dall'evento acuto: una ridotta FE è espressione del deficit contrattile del miocardio danneggiato, o dell'ischemia protratta, o della dilatazione ventricolare causata dall'estensione dell'area infartuata e dalla formazione della cicatrice miocardica. Tuttavia la stima della FE nell'immediato post-infarto può essere alterata dalla presenza di miocardico stordito. Per questo i **volumi telediastolico e telesistolico** del VS possono costituire predittori prognostici più significativi della FE. Anche il **wall motion score index (WMSI)**, espressione della contrattilità dei singoli segmenti del VS, supera in accuratezza la FE, affermandosi come predittore indipendente di eventi cardiaci, morte ed ospedalizzazione per scompenso cardiaco (SC) in seguito ad IMA. Studi differenti riportano che il riscontro di un **pattern di flusso transmitralico di tipo restrittivo** e la comparsa in seguito ad IMA di **rigurgito mitralico** (diagnosticato mediante Color-Doppler e più accuratamente quantificato mediante misurazione dell'*area dell'effettivo orifizio rigurgitante* e del *volume rigurgitante*) rappresentano predittori di mortalità per cause cardiovascolari e di insorgenza di SC. Infine, in aggiunta agli indici di funzione ventricolare, anche il **volume indicizzato dell'atrio sinistro** si è dimostrato come potente predittore indipendente di mortalità a lungo termine.

Mentre appare evidente che l'entità della disfunzione ventricolare sinistra è associata ad una prognosi peggiore dopo IMA, il significato dell'alterato funzionamento del ventricolo destro è meno chiaro e supportato da dati scarsi.

Più recentemente è stato suggerito in numerosi studi il ruolo prognostico del **left ventricular global longitudinal strain (GLS)**, espressione della deformazione tessutale (Fig. 1), e dello **strain rate** (deformazione tessutale per unità di tempo), calcolati mediante TDI o con la più recente tecnica di **speckle-tracking**. Il primo parametro correla con l'estensione dell'area necrotica, mentre il secondo è inversamente correlato all'estensione transmurale del tessuto cicatriziale, aspetto che influenza notevolmente le possibilità di recupero funzionale del miocardio danneggiato. Sia strain che strain rate sono inoltre riportati quali predittori indipendenti di morte e SC conseguenti ad IMA, oltre che di rimodellamento ventricolare, il quale, in particolare, correla con un altro parametro: la **dissincronia ventricolare**. Dato interessante è che il GLS si è mostrato più accurato della FE nel quantificare la funzionalità miocardica in pazienti con IMA ed anche nel predire la mortalità e la comparsa di aritmie ventricolari, principale causa di morte cardiac a

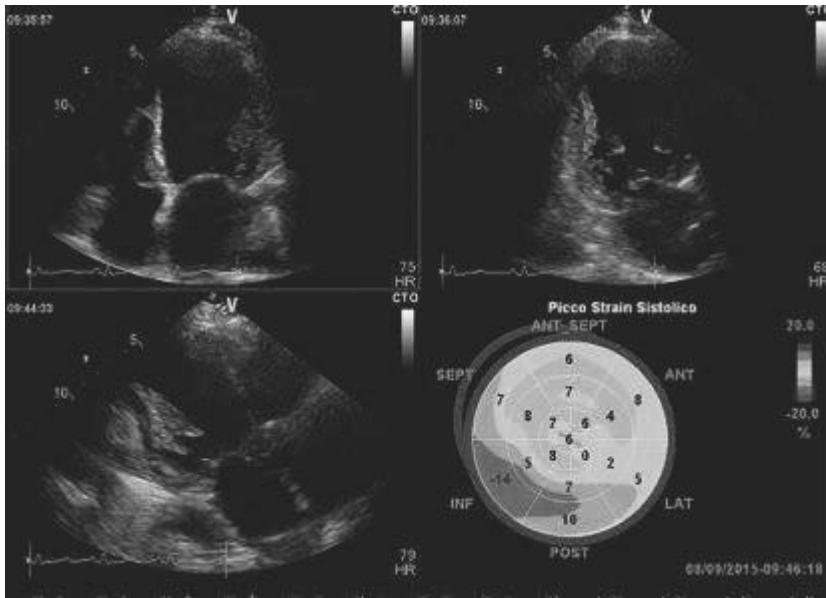


Fig. 1. Rimodellamento ventricolare post-infartuale in paziente con progresso IMA anteriore: Global Longitudinal Strain (GLS), indice di deformazione miocardica, severamente ridotto nei segmenti dell' apice, del setto e della parete anteriore

improvvisa (MCI) dopo IMA. Il GLS è risultato un predittore di eventi aritmici più sensibile della FE ed utile soprattutto in pazienti infartuati con FE conservata o solo moderatamente depressa, che più frequentemente vanno in contro a tale complicanza. La capacità predittiva di eventi aritmici del GLS aumenta significativamente se combinato con un nuovo parametro di rischio: la **dispersione meccanica**, espressione dell'eterogeneità di contrazione.

Altra tecnica in crescente applicazione e dotata di notevole valenza prognostica in pazienti con IMA è l'**ecocardiografia con contrasto** (EC). Essa consente di delineare con maggiore precisione il bordo endocardico, migliorando la valutazione dei volumi ventricolari, della FE e delle anomalie della cinetica, e facilitando l'identificazione di formazioni trombotiche intracavitarie. Inoltre l'EC consente lo studio della perfusione miocardica e dell'integrità del microcircolo, fornendo informazioni sulla vitalità del miocardio utili nella definizione del percorso terapeutico: l'estensione e la severità dei difetti di perfusione conseguenti ad IMA correlano inversamente con le possibilità di recupero funzionale e direttamente con la tendenza al rimodellamento ventricolare. Il **perfusion score index** si è dimostrato un forte predittore di mortalità ed il riscontro di deficit di perfusione all'EC è risultato predittivo di eventi cardiaci avversi maggiori (morte, IMA non fatale, ricovero per SC) in seguito ad IMA.

Nei pazienti con IMA un ruolo fondamentale è svolto dall'**Ecostress**. Esso consente in primis di valutare la presenza di aree ischemiche, svelate dal peggioramento della contrattilità miocardica durante la fase di alta dose dello stress

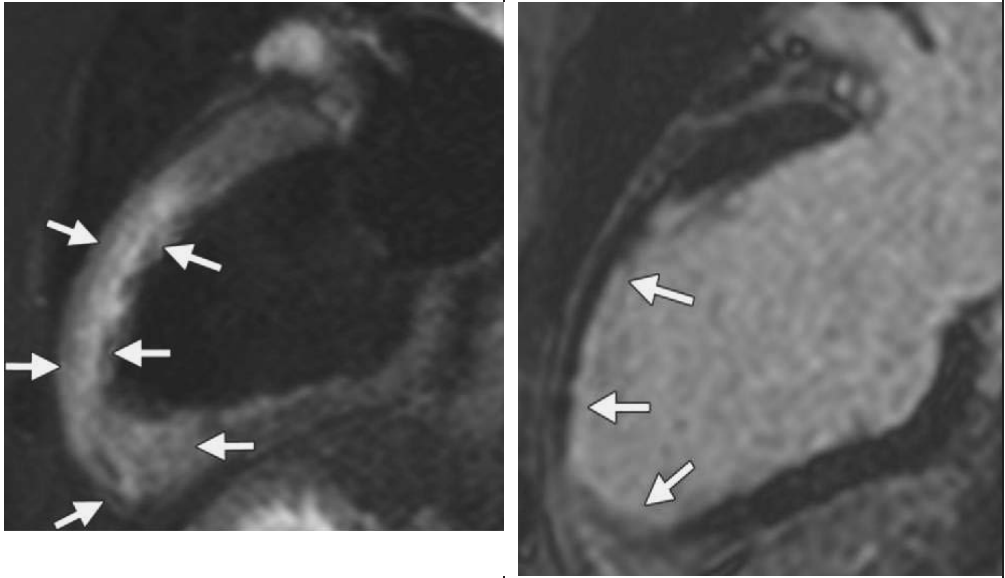


Fig. 2. A) Immagine in due-camere T2-pesata in sequenza short-inversion-time inversion-recovery (STIR): iperintensità a livello dei segmenti medio ed apicale della parete anteriore (frecce), indicativa di edema miocardico. B) Immagine in due-camere delayed-enhancement: tessuto necrotico subendocardico a livello dei segmenti medio ed apicale della parete anteriore, meno esteso rispetto all'area di edema visualizzato nella figura A.

test con **dobutamina**. Al contrario il miglioramento della cinetica durante l'infusione della bassa dose dello stesso farmaco indica l'esistenza di miocardio "stordito" e dunque vitale, caratterizzato dal recupero funzionale spontaneo, la cui presenza è quindi associata ad una prognosi favorevole. Inoltre studi hanno evidenziato che la positività dell'ecostress con **dipiridamolo** identifica pazienti ad alto rischio di reinfarto, in particolare in fase precoce post-IMA e ad esito fatale.

La valutazione non invasiva, mediante eco Color Doppler transtoracico, della **riserva di flusso coronarico (RFC)**, si è rivelata utile ai fini prognostici sia in pazienti con coronaropatia stabile, nei quali una ridotta RFC appare legata ad un outcome peggiore, sia in pazienti con storia di IMA: una ridotta RFC risulta associata ad assenza di vitalità miocardica e rimodellamento ventricolare sfavorevole.

Negli ultimi anni è cresciuto l'impiego dell'**ecocardiografia 3D** che, particolarmente in pazienti con IMA, consente di stimare più accuratamente i volumi ventricolari e la FE. Alcuni studi hanno inoltre dimostrato l'utilità dell'Eco 3D nel predire lo sviluppo della dilatazione ventricolare conseguente ad IMA: lo

sphericity index (ottenuto dividendo il volume telediastolico del VS per il volume di una sfera il cui diametro è l'asse lungo telediastolico del VS) e il **LV conic index** (ottenuto dividendo il volume telediastolico del VS per il volume di un cono il cui diametro basale è il diametro interno dell'annulus mitralico e la cui altezza è

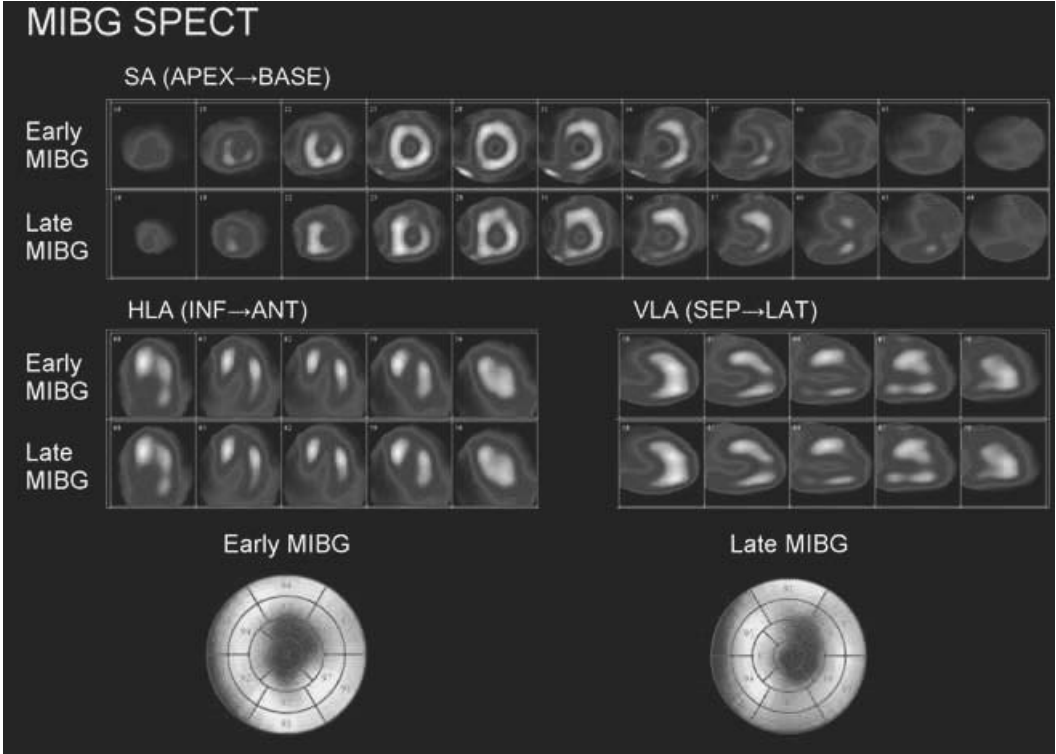


Fig. 3. Le immagini ¹²³I-MIBG SPECT in asse corto (SA), asse orizzontale (HLA), asse lungo verticale (VLA) e il “bull’s-eye” mostrano un deficit di perfusione irreversibile dell’apice.

l'asse lungo del VS) sono riportati come i migliori predittori di dilatazione ventricolare nel follow-up.

La **risonanza magnetica cardiaca (RMC)** gioca un ruolo importante nella valutazione di vari aspetti relativi all'IMA, dalla diagnosi, all'inquadramento terapeutico, alla definizione prognostica.

La RMC mette a disposizione del medico molti indicatori prognostici. Tra questi **l'estensione transmurale** dell'infarto e l'entità dell'**area necrotica**, inversamente correlata alla prognosi e preduttore di rimodellamento ventricolare e di sviluppo di tachicardia ventricolare. Questi elementi vengono indagati con la tecnica del delayed-enhancement, che risulta la migliore nello studio dell'IMA. In sequenze T2-pesate è possibile evidenziare l'ampia area di edema, tipica dell'IMA; sottraendo ad essa l'area di necrosi si può ottenere una stima del tessuto recuperabile attraverso rivascolarizzazione (Fig. 2 A,B). Tra gli altri fattori prognostici individuabili con l'RMC: **l'ostruzione microvascolare**, associata ed

un esito clinico peggiore ed alla comparsa nel follow-up di eventi cardiaci avversi maggiori e di rimodellamento ventricolare; **emorragia** all'interno del core necrotico, visualizzabile come un'area scura in immagini T2-pesate a causa della degradazione dell'emoglobina, e fattore prognostico negativo, predittivo di rimodellamento ventricolare; **ischemia peri-infartuale**, indicativa di un maggior rischio di eventi cardiovascolari.

Infine la RMC può anche essere impiegata per la diagnosi di complicanze di IMA, quali rottura di parete libera del VS o del setto, aneurismi, /pseudoaneurismi, trombosi intracardiaca, pericardite, rigurgito mitralico.

L'imaging perfusionale miocardico (MPI) con PET ha acquisito un ruolo importante nella definizione del rischio e nella guida alla terapia nel paziente con sospetta o nota CAD. Ciò attraverso lo studio dell'estensione e della severità dei difetti di perfusione, mediante la valutazione della FE al picco dello stress e della FE riserva (differenza tra FE da stress ed FE a riposo), che risultano ridotte nel paziente con severa ischemia, e attraverso misurazione della RFC e del flusso miocardico al picco dello stress. Inoltre la PET-MPI è stata impiegata per predire il recupero funzionale dopo rivascolarizzazione: un percent peak perfusion tracer activity $\geq 50\%$ è considerato indicativo di vitalità miocardica.

La SPECT con $^{201}\text{Tallio}$, o con Tecnezio-99-sestamibi o tetrafosmina, o con $^{18}\text{Fluorodeossiglucosio}$, è stata validata per lo studio della vitalità miocardica. Queste tecniche hanno, inoltre, valore predittivo simile nella stima dell'efficacia della risposta alla vascolarizzazione.

L' $^{123}\text{I-MIBG SPECT}$ si è dimostrata complementare all'imaging planare nello studio della CAD dopo IMA. In particolare una maggiore estensione delle anomalie di captazione correla con una più alta tendenza allo sviluppo di tachiaritmie ventricolari, dal momento che il miocardio vitale ma denervato appare ipersensibile alle catecolamine (Fig. 3).

Altra particolare applicazione è il confronto tra la captazione alla $^{123}\text{I-BMIPP}$ e lo studio di perfusione con $^{201}\text{Tallio-SPECT}$, che è risultato il migliore predittore di successivi eventi cardiaci in pazienti con IMA: un difetto concordante individua tessuto non vitale; una captazione alla $^{123}\text{I-BMIPP}$ più bassa rispetto al difetto perfusivo (perfusion-metabolism mismatch) identifica miocardio metabolicamente danneggiato e spesso dissinergico, ma vitale; un normale uptake in entrambi rappresenta miocardio completamente recuperato. Lo studio SPECT con $^{123}\text{I-BMIPP}$ è inoltre in grado di individuare precedenti insulti ischemici, anche successivamente al recupero della perfusione miocardica, la cosiddetta "memoria ischemica". In conclusione, un approccio con "imaging multimodale", unitamente ad altri parametri clinico-strumentali, è utile e da raccomandare per una adeguata stratificazione del rischio in pazienti con storia di sindrome coronarica acuta

BIBLIOGRAFIA

Moller JE, Hillis GS, Oh JK, et al. Wall motion score index and ejection fraction for risk stratification after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2006;151:419–25.

Carluccio E, Tommasi S, Bentivoglio M, et al. Usefulness of the severity and extent of wall motion abnormalities as prognostic markers of an adverse outcome after a first myocardial infarction treated with thrombolytic therapy. *Am J Cardiol* 2000;85:411–5.

Bursi F, Enriquez-Sarano M, Jacobsen SJ, et al. Mitral regurgitation after myocardial infarction: a review. *Am J Med* 2006;119:103–12.

Moller JE, Whalley GA, Dini FL, et al. 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.

Vartdal T, Brunvand H, Pettersen E, et al. Early prediction of infarct size by strain Doppler echocardiography after coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1715–21.

Mollema SA, Liem SS, Suffoletto MS, et al. Left ventricular dyssynchrony acutely after myocardial infarction predicts left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1532–40.

Malm S, Frigstad S, Sagberg E, et al. Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1030–5.

Janardhanan R, Moon JC, Pennell DJ, et al. Myocardial contrast echocardiography accurately reflects transmural extent of myocardial necrosis and predicts contractile reserve after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2005;149:355–62.

Swinburn JM, Senior R. Myocardial viability assessed by dobutamine stress echocardiography predicts reduced mortality early after acute myocardial infarction: determining the risk of events after myocardial infarction (DREAM) study. *Heart* 2006;92:44–8.

Hare JL, Jenkins C, Nakatani S, et al. Feasibility and clinical decision-making with 3D echocardiography in routine practice. *Heart* 2008;94:440–5.

Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology* 61.23 (2013): 2365-2373.

Rajiah, P, Desai MY, Kwon D, et al. MR imaging of myocardial infarction. *Radiographics*, 33(5), (2013): 1383-1412.

Dorbala S, Di Carli MF. (2014, September). Cardiac PET perfusion: prognosis, risk stratification, and clinical management. In *Seminars in nuclear medicine* (Vol. 44, No. 5, pp. 344-357).

Biswas SK, Sarai M, Hishida H, et al. 123I-BMIPP fatty acid analogue imaging is a novel diagnostic and prognostic approach following acute myocardial infarction. *Singapore medical journal* 50.10 (2009): 943.

EPIDEMIOLOGIA E CLINICA DELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

Domenico Miceli

UOD Cardiologia Riabilitativa Intermedia, AO dei Colli, Ospedale CTO, Napoli

Il termine cardiopatia ischemica raggruppa una serie di quadri clinici che hanno in comune lo sviluppo di ischemia miocardica, ossia di una sofferenza o un danno delle cellule miocardiche conseguente a un insufficiente apporto di ossigeno rispetto alle loro richieste metaboliche.

La cardiopatia ischemica è di gran lunga la cardiopatia con maggiore incidenza e prevalenza nei Paesi sviluppati.

Negli Stati Uniti ogni anno muoiono per cardiopatia ischemica circa 550.000 soggetti e la prevalenza della malattia è di circa 13 milioni di individui, mentre in Italia le malattie cardiovascolari sono causa del 45% circa della mortalità globale, e la cardiopatia ischemica è a sua volta responsabile del 35% dei decessi dovuti a malattie cardiovascolari, con un numero annuo di morti pari a circa 130.000. L'incidenza di infarto miocardico è di circa 160.000 nuovi casi per anno. La prevalenza della cardiopatia ischemica nella popolazione italiana è meno nota, ma è verosimilmente intorno al 4%, con una prevalenza simile di infarto miocardico pregresso e storia di angina pectoris. In Italia, quindi, vivono più di 3 milioni di soggetti affetti da cardiopatia ischemica nelle sue varie forme.

Mentre l'aterosclerosi coronarica è di gran lunga la causa più frequente di cardiopatia ischemica, aterosclerosi coronarica e cardiopatia ischemica non sono sinonimi: può infatti esservi una coronaropatia aterosclerotica anche grave senza che vi siano evidenti segni clinici di ischemia miocardica e, viceversa, manifestazioni cliniche di ischemia miocardica senza che sia evidenziabile una coronaropatia ostruttiva. L'ischemia miocardica, infatti, può essere causata anche da uno spasmo coronarico, da alterazioni del microcircolo coronarico o da cause extracoronariche.

Inoltre, esistono altre cause di coronaropatia ostruttiva, anche se molto meno frequenti dell'aterosclerosi, quali un'embolia coronarica, una coronarite ostiale da aortite, un'arterite coronarica nell'ambito di una vasculite (per esempio, poliarterite nodosa, sindrome di Takayasu, malattia di Kawasaki). Infine, anche anomalie congenite delle arterie coronarie possono essere responsabili di ischemia miocardica, alcune già nei primi mesi dopo la nascita (per esempio, l'origine di una coronaria dall'arteria polmonare), altre più tardivamente (per esempio, un decorso anomalo di un'arteria coronaria dopo un'origine dei due rami da un ostio unico).

L'ischemia miocardica si verifica quando il flusso coronarico risulta inadeguato a soddisfare il consumo miocardico di ossigeno (MVO₂). Per discutere i meccanismi fisiopatologici che possono essere causa di ischemia miocardica è opportuno rivedere prima brevemente i principali meccanismi che sono alla base della regolazione del circolo coronarico e i fattori che determinano l'MVO₂.

Le arterie che irrorano il cuore sono due, l'arteria coronaria destra e l'arteria coronaria sinistra, che nascono dall'aorta, immediatamente dopo la sua origine, rispettivamente, dalle cuspidi valvolari aortiche anteriori destra e sinistra.

Il substrato più frequente dell'ischemia miocardica è rappresentato dallo sviluppo di stenosi nei vasi arteriosi coronarici epicardici, causate dalla formazione di placche aterosclerotiche. A tale riguardo sono importanti le seguenti considerazioni.

- Perché una stenosi coronarica sia in grado di impedire, quando richiesto, un aumento massimale del flusso coronarico (di ridurre, cioè, la riserva coronarica) essa deve determinare già a riposo una resistenza al flusso; quando ciò avviene si osserva in condizioni basali una caduta di pressione lungo la stenosi, per cui la pressione a valle risulta inferiore a quella a monte della stenosi.

- Stenosi dei vasi epicardici che determinano una riduzione del lume < 50% non causano una caduta di pressione a valle della stenosi. Di conseguenza, esse in genere non sono in grado di causare limitazioni del flusso coronarico e quindi di determinare ischemia, anche durante aumenti massimali della richiesta metabolica del miocardio.

- La presenza di una stenosi superiore al 50% del lume, viceversa, determina a valle della stenosi una caduta di pressione che è proporzionale alla riduzione del calibro vasale. Ciò stimola la dilatazione dei vasi di resistenza, che compensa la riduzione della pressione di perfusione garantendo in condizioni basali il mantenimento di un flusso coronarico adeguato. Ne deriva che a riposo non si verifica ischemia miocardica, nonostante la presenza di una stenosi significativa. La vasodilatazione arteriolare basale che si verifica in presenza di una stenosi significativa, tuttavia, limita la capacità di ulteriore vasodilatazione (comporta, cioè, una riduzione della riserva coronarica). Ne deriva che quando si verifica un aumento della domanda di ossigeno (classicamente in seguito a uno sforzo) il circolo coronarico può non essere in grado di aumentare il flusso in modo adeguato a fare fronte all'aumentata richiesta metabolica del miocardio irrorato dal vaso stenotico, a causa della ridotta capacità di vasodilatazione (ossia del precoce esaurimento della propria "riserva"); come risultato si avrà ischemia miocardica.

Se la stenosi riduce il calibro del vaso epicardico di oltre l'80%, il flusso coronarico, in assenza di circoli collaterali, diventa insufficiente già a riposo, a causa dell'esaurimento della capacità di vasodilatazione dei vasi di resistenza arteriolarari, e quindi della riserva coronarica. In presenza di una stenosi coronarica significativa, l'ischemia interessa in genere essenzialmente gli strati subendocardici, che, come detto sopra, sono più esposti all'ischemia rispetto a quelli subepicardici. Spesso le stenosi coronariche non sono fisse, cioè non causano un grado di riduzione costante del lume vasale, che sarebbe associato a una riduzione fissa della riserva coronarica e quindi alla comparsa di ischemia miocardica sempre per lo stesso aumento di richiesta metabolica. Più frequentemente, le stenosi coronariche sono piuttosto dinamiche, vale a dire presentano variazioni del grado di riduzione del lume per il sovrapporsi di variazioni del tono vascolare a livello della stenosi, che ne aumentano transitoriamente il grado in caso di vasocostrizione o lo riducono in caso di vasodilatazione. Ciò rende rispettivamente più facile o meno facile l'induzione di ischemia, riducendo e aumentando rispettivamente il livello di richiesta metabolica alla quale la riserva coronarica si esaurisce. Le variazioni dinamiche di una stenosi sono dovute in genere a fattori neuromorali che agiscono sul tono del vaso e

spiegano in parte la variabilità della soglia ischemica (ossia il livello di lavoro cardiaco al quale compare l'ischemia) che si osserva spesso nella pratica clinica. Tuttavia, anche variazioni del tono dei vasi di resistenza a valle della stenosi e variazioni del tono vasale in rami collaterali che contribuiscono al flusso nell'area servita dal ramo stenotico possono condizionare il livello del lavoro cardiaco al quale l'ischemia miocardica compare e contribuire alla variabilità della soglia ischemica.

Alterazioni strutturali (fibrosi, ipertrofia) e/o funzionali dei vasi di resistenza arteriosi, che ne compromettono la capacità di vasodilatazione, possono essere responsabili di una riduzione della riserva coronarica, e quindi di ischemia miocardica, in seguito ad aumento della richiesta miocardica di O₂, anche in assenza di qualsiasi malattia dei vasi epicardici. Una vasocostrizione sufficientemente intensa e diffusa dei vasi di resistenza può inoltre causare ischemia miocardica anche a riposo. La disfunzione del microcircolo è la causa dell'angina microvascolare.

Lo spasmo coronarico è caratterizzato da una vasocostrizione intensa di un segmento di uno o più vasi coronarici epicardici, che determina un'occlusione totale o subtotale del lume vasale con conseguente grave riduzione dell'apporto di O₂ al miocardio e quindi ischemia. La grave carenza di ossigeno determinata dallo spasmo coronarico interessa in genere l'intero spessore della regione miocardica irrorata dal vaso (ischemia transmurale). Lo spasmo coronarico è la causa dell'angina vasospastica.

La formazione acuta e imprevedibile di un trombo in un ramo epicardico coronarico ne determina un'occlusione subtotale o totale. La trombosi si verifica in genere a livello di una placca aterosclerotica, spesso non ostruttiva, andata incontro a complicanze (rottura, ulcerazione, erosione, emorragia) che facilitano l'esposizione del tessuto subendoteliale al sangue, causando l'attivazione piastrinica e della cascata della coagulazione che, se non contrastata, porta appunto alla formazione di un trombo. La trombosi coronarica è la causa fondamentale delle sindromi coronariche acute.

Conseguenze dell'ischemia miocardica

L'ischemia causa importanti alterazioni miocardiche che si presentano di solito secondo una sequenza temporale tipica, nota come cascata ischemica, che coinvolge, in breve tempo, dapprima l'attività metabolica, poi quella meccanica e poi quella elettrica delle cellule miocardiche; infine, nel paziente può comparire, ma non sempre, il dolore ischemico cardiaco. Queste alterazioni sono reversibili se l'ischemia è transitoria. Se essa si prolunga oltre i 20-30 min le alterazioni cellulari diventano irreversibili e ne consegue la necrosi dell'area ischemica, cioè l'infarto del miocardio.

Dal punto di vista clinico, dunque, il dolore ischemico cardiaco rappresenta l'evento più evidente della cascata ischemica. Se è causato da un'ischemia transitoria, ed è quindi di breve durata, il dolore ischemico cardiaco viene definito angina pectoris. Se è causato da un'ischemia prolungata o persistente, la quale finisce inevitabilmente con il causare necrosi miocardica, viene abitualmente

definito dolore infartuale. Pertanto angina pectoris e dolore infartuale sono manifestazioni cliniche di gravità crescente dell'ischemia miocardica.

Una volta originato, il segnale dolorifico cardiaco viene trasmesso attraverso i nervi simpatici e, in parte, vagali a livello dei neuroni delle corna dorsali del midollo spinale. Da qui, un secondo neurone porta l'impulso al talamo e un terzo alla corteccia temporo-parietale, dove il segnale viene elaborato come dolorifico.

Le caratteristiche del dolore ischemico cardiaco comprendono la qualità, la sede, le eventuali irradiazioni, le modalità di insorgenza e risoluzione, e alcune altre caratteristiche. Queste sono spesso tipiche e consentono di giungere facilmente alla diagnosi con un'accurata anamnesi. Tuttavia, in non pochi casi le caratteristiche del dolore toracico non sono propriamente tipiche e la diagnosi richiede una sufficiente capacità di sospetto clinico.

Classificazione dell'angina

L'angina può essere classificata in modo diverso a seconda che si utilizzino criteri fisiopatologici, descrittivi o clinico-prognostici.

Criteri fisiopatologici Sulla base dei meccanismi fisiopatologici che la determinano, l'angina pectoris può essere distinta in angina primaria e angina secondaria. L'angina primaria è così detta in quanto dovuta a una primaria riduzione del flusso coronarico. Essa si verifica, quindi, tipicamente a riposo, ed è dovuta a un'ostruzione temporanea di un vaso coronarico, causata da spasmo coronarico, da trombosi coronarica transitoria o da entrambi.

L'angina secondaria, viceversa, è quella che insorge solo secondariamente a un aumento della richiesta di ossigeno da parte del miocardio (classicamente in relazione a uno sforzo), che eccede la possibilità di aumento del flusso coronarico richiesto. Il substrato è in genere rappresentato da stenosi emodinamicamente significative nei vasi epicardici, ma in alcuni casi l'alterazione risiede in una disfunzione del microcircolo coronarico,

In clinica i meccanismi fisiopatologici responsabili delle forme primarie e di quelle secondarie di angina possono combinarsi in vario modo a determinare gli episodi anginosi in uno stesso paziente, una condizione che viene spesso definita angina mista.

Criteri descrittivi L'angina viene spesso definita anche in base a semplici caratteristiche descrittive, che, tuttavia, sottendono spesso specifici meccanismi fisiopatologici, o anche, in alcuni casi, particolari implicazioni prognostiche e terapeutiche.

Così, nella pratica clinica sono spesso usati termini quali angina da freddo (causata dall'esposizione a basse temperature e dovuta a vasocostrizione coronarica e aumento della pressione arteriosa), angina postprandiale (che si manifesta, in genere, in seguito a sforzi modesti solo quando effettuati dopo un pasto e può suggerire la presenza di una malattia coronarica grave), angina da stress (connessa prevalentemente a situazioni di stress emotivo) e angina da decubito (causata dall'assunzione della posizione clinostatica, che aumenta il lavoro cardiaco mediante aumento del precarico).

Quadri descrittivi di angina spesso indicativi di una condizione di alto rischio comprendono, in particolare, l'angina di recente insorgenza (nelle 4 settimane precedenti), l'angina in crescendo (caratterizzata, in un paziente con angina da sforzo, da una riduzione progressiva della soglia ischemica, con comparsa dell'angina per sforzi sempre più lievi), l'angina a riposo (con episodi spesso ricorrenti e/o di durata protratta e/o scarsamente sensibili ai nitrati sublinguali) e l'angina precoce postinfartuale (caratterizzata dalla comparsa di angina, spesso a riposo o per minimi sforzi, nella fase subacuta di un infarto miocardico acuto).

Criteri prognostici Dal punto di vista delle implicazioni prognostiche, l'angina viene distinta in due grandi forme, l'angina stabile e l'angina instabile, che costituiscono le due principali sindromi anginose della malattia coronarica e si distinguono principalmente sulla base della stabilità o meno del quadro clinico nel tempo. L'importanza della distinzione risiede principalmente nella diversa potenziale evoluzione a breve termine verso lo sviluppo di sindromi coronariche più gravi, come l'infarto miocardico e l'arresto cardiaco, che è, come si vedrà, molto bassa nel caso dell'angina stabile e significativamente più elevata nel caso dell'angina instabile.

Altre manifestazioni cliniche dell'ischemia miocardica

È importante notare che, sebbene il dolore ischemico cardiaco sia il sintomo più frequente e caratteristico dell'ischemia miocardica, questa in alcuni casi può manifestarsi con altri sintomi, definiti equivalenti anginosi, che comprendono:

- dispnea, indicativa di un'insufficienza ventricolare sinistra acuta; ciò si può determinare quando l'ischemia è sufficientemente estesa da alterare in modo significativo la funzione sistolica, o anche diastolica, del ventricolo sinistro, con conseguente aumento della pressione telediastolica e incremento della pressione nei capillari polmonari;
- astenia, legata a una riduzione transitoria della funzione sistolica in grado di causare una diminuzione della portata con ipoperfusione muscolare;
- palpitazioni, causate da disturbi del ritmo, conseguenti all'instabilità elettrica che l'ischemia miocardica può provocare; il paziente può avvertire un semplice cardiopalmo o, in casi di aritmie gravi, soffrire di sincope o lipotimia.

La valutazione delle alterazioni del tratto ST e dei sintomi durante ECG da sforzo, e ancor più durante le normali attività all'ECG dinamico, ha permesso di evidenziare come spesso episodi di ischemia miocardica transitoria non siano associati ad angina, né ad altri sintomi (sono, cioè, silenti).

I pazienti con ischemia silente possono essere suddivisi in due gruppi principali: (1) pazienti che non hanno mai avuto sintomi legati all'ischemia (ischemia costantemente silente); (2) pazienti che hanno avuto o presentano anche episodi sintomatici di ischemia (ischemia episodicamente silente).

Al primo gruppo appartengono soggetti apparentemente sani, soggetti che hanno sofferto di un infarto miocardico senza sintomi (che viene scoperto occasionalmente durante la registrazione di un ECG) e soggetti che sviluppano un'insufficienza cardiaca dovuta a un danno ischemico progressivo del miocardio

senza che sia identificabile un chiaro infarto miocardico pregresso o una storia di angina (cardiomiopatia ischemica).

Al secondo gruppo appartengono pazienti con storia di angina di vario tipo (stabile, instabile, variante, microvascolare), nei quali la maggior parte degli episodi di ischemia transitoria rilevabili con gli esami strumentali sono in effetti asintomatici o anche soggetti che dopo un infarto miocardico acuto sintomatico presentano un test da sforzo o un ECG dinamico con segni di ischemia miocardica in assenza di sintomi.

La prevalenza di ischemia miocardica totalmente silente è difficile da stabilire con certezza. Alcuni studi con ECG dinamico hanno evidenziato come episodi di sottoslivellamento del tratto ST compatibili con ischemia miocardica siano riscontrabili solo in una piccola percentuale di soggetti adulti sani asintomatici. Il rischio di eventi cardiaci in questi soggetti è peraltro molto basso, per cui non si ritiene giustificato uno screening di massa per evidenziare un'eventuale ischemia silente nella popolazione sana.

Molto meglio documentati sono i dati riguardanti l'incidenza dell'ischemia episodicamente silente. In base a studi con ECG dinamico almeno il 70-75% degli episodi di ischemia transitoria è asintomatico, indipendentemente dai meccanismi che sono responsabili dell'ischemia. Infine, la maggior parte dei pazienti con esiti di infarto miocardico che presentano un test da sforzo positivo per ischemia miocardica residua non riferisce sintomi durante l'esame.

Angina cronica stabile

L'angina cronica stabile è caratterizzata da episodi di angina pectoris che presentano caratteristiche costanti da almeno due mesi. Tipicamente, gli attacchi anginosi sono causati da sforzi fisici o altre situazioni che aumentano la domanda miocardica di ossigeno, come stress emotivi o crisi ipertensive. L'eliminazione del fattore scatenante, come l'interruzione dello sforzo, determina la regressione della sintomatologia. È importante sottolineare che la diagnosi di angina stabile prescinde dalla gravità e dalle caratteristiche del quadro anginoso, mentre si basa essenzialmente sulla stabilità dei sintomi stessi nel tempo. La stabilità del quadro clinico è una spia della presenza di lesioni coronariche croniche, esenti da complicanze trombotiche acute o recenti.

Fisiopatologia

L'alterazione anatomopatologica fondamentale dell'angina stabile è rappresentata dalla presenza di placche aterosclerotiche che provocano stenosi di uno o più vasi coronarici epicardici. Una vasocostrizione a livello di stenosi deformabili può renderle transitoriamente più gravi (stenosi dinamiche). Anche una disfunzione del microcircolo coronarico, spesso presente in questi pazienti, può modulare le conseguenze emodinamiche delle stenosi coronariche.

In queste condizioni l'ischemia miocardica si verifica quando un aumento del fabbisogno di ossigeno da parte del miocardio non può essere soddisfatto per l'impossibilità di aumentare proporzionalmente il flusso coronarico a causa della stenosi. L'ischemia che si determina è tipicamente subendocardica.

Sintomatologia

La sintomatologia è prevalentemente costituita dall'angina da sforzo. In alcuni pazienti il carico di lavoro cardiaco al quale compare l'angina (soglia anginosa) è abbastanza costante e riproducibile, indicando la presenza di stenosi coronariche fisse. Più spesso, però, il carico di lavoro al quale l'angina compare (e quindi la soglia anginosa) è variabile. Come già detto, questa variabilità può dipendere dalla presenza di stenosi coronariche dinamiche oppure da variazioni del tono vasale a livello del microcircolo coronarico o anche di vasi coronarici collaterali. Inoltre, anche una risposta variabile in frequenza e pressione arteriosa allo sforzo in momenti diversi può contribuire a determinare una variabilità della comparsa dell'angina per analoghi livelli di esercizio. Nei pazienti con angina stabile gli episodi anginosi mostrano una tipica distribuzione circadiana, con un picco principale nelle ore del mattino e un secondo picco nelle ore pomeridiane. Ciò dipende dall'andamento analogo sia dei maggiori determinanti del consumo miocardico di ossigeno (frequenza cardiaca e pressione arteriosa), sia del tono vascolare, che risulta aumentato in queste ore per una più elevata attività adrenergica.

