



CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

2025/1



LA RIVISTA DELLE

A SSOCIAZIONI
R EGIONALI
C ARDIOLOGI
A MBULATORIALI

Outpatient Cardiology



G. Giappichelli

Rivista trimestrale - 1/2025

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

Outpatient Cardiology

Vol. 33, n. 1, aprile 2025

1/2025

LA RIVISTA DELLE
ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

Comitato Editoriale | *Editorial Board*

Direttori scientifici | *Editors in chief*

Ettore Antonceccchi Outpatient Cardiology, ARCA Puglia, Bari
Enrico Orsini Outpatient Cardiology, ARCA Toscana, Pisa

Direttore responsabile | *Executive Editor*

Giovanni Battista Zito ARCA National President, Pompei (NA)

Precedenti Direttori Scientifici | *Past Editors*

Vittorio Fabbrocini Napoli
Sandro Fontana Biella

Membri del comitato editoriale | *Editorial Board Members*

Sergio Agosti	ASL 3 Genovese, Genova
Angelo Aloisio	Casa di Cura Villa Verde, Taranto
Valeria Antonceccchi	U.O. Cardiologia Ospedale Fallacara, Triggiano (BA)
Paola Capozza	U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Vincenzo Carbone	ASL NA3 e SA, San Giuseppe (NA)
Maria Grazia Delle Donne	U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Giacinta Guarini	U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Fabio Lattanzi	U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Riccardo Liga	U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Adele Lillo	U.O. Cardiologia Ospedale Fallacara, Triggiano (BA)
Mario Marzilli	University of Pisa
Doralisa Morrone	Associate Professor of Cardiology, University of Pisa
Stefano Nistri	Outpatient Cardiology, CMSR Veneto Medica, Altavilla Vicentina
Ugo Oliviero	University Federico II, Napoli
Caterina Palagi	U.O. Cardiologia 1, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (PI)
Roberto Pedrinelli	University of Pisa
Antonio Pignatelli	Servizio di Emodinamica, Casa di Cura Mater Dei, Bari
Ketty Savino	Cardiologia e Fisiopatologia Cardiovascolare. Università e Azienda Ospedaliera, Perugia

Comitato di redazione | *Editorial Team*

Coordinatrice editoriale | *Lead Managing Editor*

Maria Actis Giappichelli Editore, Torino

Assistente di redazione | *Editorial Assistant*

Valentina Zaza Giappichelli Editore, Torino

Comitato Scientifico | *Scientific Board*

Alfio Bianchi (Milano)	Giovanni Esposito (Napoli)	Andrea Passantino (Cassano Murge)
Alessandro Boccanelli (Roma)	Claudio Ferri (L'Aquila)	Pasquale Perrone Filardi (Napoli)
Claudio Borghi (Bologna)	Alessandro Fucili (Ferrara)	Fabrizio Ricci (Chieti)
Natale Brunetti (Foggia)	Alfredo Galassi (Palermo)	Marino Scherillo (Benevento)
Paolo Calabrò (Napoli)	Annamaria Gori (Firenze)	Corrado Tamburino (Catania)
Scipione Carerj (Napoli)	Massimo Grimaldi (Acquaviva)	Bruno Trimarco (Napoli)
Domenico Catanzariti (Trento)	Massimo Iacoviello (Bari)	Michele Vacca (Bari)
Alberico Catapano (Milano)	Ciro Indolfi (Catanzaro)	Massimo Volpe (Roma)
Franco Cosmi (Perugia)	Diego Maffeo (Brescia)	
Giambattista Desideri (Roma)	Lorenzo Menicanti (Milano)	
Gianluca Di Bella (Messina)	Marco Metra (Brescia)	
Matteo Di Biase (Foggia)	Iacopo Olivotto (Firenze)	

Rivista *Cardiologia Ambulatoriale – Outpatient Cardiology*
Periodico Trimestrale – reg. Tribunale di Napoli, 22 dicembre 1992, n. 4342
ISSN 1971-6818 EISSN 2704-9957
Iscrizione al R.O.C. n. 25223