Nella valutazione del paziente anginoso è importante tenere presente il grado di limitazione funzionale indotto dalla malattia, poiché esso è un indice, per quanto grossolano, della gravità del danno anatomico e ha anche implicazioni prognostiche. La classificazione della gravità dell'angina più seguita nella pratica clinica è quella suggerita dalla Canadian Cardiovascular Society, che prevede quattro classi :

I Attività fisiche abituali, come camminare o salire le scale, non causano angina.

L'angina compare solo per sforzi intensi, rapidi o prolungati

II Lieve limitazione di attività abituali: l'angina compare nel camminare o salire le scale rapidamente o dopo i pasti o in presenza di freddo o vento, o in condizioni di stress emotivo o solo nelle prime ore dopo il risveglio. A un passo normale e in normali condizioni il paziente può camminare in piano per più di due isolati o salire più di un piano di scale

III Marcata limitazione delle attività fisiche ordinarie, come camminare per uno o due isolati o salire più di un piano di scale a passo normale

IV Impossibilità di effettuare qualsiasi attività fisica senza comparsa di angina.

L'angina può anche verificarsi a riposo

Nella diagnosi differenziale dell'angina stabile devono essere prese in considerazione diverse condizioni patologiche caratterizzate, in modo vario, dalla presenza di dolore toracico transitorio: prolasso della valvola mitrale, cardiomiopatia ipertrofica, stenosi aortica, sindromi radicolari cervicodorsali, colecistopatia, esofagite, ernia iatale.

Nella diagnostica strumentale dell'angina stabile (e della malattia coronarica in genere) si utilizzano varie indagini, alcune semplici (come gli esami di laboratorio e l'ECG a riposo), altre più complesse, quali:

- metodiche elettrocardiografiche (ECG da sforzo; ECG dinamico secondo Holter);
- metodiche scintigrafiche: scintigrafia miocardica con tecnezio 99m (99mTc) sestamibi o tallio 201 (201Tl) da sforzo o da stress farmacologico e a riposo;

- metodiche ecocardiografiche, a riposo e da stress farmacologico, o anche da sforzo;
- cateterismo cardiaco e angiografia coronarica.

Gli esami di laboratorio, in particolare il profilo glicemico e l'assetto lipidico, contribuiscono a definire il profilo di rischio cardiovascolare. Se suggerito dal quadro clinico, è opportuno valutare la presenza di patologie che possono facilitare l'ischemia miocardica come l'anemia (che riduce l'apporto di ossigeno al cuore) e l'ipertiroidismo (che determina attivazione adrenergica associata a un aumento del consumo miocardico di ossigeno).

In molti pazienti con angina stabile l'ECG a riposo è normale o non mostra, comunque, alterazioni specifiche della presenza di una malattia coronarica. In diversi casi, tuttavia, l'ECG può mostrare alterazioni che suggeriscono in modo più o meno rilevante la probabile natura ischemica dei sintomi del paziente, come un lieve sottoslivellamento del tratto ST o un'inversione o appiattimento dell'onda T. Altre volte l'ECG può evidenziare inaspettatamente i segni di un pregresso infarto miocardico o alterazioni poco specifiche, ma che suggeriscono un approfondimento diagnostico, come un blocco di branca o aritmie ventricolari.

L'ECG, d'altro canto, consente di effettuare la diagnosi quando può essere registrato durante un attacco anginoso, mostrando il segno tipico dell'ischemia subendocardica, vale a dire un sottoslivellamento orizzontale del tratto ST uguale o superiore a 1 mm (si veda Fig. 5.4), localizzato in genere principalmente nelle derivazioni precordiali laterali (V4-V6). Va sottolineato, infatti, come in caso di ischemia subendocardica il maggior sottoslivellamento del tratto ST si osserva quasi invariabilmente in queste derivazioni (con massima entità di solito nella derivazione V5) indipendentemente dalla sede anatomica dell'ischemia. Il tratto ST si normalizza nel volgere di pochi minuti dopo la regressione dell'angina.

Sebbene di solito sia eseguita come esame di routine, la radiografia del torace è generalmente del tutto normale in un soggetto affetto da angina pectoris stabile senza storia di infarto miocardico pregresso. Essa può talora evidenziare una dilatazione della radice o dell'arco aortico se il paziente è iperteso o ha una valvulopatia aortica associata, oppure una cardiomegalia con eventuali segni di stasi polmonare qualora il paziente abbia avuto in precedenza episodi infartuali di una certa gravità.

In alcuni pazienti la radiografia del torace può mostrare calcificazioni di pertinenza coronarica, che, in pazienti con dolore anginoso tipico, sono quasi sempre indicative della presenza di stenosi coronariche significative.

L'ECG da sforzo rappresenta il test principale per la diagnosi di malattia coronarica nei pazienti con angina stabile. Lo scopo fondamentale del test da sforzo è quello di determinare un aumento progressivo e massimale della domanda di ossigeno da parte del miocardio. Relativamente all'affidabilità diagnostica dell'ECG da sforzo, vale a dire alla sua capacità di individuare la presenza di una malattia coronarica ostruttiva significativa quando essa è presente (sensibilità del test) e di escluderla quando è assente (specificità del test), va osservato che esso, come ogni test, è gravato da un certo numero di possibili errori diagnostici. Così, in diversi casi il test induce il tipico sottoslivellamento del tratto ST, ma l'angiografia coronarica non mostra stenosi significative (falsi positivi), mentre in altri il test non

mostra alcuna significativa alterazione dell'ECG, ma l'angiografia coronarica mostra una o più stenosi critiche (falsi negativi). I falsi positivi sono tanto più frequenti quanto più i soggetti sottoposti all'esame fanno parte di una popolazione con una bassa probabilità pre-test di avere una malattia coronarica ostruttiva (per esempio, donne giovani senza fattori di rischio). In generale, infatti, la predittività di un test positivo dipende dalla prevalenza della malattia (la probabilità pre-test, appunto) nella popolazione esaminata. I falsi negativi, d'altro canto, sono più frequenti nei soggetti in cui l'ischemia coinvolge la parete posteriore e posterolaterale del cuore (territorio dell'arteria coronaria circonflessa sinistra), la cui attività elettrica non è sempre esplorata in modo adeguato dall'ECG standard.

Attualmente i test utilizzati per la diagnosi di ischemia miocardica sono sostanzialmente quelli che valutano la perfusione miocardica, per la quale si utilizzano come radioisotopi il ^{201}Tl o il $^{99\text{mTc}}$ sestamibi. Il tracciante radioattivo viene abitualmente somministrato in una vena all'acme di un test da sforzo e una scintigrafia miocardica viene acquisita subito dopo e a distanza di 3-4 ore per valutare la distribuzione del tracciante nella parete ventricolare sinistra.

Il ^{201}Tl è un analogo radioattivo del potassio. Iniettato in vena, viene rapidamente captato dalle cellule miocardiche. La sua estrazione dal sangue e la sua captazione da parte delle cellule miocardiche dipendono dalla perfusione coronarica e dall'integrità delle cellule. Se una regione miocardica diventa ischemica durante il test da sforzo, essa avrà un flusso coronarico ridotto rispetto alle altre regioni (non ischemiche), per cui le arriverà meno tallio e apparirà quindi ipocaptante alla scintigrafia eseguita subito dopo lo sforzo rispetto alle zone circostanti. Per confermare la diagnosi di ischemia transitoria è importante documentare la "normalizzazione" dell'ipocaptazione del ^{201}Tl a distanza. A riposo, infatti, non vi sono differenze di flusso tra l'area ischemica e quelle non ischemiche, per cui, nel volgere di qualche ora, le concentrazioni intracellulari miocardiche del tracciante si equilibrano e non si notano differenze di captazione tra le varie regioni miocardiche alla scintigrafia acquisita tardivamente. La persistenza di un difetto di captazione del tracciante a riposo indica che l'area ipocaptante non è semplicemente ischemica, ma presenta una vera e propria riduzione del tessuto miocardico vitale in grado di captare il tracciante. Essa indica, cioè, la presenza di una necrosi miocardica pregressa. Le medesime informazioni ottenute con il ^{201}Tl possono essere ottenute utilizzando come tracciante il $^{99\text{mTc}}$. Nei pazienti che non sono in grado di eseguire uno sforzo si può effettuare una scintigrafia miocardica perfusionale utilizzando come stress test la somministrazione di farmaci in grado, in presenza di malattia coronarica, di indurre ischemia. I farmaci utilizzati a tale scopo sono il dipiridamolo o l'adenosina (che accentuano le disuguaglianze di perfusione tra regioni perfuse da rami coronarici non stenotici e regioni perfuse da rami coronarici stenotici), oppure la dobutamina (che aumenta il consumo di ossigeno miocardico, come il test da sforzo). In questi casi, il tracciante radioattivo viene iniettato al picco della somministrazione del farmaco e a distanza. La sensibilità degli stress test scintigrafici per la diagnosi di malattia arteriosa coronarica è superiore a quella del semplice ECG da sforzo, mentre la loro specificità è simile. Essendo più indaginosi e costosi del semplice ECG da sforzo, e comportando la somministrazione di sostanze radioattive, gli

stress test scintigrafici non dovrebbero essere indicati come test iniziali per la diagnosi di cardiopatia ischemica. Essi trovano indicazione, viceversa, nei casi in cui la diagnosi di cardiopatia ischemica rimanga dubbia dopo un ECG da sforzo. Gli stress test scintigrafici, tuttavia, hanno indicazione come primo test nei pazienti che hanno un ECG a riposo con alterazioni che rendono problematica l'interpretazione di alterazioni del tratto ST durante lo sforzo, quali blocco di branca sinistra, sindrome di Wolff-Parkinson-White e ipertrofia ventricolare sinistra marcata con anomalie significative della ripolarizzazione.

In un paziente con sospetta cardiopatia ischemica l'ecocardiogramma basale è poco utile a scopo diagnostico, ma in alcuni casi può evidenziare alterazioni regionali della cinesi ventricolare legate a un pregresso infarto, con zone di ipo- o acinesia e, talora, di discinesia.

Gli stress test ecocardiografici possono essere utilizzati in alternativa agli stress test scintigrafici per la diagnosi di cardiopatia ischemica con le stesse indicazioni. In questi casi, peraltro, anche in pazienti che possono eseguire lo sforzo si preferisce utilizzare uno stress farmacologico (dipiridamolo, adenosina o dobutamina) piuttosto che lo sforzo, perché esso consente una valutazione più continua e accurata delle immagini ecografiche durante il test.

In ogni caso l'ecocardiogramma del paziente viene monitorato durante tutto l'esame. Se una regione miocardica diviene ischemica essa sviluppa alterazioni della sua contrattilità, che, rispetto alle altre aree e anche rispetto alla base, apparirà ridotta (ipocinesia) o assente (acinesia), oppure presenterà un movimento paradossale espansivo durante la sistole (discinesia). Ancora una volta è importante documentare la reversibilità dell'alterazione rilevata all'ecocardiogramma per confermare la transitorietà dell'anomalia legata all'ischemia. Rispetto agli stress test scintigrafici l'eco-stress ha una maggiore specificità ed è meno costoso, ma ha una minore sensibilità ed è anche più operatore-dipendente.

La coronarografia rappresenta l'esame definitivo per la diagnosi di cardiopatia ischemica su base aterosclerotica, in quanto consente di documentare direttamente la presenza di stenosi dei grossi vasi epicardici, oltre che di valutarne il numero e l'entità. Essa non consente, tuttavia, di ottenere informazioni dirette sul microcircolo coronarico, in quanto non visualizza arterie con diametro inferiore a 0,5 mm.

Sebbene in mani esperte la coronarografia presenti un bassissimo rischio di complicanze maggiori e una mortalità inferiore allo 0,1%, essa prevede competenze specifiche, pertanto va eseguita in ambiente specializzato.

Va sottolineato, inoltre, che l'esame coronarografico fornisce un'informazione quasi esclusivamente anatomica e fondamentalmente statica dell'albero coronarico, mentre va ancora ricordato che esistono pazienti con coronarie angiograficamente normali ma evidenza clinico-strumentale di ischemia miocardica legata a fattori dinamici. Inoltre la gravità della malattia coronarica non sempre si correla con la gravità clinica della malattia; non è infrequente, infatti, riscontrare soggetti con aterosclerosi anche diffusa, ma senza o con clinica e strumentale di ischemia miocardica grazie allo sviluppo di circoli collaterali efficienti.

È oggi possibile ottenere un quadro coronarografico in modo non invasivo, iniettando il mezzo di contrasto semplicemente in una vena periferica e utilizzando

come tecnica di visualizzazione dell'albero coronarico la TC multistrato digitalizzata, che consente di generare anche immagini tridimensionali del circolo coronarico epicardico. Confrontata con la coronarografia standard, la tecnica ha un'elevata specificità e una sensibilità anch'essa ormai piuttosto alta per coronaropatia ostruttiva. Pertanto può essere indicata in alcuni casi in cui non si voglia ricorrere alla coronarografia, ma si desideri ottenere una diagnosi anatomica sufficientemente sicura. Tuttavia, l'alto costo, la quantità elevata di radiazioni (equivalente a circa 700 radiografie del torace) a cui i pazienti sono sottoposti per l'esame e la non perfetta valutazione di stenosi di gravità intermedia limitano al momento le applicazioni di questo tipo di esame.

In conclusione, il clinico dovrebbe scegliere caso per caso i test effettivamente più utili e appropriati per chiarire il quesito diagnostico, tenendo presente che ogni esame ha un costo per la collettività e che, nel caso della coronarografia, vanno anche considerate le pur basse mortalità e morbilità correlate alla metodica.

In soggetti con dolore toracico atipico, o chiaramente di tipo non cardiaco, assenza di particolari fattori di rischio, obiettività ed ECG normali, la diagnosi di angina pectoris può essere ragionevolmente esclusa senza ricorrere abitualmente a test di laboratorio. In pazienti con angina tipica o sospetta il primo accertamento da considerare nella sequenza diagnostica è l'ECG da sforzo, il cui risultato può guidare il successivo iter diagnostico-terapeutico.

- Se l'ECG da sforzo massimale è negativo è improbabile la presenza di una coronaropatia ostruttiva; in particolare, è molto improbabile la presenza di una forma grave di malattia coronarica, tale da necessitare di un qualche tipo di intervento, per cui, in questo caso, non vi è indicazione all'angiografia coronarica a scopo diagnostico.
 - Se l'ECG da sforzo è positivo la probabilità di coronaropatia ostruttiva è alta, anche se la positività del test può essere anche causata da una disfunzione del microcircolo coronarico in assenza di stenosi ostruttive (angina microvascolare). Se si sospetta un'angina microvascolare si possono eseguire alcuni test per avvalorare questa diagnosi (si veda oltre), anche se solo una coronarografia potrebbe in molti casi consentire una diagnosi certa.
 - Se l'ECG da sforzo non può essere eseguito o dà un risultato dubbio, può essere opportuno effettuare una scintigrafia miocardica o un ecocardiogramma da sforzo (o con stress farmacologico).
 - La coronarografia a scopo diagnostico, infine, può essere indicata nei casi in cui tutte le metodiche non invasive non siano riuscite a dirimere con ragionevole certezza il dubbio diagnostico ed è importante essere certi dell'assenza di malattia aterosclerotica coronarica ostruttiva, per esempio per un particolare tipo di lavoro svolto dal paziente (pilota di aerei, sportivo agonistico ecc.), per motivi assicurativi o medico-legali o, talora, semplicemente per espressa volontà del paziente di dirimere in modo certo il dubbio diagnostico.

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

- 1) Crea F, Infusino F, Lamendola P
Aspetti anatomico-clinici della cardiopatia ischemica
Giornale Italiano dell'Arteriosclerosi 2013; 4 (4) ; 3-22
- 2) Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al
ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The
Task Force on the management of stable coronary artery disease of the
European Society of Cardiology (ESC)
Eur Heart J 2013;34:2949-3003

TERAPIA MEDICA OTTIMALE ERANOLAZINA NELLA CARDIOPATIA ISCHEMICA CRONICA

Osvaldo Silvestri

U.O. Cardiologia Riabilitativa A.O. A.CardarelliNapoli

Le precedenti linee guida, che risalgono a nove anni orsono, legavano strettamente la cardiopatia ischemica alla stenosi coronarica

Nelle LG del 2013 c'è una svolta culturale estremamente importante: la cardiopatia ischemica da semplice malattia diventa una sindrome cioè una condizione che riconosce molteplici meccanismi.

Il legame un tempo ritenuto così stretto tra stenosi coronarica e cardiopatia ischemica in realtà si è rivelato molto labile in quanto i meccanismi che possono precipitare l'ischemia sono molto più numerosi. E mentre alcuni sono legati al circolo coronarico sia micro che macrovascolare, altri non sono vascolari ma fanno riferimento a strutture e meccanismi cellulari.

Quindi l'angina cronica stabile senza ombra di dubbio è una sindrome e nel suo ambito vi sono diverse espressioni cliniche a seconda che si tratti di pazienti con o senza cardiopatia ischemica nota, con o senza sintomatologia, con malattia stabile dall'inizio o stabilizzata dopo una fase di acuzie. Vi sono compresi dunque pazienti con rischio di eventi diverso in termini di prognosi

Per anni è valsa la regola che i pazienti con malattia ischemica cronica e angina stabile e con stenosi significativa dovessero essere rivascolarizzati in quanto la rivascolarizzazione avrebbe migliorato la prognosi e si dava la preferenza alla PCI in quanto meno invasiva rispetto al CABG.

Nel recente passato questa illusione ha causato un notevole incremento delle procedure di rivascolarizzazione nei pazienti in elezione con malattia cronica stabile.

La realtà dei fatti ha dimostrato che, nei pazienti con angina stabile, le procedure interventistiche spesso hanno fallito il loro obiettivo per cui si è reso necessario un nuovo intervento di rivascolarizzazione.

Questo succede perché noi dedichiamo molta attenzione al vaso responsabile della necrosi o al vaso che abbiamo rivascolarizzato e dimentichiamo che gran parte dei sintomi dipendono dalla progressione della malattia in un vaso non trattato o in uno non responsabile della necrosi

Inoltre non solo esistono numerosi meccanismi ma nello stesso paziente più meccanismi possono contemporaneamente contribuire a causare l'angina e questo spiega il motivo per cui nonostante le procedure di rivascolarizzazione e la rimozione della stenosi spesso assistiamo ad una persistenza dei sintomi e alla necessità di continuare l'assunzione di farmaci antianginosi.

Tutte le metanalisi sulla cardiopatia ischemica stabile, anche le più recenti, dicono a chiare lettere che la rivascolarizzazione non apporta nessun beneficio prognostico. Togliere o non togliere la stenosi non incide sulla mortalità, sulla morbilità, sull'infarto sulla rivascolarizzazione mentre ha un qualche beneficio solo sulla qualità di vita del paziente.

E dal momento che i meccanismi che causano ischemia sono molteplici e solo alcuni sono legati alla stenosi ma altri no, la coronarografia non è utile per stabilire se un certo dolore toracico è ischemico o no. Quindi, essendo saltato il legame diretto tra stenosi e ischemia il valore diagnostico della coronarografia è estremamente limitato. Nell'ambito dell'angina cronica stabile, a seconda delle casistiche, vi è un range molto ampio di mortalità CV. Nel Registro RICH la mortalità cardiovascolare ad un anno risultò circa il 2,8% . Ma se si considerava l'insieme di morte, IMA, Stroke e ospedalizzazione la percentuale di eventi saliva al 14,4%. In generale un paziente su sette in un anno va incontro a un evento cardiovascolare maggiore o si ricovera in ospedale.

Anche la sola comparsa del dolore ha la sua importanza in termini di prognosi. In uno studio prospettico condotto su 8900 pazienti affetti da coronaropatia, Mozaffarian ha evidenziato che quanto più è limitata l'attività fisica dal sintomo anginoso tanto più grande è la mortalità. Le linee guida ESC 2013 ci hanno indicato che se il paziente ha un profilo di rischio basso è sufficiente mettere in atto la terapia medica ottimale. Invece se siamo di fronte ad un profilo di rischio intermedio dobbiamo decidere in base a uno stress-imaging se mandare il paziente ad eseguire coronarografia o meno fermo restando la utilità della terapia medica. Infine, in presenza di alto rischio, il paziente deve eseguire lo studio emodinamico e la rivascolarizzazione e, comunque, alla procedura interventistica va associata la terapia medica ottimale. Quando si sviluppa ischemia si verifica uno sbilanciamento tra aumentata richiesta di ossigeno determinata da un'aumentata contrattilità cardiaca, un'aumentata pressione arteriosa, un'aumentata frequenza cardiaca e una ridotta offerta di ossigeno determinata il più delle volte da un'ostruzione coronarica ma esistono anche altre situazioni in cui la stenosi coronarica non c'è o non è significativa.

I farmaci anti ischemici hanno tradizionalmente perseguito l'obiettivo di ottimizzare i determinanti dell'equilibrio tra apporto e domanda di ossigeno del miocardio (es. PA, FC, Precarico).

I betabloccanti, i calcioantagonisti ed i nitroderivati sono farmaci efficaci nel ridurre uno o più di questi determinanti.

L'obiettivo dunque è quello di riequilibrare questo mismatch e per questo abbiamo a disposizione alcuni farmaci che hanno fatto e continuano a fare egregiamente il loro lavoro.

I farmaci di maggior impiego vanno ad agire sulla bilancia domanda/offerta di O₂ riducendo prevalentemente la domanda attraverso la riduzione della FC e della PA e tentando di aumentare l'offerta mediante l'incremento del flusso coronarico.

Il concetto di terapia medica ottimale è strettamente legato allo scopo e alle finalità che si intendono raggiungere e cioè fondamentalmente la riduzione degli eventi cardiovascolari associati quali il miglioramento della prognosi e/o l'intervento sui sintomi per ridurre l'angina senza dimenticare che bisogna preservare la qualità di vita del paziente.

Le Linee Guida hanno recepito tutto ciò e hanno diversificato il trattamento medico in due momenti: quello della prevenzione che prevede il controllo dello stile di vita e dei fattori di rischio.

Il secondo momento riguarda invece l'introduzione dei farmaci per ridurre i sintomi anginosi.

I betabloccanti e i Ca-antagonisti sono i farmaci di prima linea nella terapia dell'angina stabile ma le Linee Guida ci hanno detto anche che quando questi non sono tollerati o sono controindicati esistono altri farmaci innovativi da poter utilizzare come l'Ivabradina e la Ranolazina

L'Ivabradina, attraverso l'inibizione dei canali I_f controlla la FC riducendo la pendenza della depolarizzazione diastolica. Il Beautiful ha dimostrato gli effetti benefici dell'ivabradina sui pazienti sintomatici.

Il ciclo dell'ischemia è tale che ischemia genera ischemia.

Durante l'ischemia entra troppo sodio nella cellula che comporta accumulo di Calcio e il troppo Calcio nella cellula aumenta la tensione diastolica intraparietale del ventricolo sinistro in una fase in cui il muscolo cardiaco si nutre e quindi come un cane che si morde la coda l'ischemia genera altra ischemia

Concettualmente sarebbe innovativo se noi potessimo agire non tanto, come facevamo in passato, sull'accumulo di Calcio mediante l'uso di un Ca-antagonista quanto a monte della cascata impedendo addirittura che si formi l'accumulo di Ca. Ebbene il farmaco innovativo esiste ed è la ranolazina che inibendo la corrente tardiva del Na interrompe la cascata negativa fin dall'inizio impedendo poi a valle tutte le situazioni conseguenziali. Inoltre l'innovazione della Ranolazina sta nel fatto che non ha effetti emodinamici né sulla frequenza cardiaca, qualsiasi dosaggio venga usata, né sulla pressione arteriosa e questo le permette di essere associata a qualsiasi altro farmaco.

I beta-bloccanti sono stati ridimensionati nelle Linee Guida della Società Europea di Cardiologia 2013. Mentre nelle LG dell'angina stabile del 2006 il betabloccante aveva un ruolo altissimo sia come farmaco antianginoso che come farmaco che migliorava la prognosi, nelle LG del 2013 il beta bloccante perde la capacità di migliorare la prognosi.

Già nel 2012 la meta-analisi di Bangalore mostrava che le curve di eventi tra betabloccanti e placebo nella cardiopatia ischemica stabile erano sovrapponibili sia nei pazienti con una storia di infarto del miocardio sia in quelli con una storia di sola angina. Quindi non essendo più riconosciuto l'effetto prognostico del beta bloccante, l'utilizzo è limitato ad ottenere un risultato adeguato sull'angina

Parlando dei nitrati long-acting le stesse Linee Guida che hanno posti hanno equiparato il livello di efficacia a quello di Ivabradina e Ranolazina, affermano poi con altrettanta determinazione che la terapia prolungata con isosorbide nitrato non è basata sull'evidenza

Inoltre tutti sanno che la terapia cronica con i nitrati oltre genera la tolleranza ed inoltre è causa di attivazione simpatica e disfunzione endoteliale eventi tutti che proprio quella che noi vogliamo combattere nell'angina cronica stabile.

L'ivabradina fa parte dei farmaci innovativi di seconda linea nel trattamento dei pazienti con cardiopatia ischemica stabile; attraverso lo studio Beautiful abbiamo imparato quanto sia importante ridurre la FC nei pazienti che risultino essere anginosi o scompensati. È un farmaco che agisce prevalentemente come riduttore della FC e quindi come alternativa ai vecchi betabloccanti e Ca-antagonisti. Tuttavia il recentissimo studio condotto da Kim Fox sull'Ivabradina ha dimostrato

che questo farmaco nel paziente con malattia ischemica stabile non è in grado di migliorare la prognosi.

L'altro farmaco innovativo nell'ambito della terapia della malattia ischemica stabile è la Ranolazina che sta raccogliendo consensi sempre più ampi in quanto sembra aver mantenuto tutte le promesse intraviste in fase sperimentale. Infatti Ranolazina riduce in maniera significativa gli attacchi di angina, in terapia aggiuntiva a β -bloccanti e Ca^{++} -antagonisti.

Si è dimostrata altamente efficace nel paziente con angina cronica riducendo l'angina ingravescente, il ricorso ai farmaci antianginosi e l'ischemia ricorrente:

Ranolazina migliora la perfusione miocardica e riduce l'ischemia in pazienti affetti da malattia coronarica cronica con angina in terapia con farmaci anti-anginosi convenzionali.

È risultata di grande efficacia in una popolazione delicata quale quella delle donne.

La spiegazione fisiopatologica del perché la Ranolazina funziona così bene nelle donne sta nel fatto che la sua azione si esplica soprattutto sul microcircolo e quindi anche in pazienti che hanno i sintomi anginosi senza avere compromissione delle coronarie epicardiche. L'angina microvascolare è presente molto spesso anche nel paziente diabetico e anche in questa categoria di pazienti la Ranolazina trova un'ottima indicazione all'impiego. Nello studio CARISA, Ranolazina ha ridotto in maniera significativa i livelli di HbA1c nei pazienti diabetici affetti da CAD. Il preciso meccanismo dell'effetto riduttivo sull'HbA1c ottenuto con la Ranolazina è attualmente sconosciuto. In studi preclinici Ranolazina ha dimostrato di aumentare la secrezione di insulina stimolata dal glucosio nelle β -celule pancreatiche e di migliorare l'omeostasi del glucosio in un modello di resistenza all'insulina.

Man mano che l'emoglobina glicata aumenta, aumenta l'efficacia della Ranolazina attraverso il glucagone. Infine va sottolineato il fatto che, in termini economici, l'aggiunta di Ranolazina al trattamento dei pazienti con angina non controllata ha consentito una riduzione dei costi totali di cura rispetto ai pazienti di confronto.

5.

STENOSI AORTICA DELL'ANZIANO – IPERTENSIONE ARTERIOSA

- La stenosi Aortica dell'Anziano: Il punto di vista del cardiologo clinico **P. CASO**
- La stenosi Aortica dell'Anziano: Il punto di vista del cardiocirurgo **G. DI BENEDETTO**
- Il punto sulla Terapia della Ipertensione **M. DE DIVITIIS**

LA STENOSI AORTICA DELL'ANZIANO: IL PUNTO DI VISTA DEL CARDIOLOGO CLINICO

**Caso P, Cavallaro M, Severino S, Martiniello AR, Ascione L,
Merenda R,*Monteforte I,*Monda V,*Bonzani G**
*UOC di Cardiologia-UTIC, *UOC di Cardiologia Interventistica,
Ospedale Monaldi ,Azienda Ospedali dei Colli ,Napoli*

Introduzione, epidemiologia

La stenosi aortica calcifica rappresenta oggi la valvulopatia più comune nei paesi industrializzati, con una prevalenza che aumenta con l' aumentare dell' età. Nella popolazione di pazienti con età superiore ai 65 anni la prevalenza della stenosi aortica è stimata del 2%, mentre per i soggetti di età superiore agli 85 anni la prevalenza è del 4%¹. In passato l' intervento chirurgico di sostituzione valvolare ha rappresentato l' unica opzione per il trattamento definitivo della stenosi aortica sintomatica, anche per i soggetti anziani, in cui ,comunque, è in grado di migliorare la sopravvivenza . Nonostante i buoni risultati , il rischio operatorio per i pazienti anziani risulta maggiore a causa delle frequenti comorbidità. Infatti, come dimostrato nell' Euro HeartSurvey on ValvularHeartDisease del 2003², fino al 30% dei casi con indicazione chirurgica è considerato ad elevato rischio operatorio e non viene trattato con intervento di sostituzione valvolare, andando così incontro ad una cattiva prognosi. L' impianto transcateretere della valvola aortica TAVI(TanscatheterAortic Valve Implantation) consente l' impianto di una valvola protesica per via percutanea senza la necessità di intervento a cuore aperto e del by-pass cardiopolmonare, offrendo una nuova opzione terapeutica per i pazienti anziani considerati a rischio chirurgico troppo elevato.

Fisiopatologia

La calcificazione delle cuspidi aortiche è un processo lento, con uno spettro anatomo-patologico, che progredisce in maniera continua dal semplice ispessimento delle cuspidi senza ostruzione all' efflusso ventricolare (definita sclerosi valvolare aortica) alla calcificazione severa con ridotta escursione delle cuspidi (stenosi aortica propriamente detta). La deposizione di calcio a livello del tessuto valvolare è processo attivo simile all' aterosclerosi caratterizzato da infiammazione cronica e accumulo di lipoproteine. L' associazione fra infiammazione e degenerazione calcifica aortica è stata riscontrata recentemente in uno studio di popolazione condotto in Danimarca su pazienti affetti da psoriasi, in questa casistica i soggetti affetti da psoriasi, una malattia infiammatoria cronica della cute e delle articolazioni, presentavano più frequentemente un riscontro di stenosi valvolare aortica, inoltre il rischio di sviluppare la valvulopatia risultava correlato alla severità clinica della malattia psoriasica³.

Dal punto di vista emodinamico, nei soggetti adulti affetti da stenosi aortica calcifica di solito l' ostruzione all' efflusso ventricolare sinistro si sviluppa gradualmente nel tempo, generalmente nell' arco di decenni. Durante questo periodo

di tempo il ventricolo sinistro si adatta al sovraccarico di pressione, che comporta un aumento dello stress di parete, sviluppando una ipertrofia di tipo concentrico con un aumento della spessore di parete senza aumento delle dimensioni cavitari. Lo stress di parete, che è direttamente proporzionale alla pressione intracavitaria e al diametro della camera ventricolare e inversamente proporzionale allo spessore di parete, viene mantenuto così a valori normali⁴⁻⁶. Lo stress di parete in fase sistolica rappresenta il post-carico contro cui il ventricolo sinistro lavora durante la fase di eiezione ed è inversamente correlato alla frazione di eiezione (mediante l' ipertrofia ventricolare sinistra lo stress di parete è mantenuto nel range normale e la frazione di eiezione risulta preservata⁷).

Se l' ipertrofia non è adeguata e lo spessore di parete non aumenta in maniera tale da controbilanciare il sovraccarico di pressione, aumenterà lo stress di parete e l' elevato post-carico porterà ad una riduzione della frazione di eiezione⁷⁻⁹. Una ridotta frazione di eiezione può essere dovuta anche ad una depressione della contrattilità miocardica, ed è difficile dal punto di vista clinico distinguere se una bassa frazione di eiezione è dovuta ad una depressione della contrattilità o ad un eccesso del post-carico in un paziente con valvulopatia aortica calcifica¹⁰. Nel caso in cui la ridotta frazione di eiezione dipenda da una perdita di contrattilità l' intervento chirurgico porterà un minore beneficio clinico rispetto ai pazienti in cui la ridotta frazione di eiezione è dovuta ad un eccesso del post-carico¹¹.

Una conseguenza dell' ipertrofia ventricolare concentrica e dell' aumentato rapporto fra massa miocardica e volume di parete è la ridotta compliance ventricolare, con aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro¹², alla ridotta compliance si associa un alterato rilasciamento ventricolare, con un ridotto riempimento protodiastolico ed un aumento del contributo atriale al riempimento ventricolare. La perdita del contributo atriale dovuta all' insorgenza di fibrillazione atriale è di solito associata ad un deterioramento del quadro clinico¹³. Inoltre l' aumentata massa miocardica può causare una riduzione del flusso coronarico per grammo di tessuto ed associarsi a una ridotta riserva coronarica¹⁴. Nei soggetti anziani, in particolare di sesso femminile, è comune il riscontro di un grado eccessivo di ipertrofia ventricolare, definita inappropriata, che comporta un ridotto stress sistolico ed una aumentata frazione di eiezione, tale condizione è associata ad una aumento della mortalità perioperatoria¹⁵.

Diagnosi e Follow-up

Le più recenti linee guida dell' American College of Cardiology/American Heart Association del 2014 hanno introdotto una stadiazione delle valvulopatie, per la stenosi aortica si distinguono 4 stadi da A a D, dove lo stadio A comprende i pazienti a rischio di sviluppare stenosi aortica (sclerosi valvolare aortica, valvola aortica bicupsida), mentre lo stadio D comprende i pazienti affetti da stenosi aortica severa e sintomatici¹⁶. La tipica presentazione clinica della stenosi aortica sintomatica comprende la classica triade: angina pectoris, dispnea da sforzo e sincope. La maggior parte dei pazienti, oggi, viene diagnosticata prima dello sviluppo di sintomi sulla base del reperto auscultatorio tipico dato dal soffio sistolico eiettivo, a carattere aspro, ben auscultabile alla base, con irradiazione alle carotidi, e talvolta, soprattutto nei soggetti anziani con valvola calcifica, alla punta

. Il dato auscultatorio viene confermato all' ecocardiogramma trans-toracico, che rappresenta la metodica standard per la diagnosi e il follow-up dei pazienti affetti di stenosi aortica. L' ecocardiografia Doppler consente anche la gradazione della severità: da lieve a moderata a severa mediante la valutazione della velocità di picco transvalvolare, del gradiente di picco transvalvolare, del gradiente medio e dell' area valvolare aortica mediante l' equazione di continuità. In particolare secondo le ultime linee guida dell' American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) del 2014¹⁶ e le linee guida della European Society of Cardiology (ESC) del 2012¹⁷ la stenosi aortica è considerata di grado:

- Lieve: Velocità di picco <3m/sec, gradiente di picco <36mmHg, gradiente medio <25mmHg, area valvolare >1,5cmq
- Moderato: Velocità di picco 3-4m/sec, gradiente di picco 36-64mmHg, gradiente medio 25-40mmHg, area valvolare 1-1,5 cmq
- Severo: Velocità di picco >4m/sec, gradiente di picco >64mmHg, gradiente medio >40mmHg, area valvolare <1cmq o <0,6cmq/mq

E' importante ricordare che il gradiente transvalvolare dipende dal flusso attraverso la valvola e quindi dalla funzione sistolica, di conseguenza è possibile riscontrare in pazienti con area valvolare severamente ridotta (<1cmq) e ridotta funzione sistolica un gradiente medio inferiore a 40mmHg (low-flow low-gradient), in questi pazienti è utile un eco-stress farmacologico alla dobutamina. Nel caso in cui vi sia una disfunzione ventricolare sinistra associata a una stenosi aortica lieve o moderata ("pseudostenosi" aortica) vi sarà al picco, dopo infusione di dobutamina un aumento della portata cardiaca e dell' area valvolare (incremento superiore a 0,2cmq) senza aumento del gradiente transvalvolare. La vera stenosi aortica severa (stenosi aortica "fissa") non mostrerà variazioni significative dell' area valvolare (incremento inferiore a 0,2 cmq) ma un netto aumento del gradiente transvalvolare rispetto ai valori di base¹⁸. Inoltre fra i pazienti con stenosi aortica l' aumento al picco della frazione di eiezione superiore al 20% identifica un gruppo di pazienti con buona riserva contrattile e prognosi migliore rispetto ai pazienti che non mostrano incremento della frazione di eiezione¹⁸. Recentemente è stato identificato un altro sottogruppo di pazienti con area valvolare <1cmq, ridotta gittata sistolica <35ml/mq, gradiente medio <40mmHg e frazione di eiezione >50% (definiti low-flow, low-gradient con frazione di eiezione conservata)¹⁹, di solito questi pazienti sono anziani e di sesso femminile con elevato grado di ipertrofia ventricolare e ridotte dimensioni cavitari, condizioni che consentono il mantenimento di un valore della frazione di eiezione apparentemente nel range normale in presenza di una ridotta gittata sistolica. La severità della stenosi aortica in questi pazienti è per alcuni autori da considerarsi dubbia, dato che sembrano avere prognosi simile a quella di pazienti con stenosi aortica definita come moderata, classificata come severa solo sulla base della stima dell' area valvolare all' equazione di continuità²⁰. Per tale motivo, in questo subset, un interessante lavoro di Kamperidis et al ha confrontato la valutazione dell' area valvolare aortica mediante solo metodica ecocardiografica, con la misura ottenuta integrando i dati Doppler con i dati morfologici ottenuti alla TC-cardiaca, dimostrando che l' area

valvolare ottenuta con quest' ultimo metodo tendeva ad essere maggiore e tale metodo portava ad una riclassificazione di una significativa quota di pazienti dal grado di stenosi aortica di severità al grado di stenosi aortica moderata. Ciò era dovuto all' eliminazione dell' errore introdotto dall' assunzione che l' area dell' LVOT risulti circolare, mentre l' area dell' LVOT effettivamente misurata dalla TC risulta ellittica e tendeva ad essere di dimensioni maggiori, con un errore di misurazione da parte della metodica ecocardiografica che risultava essere elevato al quadrato²¹.

Infine va ricordato il ruolo delle nuove tecnologie ecocardiografiche per lo studio della funzione ventricolare nelle valvulopatie, in particolare nella stenosi valvolare aortica il DTI e lo strain valutato mediante speckletracking sono markers sensibili in grado di riconoscere precocemente un iniziale deterioramento della contrattilità miocardica. A tal proposito è stato recentemente dimostrato che fra i parametri derivati allo speckletracking lo strain longitudinale basale risultava strettamente correlato alla severità della stenosi valvolare e alla sintomatologia, riducendosi con la progressione della stenosi da moderata a severa asintomatica e con lo sviluppo della sintomatologia, riducendosi ulteriormente²².

Storia Naturale

La storia naturale della stenosi aortica comprende un lungo periodo di latenza, in assenza di manifestazioni cliniche, durante il quale la mortalità è bassa e paragonabile a quella della popolazione generale²³⁻²⁶. La morte improvvisa rappresenta una complicanza possibile, che si verifica più frequentemente nei pazienti che hanno sviluppato sintomi, è invece relativamente infrequente per i pazienti asintomatici, con una incidenza che dalle diverse casistiche risulta essere in media dell' 1% anno fra i pazienti con stenosi severa asintomatica²³⁻²⁶. Con la comparsa dei tipici sintomi di angina, dispnea da sforzo e sincope la prognosi peggiora nettamente, con una sopravvivenza media di 2-3 anni ed un alto rischio di morte improvvisa²⁷⁻²⁹.

Lo sviluppo di sintomi rappresenta ,quindi, un punto critico nella storia naturale della malattia e le decisioni riguardo al trattamento con sostituzione valvolare sono di solito, nella pratica clinica, prese sulla base della presenza di sintomi. Occorre ricordare a tal proposito che spesso la presenza di sintomi può non essere evidente nei pazienti anziani fisicamente inattivi, per tale ragione è importante eseguire una anamnesi accurata e ,talvolta, possono essere necessari test provocativi per elicitare i sintomi. Per i pazienti asintomatici la decisione fra intervento chirurgico, il follow-up e terapia medica è complessa e va tenuto conto di diversi fattori, in particolare la buona sopravvivenza, il rischio di morte improvvisa, il rischio legato all' intervento chirurgico, i rischi legati alla protesi valvolare e al trattamento anticoagulante e fattori prognostici clinici o ecocardiografici. L' intervento chirurgico di sostituzione valvolare aortica nella popolazione di pazienti anziani ha una mortalità maggiore rispetto ai soggetti più giovani, stimata intorno al 4-8% per i soggetti di età superiore ai 70 anni¹⁶ e del 10% nelle casistiche di pazienti di età superiore agli 80 anni³⁰ per la maggiore presenza di comorbidità .Inoltre nei pazienti anziani è più frequente la presenza di stenosi coronarica e la necessità di by-pass associato alla sostituzione valvolare, con un rischio operatorio maggiore.

Data la bassa incidenza di morte improvvisa fra i pazienti asintomatici di norma l' intervento chirurgico precoce è sconsigliabile per i pazienti anziani asintomatici. Sono stati identificati alcuni fattori di rischio clinici ed ecocardiografici associati con una progressione più rapida della malattia e la cui presenza può costituire una indicazione all' intervento chirurgico precoce prima dell' esordio della sintomatologia. In particolare: un test da sforzo positivo per sintomi, per ridotto incremento pressorio o per alterazioni del tratto ST³¹; presenza di disfunzione sistolica del ventricolo sinistro²⁵; una stenosi aortica "molto severa" con velocità di picco >5,5m/sec²⁶; presenza di calcificazione valvolare moderata/severa e incremento della velocità di picco >0,3 m/sec/anno²⁴.

Opzioni Terapeutiche

La terapia definitiva per la stenosi valvolare aortica è rappresentata dalla sostituzione valvolare, in grado di migliorare la prognosi e la qualità della vita per i pazienti sintomatici³², anche per i pazienti anziani la sostituzione valvolare aortica rappresenta una valida opzione terapeutica, con un guadagno di sopravvivenza simile a quello osservato per i pazienti più giovani e riscontrabile anche in pazienti con età superiore ai 90 anni³³.

L' intervento transcateretere (TAVI), eseguito per la prima volta nel 2002 da Cribier³⁴ a scopo compassionevole su un paziente affetto da neoplasia maligna in fase terminale, oggi conosce una diffusione sempre maggiore. I primi modelli di protesi biologica percutanea ad essere commercializzati sono stati la "Edwards-Sapien" e la Corevalve, rispettivamente nel 2005 e nel 2006; ad oggi questi device sono andati incontro a notevoli progressi con l' introduzione di modelli con una più ampia gamma di taglie e con introduttori di dimensioni sempre inferiori. A questi modelli in tempi recenti si sono affiancati altri caratterizzati dalla possibilità di essere riposizionabili (ad esempio: direct flow, BS Sadra) e con minore incidenza di leak perivalvolare.

L' approccio più utilizzato è per via trans-femorale retrograda in entrambi i casi, in alternativa può essere eseguito l' impianto per via trans-apicale o trans-aortica per la Edwards-Sapien o per via trans-aortica o attraverso la succlavia sinistra per la Corevalve. La TAVI può essere eseguita solo presso strutture dotate di cardiocirurgia, dopo decisione collegiale da parte dell' "Heart Team", comprendente un cardiologo, un anestesista e un cardiocirurgo, che abbia valutato i rischi relativi all' intervento chirurgico e l' assenza di controindicazioni anatomiche o cliniche all' impianto percutaneo, in particolare la presenza di accessi vascolari adeguati e l' aspettativa di vita superiore ad un anno con possibilità di miglioramento della qualità della vita dopo l' intervento non compromessa da altre comorbidità.

Secondo le attuali linee guida, quindi, la TAVI è indicata per i pazienti con stenosi aortica sintomatica per i pazienti ad alto rischio operatorio, valutato utilizzando score di stima del rischio operatorio quali EuroSCORE (<http://www.euroscore.org>) sviluppato dalla Società Europea di Chirurgia Cardio-toracica o lo score di rischio della Americana Society of Thoracic Surgeons (<http://www.sts.org/quality-research-patient-safety/quality/risk-calculator-and-models/risk-calculator>). Un EuroSCORE >20% o un STS score >10% possono essere considerati indici di

rischio elevato e favorire l' indicazione a TAVI. Data la non completa affidabilità degli score di rischio è utile nella pratica clinica prendere in considerazione quali elementi a favore della TAVI anche in presenza di punteggi EuroSCORE o STS non elevati³⁵. Nell' iter decisionale riguardo le opzioni terapeutiche per la stenosi aortica nell' anziano vanno prese in considerazione anche le possibili complicanze legate alla TAVI, soprattutto data la fragilità dei soggetti anziani con comorbidità. In particolare: lesioni arteriose nella sede di accesso (2-17%); strokeperiprocedurale (0-10%); blocco atrio-ventricolare richiedente impianto di pace-maker (3-36% per la corevalve, 9-12% per la Edwards). Particolare attenzione va riservata all' eventuale presenza post-procedurale di leak perivalvolare, che come dimostrato in diverse casistiche è associato a un aumento della mortalità a lungo termine³⁶⁻⁴⁰. Va ricordata, infine, una complicanza particolarmente temibile costituita dalla endocardite su TAVI, che di solito si manifesta con improvviso aggravamento dello scompenso cardiaco, spesso in assenza di segni di infiammazione sistemica e richiede trattamento antibiotico e talvolta intervento chirurgico, in pazienti già considerati ad alto rischio.

Le casistiche pubblicate mostrano una relativa sicurezza ed efficacia per la TAVI nella popolazione di soggetti ad alto rischio chirurgico, i dati provenienti da registri multicentrici in Europa e in Canada per l' impianto di valvole Edwards o Corevalve per via trans-femorale indicano una percentuale di successo del 90% e una mortalità inferiore al 10%³⁶⁻³⁹. Lo studio PARTNER, pubblicato nel 2012 è stato il primo studio randomizzato condotto sulla TAVI, la popolazione era costituita da 1057 pazienti, i criteri di inclusione erano la presenza di stenosi aortica severa, una classe NYHA II o superiore, alto rischio chirurgico valutato da cardiologo e cardiocirurgo o con score STS \geq 10%. L' intera popolazione veniva suddivisa in due coorti: un gruppo costituito da 358 pazienti giudicati non operabili veniva randomizzato a TAVI o a terapia conservativa, inclusa la valvuloplastica aortica; un secondo gruppo, costituito da 699 pazienti, ad elevato rischio chirurgico veniva randomizzato per essere sottoposto a TAVI (per via transfemorale o transapicale) o a sostituzione valvolare aortica. In confronto alla terapia conservativa nei pazienti inoperabili il gruppo sottoposto a TAVI mostrava una migliore sopravvivenza a un anno⁴¹. Nel braccio dello studio che confrontava la TAVI con la sostituzione valvolare aortica, la TAVI dimostrava la sua non inferiorità alla terapia chirurgica, con una inferiore mortalità a 30 giorni e una differenza statisticamente non significativa nella sopravvivenza a un anno per i due trattamenti⁴².

Successivamente sono stati pubblicati i risultati a due anni per le due coorti di pazienti dello studio PARTNER. Il beneficio di sopravvivenza per la TAVI rispetto alla terapia conservativa era mantenuto a 2 anni, a costo di un aumento degli eventi cerebrovascolari per i pazienti trattati con TAVI⁴³. In confronto alla chirurgia la TAVI ha mostrato a due anni una non inferiorità con una mortalità per tutte le cause simile per i due trattamenti, non vi era differenza significativa a lungo termine anche per gli eventi cerebrovascolari e i parametri funzionali ecocardiografici mostravano al follow-up una riduzione del gradiente mantenuta nel tempo⁴⁴. Dati i notevoli progressi tecnologici e la sempre maggiore esperienza degli operatori, si conta che ad oggi sono state eseguite in totale 200.000 procedure

di TAVI in 65 paesi del mondo, il dibattito si è spostato attorno alla possibilità di estendere l' indicazione all' impianto percutaneo anche ai pazienti giudicati a rischio chirurgico intermedio. Piazza e collaboratori hanno dimostrato la non inferiorità in termini sopravvivenza della TAVI rispetto all' intervento chirurgico tradizionale in questa classe di pazienti⁴⁵. Ulteriori dati a favore della non inferiorità della TAVI in questo subset di pazienti derivano dal registro italiano OBSERVANT, in cui, al netto della prevedibile maggiore incidenza di impianto di PMK e complicanze cerebrovascolari per il gruppo trattato per via percutanea, la mortalità a un anno e l' incidenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACCE) era sovrapponibile per i due gruppi⁴⁶. Infine è di recente pubblicazione il trial NOTION, di confronto fra TAVI e sostituzione valvolare, in cui l' 80% dei pazienti in entrambi i gruppi aveva un rischio chirurgico basso (con STS inferiore al 4%), che dimostra anche in questo caso una sovrapponibile sopravvivenza per i due gruppi⁴⁷. Sulla base di questi dati è possibile ipotizzare nelle future linee guida una estensione dell' indicazione alla TAVI anche per i pazienti appartenenti al gruppo a rischio chirurgico intermedio, a tale riguardo va precisato che sono in corso attualmente due grandi trial randomizzati e controllati: il PARTNER 2 e il SURTAVI i cui risultati contribuiranno in maniera determinante a ridefinire le indicazioni al trattamento della stenosi valvolare aortica.

Conclusioni

L' ingresso della TAVI nella pratica clinica ha fornito un' opzione terapeutica valida per i pazienti anziani fragili con comorbidità che sono considerati inoperabili per l' eccessivo rischio chirurgico. In questo campo in rapida evoluzione della cardiologia interventistica i progressi tecnologici delle valvole e l' ottimizzazione dei risultati procedurali punteranno ad espandere le indicazioni per la TAVI ad un più largo spettro di pazienti. E' necessario però che venga dimostrata l' efficacia a lungo termine delle protesi impiantate per via percutanea, particolarmente riguardo il rischio di degenerazione calcifica, leakperivalvolari e rischio di endocardite batterica.

BIBLIOGRAFIA

1. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. *J Am CollCardiol* 1997;29:630–4.
2. Jung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the Euro Heart Survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231–1243.
3. Khalid U, Ahlehoff O, Gislason GH, Skov L, Torp-Pedersen C, Hansen PR. Increased risk of aortic valve stenosis in patients with psoriasis: a nationwide cohort study†. *Eur Heart J*. 2015;36:2177–83.
4. Sasayama S, Ross J Jr, Franklin D, et al. Adaptations of the left ventricle to chronic pressure overload. *Circ Res* 1976;38:172– 8.
5. Gaasch WH. Left ventricular radius to wall thickness ratio. *Am J Cardiol* 1979;43:1189 –94.
6. Spann JF, Bove AA, Natarajan G, et al. Ventricular performance, pump function and compensatory mechanisms in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1980;62:576–82.
7. Krayenbuehl HP, Hess OM, Ritter M, et al. Left ventricular systolic function in aortic stenosis. *Eur Heart J* 1988;9 Suppl E:19–23.
8. Ross J Jr. Afterload mismatch and preload reserve: a conceptual framework for the analysis of ventricular function. *ProgCardiovasc Dis* 1976;18:255–64.
9. Gunther S, Grossman W. Determinants of ventricular function in pressure-overload hypertrophy in man. *Circulation* 1979;59:679–88.
10. Huber D, Grimm J, Koch R, et al. Determinants of ejection performance in aortic stenosis. *Circulation* 1981;64:126–34.
11. Carabello BA, Green LH, Grossman W, et al. Hemodynamic determinants of prognosis of aortic valve replacement in critical aortic stenosis and advanced congestive heart failure. *Circulation* 1980;62:42– 8.
12. Murakami T, Hess OM, Gage JE, et al. Diastolic filling dynamics in patients with aortic stenosis. *Circulation* 1986;73:1162–74
13. Stott DK, Marpole DG, Bristow JD, et al. The role of left atrial transport in aortic and mitral stenosis. *Circulation* 1970;41:1031– 41.
14. Marcus ML, Doty DB, Hiratzka LF, et al. Decreased coronary reserve: a mechanism for angina pectoris in patients with aortic stenosis and normal coronary arteries. *N Engl J Med* 1982;307:1362– 6.
15. Orsinelli DA, Aurigemma GP, Battista S, et al. Left ventricular hypertrophy and mortality after aortic valve replacement for aortic stenosis: a high risk subgroup identified by preoperative relative wall thickness. *J Am CollCardiol* 1993;22:1679–83.
16. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP 3rd, Guyton RA, O'Gara PT, Ruiz CE, Skubas NJ, Sorajja P, Sundt TM 3rd, Thomas JD; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am CollCardiol* 2014;63:2438–88

17. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2012.
18. Monin JL, Quére' JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis, operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003;108:319–324.
19. Tribouilloy C, Rusinaru D, Maréchaux S, Castel AL, Debry N, Maizel J, Mentaverri R, Kamel S, Slama M, Lévy F. Low-gradient, low-flow severe aortic stenosis with preserved left ventricular ejection fraction: characteristics, outcome, and implications for surgery. *J Am CollCardiol*. 2015 Jan 6;65:55-66.
20. Jander N, Minners J, Holme I, et al. Outcome of patients with low-gradient 'severe' aortic stenosis and preserved ejection fraction. *Circulation* 2011;123:887–895.
21. Kamperidis V, van Rosendael PJ, Katsanos S, van der Kley F, Regeer M, Al Amri I, Sianos G, Marsan NA Delgado V, Bax JJ. Low gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction: reclassification of severity by fusion of Doppler and computed tomographic data. *Eur Heart J* 2015; 14;36:2087-2096.
22. Carstensen HG, Larsen LH, Hassager C, Kofoed KF, Dalsgaard M, Kristensen CB, Jensen JS, Mogelvang R. Tissue Velocities and Myocardial Deformation in Asymptomatic and Symptomatic Aortic Stenosis. *J Am SocEchocardiogr* 2015;28:969-80.
23. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997;95:2262–2270.
24. Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000;343:611–617.
25. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, et al. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation* 2005;111: 3290–3295.
26. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010;121:151–156.
27. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968;38:61–7.
28. Sprigings DC, Forfar JC. How should we manage symptomatic aortic stenosis in the patient who is 80 or older? *Br Heart J* 1995;74:481–4.
29. Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, et al. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol* 1996;78:97–01.
30. Jung B. Management of the elderly patient with aortic stenosis. *Heart* 2008;94:519-524.
31. Das P, Rimington H, Chambers J. Exercise testing to stratify risk in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2005;26:1309–1313

32. Schwarz F, Baumann P, Manthey J, et al. The effect of aortic valve replacement on survival. *Circulation* 1982;66:1105–10.
33. Edwards MB, Taylor KM. Outcomes in nanogenarians after valve replacement operation. *Ann Thorac Surg* 2003;75:830–834.
34. Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006–3008.
35. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) *Eur Heart J* 2008;29:1463–1470.
36. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk. Acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. *J Am CollCardiol* 2010; 55: 1080–1090.
37. Thomas M, Schymik G, Walther T, et al. Thirty-day results of the SAPIEN aortic bioprosthesis European outcome (SOURCE) registry: a European registry of transcatheter aortic valve implantation using the Edwards SAPIEN valve. *Circulation* 2010; 122: 62–69.
38. Eltchaninoff H, Prat A, Gilard M, et al. Transcatheter aortic valve implantation: early results of the FRANCE (French Aortic National CoreValve and Edwards) registry. *Eur Heart J* 2011; 32: 191–197.
39. Moat N, Ludman P, de Belder MA, et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis. The UK TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) registry. *J Am CollCardiol* 2011; 58: 2130–2138.
40. Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, Williams M, Xu K, Thourani V, Rihal CS, Zajarias A, Doshi D, Davidson M, Tuzcu EM, Stewart W, Weissman NJ, Svensson L, Greason K, Maniar H, Mack M, Anwaruddin S, Leon MB, Hahn RT. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015 Feb 14;36:449-56.
41. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter aortic valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597–1607.
42. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic Valve Replacement in High-Risk Patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187–2198.
43. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, Kapadia S, Pichard AD, Douglas PS, Thourani VH, Babaliaros VC, Webb JG, Herrmann HC, Bavaria JE, Kodali S, Brown DL, Bowers B, Dewey TM, Svensson LG, Tuzcu M, Moses JW, Williams MR, Siegel RJ, Akin JJ, Anderson WN, Pocock S, Smith CR,

- Leon MB; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366(18):1696-704
44. Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JG, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szeto WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, Malaisrie SC, Douglas PS, Hahn RT, Whisenant B, Zajarias A, Wang D, Akin JJ, Anderson WN, Leon MB; PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med*. 2012 May 3;366:1686-95.
45. Piazza N, Kalesan B, van Mieghem N, Head S, Wenaweser P, Carrel TP, Bleiziffer S, de Jaegere PP, Gahl B, Anderson RH, Kappetein AP, Lange R, Serruys PW, Windecker S, Jüni P. A 3-center comparison of 1-year mortality outcomes between transcatheter aortic valve implantation and surgical aortic valve replacement on the basis of propensity score matching among intermediate-risk surgical patients. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 May;6:443-51.
46. D'Errigo P, Barbanti M, Santini F, Grossi C, Ranucci M, Onorati F, Covello RD, Rosato S, Tamburino C, Santoro G, Fusco D, Seccareccia F; Gruppo di Lavoro dello Studio OBSERVANT. Results of the OBSERVANT study: clinical characteristics and short-term outcome of the enrolled population treated with transcatheter versus surgical aortic valve implantation. *G Ital Cardiol* 2014;15:177-84
47. Thyregod HG, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Hansen PB, Andersen LW, Olsen PS, Søndergaard L. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis: 1-Year Results From the All-Comers NOTION Randomized Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65:2184-94.

LA STENOSI AORTICA NELL'ANZIANO: IL PUNTO DI VISTA DEL CARDIOCHIRURGO

Antonio Panza, Giuseppe di Benedetto*

S.C. di Cardiocirurgia, A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno

** Dipartimento Cuore, Ospedale Pineta Grande, Castel Volturno, CE*

Chirurgia valvolare aortica

La chirurgia valvolare aortica isolata, oggi, è gravata da un rischio operatorio estremamente ridotto. Secondo il registro dell'American Society of Thoracic Surgeons (STS), la chirurgia valvolare aortica isolata ha una mortalità ospedaliera del 3-4% (ridotta a meno dell'1-2% nei centri con maggiore esperienza), ed un rischio di danno neurologico permanente dell'1.5-1.8%.

La corretta selezione del "candidato a chirurgia", tuttavia, continua ad essere il momento critico sul quale cardiologi e cardiocirurghi sono chiamati quotidianamente a confrontarsi, ed è il fattore principale dal quale dipende il difficile equilibrio tra la scelta terapeutica più adatta per il singolo paziente e l'attento, razionale utilizzo delle risorse disponibili.

In tutti i pazienti con stenosi valvolare aortica **sintomatici**, l'indicazione chirurgica è **certa**.

Nei pazienti asintomatici l'indicazione è certa nei seguenti casi:

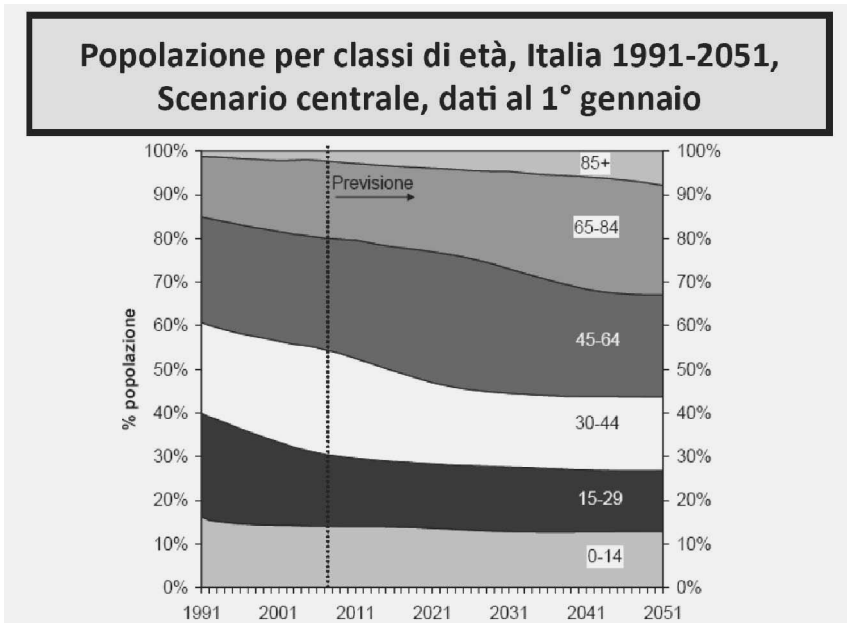
Pz sottoposti a intervento chirurgico di bypass coronarico	Classe IC
Pz sottoposti a intervento chirurgico sull'Aorta o su altre valvole cardiache	Classe IC
Pz con FE < 50%	Classe IC
Pz con sintomi al test ergometrico	Classe IC

Mentre è ragionevole nei seguenti casi:

Pz con caduta pressoria al test ergometrico	Classe IIa C
Pz con ipertrofia ventricolare eccessiva (> 15 mm)	Classe IIb C
Pz con tachiaritmie ventricolari al test ergometrico	Classe IIb C

La chirurgia della valvola aortica nell'anziano

Nel corso degli ultimi decenni l'aspettativa di vita della popolazione è andata progressivamente aumentando in misura significativa sia negli uomini che nelle donne. Le proiezioni Istat prevedono che le persone di età > 65 anni passeranno dal 40% al 55% dal 1990 al 2050 e dal 2% al 5% nella fascia di età > 85 anni, rispettivamente.



Tuttavia, l'aspettativa di vita di coloro che hanno raggiunto la cosiddetta "terza età" continua ad essere gravata da numerose patologie tipiche dell'età geriatrica.

La valvulopatia aortica è una delle patologie di più comune riscontro in età avanzata e costituisce una causa frequente di mortalità e morbilità.

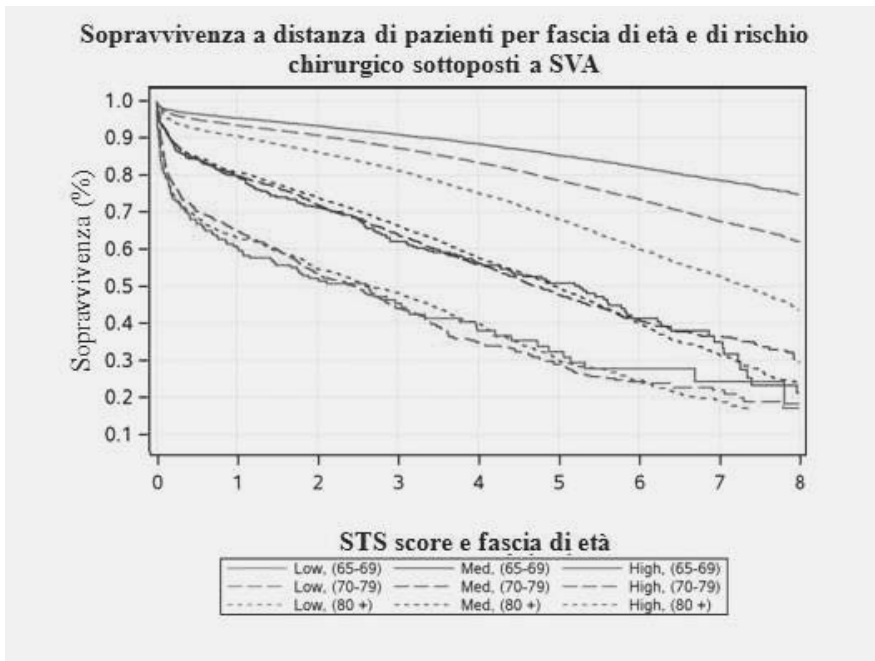
La sua prevalenza negli ultrasessantenni è di entità moderata nel 5% della popolazione e severa nel 2.2%.

La drammaticità della storia naturale della patologia aortica sintomatica, associata ai progressi compiuti nel trattamento chirurgico della stessa, giustificano il numero crescente di pazienti ultrasessantenni che viene oggi riferito per eventuale intervento di sostituzione valvolare aortica.

Numerosi studi riportano una mortalità per interventi di sostituzione valvolare aortica nella terza età compresa tra il 2 ed il 10%, una sopravvivenza attuariale a 5 anni del 70-80% ed un importante miglioramento sintomatologico e della qualità di vita in oltre il 90% dei pazienti sopravvissuti all'intervento. Indubbiamente, il rischio chirurgico risulta essere, entro certi limiti, proporzionale all'età del paziente. Secondo quanto riportato dall'STS Database, la mortalità ospedaliera dopo sostituzione valvolare aortica isolata è pari al 3.2% per età > 69 anni, al 5.3% tra i

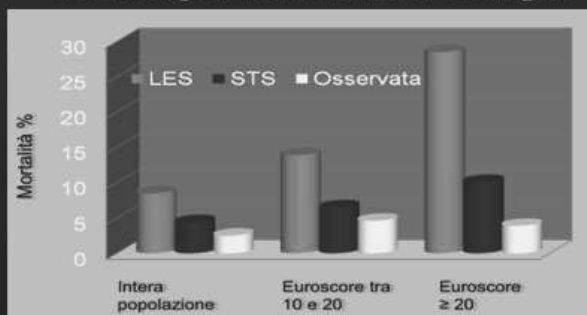
70 e 79 anni ed all'8.5% tra gli 80 ed 89 anni. Nel porre indicazione all'intervento di sostituzione valvolare aortica nella terza età, il rapporto rischio-beneficio deve essere valutato con estrema accuratezza.

Le condizioni generali del paziente, la presenza e severità di eventuali co-patologie ed il grado di "riserva d'organo residua" dovrebbero essere oggetto di particolare attenzione nel corso del delicato processo di "decision-making". A tal proposito, dal momento che la riserva d'organo negli anziani è spesso prossima ai suoi limiti funzionali, ogni atto chirurgico che non sia strettamente necessario e che potrebbe soltanto aumentare il rischio di complicanze postoperatorie, dovrebbe essere consapevolmente omesso. Infatti un ottuagenario con un basso rischio operatorio secondo la determinazione dello STS score ha una sopravvivenza a 30 giorni del 96,7% ed ad un anno del 90,5%, mentre passa al 83,9% e 62,9% se con rischio elevato, rispettivamente.



Quindi, è cruciale identificare il rischio chirurgico, soprattutto nel paziente anziano. Tuttavia, i diversi sistemi di calcolo del rischio chirurgico non sono così sensibili nel paziente valvolare anziano. In particolare, l'EuroScore logistico creato per la stratificazione del paziente coronarico sopravvaluta di almeno di 2.5 volte il reale rischio chirurgico del paziente da sottoporre a chirurgia valvolare aortica. Ma anche il STS score americano, anche se più performante, tuttavia sovrastima il rischio chirurgico.

In questo studio lo STS score, per quanto superiore al LES, sopravvaluta il rischio chirurgico



Society of Thoracic Surgeons Score Is Superior to the EuroSCORE Determining Mortality in High Risk Patients Undergoing Isolated Aortic Valve Replacement
Daniel Wendt, Brigitte R. Osswald, Kazuo Keyser, Matthias Thielmann, Paschalis Tassios, Parwis Massoudy, Markus Kandler and Heinz Jakob
Ann Thorac Surg 2009;88:468-475

LES: logistic EuroScore
STS: Society Thoracic Surgery

Quel che sembra influenzare il rischio chirurgico, oltre ai canonici parametri presi in considerazione dalle tabelle di calcolo usuali (EuroScore e STS score), ovvero la presenza di comorbidità (IRC, FE, deficit neurologici, etc.) è la valutazione della fragilità dell'ammalato.

Con tale termine si cerca di definire non solo una ridotta riserva funzionale a carico dei vari organi, ma anche un loro più o meno evidente declino, che di fatto aumenta il rischio chirurgico, piuttosto che la presenza di documentate patologie d'organo.

L'indice di Katz è uno dei test che identifica la fragilità dell'anziano. Si basa sulla valutazione dell'espletamento autonomo delle attività di vita quotidiana quali: alimentarsi, lavarsi, vestirsi, controllo degli sfinteri, camminare, etc. (ADL: Activities of Daily Living).

L'età di per sé, pur essendo un fattore che aumenta rischio chirurgico, non lo rende mai di per sé proibitivo. Non esiste un limite di età che identifichi i pazienti come inoperabili.

Pertanto, le diverse opzioni terapeutiche sostitutive, ovvero la chirurgica valvolare tradizionale e la TAVI vanno considerate alla luce della nostra capacità predittiva del rischio chirurgico globale, nel quale la valutazione della fragilità dell'ammalato deve associarsi a quella delle comorbidità presenti.

Aspetti controversi della TAVI

- 1) La TAVI è un **impianto** e non una sostituzione. La compressione e persistenza dei lembi valvolari aortici determina:
 - a) **Embolizzazione cerebrale**
 - i) stroke 2.7 – 4.2 % nelle casistiche

- ii) silentstroke (danno documentato TAC paucisintomatico) è rilevabile nel 90% delle TAVI non protette e comunque presente nel 50% delle TAVI protette
 - iii) atassia (diminuita capacità di movimenti fini) è rilevabile nel 24% delle TAVI non protette e comunque presente nel 9% delle TAVI protette
 - b) **Danno miocardico** embolico presente nel 18% dei pazienti alla RMN
 - c) **Ridotto accesso agli osti coronarici** per successive coronarografie
- 2) Complicanze periprocedurali non trascurabili:
- a) **leakperivalvolari**
 - b) **lesioni vascolari**
 - c) **BAV totale**
- 3) Durata incerta a confronto dei dati eccellenti delle bioprotesi
- 4) L' **estendere l'indicazione** a pazienti con minore età e minore rischio operatorio non ridurrà le complicanze sovra esposte (legate alla procedura e non alle comorbidità del paziente), mentre il rischio chirurgico è nettamente ridotto (legato alla comorbidità e non alla procedura)

Considerazioni finali

Per finire, utilizzando le tabelle del rischio chirurgico (che valutano la mortalità e morbilità dopo cardiocirurgia), i vari test di Fragilità e Disabilità' (che valutano la mortalità e morbilità a breve e medio tempo *negli anziani* dopo cardiocirurgia) ed infine la tabella NCMS (che valuta l' aspettativa di vita negli *anziani*) avremo quattro possibili scenari:

1. Basso rischio chirurgico + buona aspettativa di vita: Chirurgia
2. Basso rischio chirurgico + scarsa aspettativa di vita: ?
3. Alto rischio chirurgico + buona aspettativa di vita: interventi alternativi (TAVI)
4. Alto rischio chirurgico + scarsa aspettativa di vita: nessun trattamento invasivo

IL PUNTO SULLA TERAPIA DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA

Marcello de Divitiis, MD, PhD

UTIC Cardiologia PO dei Pellegrini – Napoli

L'ipertensione arteriosa e' una patologia molto diffusa nel mondo occidentale e , soprattutto rappresenta un fattore di rischio di primaria importanza per lo sviluppo delle patologie cardiovascolari (1, 2). E' assolutamente necessario trattare i pazienti affetti da ipertensione arteriosa cercando di ridurre i valori di pressione arteriosa clinica misurata a riposo al di sotto di 140 mmHg di pressione sistolica e 90 mmHg di pressione diastolica (3, 4) . Per tradizione medica e secondo le linee guida internazionali più attuali, questo va effettuato innanzitutto attraverso misure igienico-sanitarie, quali modifiche dello stile di vita (astinenza da fumo, dieta iposodica, calo ponderale etc.); nel caso tali misure si rivelino insufficienti, è indicato un trattamento farmacologico con farmaci adeguati (3, 4).

Attualmente è disponibile una vasta gamma di farmaci anti-ipertensivi appartenenti a diverse classi a seconda del loro meccanismo d'azione (5).

Tradizionalmente le classi di farmaci anti-ipertensivi venivano suddivise in classi di 1a, 2a, 3a, 4a e 5a scelta in base alla loro efficacia e agli effetti collaterali. Attualmente tale classificazione risulta obsoleta in quanto sono numerosi i farmaci disponibili capaci di ottenere un simile effetto di riduzione della pressione arteriosa (6), una buona tollerabilità (6), con l'evidenza di risultati positivocomparabili a livello di protezione cardiovascolare in trial prospettici randomizzati (7, 8).

Di conseguenza al giorno d'oggi si ritiene che sia più consigliabile selezionare il farmaco più appropriato o la combinazione giusta di più farmaci per il trattamento di ogni singolo paziente o di una particolare condizione clinica. Si va dunque sempre di più verso un trattamento individualizzato dei pazienti affetti da ipertensione arteriosa essenziale (3-5).

Le classi di farmaci disponibili ai fini del trattamento dell'ipertensione e della prevenzione delle patologie cardiovascolari sono molteplici.

Diuretici, Ace-inibitori, Antagonisti dei recettori dell'Angiotensina (o Sartanici), Calcio antagonisti e Beta-Bloccanti hanno mostrato tutti una buona efficacia nel ridurre la pressione arteriosa e nella protezione cardiovascolare. (5-8).

L'età anagrafica(3) , così come il sesso del paziente (9), non rappresenta un fattore di selezione del farmaco. Le suddette classi di farmaci si sono mostrate ugualmente efficaci nei pazienti con più o meno di 65 anni, indipendentemente dal sesso dei pazienti(7-9) . Va solo ricordato l'effetto teratogeno di ace-inibitori e sartanici nelle donne in stato di gravidanza (3-5). Dati i pochi dati disponibili, sopra gli 80 anni di età è consigliabile utilizzare l'associazione ace-inibitore più diuretico (10) .

In pazienti di colore o afroamericani, poco responsivi ad ace-inibitori e sartanici, è più indicato l'uso di diuretici e calcio-antagonisti (11) .

Fattori biochimici e umorali, come i livelli plasmatici di renina o gli indici clinici e biochimici di attivazione del sistema simpatico, non vengono oggi considerati

attendibili o utili per la scelta del farmaco più adeguato per il paziente iperteso (3, 4).

L'ipertensione arteriosa è frequentemente associata ad *altrifattori di rischio cardiovascolare odisordini del metabolismo* come il diabete mellito, la sindrome metabolica e le dislipidemie. Secondo i dati del PAMELA Study, effettuato su 52000 ipertesi italiani, circa il 20% degli ipertesi è affetto da diabete e più del 60% da dislipidemia. In presenza di tali patologie concomitanti, un metabolismo glicolipidico, tanto da poter addirittura favorire l'insorgenza di diabete mellito (12). Al contrario, ace-inibitori e sartanici, hanno mostrato una capacità di ridurre l'incidenza di diabete rispetto a diuretici e ace-inibitori (13).

Quindi le linee guida europee sull'ipertensione arteriosa, raccomandano la prescrizione di farmaci che agiscono sul sistema renina-angiotensina piuttosto che diuretici o beta-bloccanti in soggetti con sindrome metabolica e intolleranza al glucosio. Queste ultime 2 classi non sono però da considerare controindicate, tanto più se si tiene conto degli scarsi effetti metabolici dei diuretici a basse dosi e dell'assenza di effetti metabolici nocivi da parte dei beta-bloccanti vasodilatatori (3,4).

Per quanto concerne *la protezione dal danno d'organo* in soggetti asintomatici, vi è evidenza che ace-inibitori, sartanici e calcio-antagonisti siano più efficaci nel favorire la regressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra all'ECG e all'ecocardiogramma (15). Inoltre ACE-inibitori e sartanici riducono più efficacemente l'escrezione proteica renale (16). Questi elementi acquistano una certa rilevanza, in virtù che i suddetti indici di danno d'organo rappresentano importanti indici prognostici e il loro trattamento e modifica sono associati a un miglioramento della prognosi cardiovascolare (17, 18). Infine lo sviluppo dell'aterosclerosi carotidea viene ritardata più efficacemente dai calcio-antagonisti rispetto alle altre classi di farmaci (19). D'altra parte un beneficio prognostico di tale fenomeno non è dimostrato.

In presenza di *patologie concomitanti clinicamente conclamate* come il *diabete mellito tipo 2*, l'effetto protettivo di tutte le classi di farmaci anti-ipertensivi studiate si è mostrato simile, essendo l'effetto stesso determinato soprattutto dalla riduzione dei valori di pressione arteriosa, fermo restando che il valore target deve essere inferiore a 140/90 mmHg (20). Ciononostante, diuretici e beta-bloccanti, aumentando la resistenza all'insulina, richiedono un maggiore utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti orali (21). D'altronde ace-inibitori e sartanici riducono la micro- e macro-albuminuria e rallentano la progressione della disfunzione renale verso l'insufficienza renale conclamata (22). Per tale motivo queste ultime 2 classi di farmaci sono consigliate sia per la protezione della funzione renale, sia per ridurre il rischio cardiovascolare in presenza di nefropatia manifesta (3, 4).

Nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia, la terapia anti-ipertensiva deve includere ace-inibitori, sartanici e diuretici dell'ansa, in quanto già indicati nel trattamento dello stesso scompenso cardiaco (3, 4). I beta-bloccanti sono anch'essi raccomandati, specialmente quelli con effetto vasodilatatore (24). Anche i farmaci anti-aldosteronici trovano un ruolo nello scompenso cardiaco congestizio, grazie alla loro capacità protettiva sulla geometria e sulla funzione cardiaca, così come nell'ipertensione resistente (3,4, 25).

Tabella 1:Controindicazioni assolute e relative ai farmaci .anti-ipertensivi

Classifarmaci	Assolute	Relative
<i>Diuretici tiazidici</i>	Gotta	Intolleranza glicidica, Gravidanza, Ipotassiemia
<i>Beta-bloccanti</i>	Asma Blocco A-V (2°-3° grado)	Vasculopatia periferica, Intolleranza glicidica, Atleti, Bronco pneumopatia ostruttiva
<i>Calcio- antagonisti diidropiridinici</i>		
<i>Calcio antagonisti (Verpamil e Diltiazem)</i>	Insufficienza cardiaca Blocco A-V	Tachiaritmie
<i>ACE-inibitori</i>	Gravidanza, Edema angioneurotico Iperpotassiemia Stenosi bilaterale arteria renale	Rischio gravidanza
<i>Antagonisti recettore angiotensina</i>	Gravidanza, Iperpotassiemia Stenosi bilaterale arteria renale	Rischio gravidanza
<i>Diuretici antialdosteronici</i>	Insufficienza renale Iperpotassiemia	

In pazienti con cardiopatia ischemica e pregresso infarto del miocardio, sono indicati i beta-bloccanti in virtù del loro effetto di prevenzione dell'ischemia cardiaca e della morte improvvisa cardiaca. In pazienti con angina pectoris, sono raccomandati i beta-bloccanti e i calcio antagonisti. I beta-bloccanti sono inoltre raccomandati dalle linee guida nei pazienti con fibrillazione atriale permanente (per il controllo della frequenza cardiaca) e con fibrillazione atriale parossistica (per la prevenzione delle recidive mediante il rimodellamento atriale) (3, 4).

La prevenzione dello *stroke* non sembra favorita da un farmaco o da una classe di farmaci particolare, ma piuttosto sembra efficace se il controllo della pressione arteriosa è ai livelli prestabiliti (8).

Un elemento assolutamente non trascurabile per la scelta della terapia farmacologica più adeguata al singolo paziente è nell'attenta valutazione delle poche ma importantissime *controindicazioni*, come illustrato dalla Tabella n. 1.

Vi sono infine i seguenti criteri:

- 1) la *farmacodinamica* dei farmaci e la loro durata d'azione; per es. i farmaci che richiedono una sola somministrazione e danno una migliore compliance da parte del paziente;
- 2) *il costo della terapia*;
- 3) *precedenti esperienze* del paziente con un determinato farmaco e storia di *effetti collaterali* in risposta al farmaco stesso

Riguardo a quest'ultimo criterio, è importante sottolineare che è assolutamente necessario un attento *monitoraggio della terapia farmacologica* in ogni singolo paziente. Il paziente deve essere seguito strettamente e l'aderenza alla terapia e l'efficacia terapeutica devono essere valutate con attenzione. Infatti studi recenti basati su 'survey analysis' hanno evidenziato una scarsa aderenza alla terapia farmacologica insieme a un'insoddisfacente quota di pazienti che raggiungono il target di pressione arteriosa raccomandato dalle linee guida (26, 27). A questo proposito va sempre valutata con attenzione l'eventuale insorgenza di effetti collaterali, dato che la loro occorrenza è spesso causa di sospensione della terapia da parte del paziente e, indirettamente, di un aumento di complicanze clinica dell'ipertensione stessa (28).

In conclusione, la riduzione della pressione arteriosa resta l'obiettivo principale del trattamento dei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale. Secondo le attuali linee guida internazionali, la terapia deve essere individualizzata, utilizzando le misure e i farmaci più adeguati per ogni singolo paziente.

La scelta deve essere basata su dati demografici, sulla presenza di altri fattori di rischio cardiovascolare o su patologie cardiovascolari conclamate. Va inoltre valutata l'eventuale presenza di controindicazioni assolute o relative a una determinata terapia farmacologica. Inoltre va sottolineato che precedenti esperienze di efficacia e tolleranza di un farmaco da parte di un paziente, nonché la compliance di una terapia possono essere determinanti per la scelta farmacologica. E' inoltre viva la speranza che futuri studi possano individuare fattori genetici che rendono i pazienti più o meno responsivi a una determinata terapia, rendendo quindi l'individualizzazione della terapia ancora più efficace.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903–1913.
- 2) Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Blood pressure and cardiovascular disease in the Asia Pacific region. *J Hypertens* 2003;21:707–716.
- 3) Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34, 2159–2219
- 4) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al., 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–1187
- 5) Mancia G, Grassi G. Individualization of antihypertensive drug treatment. *Diabetes Care* 2013; 36:S301-S306.
- 6) Law MR, Wald NJ et Morris JK. Value of low-dose combination treatment with blood pressure lowering drugs: analysis of 354 randomized trials. *BMJ* 2003; 326: 1427.
- 7) Turnbull F, Neal B, Nimomiya T et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2008; 336: 1121-1123.
- 8) Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomized trial in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
- 9) Turnbull F, Woodward M, Neal B et al. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Do men and women respond differently to blood pressure lowering treatment? Results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Eur Heart J* 2008; 29:2669-2680.
- 10) Beckett NS, Peters R, Fletcher AE et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898.
- 11) Chobanian AV, Bakris GL Black HL et al. National Heart, Lung and Blood Institute Joint Committee on Prevention, Detection and Evaluation of High Blood Pressure.: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289:2560-2572.
- 12) Mancia G, Facchetti R, Bombelli M et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension* 2005; 45:1072-1077.
- 13) Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-207.
- 14) Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al.; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired

- glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–1105.
- 15) Klingbeil AU, Schneider M, Matus P et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med* 2003; 115:41-46.
 - 16) Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effects of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the rennin-angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med* 2008; 148: 30-38.
 - 17) Schmieder RE, Mann JF, Schumacher H et al. ONTARGET Investigators. Changes in albuminuria predict mortality and morbidity in patients with vascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22:1353-1364.
 - 18) Devereux RB, Wachtell K, Gerds E et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension. *JAMA* 2004; 292: 2350-2356.
 - 19) Zanchetti A, Bond M G, Hennig M et al. European Lacidipine Study on Atherosclerosis investigators. Calcium antagonist Lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the ELSA , a randomized double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106: 2422-2427.
 - 20) Turnbull F, Neal B, Algert C, et al.; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood pressure-lowering regimens on major cardiovascular events in individuals with and without diabetes mellitus: results of prospectively designed overviews of randomized trials. *Arch Intern Med* 2005; 165:1410–1419
 - 21) Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al.; INVEST Investigators. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2805–2816.
 - 22) Benner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869.
 - 23) Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259.
 - 24) Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al.; U. S. Carvedilol Heart Failure Study Group. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 334:1349–1355.
 - 25) Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16:925–930.

- 26) Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open* 2013;3:e003423.
- 27) Tao Xo, Yang Wang, Wei Li et al. Survey of Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension Among Chinese Governmental and Institutional Employees in Beijing. *ClinCardiol* 2010; 33, 6, E66–E72.
- 28) Corrao G, Parodi A, Nicotra F, et al. Better compliance to antihypertensive medications reduces cardiovascular risk. *J Hypertens* 2011;29:610–618.

6.

PROBLEMATICHE DIVERSE

- Rischio Cardiovascolare: come, quando e perché trattare la iperuricemia **V. CAPUANO**
 - Il danno da radiazioni in Cardiologia **P. CALABRO'**
- Un problema spesso trascurato: La disfunzione erettile **P. SILVESTRI**

RISCHIO CARDIOVASCOLARE: COME, QUANDO E PERCHÉ TRATTARE LA IPERURICEMIA

**Vincenzo Capuano, Federica Marchese, Fabio Franculli, Giuseppe La Sala,
Giuseppe Di Mauro, Giuseppe Di Maso, Matteo Sonderegger, Sergio Torre,
Liberata Ricciardi, Giuseppe Vecchio.**

*Unità Operativa Complessa di Cardiologia ed UTIC – Ospedale amico
“G.Fucito” – Mercato S. Severino - Azienda Ospedaliera Universitaria di Salerno*

Il rischio cardiovascolare dopo evento acuto coronarico

Alla dimissione di un paziente ricoverato per sindrome coronarica acuta (SCA) la terapia ha l'obiettivo di ridurre il più possibile il rischio di un nuovo evento cardiovascolare, attraverso la riduzione del peso dei singoli fattori di rischio.

Statine, antiaggreganti, aceinibitori, betabloccanti sono i farmaci che, in numerosi trial, hanno dimostrato di ridurre gli eventi cardiovascolari e l'uso appropriato di questi farmaci permette una riduzione concreta del rischio.

Alla luce di queste evidenze perché chiedersi come e quando trattare l'iperuricemia?

I motivi sono sostanzialmente due:

- Dopo la correzione dei fattori di rischio classici rimane, nei pazienti dopo SCA, un rischio per nuovi eventi ancora alto per cui è indispensabile pensare a nuovi target.
- Numerosi studi hanno dimostrato una correlazione tra iperuricemia ed eventi cardiovascolari, per cui un possibile obiettivo potrebbe essere proprio la riduzione dei valori ematici di uricemia.

Scopo del nostro lavoro è analizzare se esiste una correlazione tra iperuricemia ed eventi cardiovascolari e se un intervento terapeutico sia in grado di ridurre tali eventi.

Acido urico e rischio cardiovascolare

È in corso un intenso dibattito scientifico sul possibile ruolo dell'iperuricemia nella patogenesi della malattia cardiovascolare, non essendo ancora del tutto chiaro se l'iperuricemia rappresenti semplicemente un marcatore o un fattore di rischio indipendente di malattia. In più, lo stretto legame dell'iperuricemia con i classici fattori di rischio (obesità, ipertensione arteriosa, dislipidemie, malattia renale cronica) rende ancora più difficile interpretare il reale ruolo dell'iperuricemia nello sviluppo della patologia cardiovascolare⁽¹⁻⁵⁾. Non è ancora chiaro se l'iperuricemia sia solo un marker surrogato o un predittore indipendente di rischio cardiovascolare. Numerosi lavori epidemiologici hanno dimostrato l'esistenza di un'associazione indipendente tra iperuricemia ed aumentato rischio cardiovascolare⁽⁶⁻¹⁷⁾. Tra i primi studi a dimostrare l'indipendenza della correlazione tra eventi cardiovascolari e iperuricemia ricordiamo lo studio NHANES-I che analizzava un campione di 5926 americani di età 25-74 anni⁽⁶⁾ Il rischio risultava circa doppio negli uomini e triplo nelle donne. Anche studi epidemiologici Italiani hanno dimostrato questa associazione⁽⁷⁾. Tali risultati si sono ripetuti in altre popolazioni, non solo europee⁽⁸⁻¹³⁾ ed americane, ma

anche asiatiche⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Analoghi risultati si sono ottenuti in studi che consideravano coorti

Tabella 1. Valori (media ± deviazione standard) dei fattori di rischio nei pazienti con uricemia ≥ 6 mg/dl e in quelli con uricemia < 6 mg/dl

Variable	Ac. Uric ≥ 6	Ac. Uric < 6	P value
	<i>Average ± S.D.</i>	<i>Average ± S.D.</i>	
Age	49,7 ± 15,3	48,9 ± 14,3	N.S.
BMI(kg/m²)	29,7 ± 4,6	27,7 ± 4,8	.000
SBP (mm Hg)	138,1 ± 19,4	133,0 ± 19,5	.003
DBP (mm Hg)	85,3 ± 9,7	83,5 ± 10,0	.048
Glycemia (mm Hg)	109,0 ± 21,9	106,1 ± 32,1	N.S.
Cholesterol (mg/dl)	213,6 ± 41,0	201,0 ± 42,3	.000
HDL Cholesterol (mg/dl)	41,2 ± 8,9	44,1 ± 10,6	.001
Tryglicerides (mg/dl)	191,3 ± 111,1	132,5 ± 73,7	.000
LDL Cholesterol (mg/dL)	133,5 ± 39,9	129,9 ± 38,0	N.S.
Fibrinogen (mg/dL)	279,2 ± 78,2	277,6 ± 75,2	N.S.
White Blood Cells(10³/dL)	6,9 ± 1,6	6,4 ± 1,7	.002
PLT(10³/mL)	208,9 ± 49,3	212,2 ± 53,2	N.S.
Insulinaemia(µIU/ml)	11,2 ± 8,3	10,6 ± 10,9	N.S.
HOMA	3,1 ± 2,6	2,9 ± 4,0	N.S.
C₃ (mg/dl)	113,6 ± 29,4	104,1 ± 33,1	.002
Creatinine (mg/dl)	1,07 ± 0,35	0,89 ± 0,19	.000

Tabella 2. Percentili dei valori di uricemia nei due sessi

Percentili	Maschi	Femmine
10	3,7	2,5
20	4,0	3,0
30	4,3	3,0
40	4,8	3,4
50	5,0	3,8
60	5,3	4,0
70	5,7	4,1
80	6,0	4,7
90	7,0	5,1

ad alto rischio cardiovascolare ⁽¹⁷⁻²³⁾. La ripetitività del risultato, l'ampia numerosità e l'eterogeneità delle popolazioni non dovrebbe più lasciare dubbi sulla causalità dell'associazione tra iperuricemia ed eventi cardiovascolari.

La nostra esperienza

Nell'ambito di un nostro progetto di epidemiologia e prevenzione cardiovascolare (Progetto VIP) la popolazione con valori di uricemia più elevati ha evidenziato un profilo di rischio chiaramente più alto (tabella 1). Si passa da un OR 1,44 nella popolazione con valori intermedi ad un OR di 2,2 nella popolazione che appartiene al terzo terzile di uricemia. In tabella 2 sono riportati i percentili dei valori di uricemia nei due sessi.

Quando tutti i fattori di rischio sono stati valutati contemporaneamente, tramite l'analisi della regressione lineare, i valori di uricemia rimanevano un fattore indipendente di rischio coronarico.

L'analisi dei nostri dati, mentre esalta il ruolo di alcuni fattori di rischio meno considerati, come l'iperuricemia, apparentemente ridimensiona il peso dei fattori di rischio classici. Ad esempio i valori di colesterolemia, contrariamente a quanto descritto in letteratura, non hanno un peso significativo. Una spiegazione verosimile è che molte persone con elevati livelli di colesterolemia a visita basale sono state successivamente trattate con terapia ipocolesterolemizzante. Questa idea è rafforzata dalla constatazione che, nell'ambito del Progetto VIP, nella fase

trasversale del 1988-1989 (linea base del presente lavoro) solo il 2,9% dei soggetti erano in terapia con statine, mentre nel 2008/09 (epoca del follow-up) le persone in trattamento erano l'11,8%⁽²⁴⁾.

Nella nostra indagine abbiamo ricercato anche le variabili che si associano all'iperuricemia. Nella popolazione femminile si sono mostrate variabili indipendenti il BMI, la creatininemia, l'età e i valori di C3, mentre per la popolazione maschile la sola pressione arteriosa diastolica. Quando i due sessi sono stati analizzati contemporaneamente variabili indipendenti sono risultate la PAD e la creatininemia. Questi dati sono in linea con quanto già segnalato in letteratura. L'età ha un peso rilevante solo nel sesso femminile in quanto i valori di uricemia incrementano in modo evidente con la menopausa. Per l'ipertensione arteriosa invece questa correlazione sembra essere favorita dalla significativa correlazione dell'uricemia con l'attivazione del sistema renina-angiotensinaed è stata dimostrata in entrambi i sessi^(25,26). La correlazione dell'acido urico con la creatininemia può spiegare il maggiore rischio di sviluppare insufficienza renale dei soggetti con iperuricemia, così come dimostrato dalla letteratura⁽²⁷⁾. Analogamente la correlazione del C3 con l'uricemia concorda con gli studi che hanno dimostrato il ruolo pro-infiammatorio dell'acido urico, con capacità di attivare la trascrizione del fattore nucleare NF-KB e di indurre la sintesi di citochine⁽²⁸⁻³⁰⁾; così come gli inibitori della xantina ossidasi sono in grado di ridurre l'infiammazione⁽³¹⁾.

Quando intervenire farmacologicamente

Il nostro lavoro conferma come l'iperuricemia debba essere considerata un fattore di rischio indipendente con un impatto importante sugli eventi cardiovascolari, per cui andrebbe considerata nelle strategie di prevenzione.

Rimane ancora aperto però proprio il problema di quando intervenire farmacologicamente. Infatti sarà compito di ulteriori studi di dimostrare quanto il trattamento con farmaci ipouricemizzanti sia in grado di ridurre il rischio cardiovascolare. L'allopurinolo dovrà rafforzare quanto mostrato già da alcuni studi⁽³²⁻³⁵⁾, che però al momento sono prevalentemente post hoc e/o riguardano indici surrogati: marcatori e fattori di rischio. Sarà inoltre particolarmente interessante verificare se il febuxostat, che si è rivelato più efficace nel ridurre i livelli di uricemia rispetto all'allopurinolo⁽³⁶⁾, sarà in grado di ridurre in modo efficace gli eventi cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Gerler MM, Gran SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and coronary heart disease. *Ann Intern Med.* 1951; 34: 1421-1431.
2. Capuano V, Bambacaro A, D'Arminio T, Vecchio G, Cappuccio L: Correlation between body mass index and others risk factors for cardiovascular disease in women compared with men. *Monaldi archives for chest disease.* 2003; 60:295-300

3. Lippi G, Montagnana M, Franchini M, et al. The paradoxical relationship between serum uric acid and cardiovascular disease. *ClinChimActa*. 2008; 392: 1-7.
4. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1811-1821.
5. Shah A, Keenan RT. Gout, hyperuricemia and the risk of cardiovascular disease: cause and effect? *CurrRheumatol Rep*. 2010; 12: 118-124.
6. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality: the NHANES I epidemiologic follow-up study,1971-1992. *JAMA*. 2000; 283: 2404-2410.
7. 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(6):1205-11.
8. Strasak A, Ruttman E, Brant L, et al. VHM&PP Study Group. Serum uric acid and risk of cardiovascular mortality: a prospective long-term study of 83683 Australianmen. *Clin Chem*. 2008; 54: 273-284.
9. Strasak A, Kelleher CC, Brant LJ, et al. VHM&PP Study Group. Serum uric acid is an independent predictor of all major forms of cardiovascular death in 28613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study. *Int J Cardiol*. 2008; 125: 232-239.
10. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1546-1551.
11. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension*. 1999 Jul;34(1):144-50.
12. Palmer IM, Schutte AE, Huisman HW Uric acid and the cardiovascular profile of African and Caucasian men.*J Hum Hypertens*. 2010 Oct;24(10):639-45.
13. Wang J, Wang Y, Zhao D, Guo X, Zhong JQ: Association between serum uric acid and mortality in a Chinese population of hypertensive patients.*Ren Fail*. 2015 Feb;37(1):73-6.
14. Wen CP, David Cheng TY, Chan HT, Tsai MK, Chung WS, Tsai SP, Wahlqvist ML, Yang YC, Wu SB, Chiang PH, Wen SF. Is high serum uric acid a risk marker or a target for treatment? Examination of its independent effect in a large cohort with low cardiovascular risk.*Am J Kidney Dis*. 2010 Aug;56(2):273-88
15. Chuang SY, Chen JH, Yeh WT, Wu CC, Pan WH. Hyperuricemia and increased risk of ischemic heart disease in a large Chinese cohort.*Int J Cardiol*. 2012 Feb 9;154(3):316-21.
16. Ioachimescu AG, Brennan DM, Hoar BM, Hazen SL, Hoogwerf BJ. Serum_uric acid_is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology

- information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum.* 2008 Feb;58(2):623-30.
17. Dunkelgrun M, Welten GM, Goei D, Winkel TA, Schouten O, van Domburg RT, van Gestel YR, Flu WJ, Hoeks SE, Bax JJ, Poldermans D. Association between serum uric acid and perioperative and late cardiovascular outcome in patients with suspected or definite coronary artery disease undergoing elective vascular surgery. *Am J Cardiol.* 2008 Oct 1;102(7):797-801.
 18. Madsen TE, Muhlestein JB, Carlquist JF, Horne BD, Bair TL, Jackson JD, Lappe JM, Pearson RR, Anderson JL. Serum uric acid independently predicts mortality in patients with significant, angiographically defined coronary disease. *Am J Nephrol.* 2005 Jan-Feb;25(1):45-9.
 19. Akpek M, Kaya MG, Uyarel H, Yarlioglu M, Kalay N, Gunebakmaz O, Dogdu O, Ardic I, Elcik D, Sahin O, Oguzhan A, Ergin A, Gibson CM. The association of serum uric acid levels on coronary flow in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Atherosclerosis.* 2011 Nov;219(1):334-41.
 20. Lazzeri C, Valente S, Chiostrì M, Sori A, Bernardo P, Gensini GF. Uric acid in the acute phase of ST elevation myocardial infarction submitted to primary PCI: its prognostic role and relation with inflammatory markers: a single center experience. *Int J Cardiol.* 2010 Jan 21;138(2):206-9.
 21. Koton S, Howard SC, Warlow CP, Murphy MF, Rothwell PM. Serum urate predicts long-term risk of acute coronary events in women after a transient ischaemic attack and stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(5):517-24.
 22. Mayer FJ, Mannhalter C, Minar E, Schillinger M, Chavakis T, Siegert G, Arneith BM, Koppensteiner R, Hoke M: The Impact of Uric Acid on Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 Dec 9. pii: S1052-3057(14)00440-6. Doi
 23. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, Leyva-Leon F, Pavitt DV, Reaveley DA, Schuler G, Coats AJ, Anker SD, Hambrecht R. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation.* 2002 Jun 4;105(22):2619-24.
 24. Capuano V, Lamaida N, Capuano Er, Borrelli MI, Capuano R, Notari E, Iannone AG, Marchese F, Sonderegger M, Capuano Ed: Trend in prevalence of uncontrolled total serum cholesterol for cardio-cerebrovascular disease in a mediterranean area, 1988/89-2008/09. *World J Cardiol.* 2013 Nov 26;5(11):420-5
 25. Mercurio G, Vitale C, Cerquetani E, Zoncu S, Deidda M, Fini M, Rosano GM. Effect of hyperuricemia upon endothelial function in patients at increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol.* 2004 Oct 1;94(7):932-5.

26. Samimi A, Ramesh S, Turin TC, MacRae JM, Sarna MA, Reimer RA, Hemmelgarn BR, Sola DY, Ahmed SB: Serum uric acid level, blood pressure, and vascular angiotensin II responsiveness in healthy men and women. *Physiol Rep*. 2014 Dec 11;2(12)
27. Li L, Yang C, Zhao Y, Zeng X, Liu F, Fu P: Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014 Jul 27;15:122.
28. Netea MG, Kullberg BJ, Blok WI, et al. the role of hyperuricemia in the increased cytokine production after lipopolysaccharide challenge in neurogenic mice. *Blood*. 1997; 89: 577-582.
29. Han HJ, Lim MJ, Lee YJ, et al. Uric acid inhibits renal proximal tubule cell proliferation via at least two signalling pathways involving PCK, MAPK, cPLA2 and NF-KappaB. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2007; 292: F373-F381.
30. Kang DH, Nakagawa T, Feng L, Watanabe S, Han L, Mazzali M, Truong L, Harris R, Johnson RJ. Aroleforuricacidin the progression of renal disease. *J Am SocNephrol*. 2002 Dec;13(12):2888-97.
31. Kataoka H, Yang K, Rock KL. The xanthine oxidase inhibitor Febuxostat reduces tissue uric acid content and inhibits injury-induced inflammation in the liver and lung. *Eur J Pharmacol*. 2015 Jan 5;746:174-9.
32. Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Verdalles U, Verde E, Macias N, Santos A, Pérez de Jose A, Cedeño S, Linares T, Luño J' Allopurinol and Progression of CKD and Cardiovascular Events: Long-term Follow-up of a Randomized Clinical Trial. *Am J Kidney Dis*. 2015 Jan 13. pii: S0272-6386(14)01476-0.
33. Talaat KM, el-Sheikh AR. The effect of mild hyperuricemia on urinary transforming growth factor beta and the progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2007;27(5):435-40. Epub 2007 Jul 4.
34. Kanbay M, Ozkara A, Selcoki Y, Isik B, Turgut F, Bavbek N, Uz E, Akcay A, Yigitoglu R, Covic A. Effect_of_treatment_of hyperuricemia with allopurinol on blood pressure, creatinine clearance, and proteinuria in patients with normal renal functions. *IntUrolNephrol*. 2007;39(4):1227-33.
35. Muir SW, Harrow C, Dawson J, Lees KR, Weir CJ, Sattar N, Walters MR. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2008;39(12):3303-7.
36. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, Streit J, Joseph-Ridge N: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005 Dec 8;353(23):2450-61.

IL DANNO DA RADIAZIONI IN CARDIOLOGIA

Renato Maria Bianchi, Mario Crisci, Paolo Calabrò

*UOC Cardiologia, Seconda Univ. di Napoli, A.O. dei Colli, Ospedale Monaldi,
Napoli*

Introduzione

E' sempre più evidente come le radiazioni ionizzanti nella medicina contemporanea rappresentano uno strumento di indiscusso beneficio clinico, ma possono determinare un rischio di effetti nocivi. Tuttavia, in realtà, gli effetti dannosi delle radiazioni ionizzanti si evidenziarono rapidamente dopo la loro scoperta. Infatti, già nel 1902, sei anni dopo le scoperte dei raggi X e della radioattività, venne infatti descritto il primo caso di un carcinoma sul dorso della mano di un operaio di una fabbrica di produzione di tubi a raggi X(1). Successivamente, negli anni '20 e '30, seguirono ulteriori evidenze di possibili effetti patologici dopo esposizione a radiazioni, in particolare in categorie di lavoratori come radiologi, minatori esposti a livelli di radioattività elevati per via della produzione di polveri sottili o gas radon e operai professionalmente esposti a materiali contenenti radionuclidi(2). A cominciare dagli anni '50 sono iniziati i primi studi epidemiologici per valutare le conseguenze cliniche a lungo termine dell'esposizione a dosi moderate e basse di radiazioni ionizzanti, soprattutto sugli esposti alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki e sui gruppi di radiologi e pazienti esposti per motivi terapeutici e diagnostici. I risultati di tali studi hanno orientato la IARC (l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro) ad attribuire alle radiazioni ionizzanti la collocazione tra gli agenti cancerogeni di classe 1.

L'esposizione dell'uomo a radiazioni ionizzanti proviene sia da fonti naturali che artificiali. Le fonti naturali includono i raggi cosmici e il gas radon. Le sorgenti artificiali comprendono l'esposizione medica, le esposizioni professionali e le situazioni incidentali (come i casi delle centrali nucleari di Chernobyl in Ucraina nel 1986 e di Fukushima Daiichi in Giappone nel 2011). L'esposizione medica costituisce il 98% dell'esposizione proveniente da sorgenti artificiali nei Paesi occidentali ad alta assistenza sanitaria(3,4). Nell'ultimo decennio si è registrato un aumento esponenziale del numero di esami radiologici e della dose pro-capite annuale a cui viene esposta la popolazione a causa degli esami radiologici(3,4).

Allo stesso tempo, è cresciuta la preoccupazione circa i rischi clinici a lungo termine dell'esposizione medica a radiazioni ionizzanti.

Principali unità dosimetriche

L'entità del rischio di esposizione a radiazioni ionizzanti dipende dalla dose assorbita, nel senso che ad una più alta quantità di radiazioni sono associati rischi più elevati. La dose assorbita si definisce come la quantità di energia assorbita per unità di massa dal tessuto. L'unità di misura della dose assorbita è il Gray (Gy), espressa come J/kg. Gli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti dipendono non solo dalla quantità di dose assorbita, ma anche dal tipo e dall'energia della radiazione. A parità di dose assorbita, in un medesimo tessuto biologico possono

manifestarsi effetti diversi, a seconda dei diversi tipi di radiazione incidente. Le radiazioni elettromagnetiche, come i raggi X e i raggi gamma, causano relativamente meno danni in quanto diffondono i loro effetti

deleterii lungo un percorso più lungo muovendosi più velocemente. Al contrario le particelle alfa più pesanti si muovono lentamente e trasferiscono più energia alle molecole incontrate sul loro cammino. Per tale motivo si è quindi resa necessaria l'introduzione di una grandezza, la dose equivalente, che meglio esprima la probabilità di manifestazione degli effetti biologici, tenendo conto della diversità degli effetti indotti a parità di dose assorbita a seconda della qualità delle radiazioni incidenti(5). La dose equivalente è definita come prodotto della dose assorbita per una costante, il fattore di ponderazione (WR) dipendente dal tipo di radiazione ionizzante.

L'unità di misura della dose equivalente è il Sievert (Sv). Nel caso di raggi X, gamma o beta, 1 Gy di dose assorbita equivale ad 1 Sv di dose equivalente(5). Il fattore di ponderazione vale quindi 1 per i raggi X o gamma, da 2 a 10,5 (a seconda dell'energia) per i neutroni e 20 per le particelle alfa. Pertanto, l'energia assorbita dopo irradiazione da particelle alfa è stimata causare un danno ai tessuti biologici 20 volte maggiore rispetto ai raggi X o gamma, con diversa sensibilità all'irraggiamento e conseguentemente dei singoli organi e tessuti. (5).

Effetti biologici delle radiazioni ionizzanti

A livello cellulare, la radiazione ionizzante interagisce direttamente o indirettamente con il "bersaglio" molecolare in tempi estremamente ridotti (10-18 s). Nel caso dell'interazione diretta, l'assorbimento di energia avviene direttamente negli atomi della biomolecola di interesse, ad esempio il DNA. L'azione diretta può provocare rottura dei legami chimici e l'induzione di alterazioni all'interno delle molecole. La maggior parte del danno biologico avviene per interazione indiretta ed è prodotto dai radicali liberi dovuti alla ionizzazione delle molecole d'acqua, che costituiscono circa l'80% delle cellule e dei tessuti del corpo umano. Il DNA rappresenta il bersaglio principale delle radiazioni ionizzanti(6,7). In pochi minuti, le cellule hanno la possibilità di limitare i danni da radiazioni grazie all'intervento di meccanismi di riparazione, che includono sia i sistemi di detossificazione dei radicali liberi sia i sistemi enzimatici coinvolti nella riparazione del DNA.

Le rotture del DNA, quando non riparate correttamente, danno luogo a morte cellulare (apoptosi) e/o all'induzione di mutazioni geniche ed aberrazioni cromosomiche. L'eliminazione apoptotica di cellule danneggiate dalla radiazione può essere intesa come un ulteriore sistema di protezione, poiché la morte cellulare programmata riduce la frequenza di cellule vitali con mutazioni. Una massiva morte cellulare (necrosi, apoptosi) avviene dopo esposizioni ad alte dosi ed è probabile che il serbatoio di cellule progenitrici non sia grado di rinnovare il tessuto colpito.

A livello di organismo, gli effetti clinici delle radiazioni ionizzanti possono essere di tipo deterministico o stocastico. Gli effetti deterministici insorgono rapidamente

dopo l'esposizione ad una dose elevata e sono derivanti dalla morte cellulare massiccia con progressivo danneggiamento

di tessuti. Generalmente richiedono il superamento di una dose soglia, al di sotto della quale l'effetto non si manifesta e strettamente connessa alla sensibilità dell'organo o dei tessuti irradiati. L'esposizione del corpo a dosi elevate (~1,5 Sv) di raggi X o raggi gamma risulta essere letale in alcune settimane a causa di danni a livello cerebrale, del tratto gastrointestinale e del midollo osseo.

La misura della dose (LD50) necessaria per uccidere il 50% della popolazione esposta entro 60 giorni dall'irraggiamento del corpo intero è di circa 4 Sv (*Tab. II*). Gli effetti stocastici o probabilistici sono caratterizzati da un tempo di latenza in genere lungo e derivano da eventi mutazionali del DNA, che possono aumentare in modo significativo la probabilità di sviluppare cancro radioindotto e/o effetti ereditari, trasmessi alla discendenza di individui esposti (*Fig. 2*).

I bambini risultano essere più sensibili al danno da radiazione rispetto agli adulti, perché hanno cellule in rapida divisione e hanno una maggiore aspettativa di vita al momento dell'esposizione(8). La maggior parte delle conoscenze sugli effetti delle radiazioni ionizzanti derivano dagli studi sui sopravvissuti alle bombe atomiche di Hiroshima e Nagasaki, sui pazienti sottoposti a diagnosi o trattamento con radiazioni, sui liquidatori di Chernobyl e dagli studi di esposizione occupazionale e residenziale. I risultati sull'insieme degli studi epidemiologici indicano rischi statisticamente significativi per il cancro per dosi di esposizione di 50-100 mSv(9,10). Negli ultimi anni, le osservazioni epidemiologiche pubblicate riportano anche un rischio significativo di eventi cardiaci

e cerebrovascolari (infarto del miocardio ed ictus) a seguito di esposizione a dosi moderate e basse di radiazioni ionizzanti(11-13). Tuttavia, poiché gli effetti clinici associati ad esposizioni a basse dosi di radiazioni ionizzanti appaiono clinicamente del tutto simili ai casi spontaneamente osservabili

tra la popolazione, la loro incidenza è valutabile unicamente attraverso studi epidemiologici condotti su ampie coorti di individui esposti(9). Inoltre, l'interpretazione di molti studi epidemiologici rimane comunque limitata dalla eterogeneità delle popolazioni e dalla mancanza di informazioni sugli eventuali fattori confondenti(9,10).

Effetti clinici da esposizione a radiazioni mediche

Le dosi di esposizione per procedure mediche ionizzanti sono generalmente <100 mSv. Si deve però considerare che in molti pazienti cardiologici la dose radiologica media cumulativa raggiunge valori anche di 60-80 mSv(14), superiori all'esposizione media (40 mSv) delle popolazioni di Hiroshima e Nagasaki che si trovavano a 3-10 km dal punto di impatto della bomba(15). I dati

recenti relativi a due studi di coorte australiane e britanniche, rispettivamente di 120.000(16) e 680.000(17) soggetti, hanno chiaramente dimostrato un'associazione significativa tra l'esposizione a TAC pediatrica e l'incidenza di leucemia e tumore cerebrale negli anni successivi.

L'organo o tessuto esposto determina la localizzazione del tumore e vi è un effetto dose-risposta tra dose somministrata e rischio aggiuntivo di cancro(16). Anche l'esposizione radiologica da *imaging* cardiaco aumenta il rischio di cancro(18).

Sono questi i risultati di uno studio su oltre 82.000 pazienti sottoposti ad almeno una procedura di *imaging* cardiaco o terapeutico con radiazioni ionizzanti a basse dosi nel primo anno dopo un infarto miocardico acuto(18). Durante il *follow-up* di 5 anni sono stati diagnosticati un totale di 12.020 casi di cancro ai pazienti e il rischio di sviluppare il cancro aumentava del 3% per ogni 10 mSv di dose ricevuta(18). Dosi elevate per il paziente implicano anche un'esposizione professionale non trascurabile per il cardiologo interventista che necessita di operare in prossimità del paziente e della sorgente di radiazione(19-21). Gli operatori sono, infatti, posizionati nelle immediate vicinanze del fascio radiante che attraversa il paziente e i tempi di esposizione delle procedure sono generalmente lunghi, soprattutto nel caso di interventi particolarmente laboriosi e complessi(19-21).

Le dosi cumulative dopo 30 anni di vita lavorativa si collocano nel *range* di 100-200 mSv, sulla base di misure dirette con dosimetri a termoluminescenza indossati sotto il camice protettivo di piombo(19-21). Inoltre, nelle procedure le dosi ricevute sono maggiori nel lato sinistro(20-22), in quanto il cardiologo interventista usualmente opera dal lato destro del paziente e la radiazione diffusa deriva prevalentemente dal tubo radiogeno alla sua sinistra. Di particolare importanza è quindi la segnalazione recente di un numero allarmante di tumori cerebrali a lateralizzazione sinistra nei cardiologi interventisti(22,23). Chiaramente, la natura aneddotica di questi risultati non consente di stabilire un nesso causale tra l'esposizione occupazionale e lo sviluppo di cancro, limitando sostanzialmente conclusioni definitive(22,23). I nostri recenti studi biologici hanno comunque documentato che l'esposizione professionale in cardiologia interventistica comporta danni cellulari, come l'incremento di indici apoptotici e delle aberrazioni cromosomiche, importanti biomarcatori surrogati di rischio di cancro ed *endpoint* intermedi di carcinogenesi(24,25). Ulteriori dati sugli effetti clinici dell'esposizione cronica a basse dosi in sala di cateterismo saranno presto disponibili grazie al progetto *Healthy Cath Lab*(26), finalizzato a migliorare la cultura della sicurezza nel laboratorio di

emodinamica e la conoscenza dei potenziali effetti clinici sugli operatori professionalmente radioesposti. Una migliore conoscenza dei rischi clinici e dei meccanismi molecolari che sono alla base dei fenomeni coinvolti nella risposta alle basse dosi di radiazione consentirà di definire programmi di prevenzione e sorveglianza clinica a livello individuale.

BIBLIOGRAFIA

1. Friebe, A. Demonstration eines Cancroids des rechten Handrückens das sich nach langdauernder Einwirkung von Röntgenstrahlen entwickelt hat. *Fortschr Roent-genstr* 1902;6:106-11.
2. Ellinger F. *Medical Radiation Biology* 150n. Springfield, IL: Charles C Thomas Publisher, 1957.
3. Mettler FA, Thomadsen BR, Bhargavan M, et al. Medical radiation exposure in the U.S. in 2006: preliminary results. *Health Phys* 2008;2:502-7.
4. Fazel R, Krumholz HM, Wang Y, et al. Exposure to low-dose ionizing radiation from medical imaging procedures. *N Engl J Med* 2009;361:849-57.
5. ICRP. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann ICRP* 2007;37(2-4).
6. UNSCEAR. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Vol. II. United Nations, New York, 2008. UNSCEAR. 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes.
7. BEIR. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation; Nuclear and Radiation Studies Board, Division on Earth and Life Studies, National Research Council of the National Academies. Health Risks From Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2. Washington, DC: The National Academies Press, 2006.
8. Andreassi MG, Picano E. Reduction of radiation to children: our responsibility to change. *Circulation* 2014;130:135-7.
9. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, et al. Cancer risks attributable to low doses of ionising radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:13761-66.
10. Mullenders L, Atkinson M, Paretzke H, Sabatier L, Bouffler S. Assessing cancer risks of low-dose radiation. *Nat Rev Cancer* 2009;9:596-604.
11. Little MP, Azizova TV, Bazyka D, et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect* 2012;120:1503-11.
12. Borghni A, Gianicolo EA, Picano E, Andreassi MG. Ionizing radiation and atherosclerosis: current knowledge and future challenges. *Atherosclerosis* 2013;230:40-7.
13. Picano E, Vano E, Domenici L, Bottai M, Thierry-Chef I. Cancer and non-cancer brain and eye effects of chronic low-dose ionizing radiation exposure. *BMC Cancer* 2012;27:12:157.
14. Bedetti G, Botto N, Andreassi, Traino C, Vano E, Picano E. Cumulative patient effective dose in cardiology. *Br J Radiol* 2008;82:195-201.
15. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography-an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007;357:2277-2284.
16. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from

- CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012;380:499-505.
17. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, et al. Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013;346: f2360.
18. Eisenberg MJ, Afilalo J, Lawler PR, Abrahamowicz M, Richard H, Pilote L. Cancer risk related to low-dose ionizing radiation from cardiac imaging in patients after acute myocardial infarction. *CMAJ* 2011;183:430-6.
19. Picano E, Vano E. Radiation exposure as an occupational hazard. *EuroIntervention* 2012;8:649-53.
20. Vañó E, González L, Guibelalde E, Fernández JM, Ten JJ. Radiation exposure to medical staff in interventional and cardiac radiology. *Br J Radiol* 1998;71:954-60.
21. Klein LW, Miller DL, Balter S, et al. Occupational Hazards in the Interventional Laboratory Occupational Health Hazards in the Interventional Laboratory: Time for a Safer Environment. *J Vasc Interv Radiol* 2009;20:278-83.
22. Roguin A, Goldstein J, Bar O. Brain tumors among Interventional Cardiologists- a call for alarm? *EuroIntervention* 2012;7:1081-6.
23. Roguin A, Goldstein J, Bar O, Goldstein JA. Brain and neck tumors among physicians performing interventional procedures. *Am J Cardiol* 2013;111:1368-72.
24. Russo GL, Tedesco I, Russo M, Cioppa A, Andreassi MG, Picano E. Cellular adaptive response to chronic radiation exposure in interventional cardiologists. *Eur Heart J* 2012;33:408-14.
25. Andreassi MG, Cioppa A, Botto N, et al. Somatic DNA damage in interventional cardiologists: a case-control study. *FASEB J* 2005;19:998-99.
26. Picano E, Andreassi MG, Piccaluga E, Cremonesi A, Guagliumi G. Occupational Risks of Chronic Low Dose Radiation Exposure in Cardiac Catheterisation Laboratory: The Italian Healthy Cath Lab Study. *EMJ Int Cardiol* 2013;1:50-58.

DISFUNZIONE ERETTILE E FARMACI PER IL CUORE

Paolo Silvestri.

Cardiologia Interventistica ed UTIC - AO Rummo - Benevento

Introduzione

La prevalenza della Disfunzione Erettile (DE) in America per i maschi tra i 40 e 70 anni è di circa il 50% e il 25% di questi hanno un'apatologia di grado moderato.

In Italia circa il 13% della popolazione maschile (anche single e vedovi) soffre di DE e la patologia aumenta con l'aumentare dell'età e solo il 13% dei pazienti viene trattato. Le cause organiche della DE sono per il 40% di natura vascolare e 30% correlate al diabete. Il 15% sono secondarie ad uso di farmaci. Altre riconoscono in minor misura cause traumatiche, chirurgiche, neurologiche. La senilità porta inevitabilmente ad una alterazione dei meccanismi che inducono l'erezione. A prescindere dall'età dell'individuo la disfunzione erettile nella popolazione maschile di età > 40 anni è relativamente frequente e la sua incidenza appare più elevata nella popolazione affetta da tutte le patologie legate al sistema cardiovascolare e in presenza dei fattori di rischio cardiovascolari come ipertensione, malattie dismetaboliche come dislipidemie o diabete. Anche l'insufficienza renale ed epatica, alcuni interventi chirurgici come la prostatectomia, cattive abitudini alimentari, sedentarietà, stress, il fumo, abuso di alcool o uso di droghe portano ad un deficit erettivo. Vi sono evidenze che la disfunzione erettile costituisce un fattore di rischio cardiovascolare indipendente sia nella popolazione generale che nei pazienti con cardiopatia nota. Per questa ragione nei soggetti ancora senza segni clinici di malattia cardiovascolare, l'insorgenza di una disfunzione erettile, può precedere di alcuni anni la comparsa delle manifestazioni cliniche della cardiopatia conclamata. La disfunzione erettile (DE), definita come l'incapacità di raggiungere o mantenere una erezione peniena sufficiente ad una attività sessuale soddisfacente, è, come già detto, un'alterazione molto frequente nella popolazione maschile di età superiore a 40 anni (incidenza circa del 40% nella popolazione generale) e comporta una riduzione apprezzabile della qualità di vita. L'incidenza di DE risulta particolarmente elevata nella popolazione affetta da malattie cardiovascolari e per molto tempo questa associazione è stata in gran parte ascritta all'effetto collaterale dei farmaci utilizzati, in particolar modo il beta bloccante. Ancor oggi, d'altronde, benché la letteratura abbia sostanzialmente sfatato il mito, il binomio "comparsa di disfunzione erettile" e "effetto collaterale della terapia beta bloccante" costituisce una associazione spesso automatica e quasi inconscia molto diffusa. Gli studi più recenti, tuttavia, hanno dimostrato in modo piuttosto evidente come sia la malattia cardiovascolare per se ad essere associata alla DE, mentre l'interferenza reale del trattamento farmacologico appare di secondo piano, se non addirittura trascurabile, nella maggior parte dei casi. La disfunzione erettile rappresenta, in una certa percentuale dei casi, un effetto collaterale

indesiderato della terapia farmacologica cardiovascolare. I farmaci che più frequentemente correlano con l' impotenza sessuale sono:

- i farmaci ad azione centrale(Alfa-metildopa,Clonidina);
- i diuretici tiazidici (clortalidone);
- i betabloccanti (propranololo, atenololo, etc). Per questi farmaci il rischio si aggira intorno al 10-20%, mentre per altri farmaci come gli alfa-bloccanti;
- i sartani e i betabloccanti di ultima generazione, secondo alcune recenti ricerche, si possono avere addirittura effetti positivi sulla funzione erettile;
- per gli ACE-inibitori e i calcio-antagonisti, il rischio di impotenza sessuale è neutro.

L' unica categoria di farmaci probabilmente implicata nella genesi della disfunzione erettile rimane invece quella dei diuretici tiazidici per i quali è stato provato un effetto positivo sulla funzione erettile.

FARMACI ANTIPERTENSIVI	EFFETTO SULLA FUNZIONE ERETTILE
Farmaci ad azione centrale	---
Diuretici	--
Betabloccanti	-
Calcioantagonisti	±
ACEinibitori	±
Alfabloccanti	+
AT II bloccanti	+

Il ruolo dei farmaci nella comparsa della disfunzione erettile

Perché è opinione comune che la DE sia spesso dovuta ad un effetto iatrogeno, in particolare nel caso di utilizzo dei beta bloccanti? Per quanto riguarda i beta bloccanti, l'effetto è stato ascritto al blocco dei recettori beta 2 della muscolatura liscia vascolare del pene e alla conseguente riduzione della capacità di vasodilatazione di questi vasi che è alla base del processo di erezione. D'altronde studi animali hanno evidenziato come il trattamento betabloccante (nella fattispecie propranololo) induca disfunzione erettile tramite meccanismi centrali e periferici con un incremento della latenza della eiaculazione e dell'erezione e una riduzione del numero di riflessi di erezione. Negli studi sull'uomo è stata identificata una incidenza di DE con l'assunzione di propranololo tra il 10 e il 15%. Si è osservata una dose-dipendenza dell'effetto e una incidenza apparentemente maggiore con i composti lipofilici rispetto a quelli idrofilici e con

i composti non selettivi rispetto a quelli beta 1 selettivi, anche se non tutti gli studi sono concordi a tale proposito. Oltre ai beta bloccanti, diversi altri farmaci di pertinenza cardiovascolare sono stati implicati nell'insorgenza di DE: diuretici tiazidici (ipotizzato un ruolo di deplezione di zinco e/o un effetto secondario all'ipovolemia), antiipertensivi centrali come clonidina e metildopa (per la ridotta attività simpatica indotta dalla stimolazione alfa 2 centrale), spironolattone (effetto mediato da alterazione degli ormoni sessuali), verapamil (meccanismo poco chiaro, possibile ruolo di prolattinemia), ACE inibitori. Particolare enfasi all'effetto dei farmaci sulla DE si deve al lavoro apparso nel 1999, ad opera di Keene e Davies, secondo il quale circa il 25% dei casi di DE era riconducibile a effetto collaterale farmacologico. I farmaci antiipertensivi venivano segnalati come quelli maggiormente implicati, con un diverso peso per le diverse classi farmacologiche.

A dispetto di queste osservazioni, l'associazione causale tra farmaci cardiovascolari e DE è apparsa estremamente labile alla luce della semplice osservazione di come le malattie cardiovascolari per se, attraverso diversi meccanismi fisiopatologici, possano provocare DE ed il fatto che malattie cardiovascolari e DE riconoscano di fatto meccanismi eziopatogenetici, fattori fisiopatologici di progressione della malattia e fattori di rischio comuni (età, dislipidemia, ipertensione, insulino-resistenza, diabete, fumo, obesità, sindrome metabolica, depressione). La DE è d'altronde essa stessa, per una parte dei casi, una malattia vascolare, dipendendo, almeno per le forme vasculogeniche, da alterazioni nel normale funzionamento dei meccanismi della vasodilatazione a livello delle arterie dei corpi cavernosi, che come è noto dipende dalla normalità della funzione endoteliale. È opportuno ricordare che la classificazione delle forme di DE in base alla eziologia del fenomeno distingue grossolanamente tre patogenesi: forme di natura organica, forme di natura psicogena e forme miste. All'interno delle forme di natura organica si distinguono quelle su base vasculogenica, quelle su base ormonale e infine quelle di natura neurogenica. La percentuale di forme di DE su base psicogena è tutt'altro che trascurabile. Sulla base di questa considerazione è possibile ipotizzare che l'aumentata incidenza di DE con l'assunzione di farmaci possa essere riconducibile, almeno in parte, ad una sorta di "effetto placebo". A questo riguardo è molto interessante il risultato di uno studio italiano (3) che ha valutato l'impatto della consapevolezza del trattamento assunto e/o della conoscenza dei possibili effetti collaterali sulla sfera sessuale sull'incidenza di DE in corso di trattamento beta bloccante in pazienti con malattia cardiovascolare. Sono stati arruolati 96 pazienti (età media 52 ± 7 anni) di sesso maschile con recente diagnosi di malattia cardiovascolare (nel 40% dei casi ipertensione e nel 60% angina) e nei quali non fosse basalmente presente alcun tipo di DE. I pazienti sono stati divisi in 3 gruppi: 32 soggetti venivano trattati in cieco con atenololo, 32 venivano trattati con atenololo essendo a conoscenza del trattamento assunto e del fatto che tale farmaco apparteneva alla categoria dei beta bloccanti, ma senza essere esplicitamente informati di possibili effetti collaterali sulla funzione erettile e 32 soggetti, infine, venivano trattati con atenololo ricevendo anche una specifica informazione sulla possibilità, ancorché rara, di effetti negativi sulla funzione erettile indotta dai farmaci beta

bloccanti. Ebbene, l'incidenza osservata di DE, misurata mediante la somministrazione di un apposito questionario, che veniva compilato prima e dopo il periodo di trattamento farmacologico, fu rispettivamente: 3.1% (un unico paziente) nel gruppo che non era informato della terapia assunta, 15.6% (5 pazienti) nel gruppo che era al corrente di stare assumendo un farmaco beta bloccante e 31.2% (10 pazienti) nel gruppo che veniva anche informato dei possibili effetti collaterali del farmaco (figura 1). Si osservava pertanto un incremento di 10 volte nell'incidenza di DE quando il paziente era consapevole di assumere un farmaco beta bloccante e dei possibili effetti collaterali di tale categoria farmacologica. A ulteriore testimonianza di un prevalente effetto psicologico alla base della insorgenza di DE con l'assunzione di beta bloccante vengono poi indicati nella seconda parte di tale studio: nei pazienti che riferivano un problema di DE dopo assunzione di atenololo, la somministrazione in cieco con un disegno in cross-over di sildenafil di placebo era ugualmente efficace nel ripristinare una normale funzione erettile nella quasi totalità dei soggetti (con l'eccezione di un solo paziente che non rispondeva ad alcun trattamento in cieco, ma che riferiva un beneficio quando trattato con sildenafil in aperto). I risultati di questo studio suggeriscono in modo abbastanza convincente che buona parte dell'aumentata incidenza di DE osservata negli studi clinici osservazionali con i farmaci antiipertensivi, o quanto meno con i beta bloccanti, possa in realtà essere di natura squisitamente psicogena. Di fatto gli studi clinici più recenti hanno fallito nel dimostrare una significativa associazione tra DE e terapia farmacologica cardiovascolare, con la sola eccezione, forse, dei diuretici tiazidici. Per quanto riguarda i beta bloccanti, in particolare, la presenza nelle molecole di terza generazione di effetto vasodilatante sembra addirittura rivestire un ruolo favorevole sulla funzione erettile, come dimostrato per il nebivololo. Qualche dubbio persiste ancora per le statine somministrate ad alto dosaggio, con una possibile relazione con alterati livelli ematici di testosterone.

Disfunzione Erettile e Malattie Cardiovascolari

Mentre, come discusso precedentemente, l'associazione tra farmaci cardiovascolari e DE è, con rare eccezioni, più una credenza comune da "smitizzare" che una realtà oggettiva, l'associazione tra DE e malattie cardiovascolari rimane un punto di estremo interesse. Ciò nonostante, o non solo, perché alcune malattie cardiovascolari, come l'ipertensione o lo scompenso cardiaco, siano in grado di provocare o peggiorare la DE, ma soprattutto perché la DE costituisce per se stessa un fattore di rischio cardiovascolare indipendente. Nella cardiopatia ischemica la prevalenza di DE è molto alta, variando tra 47 e 75% a seconda degli studi. Nel trial COBRA (Association Between Erectile Dysfunction and Coronary Artery Disease) la prevalenza di DE è apparsa funzione dell'estensione della malattia coronarica, essendo maggiore nei pazienti con malattia coronarica cronica o con eventi acuti e malattia multivascolare rispetto a pazienti con sindrome coronarica acuta e malattia monovascolare. Altri studi hanno evidenziato come in pazienti con DE senza manifestazioni cliniche di coronaropatia fosse possibile evidenziare

ischemia inducibile a test provocativi in un'apercentuale significativamente più alta di quanto generalmente osservato nella popolazione generale con analoghi fattori di rischio cardiovascolare e come nei soggetti che venivano successivamente avviati a coronarografia una malattia ostruttiva coronarica fosse dimostrabile in più del 90% dei casi. Numerosi studi hanno d'altronde chiaramente evidenziato come la presenza di DE sia in grado di predire eventi cardiovascolari futuri sia nella popolazione generale che in soggetti con plurimi fattori di rischio cardiovascolare, in soggetti diabetici o in soggetti con scompenso cardiaco cronico. In particolare, in una meta-analisi coinvolgente quasi 100'000 pazienti con un follow-up di circa 6 anni, la presenza di DE aumentava significativamente, e indipendentemente dai fattori di rischio tradizionali, il rischio di eventi cardiovascolari, di mortalità cardiovascolare, di infarto miocardico acuto, di eventi cerebrovascolari e il rischio di mortalità per qualsiasi causa (incremento del rischio relativo rispettivamente del 44, 19, 62, 39 e 25%). Nei pazienti di sesso maschile con nota malattia cardiovascolare il rischio di morte aumentava addirittura del 90% in presenza di DE. È già stato sottolineato come le malattie cardiovascolari, cardiopatia ischemica in prima linea, e DE condividano diversi fattori patogenetici. Come precedentemente discusso, la DE è sostanzialmente secondaria alla compromissione del funzionamento dei sistemi di vasodilatazione dell'arteria periferica. Nella forma vasculogenica, quella che con maggiore evidenza si associa alla cardiopatia ischemica, il meccanismo patogenetico risiede nella disfunzione dei meccanismi di rilasciamento della muscolatura liscia vascolare, più o meno correlata a disfunzione endoteliale, nell'occlusione delle arterie cavernose per aterosclerosi o, ancora, è legato ad una combinazione dei due meccanismi. Secondo l'ipotesi della "dimensione dell'arteria", inoltre, è plausibile che un'alterazione vascolare a livello arterioso si manifesti prima in arterie di piccolo calibro (come quelle periferiche che hanno diametro pari a circa 1 o 2 mm) e solo successivamente in arterie di maggior calibro come le coronarie (diametro 3-4 mm), le carotidi (diametro 5-7 mm) o arterie periferiche quali le arterie femorali (diametro 6-8 mm). Questa ipotesi fisiopatologica renderebbe conto di un dato clinico di fondamentale importanza, vale a dire del fatto che nell'uomo la DE non solo si associa alla coronaropatia, ma precede le manifestazioni cliniche cardiovascolari di un periodo mediamente intorno ai 3 anni (range 2-5 anni). Per quanto riguarda lo scompenso cardiaco cronico, condizione nella quale la DE è particolarmente frequente e disabling e nella quale il ruolo dell'interferenza dei farmaci, in particolare beta bloccanti, è tuttora spesso sovrastimato, l'associazione tra la malattia cardiaca e la DE è stata oggetto di uno studio condotto nei nostri laboratori. In questo studio, l'associazione tra DE e scompenso e la correlazione tra diversi gradi di gravità delle due malattie è stata valutata mediante la somministrazione di plurimi questionari e la determinazione di variabili cliniche che comprendevano esami ematochimici e parametri ottenuti da test da sforzo cardiorespiratorio in 110 soggetti di sesso maschile ed età ≤ 70 anni, con FE $\leq 40\%$ e in stabili condizioni di scompenso emodinamico. La prevalenza di DE è stata del 69.3% in tutta la popolazione (81.1% e 56% rispettivamente nei pazienti con o senza coronaropatia), risultando di grado moderato o severo in 37 pazienti. L'analisi multivariata

identificava in età, presenza di diabete, uso di diuretici e valori di emoglobina gli unici fattori associati alla presenza di DE. L'uso o il dosaggio di farmaci beta bloccanti non risultava in particolare in nessun modo correlato alla presenza di DE. Quale ulteriore dato di interesse clinico, l'analisi dei dati provenienti dal test da sforzo cardiopolmonare ha evidenziato nel VO₂ al picco dell'esercizio > 10 ml/Kg/min un requisito minimo per permettere una normale attività sessuale in questa categoria di pazienti.

Conclusioni

La disfunzione erettile appare piuttosto frequente nella popolazione maschile di età > 40 anni, ma soprattutto la sua incidenza appare elevata nella popolazione affetta da malattie cardiovascolari. L'identificazione di una relazione causa-effetto tra queste due patologie è complicata dalla presenza di fattori di rischio ed eziopatogenetici comuni come l'ipertensione arteriosa. Inoltre vi sono evidenze che dimostrano che la disfunzione erettile costituisca un fattore di rischio cardiovascolare indipendente sia nella popolazione generale che nei pazienti cardiopatici compresi i pazienti ipertesi. Infatti nei soggetti senza segni clinici di malattia cardiovascolare l'insorgenza di una disfunzione erettile spesso precede di alcuni anni la manifestazione clinica di cardiopatia. L'ipotesi che la disfunzione erettile rappresenti, in una elevata percentuale di casi, un effetto collaterale della terapia farmacologica antiipertensiva risulta invece, sulla base delle conoscenze attuali, senza supporto scientifico. In particolare per i farmaci beta-bloccanti e soprattutto per quelli di ultima generazione è stato provato addirittura un effetto positivo sulla funzione erettile. Inoltre anche le statine utilizzate nell'ipercolesterolemico si sono dimostrate capaci di migliorare la funzione erettile. L'iperteso in terapia farmacologica e che ha un buon controllo dei valori di pressione arteriosa non deve temere eventuali rialzi pressori collegati alle "performances" sessuali e può assumere farmaci per aiutare la funzione erettile (vardenafil, tadalafil, sildenafil) senza controindicazioni, salvo i casi di contemporanea assunzione di nitrati per os o transdermici per la cura della cardiopatia ischemica. Questa associazione può causare una grave ipotensione arteriosa.

BIBLIOGRAFIA

- Feldman HA et al. *J Urol* 1994; 151:54-61
- ISTAT 2001, Parazzini et al. *EurUrol* 2000; 37: 43-49
- Keene LC and Davies PH. Drug-related erectile dysfunction. *Adverse Drug react Toxicol Rev* 1999;18:5-24.
- Doumas M, Douma S. The effect of antihypertensive drugs on erectile function: a proposed management algorithm. *J Clin Hypertens* 2006;8:359-364.
- Silvestri A et al. Report of erectile dysfunction after therapy with beta-blockers is related to patient knowledge of side effects and is reversed by placebo. *Eur Heart J* 2003;4:1928-1932.
- Vlachopoulos C et al. Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013. First published online April 24, 2013
- Apostolo A et al. Erectile dysfunction in heart failure: correlation with severity, exercise performance, comorbidities, and heart failure treatment. *J Sex Med.* 2009;6(10):2795-805

7.

DOVE VA LA CARDIOLOGIA ITALIANA

- La Programmazione Sanitaria tra presente e futuro
 - La Medicina del territorio tra presente e futuro
 - L' Ospedale tra presente e futuro
 - La Cardiologia tra presente e futuro
 - La UTIC tra presente e futuro
 - La Riabilitazione Cardiovascolare tra presente e futuro
 - La Emodinamica tra presente e futuro
- La Aritmologiae la Elettrostimolazione tra presente e futuro
 - La Rete in cardiologia
- Presente e futuro Il Dipartimento Cardiovascolare tra

PROGRAMMAZIONE SANITARIA TRA PRESENTE E FUTURO

Maria Serafino, Giovanni Gregorio, Carmen Barbato, Marianna Laurito, Dimitris Christodoulakis, Giuseppe Mascia, Vittorio Gatto, Paola Lombardo.

Asl Salerno

Il mondo della Sanità ha avuto sempre la tendenza a comportarsi come una realtà a se stante; quasi una isola che per quanto sede di contraddizioni di tempeste e di polemiche si configura in un modo del tutto particolare. In questo campo si è molto utilizzato quel modo di affrontare i problemi, che gli studiosi di dottrine politiche indicano con il termine di “democrazia temperata”, un atteggiamento generale di governo ispirata al principio che nessuna situazione è mai abbastanza matura per un decisione e che ai fatti concreti sono da preferire gli annunci teorici. Infatti la tecnica di temperamento più usata è quella di enunciare i principi generali, di alimentare grandi discussioni e di non far seguire alla teoria la pratica. Il mezzo utilizzato per costruire la attività sanitaria nella società moderna è rappresentato dalla programmazione sanitaria.

La programmazione sanitaria è un processo di pianificazione che si sviluppa attraverso una serie di fasi, schematizzabili in :

- **Fase della analisi e della raccolta di informazioni:** è il momento della raccolta dei dati finalizzati alla conoscenza della realtà e delle necessità. *Risponde alla domanda quali sono i bisogni ?*
- **Fase della istruttoria di piano:** consiste nella valutazione degli elementi raccolti, nella formulazione delle ipotesi di intervento, nella identificazione delle risorse finanziarie necessarie. *Risponde alla domanda del cosa devo fare?*
- **Fase della decisione:** si identifica nella capacità di operare le scelte tra le alternative prospettate in fase istruttoria e nella allocazione delle risorse finanziarie necessari. Questa fase si identifica con la predisposizione e approvazione del piano. *Risponde alla domanda cosa fare, come fare e quando fare?*
- **Fase della attuazione:** consiste nella realizzazione delle linee programmatiche e ne perseguimento degli obiettivi prefissati. *Risponde alla domanda cosa sto facendo?*
- **Fase del monitoraggio e della verifica dei risultati:** si fonda sulla capacità di trarre dalla realtà degli indicatori che consentono di valutare il processo i costruzione e di verificare il raggiungimento degli obiettivi. *Risponde agli interrogativi del come sto facendo, come ho fatto, come devo fare?*

Soggetti della Programmazione Sanitaria: La programmazione sanitaria si realizza attraverso la interlocuzione di una serie di soggetti, rappresentati da Stato, Regioni e Aziende Sanitarie

Lo **Stato** ha la responsabilità di definire la “missione” del Sistema Sanitario, ne definisce i principi e gli assetti istituzionali, fissa gli obiettivi di salute della

popolazione, coordina l'attività sanitaria nazionale e ripartisce le risorse finanziarie, utilizzando come il Piano Sanitario Nazionale Strumento. Il Piano Sanitario Nazionale ha di norma durata triennale e definisce gli indirizzi generali del sistema sanitario le aree prioritarie di intervento i livelli essenziali di assistenza sanitaria (LEA) la quota capitaria di finanziamento dei LEA i criteri e gli indicatori di verifica dei risultati

La **Regione** ha il compito di identificare e gestire il bisogno sanitario su base territoriale, contestualizzando a livello locale attraverso il Piano Sanitario Regionale che definisce indirizzi e obiettivi di lungo periodo dell'assistenza sanitaria, in relazione agli obiettivi del PSN e alle risorse disponibili; schematizza l'organizzazione sanitaria territoriale per il soddisfacimento dei bisogni di salute della popolazione

Le **Aziende Sanitarie ed Ospedaliere** erogano i servizi sanitari all'utenza nel rispetto degli obiettivi definiti nel PSN e nel PSR attraverso il Piano Attuativo, documento di pianificazione strategica che definisce gli obiettivi di medio/lungo periodo in termini di assistenza sanitaria e fissa gli standard organizzativi e gestionali dell'azienda sanitaria

Questa articolazione di funzioni, apparentemente chiara ha subito profonde modifiche con la modifica del titolo V della costituzione, che ha reso la materia della tutela della salute tra quelle a legislazione concorrente: la potestà legislativa spetta alle Regioni, allo Stato è riservata la determinazione dei principi fondamentali fissati con leggi. L'aumentata autonomia nella programmazione delle singole Regioni rende conto della variabilità interregionale nei livelli di assistenza, negli assetti organizzativi responsabili di un autentico "arlecchino sanitario".

Il processo di programmazione consiste nella costruzione di una vera e propria "casa sanitaria" ed è un alternarsi di momenti a valenza tecnica e di momenti a valenza politica.

In Italia la legge 833.1978 fa della programmazione sanitaria lo strumento principe di governo della sanità sia a livello nazionale che regionale e locale.

La legge 595.85 che detta "Norme per la programmazione sanitaria e per il piano sanitario nazionale triennale 1980-1988" pone all'art.1 l'affermazione che "le linee generali di indirizzo e le modalità di svolgimento delle attività istituzionali del servizio sanitario nazionale sono stabilite con il piano sanitario nazionale in conformità con gli obiettivi della programmazione socioeconomica nazionale e tenendo presente la esigenza di superare le condizioni di arretratezza sociosanitaria che esistono nel paese, particolarmente nelle regioni meridionali."

La legge 502.1992 fissa i criteri per la aziendalizzazione delle Aziende Sanitarie e ribadisce l'importanza della programmazione sanitaria come strumento di governo. Profondi cambiamenti nella impostazione della Programmazione Sanitaria sono stati introdotti dalla Legge 7 agosto 2012, n. 135 che ha convertito il decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, "recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini" (Tabella I).

La logica della Legge si fonda sulla revisione della spesa e sulla riduzione dei P.L. In particolare si prevede la riduzione dei posti Letto a 3.7 pl x 1000 abitanti di cui lo 0.7 destinato alla lungodegenza ed alla Riabilitazione, assumendo come

riferimento un tasso di ospedalizzazione pari a 160 per mille abitanti di cui il 25 per cento riferito a ricoveri diurni ed una degenza media non superiore a 7 giorni.

La legge rimanda ad un successivo Regolamento la definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera.

Il Regolamento nella attuale versione stabilisce che *“Tutte le strutture sanitarie che concorrono a garantire gli obiettivi assistenziali debbono operare secondo il principio della efficacia, qualità e sicurezza delle cure, dell'efficienza, della centralità del paziente e dell'umanizzazione, nel rispetto della dignità della persona. Il riequilibrio dei ruoli tra ospedale e territorio e una più adeguata attenzione alle **cure graduate** costituiscono oggi gli obiettivi di politica sanitaria verso cui i sistemi sanitari più avanzati si sono indirizzati per dare risposte concrete a nuovi bisogni di salute determinati dagli effetti delle tre transizioni – epidemiologica, demografica e sociale – che hanno modificato il quadro di riferimento negli ultimi decenni. Un tale cambiamento strutturale e organizzativo determina una inevitabile redistribuzione delle risorse che può essere oggettivamente ed equamente effettuata attraverso la valutazione dei volumi e strategicità delle prestazioni, delle performance e degli esiti clinici.”*

In una visione integrata dell'assistenza sanitaria, l'ospedale

- a) deve assolvere ad una funzione specifica di gestione delle problematiche assistenziali dei soggetti affetti da una patologia (medica o chirurgica) ad insorgenza acuta e con rilevante compromissione funzionale,
- b) ovvero di gestione di attività programmabili che richiedono un setting tecnologicamente ed organizzativamente articolato e complesso per essere affrontate in maniera adeguata alla patologia ed al bisogno di pazienti con problemi di salute caratterizzati da acuzie e gravità
- c) ovvero, nei reparti per la post acuzie, da peculiari esigenze sanitarie e riabilitative.
- d) In ogni caso, l'ospedale assicura la gestione del percorso diagnostico terapeutico (PDT) del problema clinico di cui si fa carico, sia all'interno del presidio che all'interno della rete ospedaliera, affinché possa essere assicurata, anche in fase successiva alla prima accettazione, l'allocazione dei pazienti presso i presidi che dispongano di un livello organizzativo coerente con la complessità assistenziale del caso da trattare. Tale logica di rete deve includere l'individuazione di poli d'eccellenza a livello nazionale e deve essere considerato in una visione solidaristica tra regioni per la soddisfazione dei casi di particolare complessità (come già avviene in campo trapiantologico). La rete assistenziale ospedaliera deve essere formalmente definita e resa nota ai cittadini.

Tabella I

LEGGE 7 agosto 2012, n. 135: Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (Gazzetta Ufficiale n. 189 del 14 agosto 2012- Supplemento Ordinario n. 173) – In vigore dal 15 agosto 2012

Titolo III

RAZIONALIZZAZIONE E RIDUZIONE DELLA SPESA SANITARIA

Art. 15

Disposizioni urgenti per l'equilibrio del settore sanitario e misure di governo della spesa farmaceutica

...((c) sulla base e nel rispetto degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera fissati, entro il 31 ottobre 2012, con regolamento approvato ai sensi dell'articolo 1, comma 169, della legge 30 dicembre 2004, n. 311, previa intesa della Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, nonche' tenendo conto della mobilita' interregionale, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano adottano, nel rispetto della riorganizzazione di servizi distrettuali e delle cure primarie finalizzate all'assistenza 24 ore su 24 sul territorio adeguandoli agli standard europei, entro il 31 dicembre 2012)), provvedimenti di riduzione dello standard dei posti letto ospedalieri accreditati ed effettivamente a carico del servizio sanitario regionale, ad un livello non superiore a 3,7 posti letto per mille abitanti, comprensivi di 0,7 posti letto per mille abitanti per la riabilitazione e la lungodegenza post-acuzie, adeguando coerentemente le dotazioni organiche dei presidi ospedalieri pubblici ed assumendo come riferimento un tasso di ospedalizzazione pari a 160 per mille abitanti di cui il 25 per cento riferito a ricoveri diurni. La riduzione dei posti letto e' a carico dei presidi ospedalieri pubblici ((per una quota non inferiore al 50 per cento)) del totale dei posti letto da ridurre ed e' conseguita esclusivamente attraverso la soppressione di unita' operative complesse. Nelle singole regioni ((e province autonome)), fino ad avvenuta realizzazione del processo di riduzione dei posti letto e delle corrispondenti unita' operative complesse, e' sospeso il conferimento o il rinnovo di incarichi ai sensi dell'articolo 15((-septies)) del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502 e successive modificazioni.

Nell'ambito del processo di riduzione, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano operano una verifica, sotto il profilo assistenziale e gestionale, della funzionalita' delle piccole strutture ospedaliere pubbliche, anche se funzionalmente e amministrativamente facenti parte di presidi ospedalieri articolati in piu' sedi, e promuovono l'ulteriore passaggio dal ricovero ordinario al ricovero diurno e dal ricovero diurno all'assistenza in regime ambulatoriale, favorendo l'assistenza residenziale e domiciliare;

((c-bis) e' favorita la sperimentazione di nuovi modelli di assistenza, nell'ambito delle varie forme in cui questa e' garantita, che realizzino effettive finalita' di contenimento della spesa sanitaria, anche attraverso specifiche sinergie tra strutture pubbliche e private, ospedaliere ed extraospedaliere;))

- e) In ogni caso, l'ospedale assicura la gestione del percorso diagnostico terapeutico (PDT) del problema clinico di cui si fa carico, sia all'interno del presidio che all'interno della rete ospedaliera, affinché possa essere assicurata, anche in fase successiva alla prima accettazione, l'allocazione dei pazienti presso i presidi che dispongano di un livello organizzativo coerente con la complessità assistenziale del caso da trattare. Tale logica di rete deve includere l'individuazione di poli d'eccellenza a livello nazionale e deve essere considerato in una visione solidaristica tra regioni per la soddisfazione dei casi di particolare complessità (come già avviene in campo trapiantologico). La rete assistenziale ospedaliera deve essere formalmente definita e resa nota ai cittadini.

Per promuovere un uso appropriato dell'ospedale, ai fini di migliorare la qualità dell'assistenza offrendo al paziente la giusta intensità di cura per le sue condizioni cliniche, nel setting assistenziale più rispondente ai suoi bisogni, il Regolamento prevede che le Regioni, nel recepirne i contenuti, adottino anche un atto di indirizzo, sulla base di linee guida stabilite con Accordo sancito dalla Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le regioni e le province autonome di Trento e di Bolzano, relativo a specifici criteri per l'ammissione ai trattamenti ospedalieri sia di elezione che in condizioni di emergenza-urgenza.

Le linee guida relative a specifici criteri per l'ammissione ai trattamenti ospedalieri dovranno fornire indicazioni,

-a) finalizzate a valutare e selezionare i pazienti ai fini dell'ammissione sotto il profilo di :

-severità della condizione clinica/evento morboso/trauma che ha portato il paziente in ospedale

-intensità/complessità dell'assistenza necessaria.

b) tese specificamente a definire criteri per l'ammissione in:

-ricovero ordinario in strutture/UO ospedaliere per acuti

-ricoveri diurni in strutture/UO ospedaliere per acuti

-ricoveri ordinari in strutture/UO ospedaliere per lungodegenza

-ricoveri ordinari in strutture/UO ospedaliere per riabilitazione

-ricoveri diurni in strutture/UO ospedaliere per riabilitazione

-osservazione breve

I criteri ispiratori della programmazione sanitaria sono riassumibili in:

- Classificazione delle strutture ospedaliere
- Standard minimi e massimi di strutture per singola disciplina
- Volumi ed esiti
- Standard generali di qualità
- Standard organizzativi, strutturali e tecnologici generali
- Standard specifici per l'alta specialità
- Reti ospedaliere
- Rete dell'emergenza urgenza
- Continuità ospedale-territorio

Tabella II Patto per la Salute 2014-2016 Assistenza Territoriale AFT e UCCP

- La UCCP è una forma organizzativa complessa ed è strutturata come un sistema integrato di servizi che concorre alla presa in carico della comunità di riferimento, in continuità con le AFT e i medici di medicina generale nonché i pediatri di libera scelta che le compongono, garantendo: l'accoglienza, la collaborazione e l'integrazione tra i professionisti e gli operatori (sanitari, socio-sanitari e sociali), la condivisione e l'applicazione dei percorsi assistenziali, l'autonomia e la responsabilità professionale, la valorizzazione delle competenze con chiara definizione dei ruoli e delle responsabilità, un approccio pro attivo e di iniziativa nei confronti dei malati cronici, la partecipazione responsabile dei medici di medicina generale e dei pediatri di famiglia nel governo della domanda e nell'organizzazione dei servizi, alla sostenibilità economica.

- La UCCP è di norma organizzata in sede unica, pur potendo prevedere sedi accessorie opportunamente collegate attraverso un'adeguata rete telematica. E' integrata nella rete telematica aziendale e/o regionale.

La UCCP ha un assetto organizzativo definito ai sensi delle disposizioni nazionali e regionali in materia, è parte fondamentale ed essenziale del distretto, integrandosi all'interno della rete dei servizi distrettuali ed aziendali e permettendo una relazione diretta tra l'assistenza territoriale e gli altri nodi della rete assistenziale

- Ogni AFT della medicina generale è funzionalmente collegata ad una UCCP. Le AFT della medicina generale, che coprono un bacino di utenza riferito a non più di 30.000 ab, rappresentano l'insieme dei professionisti che hanno in carico il cittadino che esercita la scelta nei confronti del singolo medico. Entro sei mesi dalla stipula dei nuovi ACN, è comunque non altre la vigenza del presente patto, le AFT e le UCCP costituiscono le uniche forme di aggregazione dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, sostituendo le diverse tipologie di forme associative della medicina generale e le altre tipologie di aggregazioni funzionali e/o strutturali realizzate nelle varie regioni (di cui all'art. 54 dell'ACN

- Le UCCP e le AFT hanno come compiti essenziali:

- assicurare l'erogazione delle prestazioni territoriali (medicina generale tramite le AFT, assistenza infermieristica, attività territoriale ambulatoriale e domiciliare, attività specialistica, servizi di supporto).

- Garantire la continuità dell'assistenza mediante l'utilizzo della ricetta elettronica de materializzata e il continuo aggiornamento della scheda sanitaria individuale informatizzata e delle FSE;

- Garantire l'accessibilità all'assistenza territoriale per tutto l'arco della giornata, per tutti i giorni della settimana, avvalendosi dei professionisti del ruolo unico della medicina generale.

- Garantire la continuità nell'assistenza nelle tre declinazioni (relazionale, gestionale ed informatica), prevedendo l'applicazione di percorsi assistenziali condivisi e l'integrazione informativa tra le componenti della medicina convenzionata e la rete distrettuale ed ospedaliera.

La riorganizzazione si completa con il riordino della medicina territoriale prevista dal Patto per la Salute 2014 – 2016 che prevede la istituzione delle Unità Complesse di Cure Primarie (UCPP), le Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT) , la ridefinizione degli standard organizzativi dei distretti e la promozione della medicina di iniziativa (Tabella II).

Il metodo presenta sostanziali novità rispetto al passato, ma appare ispirato quasi esclusivamente a logiche di contenimento dei costi con scarsa importanza alla organizzazione dipartimentale e con visione limitata delle reti integrate.

E' Adottato come criterio di programmazione il numero di PL per mille abitanti svincolandoli dalla analisi delle singole realtà e dei servizi ad esso collegati. Come argutamente nota Cavicchi *“nel definire lo standard di posti letto come unico criterio ordinatore dell'ospedale si conferma un “genere” di ospedale che ha più di un secolo. Criticare il criterio del posto letto a “genere” di ospedale invariante non è così convincente come non è convincente riattualizzare, come fa il regolamento, una vecchia idea di programmazione ospedaliera. Il regolamento è semplicemente un atto separato e distinto di programmazione sanitaria esattamente come è previsto dalle norme sulla programmazione ospedaliera del 68 in barba a tutti i discorsi sull'integrazione, sulla continuità, sulle cure primarie e sul territorio ecc. Tutti sanno che la necessità di posti letto è funzione dell'intero sistema di servizi, e che non si possono programmare posti letto senza definire a monte le condizioni para-ospedaliere dell'assistenza. La necessità di posti letto è in pratica inversamente proporzionale all'entità del sistema dei servizi. Ma il regolamento sugli standard ignora tale interdipendenza e usa il posto letto quale criterio autoriferito come se esistesse solo l'ospedale”*. La differenza tra legge Mariotti, autore della normativa alla quale si continua ad attingere, ed il Regolamento sugli Standard è che *“il primo voleva un cappotto, cioè voleva costruire un moderno sistema ospedaliero, la seconda quel cappotto lo vuole rivoltare (come si faceva una volta per risparmiare), e ricavarne, come si dice a Napoli, una “scazzetta” (lo zuccotto del prete). Cioè la differenza è a genere di ospedale invariante tra una politica di spedalizzazione e una politica di deospedalizzazione. Mariotti usava il posto letto per costruire un sistema, il governo e le regioni usano il posto letto per decostruire il sistema.”*

Come sottolinea Cavicchi per pensare a un “sistema più raffinato” e più integrato *“ si dovrebbe rispondere ad alcune domande:*

a) a quale idea culturale di “tutela”, l'ospedale dovrebbe riferirsi e in quale sistema organizzato di servizi esso dovrebbe operare dal momento in cui ,esso non può che essere considerato un sottosistema tra sottosistemi di un unico sistema?

b) quale “genere” di ospedale sarebbe appropriato all'idea di tutela del terzo millennio?

c) quale programmazione si renderebbe necessaria se si assumesse un sistema di tutela unico e unitario che superi le divisioni che oggi tanto ci fanno patire (cure primarie/secondarie, territorio/ospedale, medici di base/ospedalieri/universitari ecc) e che definisca i diversi sottosistemi di tutela come interdipendenti ?Se i sottosistemi devono essere interdipendenti , è un errore programmarli

separatamente, siano essi le cure primarie o ospedaliere e poi pensare “a mani nude” di integrarli .

d)quale sistema interconnessionale (non integrato) se nella logica della continuità assistenziale non esiste un primario e un secondario ma un prima e un dopo, cioè percorsi e progressioni quindi traiettorie che attraversano inevitabilmente più sottosistemi (dal luogo di vita al letto in ospedale) e che si caratterizzano non in base al bacino d’utenza ma alla complessità del bisogno?

e) quali parametri organizzativi pertinenti alle caratteristiche del bisogno del malato , dal momento che ormai il concetto di acuzie coincide in gran parte con quello di complessità? Il posto letto e il bacino di utenza sono parametri fallaci perché non riferiscono in alcun modo della complessità di un bisogno e creano inappropriata struttura;

f) quali organizzazioni del lavoro dal momento che oggi balbettiamo tra taylorismo e toyotismo tra i dipartimenti della Mariotti e l’intensità di cura, cioè tra ciò che comunque continua ad essere concepito come diviso e una idea di integrazione interamente appiattita su vecchi concetti di acuzie non di complessità come il caso dell’intensità di cura, scambiando e confondendo cura con assistenza?

g) quali professioni rispetto sia alla nuova idea di tutela che a quella di complessità e a quella di organizzazione interconnessionale? Se non è convincente pensare di risolvere le gravi questioni professionali senza passare per un progetto di riforma del lavoro , allora non è convincente pensare di riformare l’ospedale a professioni invarianti. La post ausiliarietà degli infermieri e il loro sistematico demansionamento non si risolverà mai se si resta come fa il regolamento dentro la logica della Mariotti e non saranno certo le competenze avanzate a risolvere il problema. La stessa cosa per i medici ospedalieri che tra blocco del contratto e del turn over e deospedalizzazione pensano di disincagliarsi rivendicando una carriera e una categoria speciale a ospedale invariante.

h) quali sistemi retributivi, cioè come compensare le capacità interconnessionali, i risultati di salute prodotti dai sottosistemi ,il governo delle complessità, le abilità oltre le competenze, le autonomie in cambio di responsabilità ecc.? L’esito nella logica volumetrica definisce la quantità di posti letto ma perché non definire anche i meriti professionali?”

In definitiva “ a questo paese serve un cappotto, nuovo, che rivoltare quello vecchio non basta più perché ormai è troppo logoro e quindi abbandonare le logiche della “scazzetta”. Non sono mai stato d’accordo con il concetto di deospedalizzazione ma non perché non voglio chiudere gli ospedaletti, abolire gli eccessi e le inappropriatazze, o riconvertire in territorio (ci mancherebbe altro), ma perché non sono mai stato d’accordo a banalizzare la complessità di un

ospedale a una questione solo di volumi e di posti letto e meno che mai a considerarlo ideologicamente come negativo perché costoso. Quello che per me andrebbe fatto non è “deospedalizzare” ma “rispedalizzare” una idea riformata di tutela prima di tutto definendo un nuovo genere di ospedale. Se il posto letto è come è una sineddoche, che senso ha ripensarlo senza ripensare il modello di ospedale che gli si riferisce? “

La programmazione dovrebbe muoversi sulla base di **Area Sanitarie Omogene** sulla quale vanno programmati servizi, reti ed ospedali secondo una logica unitaria legata a specifici e reali bisogni sanitari.

BIBLIOGRAFIA

CAVICCHIIVAN (2014) quotidianosanità 06 settembre 2014

CONFERENZA STATO-REGIONI (2014) Patto per la Salute 2014-2016 10 luglio 2014.

DECRETO-LEGGE 6 luglio 2012, n. 95 (2012), Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini ((nonche' misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario)). (GU n.156 del 6-7-2012 - Suppl. Ordinario n. 141)

DPR 27.3.1969 n 128 (1969) Ordinamento interno dei Servizi Ospedalieri S.O. GG.UU 23.4.1969 N.104

GREGORIO G.(2013), I nuovi standard organizzativi ministeriali cambieranno la Rete regionale delle UTIC 44 Congresso Nazionale ANMCO di Cardiologia Firenze 30 Maggio 2013 -1 giugno 2013, 2013

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà Cardiologia negli Ospedali 190, 2014

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2010), 6° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2010 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2010

GISE Dati di attività dei Laboratori di Emodinamica 2013 (2014) Il giornale italiano di Cardiologia Invasiva 2.2014

LEGGE 12 FEBBRAIO 1968 N 132 (1968) Enti Ospedalieri e Assistenza Ospedaliera GG.UU. 12.3.1968 N

LEGGE 23 dicembre 1978 n 833 (1978) Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale G. U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O

LEGGE 7 agosto 2012, n. 135(2012), Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (Gazzetta Ufficiale n. 189 del 14 agosto 2012- Supplemento Ordinario n. 173) – In vigore dal 15 agosto 2012

MINISTERO DELLA SALUTE (2014) , Regolamento recante: "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, in attuazione dell'articolo 1, comma 169, della legge 30 dicembre 2004, n. 311" e dell'articolo 15, comma 13, lettera c), del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito, con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, 2014

MINISTERO DELLA SALUTE OPEN DATA (2014)
<http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=17>

MINISTERO DELLA SALUTE (2014) Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2013Luglio 2014

LA MEDICINA DEL “ TERRITORIO” TRA PRESENTE E FUTURO

**Maria Serafino, Giovanni Gregorio, Carmen Barbato, Marianna Laurito,
Dimitris Christodoulakis, Vittorio Gatto, Paola Lombardo.**

ASL Salerno

La necessità di portare quanto più vicino al paziente i servizi sanitari è un problema presente già nella fase istitutiva del SSN: la legge 833 del 1978, dimensionava i servizi il più vicino possibile al luogo di vita delle persone, con una medicina primaria diffusa sul territorio e organizzata in modo da essere legata alla comunità locale. Nascevano le USL e i distretti sanitari di base. Le riforme del sistema sanitario degli anni '90 (d.lgs. n. 502 del 1992 come modificato dal d.lgs. n. 517 del 1993) e a fronte della costituzione di Aziende sanitarie, il Distretto cambiava inevitabilmente la sua configurazione, passando da semplice luogo di servizi di primo livello ad un centro di governance di una complessa rete di servizi territoriali. Negli anni 1998-2000 si giungeva così a stabilire un diverso equilibrio di risorse tra i livelli di assistenza ospedaliera e territoriale, a sostegno delle scelte programmatiche di deospedalizzazione e di sviluppo del sistema dei servizi distrettuali. Con la riforma sanitaria del 1999 (d. lgs. n. 229/1999), la scelta di potenziare il Distretto si concretizzava in una disciplina organica e puntuale (in quanto si delineavano funzioni, aspetti programmatici e una responsabilità di distretto legata ad obiettivi di salute), ma pur sempre rispettosa delle autonomie regionali. I Distretti in Italia oggi si presentano come organizzazioni con territori e popolazioni di riferimento rimarchevoli (85.000 abitanti in media; superficie media di 440 kmq), maggiori di quanto previsto dal D.Lgs. n. 229/99. La costituzione di un Distretto “forte” è stata invocata fin dalla sua nascita. A distanza di 30 anni dal suo primo “lancio” (L. n. 833/78) e di oltre 10 anni dal suo “ri-lancio” (D.Lgs. n. 229/99) sappiamo che, negli anni Duemila, nel 78% dei Distretti esistono centri di responsabilità definiti (addirittura oltre 6 nel 25% dei casi), per cui appare giustificata la sua individuazione come struttura complessa, anche a valenza dipartimentale. Al giorno d'oggi la medicina territoriale si fonda su una organizzazione capillare e diffusa delle cure primarie (medico di medicina generale e medico di continuità assistenziale), su una offerta specialistica affidata allo specialista ambulatoriale ed in certi casi al medico ospedaliero secondo una logica che non favorisce il dialogo tra ospedale e territorio.

Il Patto per la salute 2014-2016 prevede la istituzione delle Unità Complesse di Cure Primarie (UCPP), le Aggregazioni Funzionali Territoriali (AFT), la ridefinizione degli standard organizzativi dei distretti e la promozione della medicina di iniziativa.

La UCCP è una forma organizzativa complessa ed è strutturata come un sistema integrato di servizi che concorre alla presa in carico della comunità di riferimento, in continuità con le AFT e i medici di medicina generale nonché i pediatri di libera scelta che le compongono, garantendo: l'accoglienza, la collaborazione e l'integrazione tra i professionisti e gli operatori (sanitari, socio-sanitari e sociali), la condivisione e l'applicazione dei percorsi assistenziali, l'autonomia e la responsabilità professionale, la valorizzazione delle competenze con chiara

definizione dei ruoli e delle responsabilità, un approccio pro attivo e di iniziativa nei confronti dei malati cronici, la partecipazione responsabile dei medici di medicina generale e dei pediatri di famiglia nel governo della domanda e nell'organizzazione dei servizi, alla sostenibilità economica.

- La UCCP è di norma organizzata in sede unica, pur potendo prevedere sedi accessorie opportunamente collegate attraverso un'adeguata rete telematica. E' integrata nella rete telematica aziendale e/o regionale.

La UCCP ha un assetto organizzativo definito ai sensi delle disposizioni nazionali e regionali in materia, è parte fondamentale ed essenziale del distretto, integrandosi all'interno della rete dei servizi distrettuali ed aziendali e permettendo una relazione diretta tra l'assistenza territoriale e gli altri nodi della rete assistenziale

- Ogni AFT della medicina generale è funzionalmente collegata ad una UCCP. Le AFT della medicina generale, che coprono un bacino di utenza riferito a non più di 30.000 ab, rappresentano l'insieme dei professionisti che hanno in carico il cittadino che esercita la scelta nei confronti del singolo medico. Entro sei mesi dalla stipula dei nuovi ACN, è comunque non oltre la vigenza del presente patto, le AFT e le UCCP costituiscono le uniche forme di aggregazione dei medici di medicina generale e pediatri di libera scelta, sostituendo le diverse tipologie di forme associative della medicina generale e le altre tipologie di aggregazioni funzionali e/o strutturali realizzate nelle varie regioni (di cui all'art. 54 de ll ACN

- Le UCCP e le AFT hanno come compiti essenziali:

- assicurare l'erogazione delle prestazioni territoriali (medicina generale tramite le AFT, assistenza infermieristica, attività territoriale ambulatoriale e domiciliare, attività specialistica, servizi di supporto).

- Garantire la continuità dell'assistenza mediante l'utilizzo della ricetta elettronica de materializzata e il continuo aggiornamento della scheda sanitaria individuale informatizzata e delle FSE;

- Garantire l'accessibilità all'assistenza territoriale per tutto l'arco della giornata, per tutti i giorni della settimana, avvalendosi dei professionisti del ruolo unico della medicina generale.

- Garantire la continuità nell'assistenza nelle tre declinazioni (relazionale, gestionale ed informatica), prevedendo l'applicazione di percorsi assistenziali condivisi e l'integrazione informativa tra le componenti della medicina convenzionata e la rete distrettuale ed ospedaliera

Si tratta di un sistema innovativo che tende a sostituire una organizzazione parcellizzata con un insieme di sistemi in grado di stimolare e favorire la collaborazione tra professionisti e l' utilizzo appropriato dell'Ospedale. A ciò dovrebbe concorrere la istituzione degli ospedali di comunità ed dei punti di primo intervento

L'Ospedale di comunità E' una struttura con numero limitato di p.l. (15-20) gestito da personale infermieristico, in cui l'assistenza medica è assicurata dai Medici di Medicina generale e dai pediatri di libera scelta e la responsabilità igienico-organizzativa e gestionale fa capo al distretto che assicura anche le necessarie consulenze specialistiche. Prende in carico pazienti che necessitano:

-di interventi sanitari potenzialmente erogabili a domicilio ma che necessitano di ricovero in queste strutture in mancanza di idoneità del domicilio (strutturale e familiare)

-di sorveglianza infermieristica continuativa.

La degenza media prevedibile è di 15/20 giorni.

L'accesso potrà avvenire dal domicilio o dalle strutture residenziali su proposta del medico di famiglia titolare della scelta, dai reparti ospedalieri o direttamente dal pronto soccorso.

L'assistenza sarà garantita nelle 24 ore dal personale infermieristico ed addetto all'assistenza, dai Medici di Medicina generale e dai pediatri di libera scelta e dai medici di continuità assistenziale.

La sede fisica dell'ospedale di comunità potrà essere opportunamente allocata presso presidi ospedalieri riconvertiti e/o presso strutture residenziali.

I Punti di Primo Intervento (PPI) Sono strutture che, distribuite sul territorio e con orario di attività articolato nell'arco delle 12 o 24 ore giornaliere secondo le esigenze locali, dispongono di competenze cliniche e strumentali adeguate a fronteggiare e stabilizzare, temporaneamente, le emergenze fino alla loro attribuzione al Pronto Soccorso dell'Ospedale di riferimento e sono in grado di fornire risposte a situazioni di minore criticità e bassa complessità.

La loro attivazione permette una razionalizzazione della rete dei Pronto Soccorso, attraverso la riconversione di strutture non in grado di mantenere standard elevati di sicurezza delle prestazioni e, in alcuni casi, può costituire un riferimento sanitario in H 24 per la popolazione.

Si distinguono in Punti di Primo Intervento:

- di tipo A), situati all'interno di Presidi di ASL, riconvertiti a seguito della riorganizzazione della rete ospedaliera per i quali è stata prevista una riduzione del livello di complessità delle prestazioni erogate;

- di tipo B), fissi ovvero collocati in aree distanti da presidi ospedalieri; mobili ovvero organizzati per esigenze stagionali in località turistiche, in occasione di manifestazioni di massa (sportive, culturali e religiose), o attivati a seguito di calamità naturali o antropiche.

I Punti di Primo Intervento operano in stretto collegamento funzionale con le Unità Operative del DEA, sulla base di un comune codice di comportamento assistenziale per realizzare la continuità terapeutica tra il territorio e l'ambiente ospedaliero. Presso la sede del PPI è presente la postazione del mezzo di soccorso. In relazione al volume di attività, i Punti di Primo Intervento fino a 6.000 accessi/anno, sono affidati al sistema territoriale 118, con numero di accessi superiore afferiscono al DEA di riferimento. Nei Punti di Primo Intervento non è prevista l'Osservazione breve del paziente.

Il disegno organizzativo appare sicuramente innovativo ma occorre valutare tempi, modi e grado di implementazione.

BIBLIOGRAFIA

AA.VV. QUADERNI DI MONITOR ELEMENTI DI ANALISI E OSSERVAZIONE DEL SISTEMA SALUTE LA RETE DEI DISTRETTI SANITARI IN ITALIA (2011)8° Supplemento al numero 27 2011 di Monitor Agenas Roma

CONFERENZA STATO-REGIONI (2014) Patto per la Salute 2014-2016 10 luglio 2014.

GREGORIO G, TOZZI Q. (2014) Management in Cardiologia Teoria e pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico Editore Roma 2014.

DECRETO LEGISLATIVO DEL 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. (GU n.165 del 16-7-1999 - Suppl. Ordinario n. 132)

DECRETO-LEGGE 6 LUGLIO 2012, N. 95 (2012), Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini ((nonche' misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario)). (12G0117) (GU n.156 del 6-7-2012 - Suppl. Ordinario n. 141)

LEGGE 23 DICEMBRE 1978, N. 833 "Istituzione del servizio sanitario nazionale"(1978) GU n. 360 del 28-12-1978 - Suppl. Ordinario

LEGGE 7 AGOSTO 2012, N. 135 (2012), Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (Gazzetta Ufficiale n. 189 del 14 agosto 2012- Supplemento Ordinario n. 173) – In vigore dal 15 agosto 2012

MINISTERO DELLA SALUTE, DECRETO 2 aprile 2015, n. 70 (2015) Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. (GU n.127 del 4-6-2015) .

L'OSPEDALE TRA PRESENTE E FUTURO

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato, Paola Lombardo,
Dimitris Christodoulakis, Giuseppe Mascia, Enrico Gnarra,
Gerardo Gallo, Vittorio Gatto.**

Asl Salerno

Abbiamo strade, automobili, alberghi ristoranti,
autogrill, aerei, treni di buon se non ottimo livello:
perchè dovremmo tollerare oltre,
proprio quando siamo malati, più fragili e deboli,
e avremmo diritto e voglia di maggiori attenzioni e protezioni,
ospedali indecorosi e opprimenti?

U. Veronesi, M. Mauri

L'importanza dell'Ospedale quale valore per la collettività si è andato affermando negli anni costituendo uno elemento del dibattito su come deve essere l'ospedale di domani. A tale riguardo particolarmente illuminanti sono due Report (in Risorse) sul sistema sanitario inglese (NHS), dell'Institute for Public Policy Research (IPPR).

Il primo Report "The Future Hospital. The progressive case for change" illustra i necessari cambiamenti nella rete ospedaliera. Gli obiettivi dell'Ospedale del futuro sono:

1. l'approccio di public value – valore per la collettività -: si riconosce all'Ospedale del NHS un public value, vale a dire un valore che riguarda sia il momento attuale che per le generazioni future.
2. I risultati in termini di salute (outcomes), l'aumento dell'efficienza e dell'appropriatezza clinica e la adeguamento della offerta alla evoluzione del panorama demografico ed epidemiologico.
3. La qualità e l'accessibilità dei servizi, con possibilità di scegliere e di personalizzare l'assistenza.
4. L'equità e la fiducia

Il secondo Report "The Future Hospital. The politics of change" è il risultato di ricerche, meetings, ipotesi teoriche e dell'analisi di due case studies che hanno coinvolto stakeholders (managers, clinici, pazienti, pubblico, volontariato, Municipalità, Comitati di verifica) di due Istituzioni ospedaliere.

I case-studies sono analizzati attraverso una cornice teorica che identifica quattro possibili orientamenti in termine di "interesse pubblico" (il consumatore, l'elettore, il paziente, il contribuente).

Il report giunge a dieci risultati chiave:

1. i processi di riorganizzazione ospedaliera devono avere come prima finalità quella di ridisegnare i servizi piuttosto che tagliarli.
2. Il coinvolgimento e l'accordo sui principi del cambiamento sono possibili, ma sono minacciati dal sospetto che ciò si attui al fine di ridurre i costi, fornendo così un elemento di forza a chi si oppone ai cambiamenti.

3. Gli obiettivi del cambiamento sono condivisi, ma non vi è accordo sulla loro interpretazione: in particolare non vi è sufficiente conoscenza, da parte della popolazione, dei problemi connessi alla sicurezza del paziente; la popolazione tende quindi ad orientare la propria attenzione su tematiche meno prioritarie. Ciò è dovuto anche a una “omertà” (conspiracy of safety) da parte dei clinici sul tema della sicurezza.
4. Mentre vi è stato un buon coinvolgimento dei clinici nel promuovere il cambiamento, ciò ha coinvolto meno sia i politici che gli operatori che hanno un primo contatto con gli utenti (frontline staff).
5. Il coinvolgimento e la discussione si sono concentrati sui principi del cambiamento, ma c'è stata una forte opposizione quando si è trattato di discutere di scelte a livello locale, assistendo, analogamente a quanto accade in caso di scelte impopolari relative alla localizzazione di impianti pubblici (discariche, inceneritori, centri per soggetti in marginalità etc.), a posizioni definibili come “NIMBY” (Not In My Back Yard, “non nel mio cortile”). Nel caso dell'ospedale si assiste invece all'effetto HIMBY (Hospital in My Back Yard).
6. “Paradosso di consultazione”: il processo di consultazione e scelta della localizzazione ospedaliera è percepito come proceduralmente iniquo, se non addirittura una finzione.
7. I Comitati di verifica delle autorità locali (HOSC) sono stati coinvolti sui principi del cambiamento ma non sulla scelta della localizzazione.
8. Le Municipalità si sono trovate in una posizione difficile accettando spesso i principi del cambiamento nei tavoli di confronto riservati, opponendosi poi a livello locale, minando il processo di cambiamento, dichiarando che le modifiche erano motivate dai tagli e non evidenziando i miglioramenti nei servizi.
9. I politici locali hanno avuto un'opportunità politica, anche in termini di difesa dell'esistente, un potere ambiguo e nessuna responsabilità.
10. C'è stato un gap di responsabilità a livello locale, le decisioni e le regole sono state definite a livello centrale e poi riportate alla popolazione locale, che si è sentita scavalcata, sfiduciata rispetto al processo, ed ha così rifiutato l'esito delle decisioni prese.”

Da questi risultati ne conseguono le seguenti implicazioni in termini di politica sanitaria per la riconfigurazione della rete ospedaliera:

1. una strategia nazionale, con la definizione di un set minimo di standard nazionali, che includa buone pratiche e soluzioni innovative.
2. Più comunicazione (“the black box of hospital safety needs to be opened”), maggior coinvolgimento dei politici e del frontline staff e nuove regole per la consultazione pubblica che comprendano una corretta e trasparente valutazione delle opzioni sui criteri decisionali.
3. Ridefinire i diversi livelli di responsabilità nazionale e locale e definire le regole del processo decisionale.

La ricerca intende fornire gli strumenti conoscitivi per favorire processi e politiche più funzionali al cambiamento: ciò è possibile agendo in partnership con le

organizzazioni cliniche in termini di consenso sui principi e i metodi del cambiamento.

Le autorità locali devono essere maggiormente responsabilizzate, perché aumenti la fiducia.

Il cambiamento nelle politiche sanitarie ospedaliere resta controverso e richiede un dibattito vero e ben informato, affinché i processi e le politiche di cambiamento possano assicurare ai servizi sanitari locali migliori risultati ed efficienza, migliorando i servizi per i pazienti ed il coinvolgimento e la fiducia della gente.

I case-studies sono analizzati attraverso una cornice teorica che identifica quattro possibili orientamenti degli stakeholders in termine di “interesse pubblico” (il consumatore, l’elettore, il paziente, il contribuente).

Il report giunge a dieci risultati chiave:

1. i processi di riorganizzazione ospedaliera devono avere come prima finalità quella di ridisegnare i servizi piuttosto che tagliarli.
2. Il coinvolgimento e l’accordo sui principi del cambiamento sono possibili, ma sono minacciati dal sospetto che ciò si attui al fine di ridurre i costi, fornendo così una elemento di forza a chi si oppone ai cambiamenti.
3. Gli obiettivi del cambiamento sono condivisi, ma non vi è accordo sulla loro interpretazione: in particolare non vi è sufficiente conoscenza, da parte della popolazione, dei problemi connessi alla sicurezza del paziente; la popolazione tende quindi ad orientare la propria attenzione su tematiche meno prioritarie. Ciò è dovuto anche a una “omertà” (conspiracy of safety) da parte dei clinici sul tema della sicurezza.
4. Mentre vi è stato un buon coinvolgimento dei clinici nel promuovere il cambiamento, ciò ha coinvolto meno sia i politici che gli operatori che hanno un primo contatto con gli utenti (frontline staff).
5. Il coinvolgimento e la discussione si sono concentrati sui principi del cambiamento, ma c’è stata una forte opposizione quando si è trattato di discutere di scelte a livello locale, assistendo, analogamente a quanto accade in caso di scelte impopolari relative alla localizzazione di impianti pubblici (discariche, inceneritori, centri per soggetti in marginalità etc.), a posizioni definibili come “NIMBY” (Not In My Back Yard, “non nel mio cortile”). Nel caso dell’ospedale si assiste invece all’effetto HIMBY (Hospital in My Back Yard).
6. “Paradosso di consultazione”: il processo di consultazione e scelta della localizzazione ospedaliera è percepito come proceduralmente iniquo, se non addirittura una finzione.
7. I Comitati di verifica delle autorità locali (HOSC) sono stati coinvolti sui principi del cambiamento ma non sulla scelta della localizzazione.
8. Le Municipalità si sono trovate in una posizione difficile accettando spesso i principi del cambiamento nei tavoli di confronto riservati, opponendosi poi a livello locale, minando il processo di cambiamento, dichiarando che le modifiche erano motivate dai tagli e non evidenziando i miglioramenti nei servizi.
9. I politici locali hanno avuto un’opportunità politica, anche in termini di difesa dell’esistente, un potere ambiguo e nessuna responsabilità.

10. C'è stato un gap di responsabilità a livello locale, le decisioni e le regole sono state definite a livello centrale e poi riportate alla popolazione locale, che si è sentita scavalcata, sfiduciata rispetto al processo, ed ha così rifiutato l'esito delle decisioni prese.

Da questi risultati ne conseguono le seguenti implicazioni in termini di politica sanitaria per la riconfigurazione della rete ospedaliera:

1. una strategia nazionale, con la definizione di un set minimo di standard nazionali, che includa buone pratiche e soluzioni innovative.
2. Più comunicazione (“the black box of hospital safety needs to be opened”), maggior coinvolgimento dei politici e del frontline staff e nuove regole per la consultazione pubblica che comprendano una corretta e trasparente valutazione delle opzioni sui criteri decisionali.
3. Ridefinire i diversi livelli di responsabilità nazionale e locale e definire le regole del processo decisionale.

La ricerca intende fornire gli strumenti conoscitivi per favorire processi e politiche più funzionali al cambiamento: ciò è possibile agendo in partnership con le organizzazioni cliniche in termini di consenso sui principi e i metodi del cambiamento.

Le autorità locali devono essere maggiormente responsabilizzate, perché aumenti la fiducia.

Il cambiamento nelle politiche sanitarie ospedaliere resta controverso e richiede un dibattito vero e ben informato, affinché i processi e le politiche di cambiamento possano assicurare ai servizi sanitari locali migliori risultati ed efficienza, migliorando i servizi per i pazienti ed il coinvolgimento e la fiducia della gente.

In Italia il dibattito sugli Ospedali, sulla loro funzione e soprattutto sui loro costi è stata una costante del dibattito politico a partire dalla seconda metà del secolo scorso.

Intorno agli anni 70 del secolo scorso incomincia a manifestarsi il problema del finanziamento degli ospedali e del ripianamento del deficit prodotto dalla gestione dell'ospedale affidato alle rimesse degli Enti mutualistici. Con la legge 17 agosto 1974, n. 386, che detta “Norme per la estinzione dei debiti degli enti mutualistici nei confronti degli enti ospedalieri, per il finanziamento della spesa ospedaliera e per l'avvio della riforma sanitaria”. lo Stato trasferisce alle Regioni i compiti in materia di assistenza ospedaliera, fino ad allora affidati agli enti mutualistici e previdenziali, viene istituito dal 1° gennaio 1975, il Fondo Nazionale per l'assistenza ospedaliera, indicando anche i parametri di riferimento per la ripartizione del Fondo, abolisce la retta giornaliera di degenza per le strutture pubbliche, che passano ad una gestione a bilancio annuale, sancisce che l'assistenza ospedaliera deve essere erogata senza limiti di durata, blocca l'assunzione di personale e la istituzione di nuovi reparti ospedalieri.

Il 23 dicembre del 1978 la legge 833, istituisce il Servizio sanitario nazionale, stabilendo che il Servizio è «*costituito dal complesso delle funzioni, delle strutture e dei servizi e delle attività destinate alla promozione, al mantenimento e al recupero della salute fisica e psichica di tutta la popolazione, secondo modalità che devono assicurare l'eguaglianza dei cittadini nei confronti del Servizio. Alla gestione unitaria della tutela della salute si provvede in modo uniforme nell'intero*

territorio nazionale mediante una rete completa di Unità Sanitarie Locali, quale complesso dei presidi, degli uffici e dei servizi dei Comuni e delle Comunità montane in un ambito territoriale determinato». Su questi principi generali, si inquadrano la istituzione delle Unità Sanitarie Locali (articolate in distretti sanitari di base, quali strutture tecnico-funzionali). E il trasferimento alle le Regioni, nell'ambito della programmazione sanitaria, della disciplina dell'ordinamento degli ospedali in dipartimenti, nonché al collegamento tra servizi ospedalieri ed extraospedalieri.

La commistione tra indirizzo politico e gestione e la mancata crescita dei servizi territoriali non hanno consentito di raggiungere i risultati attesi, confinando la 833 nell'ambito delle leggi di principio non realizzate.

In questo clima di incertezza, la legge 595 del 1985 stabiliva nuovi principi di programmazione ed organizzazione sanitaria, e per gli ospedali definiva i seguenti parametri:

- a) dotazione media di posti letto di 6,5 per 1000 abitanti, di cui almeno l'1 per 100 0 riservato alla riabilitazione;
- b) tasso medio di ospedalizzazione di 160 per 1000 abitanti; c) tasso minimo di utilizzazione dei posti letto tra 70 e 75%.
- c) organizzazione ospedaliera secondo il modello delle aree funzionali omogenee, per superare le norme della legge 132 del 1968 sul numero di posti letto delle Divisioni e come modalità pratica per l'avvio dei Dipartimenti,
- d) e si introduceva anche il concetto delle alte specialità, premessa al D.M. del 1992, sull'elenco delle alte specialità e sui requisiti necessari per ospitarle, da cui è derivato poi il riconoscimento delle aziende ospedaliere. Una pietra miliare per avviare l'ospedale verso un futuro che lo vede ammodernato, strutturalmente e tecnologicamente, ma ne considera il ruolo nell'insieme delle altre componenti del servizio, è l'art. 20 della legge 67 del 1988, che autorizza un programma pluriennale di interventi di ristrutturazione edilizia e di ammodernamento tecnologico del patrimonio sanitario pubblico per l'importo complessivo di 30.000 miliardi di lire.

Un ulteriore trasformazione si è avuta con le leggi 502,517 e 229 che hanno introdotto la Aziendalizzazione delle Aziende Sanitarie ed Ospedaliere.

Recentemente il Decreto 2 aprile 2015, n. 70 (Gazzetta Ufficiale n° 127 del 4 – 6 – 2015) Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera e fissa le linee di indirizzo alle quali le Regioni si debbono attenere per la ridefinizione della Rete Ospedaliera.

Rispetto alla situazione attuale l'implementazione degli standard determina una rarefazione dei presidi ospedalieri, impoverendo in maniera significativa l'offerta sanitaria, operando con logiche arcaiche e superate. In particolare

- a) Il Regolamento si fonda per il dimensionamento della rete ospedaliera su bacini di utenza, individuati per abitanti, distinguendo bacini minimi e massimi sulla base della densità abitativa. A nostro avviso una programmazione sanitaria moderna si deve muovere sulla base dei bisogni sanitari e sulla individuazione di aree geo-sanitarie omogenee nel cui contesto vanno dimensionati strutture ospedaliere e territoriali secondo una logica unitaria.

- b) Ignora di fatto la organizzazione dipartimentale facendo degli ospedale dei contenitori aritmetici di Strutture Complesse ,il cui numero è rigidamente legato ai PL, indipendentemente dalla complessità delle funzioni da assicurare.
- c) Analogamente si ridurranno le Strutture Semplici, strettamente legate al numero delle S.C. (1,31 S.S. per ogni S.C.) con conseguente riflessi negativi per una specialità, come la Cardiologia, così ricca di subspecialità.
- d) Si muove nel solco di una visione antica dell’Ospedale, chiuso in se stesso, mentre quello che occorre è una visione nuova e moderna dell’ospedale, aperta al territorio e funzionale ad esso. Rispetto alla riforma Mariotti del 68 rappresenta un passo indietro.

E’ adottato come criterio di programmazione il numero di Posti Letto per mille abitanti, parametro svincolato dalla analisi delle singole realtà e dei servizi ad esso collegati. Come argutamente nota Cavicchi “nel definire lo standard di posti letto come unico criterio ordinatore dell’ospedale si conferma un “genere” di ospedale che ha più di un secolo.

Considerata la tipologia degli Ospedali previsti dal Regolamento appare chiaro che il peso delle patologie più complesse ricade sugli Ospedali sede di DEA, che sono chiamati a fronteggiare sia l’utenza diretta sia l’utenza costituita dai pazienti trasferiti dagli Ospedali di Pronto Soccorso.

Secondo gli standard programmatici del Regolamento si possono prevedere 303 ospedali sede di DEA (242 dea di 1° Livello e 61 DEA di 2° Livello), numero largamente insufficiente a garantire il raggiungimento in tempi ragionevoli dal territorio e dagli ospedali di Pronto Soccorso, destinati ad aumentare il numero di ospedali di piccole dimensioni.

Appare chiaro che vanno ridefiniti assetti, funzioni e dimensioni organizzative dell’Ospedale in un’ottica innovativa e moderna.

Va superata la desertificazione operata dal Regolamento per i DEA, pilastri fondamentali della offerta ospedaliera.

La soluzione consiste nel rimodulare lo standard degli Ospedali sede di DEA di 1 livello e di DEA di 2°

La riorganizzazione deve consistere, in particolare, in un graduale passaggio da un esercizio professionale individuale a una medicina di gruppo, in tutti quei casi nei quali le condizioni ambientali e territoriali lo consentano ed in modo da consentire di sgravare gli ospedali dalla surroga di funzioni proprie dei servizi territoriali.

È la risposta ad una delle poche certezze circa il futuro assetto della sanità: un minor numero di ospedali, ma ospedali costruiti con criteri che rispettino, da un lato, la centralità del paziente e, dall’altro, la flessibilità per un’agevole destinazione degli spazi verso le future esigenze.

Una analisi condivisibile della realtà ospedaliera italiana e delle prospettive future è quella operata da Veronesi e Mauri in Guarire l’Ospedale, prefazione al volume di Lega L’Ospedale tra presente e futuro

Per quanto riguardalo *stato di salute degli ospedali* in Italia l’analisi conferma una situazione di grave malessere del sistema ospedaliero italiano:

- vetustà del patrimonio edilizio: il 60% degli Ospedali ha più di 40 anni (obsolescenza tecnica stimata in 30anni);

- dimensioni insufficienti: il 50% ha meno di 120 posti letto (limite minimo di legge);
- mancanze di sicurezza sismica, impiantistica, antincendio, ecc., con ritardi Sull'accreditamento per struttura e organizzazione inadeguate;
- dotazioni tecnologiche insufficienti, o poco e male utilizzate, e profonda disomogeneità nella dotazione di alte tecnologie;
- modeste *performances* di attività relativamente a efficacia, efficienza e produttività, qualità e appropriatezza;
- enormi disequaglianze, specie tra Nord e Sud, per centri di eccellenza, IRCCS, attrezzature, tasso di ricoveri, costi, ecc.;
- più di 140 ospedali incompiuti (80% al Sud).

Secondo Mauri e Veronesi **“L'ospedale che verrà”** deve essere costruito secondo i principi informatori del modello definito e il metodo rigoroso e coerente suggerito si caratterizza per:

- centralità del paziente;
- cure scientificamente valide e sollecite;
- degenze brevi (con rapido trasferimento a strutture residenziali adiacenti);
- numero di letti di degenza contenuto e ampio utilizzo di DH, DS e Ambulatorio;
- ospitalità alberghiera di alto livello:
 - per tutti i degenti camere singole, con tutti i servizi (bagno, climatizzazione, cassaforte, prese per PC, televisore, insonorizzazione e illuminazione, impianti medicali e di chiamata e comunicazione efficaci);
 - possibilità di ospitare un familiare anche durante la notte;
 - aree comuni di accoglienza, intrattenimento e relax.
- orari usuali e comodi;
- visite libere e senza restrizioni durante il giorno e facilità di comunicazione per i degenti;
- informazione adeguata e comprensibile sulla malattia e le possibilità di cura;
- rispetto della dignità;
- lotta al (e liberazione dal) dolore;
- edifici e ambienti con approccio progettuale funzionale-strutturale;
- architettura amichevole e non incombente o oppressiva, con edifici bassi, aree ben collegate, ergonomiche;
- impianti, attrezzature e tecnologie avanzate;
- rispetto e valorizzazione dell'ambiente e cura del risparmio energetico;
- abolizione degli sprechi e delle perdite di tempo (del paziente e del Sistema ospedale);
- gestione moderna efficace e efficiente, per processi e non in base ai reparti;
- collaborazione tra componente professionale medica e tecnica (con la responsabilità del corretto percorso) e componente manageriale (con responsabilità operativa e della efficiente gestione delle strutture).

L'Ospedale sarà parte fondamentale di un **sistema integrato**: esso “deve essere sempre meno una cattedrale nel deserto e deve organizzarsi per dialogare con i servizi extra ospedalieri: anche per non soccombere all'eccesso di richiesta di prestazioni inappropriate (che dovrebbero essere fornite da altri operatori), deve dedicarsi al momento acuto dell'assistenza e all'utilizzo delle tecnologie avanzate e

complesse integrandosi con le altre strutture che formino un insieme di reti sia orizzontali con quelle di pari livello (altri ospedali) sia verticali con quelle di differente livello (cure primarie, riabilitazione, assistenza domiciliare, ecc.). L'organizzazione a rete di più strutture offre a ciascuna rilevanti benefici intermini di razionalizzazione nell'utilizzo delle proprie risorse, favorisce l'identificazione di una propria vocazione (o il recupero della vocazione originaria), determina benefici da specializzazione istituzionale e soprattutto in grado di favorire una maggior qualità e continuità dell'assistenza. Sono necessari:

- una scissione tra momento diagnostico (capillarizzato sul territorio attraverso centri diagnostici, il più vicino possibile alla abitazione del paziente) e momento terapeutico (da effettuarsi, per bisogni acuti e specialistici o che richiedano alte tecnologie, in ospedale);
- la identificazione di bacini di utenza ottimali rispetto ai quali programmare e sviluppare una rete ospedaliera completa (Area Ospedaliera per Acuti, per Riabilitazione e Lungodegenza);
- la diffusione in tutti gli ospedali dei compiti di ricerca e didattica;
- il coordinamento con la rete di emergenza e urgenza e con i professionisti del territorio, in particolare coi MMG, prerequisito per rispondere in modo appropriato ai bisogni della popolazione e per spostare il focus dei clinici ospedalieri su problematiche più attinenti ai processi di cura.”

L'Ospedale del futuro sarà un ospedale i cui principi ispiratori sono stati, da tempo, sintetizzati in una sorta di decalogo: Umanizzazione; Urbanità; Socialità; Organizzazione; Interattività; Appropriatezza; Affidabilità; Innovazione; Ricerca; Formazione.

Un nuovo modello di Ospedale deve tener conto dei cambiamenti epocali in atto e dello stato del patrimonio ospedaliero esistente. La nuova rete ospedaliera deve essere in gran parte costruita ex novo con ospedali di medie dimensioni (400 – 500 p.l.), dimensionati in aree sanitarie omogenee, in modo da poter garantire una risposta efficace, efficiente ed appropriata alla domanda di assistenza.

BIBLIOGRAFIA

BOCCANELLI A. L'Ospedale di domani tra umanizzazione e contenimento della spesa. Il caso delle malattie cardiovascolari. G ItalCardiol 2011, 1 (1), 19-20

CAVICCHI IVAN (2014) quotidiano sanità 06 settembre 2014

CONFERENZA STATO-REGIONI (2014) Patto per la Salute 2014-2016 10 luglio 2014.

DECRETO-LEGGE 6 luglio 2012, n. 95 (2012), Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini ((nonche'

misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario)).
(12G0117) (GU n.156 del 6-7-2012 - Suppl. Ordinario n. 141)

DPR 27.3.1969 n 128 (1969) Ordinamento interno dei Servizi Ospedalieri S.O.
GG.UU 23.4.1969 N.104

FARRINGTON-DOUGLAS J, BROOKS R.(2007) The Future Hospital. The
progressive case for change. London: Institute for Public Policy Research, 2007.
[PDF: 488 Kb]

FARRINGTON-DOUGLAS J, BROOKS R (2007) The Future Hospital. The
politics of change. London: Institute for Public Policy Research, 2007. [PDF: 292
Kb]

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2010), 6° Censimento delle
Strutture Cardiologiche Anno 2010 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi
ANMCO, Firenze, 2010

GISE Dati di attività dei Laboratori di Emodinamica 2013 (2014) Il giornale
italiano di Cardiologia Invasiva 2.2014

GREGORIO G.(2013), I nuovi standard organizzativi ministeriali cambieranno la
Rete regionale delle UTIC 44 Congresso Nazionale ANMCO di Cardiologia
Firenze 30 Maggio 2013 -1 giugno 2013, 2013

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e
realtà Cardiologia negli Ospedali 190, 2014

GUZZANTI E. (2006) L'ospedale del futuro: origini, evoluzione, prospettive
Recenti Progressi in Medicina, 97, 11, 2006 PAGG. 594-603

LEGA F., MAURI M., PRENESTINI A. (2010) L' Ospedale tra presente e futuro.
EGEA Milano

LEGA F(2013): Management in Sanità EGEA Milano

LEGGE 12 FEBBRAIO 1968 N 132 (1968) Enti Ospedalieri e Assistenza
Ospedaliera GG.UU. 12.3.1968 N

LEGGE 23 dicembre 1978 n 833 (1978) Istituzione del Servizio Sanitario
Nazionale G. U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O

LEGGE 7 agosto 2012, n. 135(2012), Conversione in legge, con modificazioni, del
decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione
della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (Gazzetta Ufficiale n.
189 del 14 agosto 2012- Supplemento Ordinario n. 173) – In vigore dal 15 agosto
2012

MINISTERO DELLA SALUTE (2014) , Regolamento recante: "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, in attuazione dell'articolo 1, comma 169, della legge 30 dicembre 2004, n. 311" e dell'articolo 15, comma 13, lettera c), del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito, con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, 2014

MINISTERO DELLA SALUTE OPEN DATA (2014)
<http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=17>

MINISTERO DELLA SALUTE (2014) Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2013 Luglio 2014

Ministero della Sanità Nuovo modello di ospedale. Proposta R. Piano. Roma Ministero della Sanità 2001

SERAFINO MARIA ET AL (2014), Standard organizzativi e programmazione Sanitaria Il Cuore Oggi e Domani 2014 Paestum 2-3 Ottobre 2014 Atti, 237-244.

LA CARDIOLOGIA TRA PRESENTE E FUTURO

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato, Paola Lombardo,
Marianna Laurito, Dimitris Christodoulakis, Enrico Gnarra,
Gerardo Gallo, Vittorio Gatto**
Asl Salerno

Il Decreto 2 aprile 2015, n. 70, Regolamento sugli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, pubblicato il 4 giugno 2015 fissa le linee di indirizzo alle quali le Regioni si debbono attenere per la ridefinizione della Rete Ospedaliera e definisce i bacini di utenza per le strutture specialistiche di area cardiovascolare, dimensionando il bacino di utenza per le S.C. di Cardiologia in 150.000-300.000 abitanti, per la UTIC, quale struttura semplice della Cardiologia, in 150.000-300.000 e per la Emodinamica, quale Struttura Semplice della Cardiologia in 300.000 – 600.000 abitanti (Tabella I).

La Cardiologia è prevista all'interno degli Ospedali sede di DEA di 1° e 2° Livello, mentre per l'Ospedale sede di Pronto Soccorso non è prevista la presenza del cardiologo.

La implementazione dei nuovi Standard determina una significativa diminuzione delle Strutture Cardiologiche e dei P.L. cardiologiche.

Tabella I Bacini di Utanza per Discipline di Area Cardiovascolare

BACINO DI UTENZA		
Discipline	Bacino Massimo	Bacino Minimo
Cardiologie	300.000	150.000
U.T.I.C.	300.000	150.000
Emodinamica (SS)	600.000	300.000
Cardiochirurgia	1.200.000	600.000
Cardiochirurgia Infantile	6.000.000	4.000.000
Chirurgia Vascolare	800.000	400.000

Tabella II P.L. di Cardiologia anno 2014. Distribuzione per Regione

Descrizione Regione	P. L. Ordinari	P.L. Day Hospital	P.L.DaySurger y	Totale P.L.
PIEMONTE	476	33	0	509
VALLE D`AOSTA	19	1	0	20
LOMBARDIA	1.749	44	0	1.793
BOLZANO	34	1	0	35
TRENTO	34	2	0	36
VENETO	569	50	11	630
FRIULI V. GIULIA	122	7	0	129
LIGURIA	139	8	7	154
EMILIA ROMAGNA	573	22	8	603
TOSCANA	373	35	0	408
UMBRIA	108	7	0	115
MARCHE	241	12	0	253
LAZIO	757	48	2	807
ABRUZZO	176	11	0	187
MOLISE	50	6	0	56
CAMPANIA	758	94	1	853
PUGLIA	583	31	0	614
BASILICATA	73	9	0	82
CALABRIA	203	37	0	240
SICILIA	780	73	5	858
SARDEGNA	144	6	2	152
ITALIA	7.961	537	36	8.534

Fonte Ministero della Salute P.L. al 31 dicembre 2014

<http://te.Miniwww.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=17>

Tabella III P.L. di Cardiologia Esistente versus Standard

Descrizione Regione	P.L. CARDIOLOGIA AL 31-12-2014 (*)	PL CARDIOLOGIA secondo STANDARD (**)	P.L. CARDIOLOGIA Variazioni esistente/standard
PIEMONTE	509	357	152
VALLE D`AOSTA	20	16	4
LOMBARDIA	1.793	708	1085
BOLZANO	35	67	-32
TRENTO	36	62	-26
VENETO	630	359	271
FRIULI V. GIULIA	129	101	28
LIGURIA	154	125	29
EMILIA ROMAGNA	603	341	262
TOSCANA	408	327	81
UMBRIA	115	82	33
MARCHE	253	127	126
LAZIO	807	492	315
ABRUZZO	187	128	59
MOLISE	56	31	25
CAMPANIA	853	438	415
PUGLIA	614	315	299
BASILICATA	82	68	14
CALABRIA	240	163	77
SICILIA	858	378	480
SARDEGNA	152	158	-6
ITALIA	8.534	4844	3690

(*) Fonte Ministero della Salute P.L. al 31 dicembre 2014

<http://te.Miniwww.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=17>

(**) I P.L. di Cardiologia secondo lo Standard sono stati calcolati prevedendo moduli di 20 PL

Tabella IV Strutture di Cardiologia Esistente versus Standard

Descrizione Regione	STRUTTURE CARDIOLOGIA AL 10-5-2015	STRUTTURE CARDIOLOGIA secondo STANDARD	STRUTTURE CARDIOLOGIA Variazioni esistente/standard
PIEMONTE	46	18	28
VALLE D'AOSTA	2	1	1
LOMBARDIA	144	36	108
BOLZANO	6	3	3
TRENTO	7	3	4
VENETO	46	18	28
FRIULI V.G.	16	5	11
LIGURIA	20	6	14
EMILIA R.	49	17	32
TOSCANA	55	16	39
UMBRIA	11	4	7
MARCHE	21	6	15
LAZIO	77	25	52
ABRUZZO	24	6	18
MOLISE	6	2	4
CAMPANIA	87	22	65
PUGLIA	58	16	42
BASILICATA	11	3	8
CALABRIA	29	8	21
SICILIA	83	19	64
SARDEGNA	25	8	17
ITALIA	823	242	581

Fonte: ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI (2015), 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2015 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2015

In particolare le Strutture Cardiologiche passeranno da 823, per come censite nel 2015 dalla A.N.M.C.O. , a 242, i PL passeranno dagli 8534, censiti dal ministero della salute nel 2014, a 4844, calcolando moduli di 20 pl per ciascuna S.C. di Cardiologia (Tabella II, III, IV).

Parimenti diminuiranno le Strutture Semplici, che il regolamento dimensiona in 1,31 per S.C., con inevitabili ripercussioni sulla funzionalità di una disciplina articolata in numerose subspecialità come la cardiologia.

Ciò assume particolare rilievo se si considera che il Regolamento cancella la cardiologia da tutti gli Ospedali di Pronto Soccorso, segnando di fatto un arretramento rispetto alla riforma Mariotti del '68 ed alla situazione attuale.

Il Regolamento prevede per la Cardiologia e la UTIC standard di programmazione da 150.000 a 300.000 abitanti.

Tale standard permette la programmazione di 242 Cardiologie e UTIC, in numero insufficiente ad assicurare la presenza di Cardiologia ed UTIC in Tutti i DEA, che sono pari a 303 ma soprattutto non permette un accesso appropriato per le patologie tempo correlate.

**Tabella V Rete Ospedaliera Cardiovascolare
Esistente versus Regolamento e Proposta ANMCO**

RIFERIMENTO	PARAMETRO	CARDIOLOGIA SENZA P.L.	CARDIOLOGIA CON P.L.	UTIC	R. C. V.	EMODINAMICHE
ESISTENTE	Numero		823	402	222	249
	per abitanti		73.855	151.201	273.796	244.107
	per Km ²		367	751	1.361	1.213
REGOLAMENTO	Numero	0	242	242	0	121
	Standard	0	150.000 - 300.000	150.000 - 300.000		300.000- 600.000
	per abitanti		251.168	251.168		502.336
	per Km ²		1.248	1.248		2.496
PROPOSTA ANMCO	Numero	474	388	388	388	145
	Standard	80.000- 150.000	80.000- 200.000	80.000 - 200.000	80.000- 200.000	250.000 - 500.00
	per abitanti	128.233	156.656	156.656	156.656	419.191
	per Km ²	637	779	779	779	2.083

R.C.V.: Riabilitazione Cardiovascolare

**Tabella VI Ridefinizione della Rete delle Cardiologie Ospedaliere per Regione
secondo lo standard di 80.000 -200.000**

Descrizione Regione	P.L. 2014	STRUTTURE 2015	P.L. STANDARD	STRUTTURE STANDARD	P.L. ANMCO	STRUTTURE ANMCO
PIEMONTE	509	46	357	18	580	29
VALLE D'AOSTA	20	2	16	1	20	1
LOMBARDIA	1.793	144	708	36	1100	55
BOLZANO	35	6	67	3	120	6
TRENTO	36	7	62	3	100	6
VENETO	630	46	359	18	560	28
FRIULI V GIULIA	129	16	101	5	160	8
LIGURIA	154	20	125	6	200	10
EMILIA R	603	49	341	17	540	27
TOSCANA	408	55	327	16	540	27
UMBRIA	115	11	82	4	140	7
MARCHE	253	21	127	6	200	10
LAZIO	807	77	492	25	800	40
ABRUZZO	187	24	128	6	220	11
MOLISE	56	6	31	2	60	2
CAMPANIA	853	87	438	22	680	34
PUGLIA	614	58	315	16	500	25
BASILICATA	82	11	68	3	120	6
CALABRIA	240	29	163	8	260	13
SICILIA	858	83	378	19	600	30
SARDEGNA	152	25	158	8	260	13
ITALIA	8.534	823	4844	242	7760	388

Una Possibile Soluzione sarebbe la riformulazione dello standard in modo da garantire la presenza di Cardiologia ed UTIC in tutti gli Ospedali sede di DEA.

Considerata la modifica dello standard per i DEA di 1 e 2 livello, lo standard per la Cardiologia e la UTIC andrebbe riformulato da 150.000 - 300.000 a 80.000-200.000, con miglior rapporto tra offerta cardiovascolare ed abitanti/territorio (Tabella V, VI)

Negli Ospedali sede di Pronto Soccorso non è prevista la presenza di Cardiologia. Ciò rappresenta un problema assistenziale rilevante per il peso della patologia cardiovascolare e per lo elevato numero di prestazioni

cliniche e strumentali effettuate dai cardiologi su richiesta del P.S., dei Reparti dell'Ospedale e dalla Utenza esterna. Una possibile soluzione sarebbe

La previsione della presenza di competenze cardiologiche cliniche e strumentali negli Ospedali sede di Pronto Soccorso (Tabella V).

Tale risultato può essere conseguito attraverso due modalità diverse:

a) Prevedere espressamente la presenza di Cardiologi nell'Ospedale di P.S.

b) Prevedere che sia il DEA di riferimento ad assicurare la presenza di Cardiologi che garantiscano le prestazioni cliniche e strumentali, in presenza attiva durante le ore diurne ed in collegamento in rete durante le ore notturne e festive.

Appare evidente che la implementazione degli standard del Regolamento determina un panorama sanitario dove le Strutture di Cardiologia saranno ridotte di numero e solo la implementazione di una rete articolata e completa di assistenza cardiologica potrà evitare una significativa riduzione dei livelli di assistenza.

Nel prossimo futuro le Strutture di Cardiologia si ridurranno drasticamente. Al fine di non penalizzare l'utenza occorre una costruzione di rete che consenta la reale integrazione dei servizi e la programmazione di Strutture Cardiologiche che coniughino la specificità di cura con la intensità di cura programmando U.O. costituite da Utic, Cardiologia e Riabilitazione Cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI (2015), 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2015 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2015

CONFERENZA STATO-REGIONI (2014) Patto per la Salute 2014-2016 10 luglio 2014.

DECRETO-LEGGE 6 luglio 2012, n. 95 (2012), Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini ((nonche' misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario)). (12G0117) (GU n.156 del 6-7-2012 - Suppl. Ordinario n. 141)

DPR 27.3.1969 n 128 (1969) Ordinamento interno dei Servizi Ospedalieri S.O. GG.UU 23.4.1969 N.104

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2009) Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G ItalCardiol 2009; 10 (Suppl 3-6): 3S-6S)

GREGORIO G. (2013), I nuovi standard organizzativi ministeriali cambieranno la Rete regionale delle UTIC 44 Congresso Nazionale ANMCO di Cardiologia Firenze 30 Maggio 2013 -1 giugno 2013, 2013

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà Cardiologia negli Ospedali 190, 2014

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Management in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico editore 2014

GREGORIO G, GULIZIA MM (2015)Rapporto sugli effetti dell' applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO 2015

LEGGE 12 FEBBRAIO 1968 N 132 (1968) Enti Ospedalieri e Assistenza Ospedaliera GG.UU. 12.3.1968 N

LEGGE 23 dicembre 1978 n 833 (1978) Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale G. U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O

LEGGE 7 agosto 2012, n. 135 (2012), Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (Gazzetta Ufficiale n. 189 del 14 agosto 2012- Supplemento Ordinario n. 173) – In vigore dal 15 agosto 2012

MINISTERO DELLA SALUTE (2014) Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2013 Luglio 2014
www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?...

MINISTERO DELLA SALUTE (2015) , Regolamento recante: "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, in attuazione dell'articolo 1, comma 169, della legge 30 dicembre 2004, n. 311" e dell'articolo 15, comma 13, lettera c), del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito, con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, 2015

MINISTERO DELLA SALUTE OPEN DATA (2015)
<http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=17>

SALVI A, BOLOGNESE L, CAVALLINI C, DE SERVI S, GIORDANO A, MARZOCCHI A, RAMONDO A, SANGIORGI, SARDELLA G, TOMAI F, TAMBURINO C (2008) Standard e linee guida per i laboratori di diagnostica e terapia cardiovascolare invasiva G ItalCardiol 2008; 9 (9): 643-651

LA UTIC TRA PRESENTE E FUTURO

**Giovanni Gregorio Maria Serafino, Carmen Barbato,
Paola Lombardo, Dimitris Christodoulakis, Michele Santoro,
Giuseppe Mascia, Vittorio Gatto, Genny Rinaldi**

Asl Salerno

Sulla Gazzetta Ufficiale n° 127 del 4 – 6 – 2015 è stato pubblicato il Decreto 2 aprile 2015, n. 70 *Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera*, che fissa le linee di indirizzo alle quali le Regioni si debbono attenere per la ridefinizione della Rete Ospedaliera.

Il Regolamento sugli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera definisce i bacini di utenza per le strutture specialistiche di area cardiovascolare, dimensionando il bacino di utenza per le S.C. di Cardiologia in 150.000-300.000 abitanti, per la UTIC, quale struttura semplice della Cardiologia, in 150.000-300.000 e per la Emodinamica, quale Struttura Semplice della Cardiologia in 300.000 – 600.000 abitanti, con definiti volumi di attività (Tabella I).

La UTIC è prevista, come struttura semplice della S.C. di Cardiologia, all'interno degli Ospedali sede di DEA di 1 e 2 Livello, mentre per l'Ospedale sede di Pronto Soccorso non è prevista la presenza del cardiologo.

La implementazione dei nuovi Standard determina una significativa diminuzione delle UTIC e dei relativi P.L..

In particolare le UTIC passeranno dalla 402, censite nel 2015, a 242, i PL passeranno dagli 2726 censiti dal ministero della salute nel 2014 a 1937, calcolando moduli di 8 p.l. per le UTIC. (Tabella XVII, XVIII, XIX)

La implementazione degli standard determinerà quindi una significativa riduzione dell'offerta di UTIC.

Il rapporto tra UTIC con emodinamica ed UTIC senza emodinamica sarà intorno al 50 %.

Gli stessi parametri riferiti ai volumi di attività assumono il valore di semplici indicatori aritmetici, slegati completamente dalle caratteristiche dell'area sanitaria afferente alla UTIC.

La rarefazione delle UTIC cancella buona parte del network cardiologico che ha segnato per tanti anni la organizzazione della cardiologia italiana e che ne ha segnato il successo a livello mondiale con studi come il GISSI, fondato proprio sulla partecipazione diffusa e capillare ad un progetto di ricerca.

Tabella I UTIC: Bacini e Volumi di Attività

UTIC : BACINI & VOLUMI DI ATTIVITA	
Condizione	Indicatore
Bacino di Utenza	150.000 - 300.000 abitanti
Infarto Miocardico Acuto	100 casi annui di infarti miocardici in fase acuta per ospedale di primo ricovero
Angioplastica coronarica	250 di cui almeno il 30 % di PTCA primarie per IMA STEMI
Proporzione di angioplastica coronarica percutanea entro 90 min dall'accesso in pazienti con infarto miocardico STEMI	minimo 60%

Tabella II

ESISTENTE	REGOLAMENTO	PROPOSTA A.N.M.C.O.
Le Strutture di UTIC sono 402 pari ad una S. ogni 151.201 abitanti e per 751 Km ² .	E' previsto uno standard per la UTIC di 150.000 – 300.000 abitanti con la programmazione di 242 UTIC, in numero insufficiente ad assicurare la presenza di Cardiologia ed UTIC in tutti i DEA, che sono pari a 303.	Lo standard in modo da garantire la presenza di UTIC in tutti gli Ospedali sede di DEA . Lo standard per la UTIC andrebbe riformulato da 150.000 -300.000 a 80.000-200.000, con la previsione di 388 UTIC, con migliore possibilità di accesso.

Il Regolamento prevede per la Cardiologia e la UTIC standard di programmazione da 150.000 a 300.000 abitanti.

Tale standard permette la programmazione di 242 Cardiologie e UTIC, in numero insufficiente ad assicurare la presenza di Cardiologia ed UTIC in Tutti i DEA, che sono pari a 303 ma soprattutto non permette un accesso appropriato per le patologie tempo correlate.

Una possibile soluzione consiste nella riformulare dello standard in modo da garantire la presenza di Cardiologia ed UTIC in tutti gli Ospedali sede di DEA. Considerata la modifica dello standard per i DEA di 1 e 2 livello, lo standard per la Cardiologia e la UTIC andrebbe riformulato da 150.000 -300.000 a 80.000-200.000, con miglior rapporto tra offerta cardiovascolare ed abitanti/territorio (Tabella II)

Analogamente va riformulato lo standard per le UTIC che passano dalle 402 esistenti al 2015 e dalle 242 del Regolamento alle 388 della proposta ANMCO . Ciò consente una più rationale distribuzione sul territorio ed una più appropriata risposta alla emergenza cardiovascolare.

BIBLIOGRAFIA

ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI (2015), 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2015 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2015

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2009) Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G ItalCardiol 2009; 10 (Suppl 3-6): 3S-6S)

GREGORIO G.(2013), I nuovi standard organizzativi ministeriali cambieranno la Rete regionale delle UTIC 44 Congresso Nazionale ANMCO di Cardiologia Firenze 30 Maggio 2013 -1 giugno 2013, 2013

GREGORIO G., TOZZI Q (2014),Management in cardiologia Teoria e pratica di governance Il Pensiero Scientifico Editore Roma 2014

MINISTERO DELLA SALUTE (2014) Rapporto annuale sull'attività di ricovero ospedaliero Dati SDO 2013 Luglio 2014
www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?...

MINISTERO DELLA SALUTE (2015) , Regolamento recante: "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, in attuazione dell'articolo 1, comma 169, della legge 30 dicembre 2004, n. 311" e dell'articolo 15, comma 13, lettera c), del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito, con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, 2015

MINISTERO DELLA SALUTE OPEN DATA (2015)
<http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=17>

LA RIABILITAZIONE CARDIOVASCOLARE TRA PRESENTE E FUTURO

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato,
Dimitris Christodoulakis, Giuseppe Mascia, Marianna Laurito,
Vittorio Gatto, Francesco Giordano**
Asl Salerno

Sulla Gazzetta Ufficiale n° 127 del 4 – 6 – 2015 è stato pubblicato il Decreto 2 aprile 2015, n. 70 *Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera*, che fissa le linee di indirizzo alle quali le Regioni si debbono attenere per la ridefinizione della Rete Ospedaliera.

Il Regolamento fissa per la Riabilitazione e Lungodegenza uno standard di 0,7 P.L. per mille, rimandando ad un successivo documento elaborato da un tavolo Ministero-Regioni la definizione di soglie minima e massima.

L' unica riabilitazione specialistica riportata nel Regolamento è la Neuroriabilitazione con bacino di utenza di 600.000 -1200.000 Abitanti.

Non vi è menzione della Riabilitazione Cardiovascolare.

Questa ultima modalità assistenziale rappresenta una componente fondamentale dell'assistenza al cardiopatico post-acuto e post chirurgico.

Tale attività degenziale è infatti in grado di garantire una gestione più idonea dei reparti per acuti cardiologici e cardiocirurgici, consentendo, a minori costi, una dimissione precoce ma protetta ed un più agile turnover di Posti letto.

L' attuale impostazione del Regolamento penalizza drasticamente la rete delle Cardiologia Riabilitativa che può contare su ben 222 Strutture, capillarmente distribuite sul territorio nazionale (Tabella I).

Il Regolamento non fa alcun riferimento alla Riabilitazione Cardiovascolare, attività strategica per una rete ospedaliera con limitata disponibilità di posti letto per acuti.

Una possibile Soluzione sarebbe la previsione che all'interno dei posti letto di Riabilitazione vengano destinati alle Strutture di Cardiologia Riabilitative una quota di P.L. , dimensionando le Strutture di Cardiologia Riabilitativa in 20 p.l. nei DEA di 2 livello e in 10 p. l. nei DEA di 1° livello (Tabella II). Tali strutture a responsabilità cardiologica, integrate nel Dipartimento Cardiovascolare, consentiranno un più rapido turnover dei p.l. cardiologici per acuti ed una più appropriata modalità assistenziale del paziente cardiopatico post-acuto.

Tabella I Strutture di Riabilitazione Cardiovascolare Esistenti versus Standard

REGIONE	ESISTENTI STRUTTURE 2015 (*)	STANDARD STRUTTURE	BILANCIO ESISTENTE VERUS STANDARD
PIEMONTE	13	0	13
VALLE D'AOSTA	1	0	1
LOMBARDIA	47	0	47
BOLZANO	2	0	2
TRENTO	4	0	4
VENETO	23	0	23
FRIULI V. GIULIA	8	0	8
LIGURIA	5	0	5
EMILIA R.	12	0	12
TOSCANA	8	0	8
UMBRIA	5	0	5
MARCHE	6	0	6
LAZIO	16	0	16
ABRUZZO	5	0	5
MOLISE	1	0	1
CAMPANIA	13	0	13
PUGLIA	10	0	10
BASILICATA	3	0	3
CALABRIA	8	0	8
SICILIA	28	0	28
SARDEGNA	4	0	4
ITALIA	222	0	222

(*) Fonte GICR-IACPR Gruppo Italiano di Cardiologia Riabilitativa e Preventiva / Italian Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation

Tabella II Definizione della Rete delle Cardiologie Riabilitative

Regione	ESISTENTI	STANDARD	PROPOSTA	ANMCO
	STRUTTURE 2015		STRUTTURE	POSTI LETTO R.C.V.
PIEMONTE	13	0	29	350
VALLE D'AOSTA	1	0	1	10
LOMBARDIA	47	0	55	660
BOLZANO	2	0	6	70
TRENTO	4	0	6	70
VENETO	23	0	28	330
FRIULI V. GIULIA	8	0	8	90
LIGURIA	5	0	10	120
EMILIA R.	12	0	27	320
TOSCANA	8	0	27	320
UMBRIA	5	0	7	80
MARCHE	6	0	10	120
LAZIO	16	0	40	470
ABRUZZO	5	0	11	130
MOLISE	1	0	2	20
CAMPANIA	13	0	34	410
PUGLIA	10	0	25	300
BASILICATA	3	0	6	70
CALABRIA	8	0	13	150
SICILIA	28	0	30	360
SARDEGNA	4	0	13	150
ITALIA	222	0	388	4600

BIBLIOGRAFIA

ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI (2015), 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2015 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2015

CONFERENZA STATO-REGIONI (2014) Patto per la Salute 2014-2016 10 luglio 2014.

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2009) Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G ItalCardiol 2009; 10 (Suppl 3-6): 3S-6S)

GREGORIO G.(2013), I nuovi standard organizzativi ministeriali cambieranno la Rete regionale delle UTIC 44 Congresso Nazionale ANMCO di Cardiologia Firenze 30 Maggio 2013 -1 giugno 2013, 2013

GREGORIO G., TOZZI Q (2014),Management in Cardiologia. Teoria e pratica di Management in Cardiologia Il Pensiero Scientifico Editore Roma 2014

GREGORIO G., GULIZIA M.M(2015),Rapporto sugli effetti della applicazione degli standard organizzativi in area cardiovascolare ANMCO 2015

MINISTERO DELLA SALUTE (2015) , Regolamento recante: "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, in attuazione dell'articolo 1, comma 169, della legge 30 dicembre 2004, n. 311" e dell'articolo 15, comma 13, lettera c), del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito, con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, 2015

MINISTERO DELLA SALUTE OPEN DATA (2015)
<http://www.dati.salute.gov.it/dati/dettaglioDataset.jsp?menu=dati&idPag=17>

L'EMODINAMICA TRA PRESENTE E FUTURO

**Giovanni Gregorio Maria Serafino, Carmen Barbato, Paola Lombardo,
Dimitris Christodoulakis, Giuseppe Mascia, Marianna Laurito,
Vittorio Gatto, Antonio Aloia**
Asl Salerno

Negli ultimi anni molto si è discusso sul ruolo e la importanza dei laboratori di emodinamica nell'ambito della rete cardiologica.

Il concetto stesso di modello di rete hub e spoke si basa sulla possibilità di garantire l'accesso alla emodinamica interventistica in tempi certi e secondo percorsi ben definiti.

Nel 2013 sono stati censiti in Italia 253 laboratori di emodinamica, 249 laboratori per adulti e 4 dedicati alla emodinamica pediatrica; 32 (12,9 %) laboratori eseguono meno di 250 PTCA all'anno, con distribuzione assai diversificata tra le diverse Regioni

Il Regolamento sugli standard definisce criteri precisi per la programmazione sanitaria in tema di Laboratori di emodinamica. In particolare (Tabella I, II):

- a) Sancisce che il laboratorio di emodinamica è una struttura semplice della U.O. di Cardiologia.

Tabella I - Standard per la Emodinamica

EMODINAMICA : BACINI, VOLUMI DI ATTIVITA' ED ESITI	
Condizione	Indicatore
Bacino di Utenza	300.000 -600.000 abitanti
Infarto Miocardico Acuto	100 casi annui di infarti miocardici in fase acuta per ospedale di primo ricovero
Angioplastica coronarica	250 di cui almeno il 30 % di PTCA primarie per IMA STEMI
Proporzione di angioplastica coronarica percutanea entro 90 min dall'accesso in pazienti con infarto miocardico STEMI	minimo 60%
Intervento di valvuloplastica o sostituzione di valvola isolata, mortalita' aggiustata a 30 gg	massimo 4%;

2

Tabella II Laboratori di Emodinamica. Distribuzione per Regione

Descrizione Regione	Laboratori Esistenti 2013	Laboratori Secondo Standard	Variazioni esistente/standard
PIEMONTE	22	9	13
VALLE D`AOSTA	1	0	1
LOMBARDIA	52	18	34
BOLZANO	1	2	-1
TRENTO	2	2	0
VENETO	21	9	12
FRIULI V. GIULIA	3	3	0
LIGURIA	9	3	6
EMILIA ROMAGNA	16	9	7
TOSCANA	14	8	6
UMBRIA	4	2	2
MARCHE	4	3	1
LAZIO	21	12	9
ABRUZZO	6	3	3
MOLISE	3	1	2
CAMPANIA	18	11	7
PUGLIA	19	8	11
BASILICATA	2	2	0
CALABRIA	6	4	2
SICILIA	19	9	10
SARDEGNA	6	4	2
ITALIA	249	121	128

Fonte GISE

Tabella III Ridefinizione della Rete delle Emodinamiche per Regione secondo lo standard di 250.000 -500.000

Descrizione Regione	LABORATORI 2013	LABORATORI STANDARD	LABORATORI ANMCO
PIEMONTE	22	9	11
VALLE D'AOSTA	1	0	0 (1)*
LOMBARDIA	52	18	21
BOLZANO	1	2	2
TRENTO	2	2	2
VENETO	21	9	11
FRIULI V GIULIA	3	3	3
LIGURIA	9	3	4
EMILIA ROMAGNA	16	9	10
TOSCANA	14	8	10
UMBRIA	4	2	2
MARCHE	4	3	4
LAZIO	21	12	15
ABRUZZO	6	3	4
MOLISE	3	1	1
CAMPANIA	18	11	13
PUGLIA	19	8	9
BASILICATA	2	2	2
CALABRIA	6	4	5
SICILIA	19	9	11
SARDEGNA	6	4	5
ITALIA	249	121	145 (146)*

(*) Possibile deroga per dispersione territoriale e difficoltà di accesso

b) Stabilisce il bacino di utenza per ciascun laboratorio in 300.000 – 600.000 abitanti.

c) Individua come standard di attività ed esiti un volume di attività di almeno 250 PTCA all'anno, di cui il 30 % primarie e che almeno 60 % degli STEMI sia trattato con PTCA primaria entro 90 minuti.

d) Individua quale standard per gli esiti degli interventi di valvuloplastica aortica una mortalità a 30 giorni non superiore al 4 %

La implementazione degli Standard determina sul territorio nazionale una significativa riduzione dei Laboratori di emodinamica.

La contemporanea riduzione delle S.C. di cardiologia porterà il rapporto tra cardiologie con emodinamica e cardiologie senza emodinamica al 50 % con una rarefazione degli spoke nella rete.

Le emodinamiche sono previste dal Regolamento secondo uno standard di 300.000 – 600.000 abitanti con una previsione di 121 laboratori rispetto ai 249 esistenti, con prevedibili difficoltà per l'accesso

Una possibile soluzione consiste nel ridefinire lo standard per i laboratori di emodinamica in 200.000 -500.000 abitanti in modo che i laboratori passano dagli attuali 249 e dai 121 del Regolamento a 149 laboratori i della proposta ANMCO (Tabella III), con miglioramento delle possibilità di accesso. Va considerata la possibilità di deroga per aree a scarsa densità e tempi di percorrenza lunghi e la necessità di ricondurre ad unità le situazioni di Ospedali nei quali vi è una pluralità di laboratori.

BIBLIOGRAFIA

ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI (2015), 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2015 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2015

CONFERENZA STATO-REGIONI (2014) Patto per la Salute 2014-2016 10 luglio 2014.

DECRETO-LEGGE 6 luglio 2012, n. 95 (2012), Disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini ((nonche' misure di rafforzamento patrimoniale delle imprese del settore bancario)). (12G0117) (GU n.156 del 6-7-2012 - Suppl. Ordinario n. 141)

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2009) Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G ItalCardiol 2009; 10 (Suppl 3-6): 3S-6S)

GISE Dati di attività dei Laboratori di Emodinamica 2013 (2014) Il giornale italiano di Cardiologia Invasiva 2.2014

GREGORIO G.(2013), I nuovi standard organizzativi ministeriali cambieranno la Rete regionale delle UTIC 44 Congresso Nazionale ANMCO di Cardiologia Firenze 30 Maggio 2013 -1 giugno 2013, 2013

GREGORIO G., TOZZI Q (2014),Management in cardiologia. Teoria e pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico Editore Roma, 2014

GREGORIO G, GULIZIA MM (2015) Rapporto sugli effetti dell' applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO 2015

LEGGE 7 agosto 2012, n. 135 (2012), Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (Gazzetta Ufficiale n. 189 del 14 agosto 2012- Supplemento Ordinario n. 173) – In vigore dal 15 agosto 2012

SALVI A, BOLOGNESE L, CAVALLINI C, DE SERVI S, GIORDANO A, MARZOCCHI A, RAMONDO A, SANGIORGI, SARDELLA G, TOMAI F, TAMBURINO C (2008) Standard e linee guida per i laboratori di diagnostica e terapia cardiovascolare invasiva G ItalCardiol 2008; 9 (9): 643-651

PRESENTE E FUTURO DELL' ARITMOLOGIA E DELLA ELETTROSTIMOLAZIONE

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato,
Paola Lombardo, Dimitris Christodoulakis, Marianna Laurito
Giuseppe Mascia, Vittorio Gatto, Michele Santoro**
Asl Salerno

Sulla Gazzetta Ufficiale n° 127 del 4 – 6 – 2015 è stato pubblicato il Decreto 2 aprile 2015, n. 70 *Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera*. che fissa le linee di indirizzo alle quali le Regioni si debbono attenere per la ridefinizione della Rete Ospedaliera.

Il Regolamento non prevede la organizzazione dei Centri di Aritmologia interventistica ed Elettrostimolazione.

Ciò rappresenta una problema rilevante , considerata il crescente numero di procedure e la necessità di garantire un appropriato percorso assistenziale ai pazienti aritmici.

La situazione rappresenta un arretramento rispetto alla condizione attuale che vede ben 229 laboratori capillarmente diffusi sul territorio (Tabella I).

La aritmologia e la elettrostimolazione rappresenta una branca della cardiologia per la quale è di fondamentale importanza coniugare professionalità, tecnologia ed offerta di servizi.

Essa è destinata in un prossimo futuro a subire profonde modifiche degli assetti con la progressiva implementazione della telemedicina.

Una Possibile Soluzione, proposta dall'ANMCO, sarebbe la modifica della tabella degli Standard per specialità, prevedendo la dizione:

Elettrostimolazione ed Aritmologia interventistica ed elettrostimolazione con uno standard di 150.000-300.000 ab. con i seguenti indicatori di attività: impianti 100/anno (di cui il 25% AICD o RCT); Studi Elettrofisiologici Endocavitari e/o Ablazioni transcatetere 50/anno (Tabella I).

Ciò consentirebbe la previsione di 242 laboratori a larga diffusione con ottimizzazione della offerta in grado di dare una risposta adeguata alla domanda crescente di procedure.

Appare altresì di fondamentale importanza la previsione di una organizzazione a rete che consenta una integrazione ed una razionalizzazione dei Centri di Aritmologia e di Elettrostimolazione.

Ciò assume particolare rilevanza in considerazione sia del mutato panorama assistenziale italiano con prevalenza di popolazione anziana con conseguente previsione di incremento di procedure sia del mutato assetto

organizzativo ospedaliero che vede una rarefazione delle Strutture di Cardiologia.

Tabella I Ridefinizione della Rete dei Centri di Elettrostimolazione ed Aritmologia Interventistica per Regione secondo lo standard di 150.000 -300.000

REGIONE	CENTRI 2015	STANDARD	ANMCO
PIEMONTE	21	0	18
VALLE D'AOSTA	1	0	1
LOMBARDIA	31	0	36
PROV. AUTON. BOLZANO	1	0	3
PROV. AUTON. TRENTO	2	0	3
VENETO	17	0	18
FRIULI VENEZIA GIULIA	6	0	5
LIGURIA	7	0	6
EMILIA ROMAGNA	8	0	17
TOSCANA	17	0	16
UMBRIA	6	0	4
MARCHE	3	0	6
LAZIO	14	0	25
ABRUZZO	8	0	6
MOLISE	4	0	2
CAMPANIA	19	0	22
PUGLIA	24	0	16
BASILICATA	3	0	3
CALABRIA	10	0	8
SICILIA	20	0	19
SARDEGNA	7	0	8
ITALIA	229	0	242

BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI (2015), 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2015 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2015

GREGORIO G, GULIZIA MM (2015) Rapporto sugli effetti dell' applicazione del Regolamento sugli Standard ospedalieri in Area Cardiovascolare ANMCO 2015

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2009) Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G ItalCardiol 2009; 10 (Suppl 3-6): 3S-6S)

GREGORIO G, TOZZI Q. (2014) Management in Cardiologia Teoria e pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico Editore Roma 2014.

MINISTERO DELLA SALUTE, DECRETO 2 aprile 2015, n. 70 (2015) Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera. (GU n.127 del 4-6-2015)

VERGARA G., BRIGNOLE M., ALBONI P., CURNIS A., FERACO E., GULIZIA M.M., LUNATI M., PEDRETTI R., RAVIELE A. SALERNO URIARTE J., ZONI BERISSO M. (2010) Struttura e organizzazione funzionale dell'Aritmologia. G. Ital. Cardiol. 2010; 11(7-8): 600-624

LA RETE IN CARDIOLOGIA

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Carmen Barbato, Paola Lombardo,
Marianna Laurito, Dimitris Christodoulakis, Giuseppe Mascia,
Vittorio Gatto, Francesco D'Agosto. Filippo Gatto.**

Asl Salerno

*In un luogo remoto, ormai indistinto, un uomo di nome Marco Polo,
mentre racconta i suoi luoghi invisibili a KublaiKan,
descrive un ponte, pietra per pietra.*

“Ma qual è la pietra che sostiene il ponte?” chiede KublaiKan

“Il ponte non è sostenuto da questa o quella pietra,”

risponde Marco, “ma dalla linea dell’arco che esse formano”.

KublaiKan rimane silenzioso, riflettendo.

Poi soggiunse: “Perché mai parli delle pietre?

È solo dell’arco che mi importa”.

Polo risponde: “senza pietre non c’è arco”.

ITALO CALVINO

La grande crescita della Cardiologia, la rivoluzione tecnologica, lo sviluppo culturale e professionale dei cardiologi hanno determinato la crisi dei modelli organizzativi che, per gran parte del secolo scorso, hanno caratterizzato i Sistemi Sanitari dei paesi industrializzati. Il vecchio concetto delle Divisioni e dei Servizi, chiusi in se stessi, è stato travolto dalla necessità di favorire assetti organizzativi tesi a superare la cosiddetta **“Sindrome di Scilla e Cariddi”** – una condizione cioè dominata da un lato dalla tendenza alla polverizzazione e alla frammentazione e dall’altro dal pericolo dell’assorbimento di singole attività cardiologiche in contenitori organizzativi afferenti a discipline diverse, per ricercare un modello organizzativo basato sulla unitarietà dell’approccio al malato, sulla condivisione dei percorsi e sulla continuità assistenziale, cosa che si è sostanzialmente identificata nell’affermazione del modello Dipartimentale e della Rete Integrata di Assistenza Cardiologia.

Riferimenti Teorici.

La scienza delle reti si è sviluppata traendo spunti da una serie di ricerche attinenti alla Teoria del Caos, alla Teoria della Complessità, alla Scienza Economica, alla Scienza di Management Aziendale e alle Scienze Sociali.

Una organizzazione a rete è un sistema complesso, per la cui implementazione è richiesta gradualità, una metodologia step by step ed una sensibilità al monitoraggio di tutti i segnali provenienti dal sistema. La Rete è un sistema complesso.

Componenti della Rete.

Si definisce Rete un insieme aggregato di Individui/Equipe /Strutture aventi tra di loro relazioni finalizzate ad una missione collettiva. Una rete è caratterizzata da una serie di nodi, legami, operatività e motivazioni .

I **Nodi**: sono gli elementi organizzativi costituenti la rete caratterizzati da “vitalità”, cioè capacità di sopravvivere autonomamente. di comunicare ed interagire con le altre articolazioni del sistema.

Le **Connessioni**: sono i legami tra i vari nodi e possono essere unidirezionali, bidirezionali, deboli, forti.

L'**Operatività** è la proprietà che definisce il funzionamento della rete e si identifica con i meccanismi di governo delle relazioni tra i nodi basati sul coordinamento attraverso l'influenza, la cooperazione o la negoziazione.

La **Motivazione** consiste nell'insieme dei fattori che inducono un individuo ad assumere un determinato comportamento, a compiere una definita azione o a tendere verso una meta.

Architettura delle Reti.

La costruzione di una rete può avere riferimenti diversi. Sinteticamente le architettura delle reti può essere inquadrata in tre categorie principali, comprendenti reti non paritetiche, reti paritetiche e reti gravitazionali (monocentriche o policentriche)

Tipologia dei modelli di rete più utilizzati in Sanità.

I modelli di rete più utilizzati in Sanità sono i seguenti :

- **Modello oli-spoke** (onlyspokesystem): tale modello, che potrebbe dirsi federativo, è caratterizzato dal fatto che non vi è nessun centro che funge da capofila naturale. I centri hanno la medesima posizione e potere all'interno della rete ed istituzionalmente si fa riferimento ad un unico coordinamento di gestione sovraordinato.
 - **Modello Hub-Hub**, o consolidation of competitors, modello perno-perno, è caratterizzato dal fatto che due o più centri, in genere di alta specializzazione ricadenti in ampi bacini di utenza, sono riuniti per ridurre le duplicazioni nell'offerta di servizi razionalizzando e integrando le attività.
 - **Modello Hub and Spoke**: è caratterizzato da un centro di riferimento che agisce da perno rispetto a centri afferenti (raggi).

La Rete Integrata di Assistenza Cardiologia.

E' l'insieme organizzato di presidi e competenze professionali destinati alle problematiche ed alla assistenza cardiovascolare, con la finalità di assicurare percorsi diagnostico-terapeutici certi, condivisi ed unitari.

L'accezione “**rete**” definisce una assistenza che si realizza attraverso la interconnessione tra più professionalità, avente come elemento organizzativo fondamentale la condivisione dei percorsi e la gestione delle relazioni piuttosto che la centralizzazione degli interventi, il termine è utilizzato nel duplice significato di protezione e di coercizione ad un tempo ed esprime una strategia di lavoro comune.

L'accezione “**integrata**” definisce da un lato il raccordo funzionale tra le diverse articolazioni e dall'altro la necessità di un governo degli interventi a fronte dei rischi della polverizzazione e della diluizione delle attività. Graficamente la Rete Integrata di Assistenza Cardiologia può essere figurata come un continuum

organizzativo e professionale in grado di ammortizzare le conseguenze dovuta all'emergere di un problema assistenziale.

Una rete può avere una estensione variabile - da aree limitate locali, ad aree vaste, provinciali, regionali, nazionali - ed un numero di componenti compatibili con le esigenze di funzionamento.

Una rete integrata di servizi deve consentire di:

- a) garantire una uniformità di accesso ai servizi
- b) assicurare uniformità di trattamento per la medesima condizione patologica
- c) assicurare la medesima qualità del servizio offerto
- d) attivare processi di integrazione e di sussidiarietà tra le diverse articolazioni del Sistema per garantire maggiore efficacia ed efficienza delle prestazioni.

Il modello di riferimento per la rete cardiologica è quello cosiddetto *Hub e spoke* (mozzo e raggi di una ruota), modello nel quale i centri che erogano prestazioni sono tra loro coordinati e strategicamente definiti, per afferenze ed efferenze, in modo che per ciascuna condizione clinica sia possibile, sin dal momento della presentazione, l'individuazione e la realizzazione di un percorso diagnostico-terapeutico, condiviso ed unitario.

Il modello *hub e spoke* si fonda su un concetto dinamico dell'assistenza sanitaria, dimensionato in rapporto alla complessità dell'intervento necessario per cui dovrà sempre essere possibile identificare la struttura (*hub*) verso la quale il paziente deve essere canalizzato dal centro periferico (*spoke*) in considerazione del suo specifico quadro clinico. È un modello non burocraticamente gerarchizzato secondo una logica top-down ma piuttosto un modello che nasce e si realizza orizzontalmente dal basso secondo una concezione bottom-up, che privilegia la cooperazione e lo stare insieme.

Lo sviluppo di una rete integrata richiede che siano soddisfatte le seguenti condizioni:

- a) definizione del bacino di utenza;
- b) individuazione dei servizi presenti e le loro relazioni;
- c) presenza di competenze professionali in grado di consentire lo sviluppo di equipèsmultiprofessionali, organizzate intorno a specifici programmi orientati per problemi, superando la logica di divisione nella attività di ciascuna professione;
- d) disponibilità di idonei sistemi logistici di comunicazione a distanza delle informazioni cliniche e strumentali necessarie per la gestione dei pazienti e possibilità di accesso a banche dati e registri
- e) implementazione di un processo di formazione continua per gli operatori teso alla sviluppo di linee guida e percorsi assistenziali condivisi
- f) definizione degli specifici ambiti di autonomia e responsabilità gestionale e professionale

Per sintetizzare la Rete Assistenziale Integrata Cardiologia, nella sua accezione più completa, si articola in sottoinsiemi, l'uno legato al percorso della Urgenza-Emergenza Cardiologia e l'altro al percorso della Nuova Cronicità e della Riabilitazione Cardiovascolare, sottoinsiemi inseriti in un contesto relazionale di condivisione in cui strutture territoriali ed ospedaliere siano tra loro comunicanti ed interagenti .

La implementazione di una Rete Integrata di Assistenza richiede tre momenti fondamentali: la educazione sanitaria, la formazione continua e adeguati strumenti di governo clinico.

La **Educazione Sanitaria** rappresenta un elemento fondamentale per la operativa sia per il sottoinsieme della Urgenza-Emergenza Cardiovascolare che per quello della nuova cronicità e della Riabilitazione Cardiovascolare.

Per quanto riguarda le problematiche legate all' Urgenza-Emergenza è indispensabile che la popolazione sia educata al riconoscimento dello attacco cardiaco da un lato e sia istruita dall'altro sui principi di trattamento e sulle modalità di accesso al Sistema dell'Emergenza Sanitaria in particolare ed al sistema della Continuità delle Cure in genere.

Per quanto riguarda il sottoinsieme della Nuova Cronicità e della Riabilitazione Cardiovascolare appare fondamentale che la popolazione sia educata alla consapevolezza del rischio cardiovascolare in genere e alla conoscenza delle strategie di prevenzione e riabilitazione cardiovascolare.

La implementazione della rete di assistenza cardiologica prevede una campagna educativa su vasta scala che utilizzi materiale illustrativo, mass media e strumenti educativi capillarmente diffusi tra la popolazione.

La conoscenza del funzionamento del Sistema, sia per la rete dell'Emergenza che per quella della Nuova Cronicità e della Riabilitazione, è uno dei punti cardine per il corretto funzionamento della Rete Integrata di Assistenza Cardiologica.

La **Formazione** del personale addetto ai Servizi in Rete è il punto cruciale della implementazione della rete assistenziale cardiologica. Al personale operante sul territorio, medici di assistenza primaria, medici di continuità assistenziale, medici di urgenza e personale sanitario in genere, viene richiesta la capacità di gestione delle diverse condizioni cliniche, la conoscenza dei quadri fondamentali, dei parametri elettrocardiografici e delle misure terapeutiche da mettere in atto tempestivamente per le principali emergenze cardiologiche. Parimenti cruciale è la formazione del personale operante presso i Pronto Soccorsi ospedalieri e le Unità Coronariche coinvolte nella rete. Al cardiologo della Utic di riferimento viene richiesta la capacità di “guidare” il percorso diagnostico-terapeutico del paziente sin dall'esordio della malattia interagendo con il personale delle strutture di soccorso territoriale e del sistema trasporto infermi.

Un capitolo a se è rappresentato dalla formazione dei laici, con riferimento sia al riconoscimento delle principali manifestazioni delle patologie cardiovascolari sia alla acquisizione delle manovre di rianimazione cardiopolmonare. La cultura della Prevenzione e della Riabilitazione Cardiovascolare è il presupposto fondamentale perché si realizzi una reale continuità assistenziale che consenta una appropriata gestione della fase postacuta e di cronicità..

Il **Governo della rete** è il punto cruciale della vita del sistema. Perché possa vivere una rete ha bisogno di un governo clinico fondato non su una gestione burocratica e verticistica ma di una strategia di governo orizzontale fondata sulla preminenza del progetto e della condivisione dei percorsi.

Dove realizzati, il governo della rete può far riferimento ai Dipartimenti, Cardiovascolare, di Emergenza, delle Cure Primarie e delle Fasce Deboli, tra loro coordinati per la gestione e la condivisione del progetto e dei percorsi. Le modalità di implementazione della rete integrata assistenziale cardiologia sono diversi a seconda delle varie realtà. Si va dalla modalità basata su accordi tra professionisti, il cosiddetto patto tra gentiluomini, in cui i responsabili dei vari centri stabiliscono accordi interpersonali per la gestione di determinate problematiche agli accordi istituzionali sanciti da atti formali tra istituzioni (Aziende o Regioni) per la erogazione di prestazioni ricadenti in percorsi assistenziali prestabiliti. In entrambi i casi modalità organizzative, compiti, funzioni e unitarietà di percorsi devono essere pienamente garantiti sia per la Urgenza-Emergenza che per Nuova Cronicità e la Riabilitazione Cardiovascolare.

Per il necessario coordinamento delle Attività cardiovascolari nell'Ambito della Rete appare indispensabile, in accordo con le indicazioni ministeriali, la previsione per Ciascun Ambito di Rete il **Dipartimento Cardiovascolare di Rete**, che coordini tutte le strutture e le competenze cardiovascolari di quell'Ambito

Manutenzione della Rete. La rete come tutte le organizzazioni può andare incontro a processi di logoramento e depotenziamento. Per questo è necessaria una opera costante di manutenzione deterioramento tesa a verificare:

- il grado e il livello di comunicazione tra gli attori del sistema;
- il grado di integrazione tra le diverse componenti;
- il livello delle prestazioni erogate;
- la analisi delle criticità
- le possibilità di cambiamento e di crescita

Conclusioni. La realizzazione di un moderno sistema di cure cardiologiche richiede che il personale operante nei servizi di emergenza, nelle Unità Coronariche e nei laboratori di cardiologia interventistica, nelle cardiocirurgia, nei presidi di Cardiologia e Assistenza Primaria e di Cardiologia Riabilitativa abbia professionalità, motivazione e passione per la propria attività.

La presenza di professionisti ed operatori motivati è la chiave di qualsiasi progresso in Sanità.

Altrettanto fondamentale è la creazione di una rete di strutture con competenze e funzioni definite a complessità crescente la cui attività sia garantita sul piano delle risorse umane e tecnologiche con particolare riferimento alla implementazione della telecardiologia con possibilità di trasmissione dell'ecg, allo stato ancora in via di definizione (Tabella I).

Troppe volte abbiamo assistito ad un esercizio estetico di mutamenti di etichette di modo che il selciato su cui camminare è rimasto lo stesso: lastricato di approssimazione, populismo, burocrazia, confusione. Oggi la soluzione dei problemi legati al continuum delle cure cardiovascolari passa attraverso un'opera certosina di costruzione che riesca a coniugare competenze gestionali e professionali sulla base di analisi precise e di progetti definiti.

La vita di una rete non dipende da questo o quel singolo mattone, ma come indicato nell'esempio del ponte sopra riportato dall'insieme che da continuità e vitalità al sistema (Calvino,2013).

Tabella I Teletrasmissione e Rete Ima.Situazione al 1 Gennaio 2014

REGIONE	% TERRITORIO CON TELETRASMISSIONE ECG	% TERRITORIO CON RETE IMA
VALLE D'AOSTA	100	20
PIEMONTE	20	60
LOMBARDIA	70	70
LIGURIA	100	70
TRENTINO AA	50	0
VENETO	80	25
FRIULI VG	0	5
EMILIA ROMAGNA	80	70
TOSCANA	20	40
MARCHE	75	75
UMBRIA	40	60
LAZIO	20	20
ABRUZZO	20	20
MOLISE	0	0
PUGLIA	100	20
CAMPANIA	5	5
BASILICATA	0	0
CALABRIA	0	0
SICILIA	0	0
SARDEGNA	0	0

Il Decreto 2 Aprile 2015 n° 70, limita la Rete Cardiologica alla Rete per l'IMA, dimenticando la importanza della Rete per lo Scompensamento Cardiaco, le Aritmie, la Prevenzione e la Riabilitazione Cardiovascolare.

La possibile soluzione è la definizione della Rete Cardiologica prevedendo che essa sia rappresentata da un insieme assistenziale nel quale diversi sottoinsiemi (Rete per l'IMA, Rete per lo Scompensamento Cardiaco, Rete per le Aritmie, Rete per la Prevenzione e la Riabilitazione Cardiovascolare, la Rete per la Nuova Cronicità c.v.) siano tra loro integrati ed interconnessi.

BIBLIOGRAFIA

AA.VV (2009), Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G Ital. Cardiol 2009;10 (suppl 3-6) 2009

AA.VV. (2010).,Criteri di Appropriatezza Clinica, tecnologica e strutturale nell'Assistenza alle Malattie del Sistema Cardiovascolare Quaderni della Salute 1/2010 Ministero della Salute 2010

CALVINO I (2013), Le città invisibili Mondadori 2013

GREGORIO G (2008),La Rete Integrata di Assistenza Cardiologica . Cardiologia negli Ospedali 163, Maggio – Giugno 2008 : 70-75, 2008

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà Cardiologia negli Ospedali 190, 2014

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), in Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica Il Pensiero Scientifico Editore Roma 2014

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà Cardiologia negli Ospedali 190, 2014

GREGORIO G., GULIZIA MM (2015), Rapporto sugli effetti dell'applicazione degli standard Ospedaliri in area cardiovascolare ANMCO 2025

LEGA F (2002), Gruppi e reti aziendali in sanità Egea Milano 2002

LEGA F (2013), Management della sanità Egea Milano 2013

MINISTERO DELLA SALUTE (2015) , Regolamento recante: "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, in attuazione dell'articolo 1, comma 169, della legge 30 dicembre 2004, n. 311" e dell'articolo 15, comma 13, lettera c), del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito, con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, 2015

PRESENTE E FUTURO DEL DIPARTIMENTO CARDIOVASCOLARE

**Giovanni Gregorio, Maria Serafino, Marianna Laurito, Carmen Barbato,
Paola Lombardo, Dimitris Christodoulakis, Michele Santoro,
Giuseppe Mascia, Vittorio Gatto.**

Asl Salerno

Inizialmente la cardiologia nacque come emanazione della Medicina Interna e trovò più facile sviluppo negli ospedali rispetto alla Università, dove la rigidità delle gerarchie impedì per molto tempo il formarsi di una realtà cardiologica autonoma.

La prima vera iniziativa di riforma sanitaria, disegnata dalla legge 132.1968 e dal DPR 128.1969, collocava la cardiologia negli ospedali regionali unitamente alla cardiocirurgia. Doveva passare del tempo perché nei documenti di programmazione sanitaria incominciasse a farsi strada l'idea di una diffusione capillare di strutture cardiologiche, in grado di assolvere in primo luogo ai problemi della urgenza-emergenza. Una spinta decisiva in tal senso era stata senz'altro l'esperienza degli studi GISSI, che oltre a porre la Cardiologia Italiana all'attenzione mondiale, aveva anche evidenziato come fosse possibile, attraverso una capillare diffusione delle Unità Coronariche, assicurare una risposta all' Infarto Acuto del Miocardio in maniera efficace ed appropriata. Il DPR 27 marzo 1992, Atto di indirizzo e coordinamento delle attività delle regioni e p.a. di Trento e di Bolzano in materia di Emergenza Sanitaria, individua per i DEA di II e I livello la obbligatorietà della presenza di cardiologia.

Per molti anni le Utic, come del resto gli ospedali, sono state, nella maggioranza dei casi, sostanzialmente slegate dal contesto generale, nell' approccio alle problematiche della emergenza territoriale. Il realizzarsi di una serie di esperienze fondate sul concetto di velocizzare l'inizio della terapia del paziente colpito da attacco cardiaco ha rafforzato la consapevolezza che solo un approccio integrato alle problematiche dell'urgenza-emergenza cardiologica sia in grado di abbattere ulteriormente la mortalità per infarto acuto del miocardio.

La necessità di una integrazione tra i diversi soggetti erogatori di prestazioni è stata rilevata da tempo. Già la legge 132 del 1968 ed il relativo Decreto applicativo 128 del 1969 prevedevano la implementazione di un modello organizzativo dipartimentale “ *tra le divisioni, sezioni e servizi affini e complementari*” con lo scopo di una migliore efficienza ed efficacia gestionale.

La legge 833 del 1978 e le leggi di Riforma 502, 517 e 229 pongono fine all'organizzazione degli Ospedali in divisioni e servizi stabilendo che l'organizzazione dipartimentale è il modello ordinario di gestione operativa di tutte le attività delle Aziende Sanitarie (27,28).

In effetti la 833.1978 individuava le Unità Sanitarie Locali come “*il sistema integrato dei servizi e dei presidi*” a cui è affidato il compito di dare risposte alla domanda di salute dei cittadini.

Il DPR 27 Marzo 1992 ha delineato poi le caratteristiche di integrazione dei Sistemi di Emergenza Sanitaria. Da tale decreto hanno preso mosse una serie di normative regionali, tese a razionalizzare e a favorire la più ampia integrazione funzionale tra le diverse articolazioni dei Sistemi di Emergenza Sanitaria da un lato ma anche di una razionale diffusione di strutture destinate alla prevenzione, alla riabilitazione ed al Follow-up cardiovascolare.

Tale fatto si è reso sempre più necessario a partire dagli anni '90 per una serie di cambiamenti verificatisi nel Sistema Sanitario, i più importanti dei quali sono:

- la grande dimensioni delle Aziende Sanitarie, alcune delle quali con oltre un milione di assistiti;
- la Aziendalizzazione degli Ospedali, che di fatto ha acuito la frattura con le strutture territoriali;
- la regionalizzazione della sanità che ha favorito la nascita di assetti diversi del Sistema;
- la progressiva riduzione dell'offerta di P.L. per acuti che pone in termini drammatici la necessità della creazione di idonee strutture di assistenza extraospedaliera.
- La esasperazione tecnologica e la ultraspecializzazione

Si pone quindi in primo piano la esigenza di riprogettare il percorso assistenziale del paziente nell'ottica di una continuità di cure che garantisca una reale saldatura tra i servizi di tipo preventivo-diagnostico, terapeutico e riabilitativo-residenziale.

In tale panorama normativo ed organizzativo, del Dipartimento si sono date interpretazioni diverse, che hanno dato vita a realizzazioni nelle quali alla omogeneità di area ed alla comunanza professionale ed organizzativa si sono preferite soluzioni nelle quali l'aggregazione delle strutture in Dipartimento è avvenuta privilegiando motivazioni di carattere clientelare, politico ed economico.

In tale contesto la Cardiologia si è venuta di fatto a trovare in una condizione di chi si trovava a transitare in epoca omerica tra i marosi di Scilla e Cariddi, rappresentati dal mito greco come due mostri che terrorizzavano i naviganti al loro passaggio tra Scilla (colei che dilania), e Cariddi (colei che risucchia). Come per gli antichi greci queste due tendenze, dilaniatrici e assorbenti, rappresentavano le forze distruttrici del mare così, ai nostrigioni, queste due forze centrifughe rischiano di distruggere la Cardiologia. La condizione attuale rischia di essere contraddistinta dalla perdita della specificità culturale, dalla frammentazione organizzativa, dalla polverizzazione delle competenze e dalla dispersione della visione unitaria del paziente con conseguente alienazione della continuità assistenziale. A tale situazione l'unica risposta organizzativa possibile è la implementazione del Dipartimento Cardiovascolare.

Le Ragioni per la realizzazione del Dipartimento Cardiovascolare.

Le motivazioni alla base della nascita del Dipartimento Cardiovascolare sono molteplici e possono essere riassunte in ragioni demografiche, epidemiologiche, culturali, professionali, sociali, organizzative, strumentali, storiche, assistenziali, scientifiche, economiche.

Fino ad oggi la maggior parte delle Cardiologie sono strutturate in Unità Operative, nella maggior parte chiuse in se stesse con scarsa possibilità di dialogo e di comunicazione con le altre strutture.

E' il modello delle "monadi" realtà "senza porte e finestre", lontane da una visione complessiva centrata sulla unitarietà dell'approccio al problema clinico del paziente.

Sempre più viene avvertita la esigenza di riprogettare il percorso assistenziale del paziente nell'ottica di semplificazione ed appropriatezza di percorsi conservandolo all'interno di assetti organizzativi rispettosi della inscindibilità della disciplina.

La cardiologia è una tipica disciplina nella quale è di fondamentale importanza la implementazione di assetti organizzativi che consentano di coniugare intensità di cura, livello di specializzazione e continuità assistenziale all'interno di un percorso unitario..

D'altro canto la necessità di un sistema che assicuri la continuità delle prestazioni diventa fondamentale nella assistenza ai pazienti acuti, cronici e postacuti, nella gestione dei quali soltanto un modello organizzativo dipartimentale è in grado di assicurare la necessaria integrazione tra le diverse articolazioni assistenziali (Ambulatori, Day Hospital, DaySurgery, Day Service, Ospedalizzazione domiciliare, medico di medicina generale, specialista ambulatoriale, Strutture per Acuti, Strutture residenziali, Strutture riabilitative etc.).

Il Dipartimento Cardiovascolare rappresenta un modello di assistenza cardiologica che comprende l'insieme organizzato di strutture e competenze professionali destinati alla assistenza delle malattie cardiovascolari con la finalità di assicurare percorsi diagnostico-terapeutici certi, condivisi ed unitari .

Le modalità di implementazione del Dipartimento cardiovascolare sono molteplici e variano a seconda della realtà considerata. Il Dipartimento Cardiovascolare può essere:

- ospedaliero : quando raggruppa strutture cardiologiche di un unico ospedale
- interospedaliero: quando raggruppa strutture cardiologiche di più ospedali
- transospedaliero: quando raggruppa strutture cardiologiche ospedaliere e territoriali

- aziendale: quando raggruppa strutture cardiologiche ricadenti in un'unica azienda
- interaziendale: quando raggruppa strutture cardiologiche o anche dipartimenti di aziende diverse.

Una risposta organizzativa sanitaria ai bisogni del paziente deve consentire:

- di garantire una uniformità di accesso ai servizi,
- di assicurare uniformità di trattamento per la medesima condizione patologica,
- di assicurare la medesima qualità del servizio offerto,
- di attivare processi di integrazione tra le diverse aree di attività afferenti al medesimo problema clinico
- di garantire maggiore appropriatezza, efficacia ed efficienza delle prestazioni.

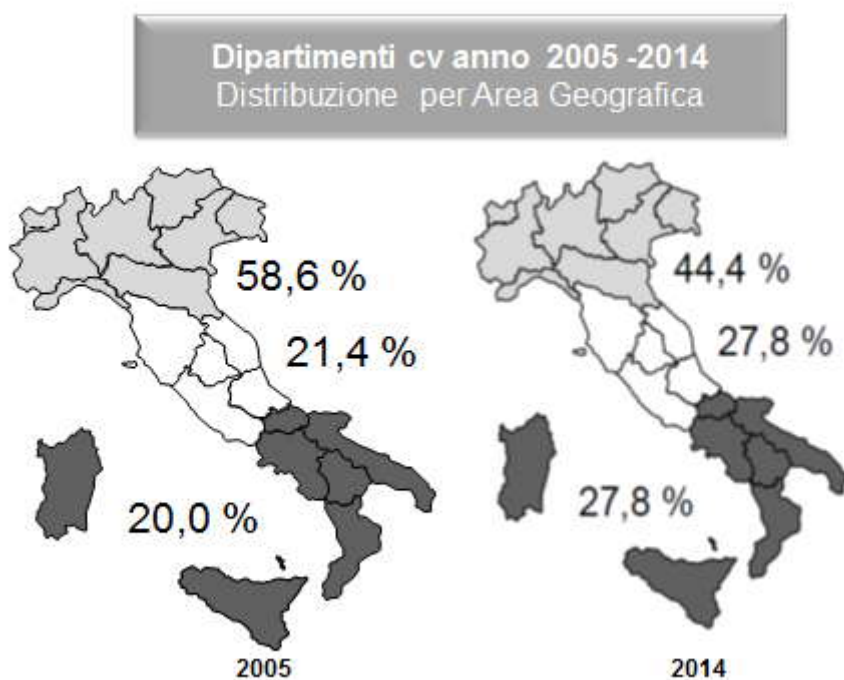


Figura 1 Dipartimenti Cardiovascolari: distribuzione per area geografica

La realtà.

Nonostante la esigenza di assetti organizzativi unitari sia sempre più sentita la istituzioni del Dipartimento Cardiovascolare rappresenta ancora oggi una meta da raggiungere

La indagine compiuta nel 2014 dall'Area Management e qualità dell'ANMCO ha interessato 221 Aziende - 128 ASL (57,9 %), 65 A.O. (29,4%), AOU (12,7 %) – ed ha evidenziato che i Dipartimenti CV sono 54 (24,4 %). I 54 Dipartimenti Cardiovascolari si trovano 8 nelle ASL (14,8 %), 25 nelle A.O. (46,3 %), 21 nelle AOU (38,9 %). 10 dipartimenti (18,8%) sono configurati come Dipartimenti Cardio-Toracici o con altre specialità, (in 6 – 60,9 % -sono presenti altre specialità); 13 sono medici (24,1 %) e 41 sono medico-chirurgici (75,9 %).



Figura 2 Dipartimento Cardiovascolare e Programmazione Sanitaria.

La logica tradizionale di Programmazione Sanitaria parte dalla definizione, spesso approssimativa, di uno standard di P.L., per giungere alla individuazione di Ospedali e Unità Operative, come processo di base, con il Dipartimento Cardiovascolare che diviene un contenitore organizzativo «secondario», calato spesso artificialmente sulle strutture individuate in precedenza.

La logica di programmazione innovativa parte dalla individuazione di un bacino di utenza congruo e dall'analisi precisa dei bisogni. Su questa base viene dimensionato il Dipartimento Cardiovascolare, all'interno del quale vengono individuate le U.O., che sono sia ospedaliere che territoriali

Riguardo alla distribuzione per area geografica (Figura 1) i Dipartimenti Cardiovascolari per il 44,4 % sono collocati al Nord (rispetto al 58,6 % registrato nel 2005), per il 27,8 % al Centro (rispetto al 21,4 % registrato nel 2005) e per il 27,8 % al Sud e nelle Isole (rispetto al 20,0 % registrato nel 2005).

Dal 2005 al 2014 si osserva una diminuzione del numero dei Dipartimenti Cardiovascolari ed una diversa distribuzione per tipologia di Azienda con significativa diminuzione dei Dipartimenti cv nelle ASL (Gregorio G, Tozzi Q, 2014).

Conclusioni

Dalla indagine condotta appare evidente che ad oggi “Il Dipartimento cardiovascolare” sia più vicino al “*mito*” che alla “*realtà*”

La realizzazione di un moderno sistema di cure cardiologiche richiede la implementazione di modelli organizzativi con competenze e funzioni definite, a complessità crescente, la cui attività sia garantita sul piano delle risorse umane e tecnologiche in rapporto a ben definiti bacini di utenza e bisogni sanitari.

Occorre che il Dipartimento Cardiovascolare cessi di essere un contenitore “vuoto” ma diventi un elemento fondamentale della programmazione sanitaria in grado di

racchiudere in se tutti gli interventi cardiovascolari per una definita area di utenza, assicurando specificità, gradualità e continuità di interventi, superando le suggestioni dell’organizzazione per intensità di cura

Troppe volte abbiamo assistito ad un esercizio estetico di mutamenti di etichette di modo che il selciato su cui camminare è rimasto lo stesso lastricato di approssimazione, populismo, burocrazia, confusione.

Oggi la soluzione dei problemi legati alla assistenza sanitaria in generale e a quella cardiologica in particolare, passa attraverso un’ opera certosina di costruzione che riesca a coniugare competenze gestionali e professionali, sulla base di analisi precise, di assetti organizzativi adeguati e di progetti definiti.

La logica tradizionale di Programmazione Sanitaria parte dalla definizione, spesso approssimativa, di uno standard di P.L., per giungere alla individuazione di Ospedali e Unità Operative, come processo di base, con il Dipartimento Cardiovascolare che diviene un contenitore organizzativo «secondario», calato spesso artificiosamente sulle strutture individuate in precedenza.

La logica di programmazione innovativa parte dalla individuazione di un bacino di utenza congruo e dall’analisi precisa dei bisogni. Su questa base viene dimensionato il Dipartimento Cardiovascolare, all’interno del quale

vengono individuate le U.O., che sono sia ospedaliere che territoriali (Figura 2).

Sulla Gazzetta Ufficiale n° 127 del 4 – 6 – 2015 è stato pubblicato il Decreto 2 aprile 2015, n. 70 *Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera* .

Il decreto fissa le linee di indirizzo alle quali le Regioni si debbono attenere per la ridefinizione della Rete Ospedaliera.

Il Regolamento non menziona il Dipartimento Cardiovascolare con conseguente arretramento organizzativo dello assetto della programmazione, Occorre invece che il Dipartimento Cardiovascolare diventi un elemento fondamentale della programmazione sanitaria in grado di racchiudere in se tutti gli interventi cardiovascolari per una definita area di utenza, assicurando specificità, gradualità e continuità di interventi. Una logica di programmazione innovativa parte dalla individuazione di un' area geosanitaria congrua e dall'analisi precisa dei bisogni. Su questa base viene dimensionato il Dipartimento Cardiovascolare, tipicamente transmurale, all'interno del quale vengono individuate le U.O., che sono sia ospedaliere che territoriali

BIBLIOGRAFIA

AA.VV (2009), Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G Ital. *Cardiol* 2009;10 (suppl 3-6) 2009

AA.VV. (2010)., Criteri di Appropriatazza Clinica, tecnologica e strutturale nell'Assistenza alle Malattie del Sistema Cardiovascolare Quaderni della Salute 1/2010 Ministero della Salute 2010

ASSOCIAZIONE NAZIONALE MEDICI CARDIOLOGI OSPEDALIERI (2015), 7° Censimento delle Strutture Cardiologiche Anno 2015 dati raccolti ed elaborati dal Centro Studi ANMCO, Firenze, 2015

DPR 27.3.1969 n 128 (1969) Ordinamento interno dei Servizi Ospedalieri S.O. GG.UU 23.4.1969 N.104

FEDERAZIONE ITALIANA DI CARDIOLOGIA (2009) Struttura ed Organizzazione funzionale della Cardiologia G Ital *Cardiol* 2009; 10 (Suppl 3-6): 3S-6S)

GREGORIO G (2008), La Rete Integrata di Assistenza Cardiologica . *Cardiologia negli Ospedali* 163, Maggio – Giugno 2008 : 70-75, 2008

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà *Cardiologia negli Ospedali* 190, 2014

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), in *Cardiologia Teoria e Pratica di governance cardiologica* Il Pensiero Scientifico Editore Roma 2014

GREGORIO G., TOZZI Q (2014), *Il Dipartimento cardiovascolare tra mito e realtà* Cardiologia negli Ospedali 190, 2014

GREGORIO G., GULIZIA MM (2015), *Rapporto sugli effetti dell'applicazione degli standard Ospedalieri in area cardiovascolare ANMCO 2025*

LEGA F (2002), *Gruppi e reti aziendali in sanità* Egea Milano 2002

LEGA F (2013), *Management della sanità* Egea Milano 2013

LEGGE 12 FEBBRAIO 1968 N 132 (1968) Enti Ospedalieri e Assistenza Ospedaliera GG.UU. 12.3.1968 N

LEGGE 23 dicembre 1978 n 833 (1978) Istituzione del Servizio Sanitario Nazionale G. U. 28 dicembre 1978, n. 360, S.O

LEGGE 7 agosto 2012, n. 135 (2012), Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95, recante disposizioni urgenti per la revisione della spesa pubblica con invarianza dei servizi ai cittadini (Gazzetta Ufficiale n. 189 del 14 agosto 2012- Supplemento Ordinario n. 173) – In vigore dal 15 agosto 2012

MINISTERO DELLA SALUTE (2015) , Regolamento recante: "Definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera, in attuazione dell'articolo 1, comma 169, della legge 30 dicembre 2004, n. 311" e dell'articolo 15, comma 13, lettera c), del decreto-legge 6 luglio 2012, n. 95 convertito, con modificazioni dalla legge 7 agosto 2012, n. 135, 2015