G. Giappichelli Editore – 10124 Torino
via Po, 21 – Tel. 011-81.53.111



Per abbonamenti cartacei rivolgersi a: ufficioabbonamenti@giappichelli.it

Vol. 33, n. 1, aprile 2025
DOI 10.17473/1971-6818-2025-1



A ssociazioni
R egionali
C ardiologi
A mbulatoriali

<http://www.arcacardio.eu>

PRESIDENTE NAZIONALE

Giovanni Battista Zito

PRESIDENTI REGIONALI

Abruzzo

Francesco Iachini Bellisarii

Basilicata

Antonio Giovanni Cardinale

Calabria

Giuseppe Putorti

Campania

Franco Guarnaccia

Emilia Romagna

Kamal Al Yassini

Friuli Venezia Giulia

Lucio Mos

Lazio

Angelo D'Urso

Liguria

Laura Casalino

Lombardia

Antonio Maggi

Marche

Alfonso Alberto Matarrese

Molise

Giuseppe D'Ascenzo

Piemonte

Elena Coletti Moia

Puglia

Angelo Aloisio

Sardegna

Enrico Cuzzo

Sicilia

Giuseppe Panzera

Toscana

Carlo Panesi

Trentino Alto Adige

Mauro Larcher

Umbria

Emilia Chiuini

Veneto

Stefano Nistri

Tutti i lavori proposti per la pubblicazione nella Rivista *Cardiologia Ambulatoriale – Outpatient Cardiology* sono sottoposti al sistema di revisione fra pari con metodo doppio cieco (“*double blind peer review*”), il cui processo è descritto in dettaglio nel punto 14 delle NORME PER GLI AUTORI.

CARDIOLOGIA AMBULATORIALE

1/2025

Outpatient Cardiology

LA RIVISTA DELLE
ASSOCIAZIONI
REGIONALI
CARDIOLOGI
AMBULATORIALI

SOMMARIO

Editoriale

- 3 From ORBITA and ORBITA-2 to ARCA Registry. The coffin for PCI or the beginning of a new era in the treatment of non-acute myocardial ischemic syndromes? (E. Orsini, E. Antoncetti, M. Marzilli, G.B. Zito)

Rassegne

- 13 Il colesterolo HDL: luci ed ombre (A. Bianchi)
- 21 Fibrillazione atriale subclinica: dalla definizione ad una proposta di gestione clinica, alla luce dei trial ARTESIA e NOAH-AFNET6 (A. Vicerè, A. Buono, M. Bellamoli, L. Bettari, E. Navazio, M.L. De Rosa, A. Prezioso, C. La Greca, A. Dell'Aquila, D. Maffeo, D. Pecora, A. Maggi)
- 29 Terapia antibiotica dell'endocardite infettiva: transizione dalla via endovenosa alla via orale (P. Crociani)
- 45 Cosa devono conoscere il medico di medicina generale e il cardiologo sulla cardiotoxicità delle terapie oncologiche (M.G. Delle Donne)

- 55 Tessuto Adiposo Epicardico: il link tra obesità e cardiopatia (L. Casalino, M. Aste, M. Moretti, S. Agosti, G.B. Zito)
- 65 Rianimazione cardiopolmonare extracorporea: bisogna sempre selezionare il paziente giusto oppure "one size can fit all"? (F. Guarracino)

Casi clinici

- 75 Non sempre quello che si vede è quello che sembra. Un ECG ingannevole in un caso di MINOCA (E. Raytcheva, G. Vinco, M. Larcher, R. Paulmichl)
- 85 Un ponte fra i meccanismi di ischemia miocardica (C. Pollio Benvenuto, S. Todisco, D. Galante, A. Vicerè, V. Viccaro, C. Giuliana, A.M. Leone)
- 93 Vasospasmo coronarico e disturbi del ritmo cardiaco: case report (L. Rodella, A. Nicolai, M. di Pasquale, M. Pagnesi, E. Gorga, M. Metra)

NORME PER GLI AUTORI

A tutela della trasparenza, la rivista *Cardiologia Ambulatoriale* rende pubblica la propria politica editoriale nelle seguenti istruzioni per gli autori che costituiscono una guida utile alla preparazione dei manoscritti che si vogliono sottoporre alla pubblicazione.

Cardiologia Ambulatoriale, rivista ufficiale delle Associazioni Regionale Cardiologi Ambulatoriali (A.R.C.A.), pubblica in lingua italiana e inglese editoriali, rassegne, articoli originali, studi di ricerca clinica ed epidemiologica, casistiche cliniche e temi di politica sanitaria, su tutti gli aspetti della medicina cardiovascolare.

1. Invio dei manoscritti

I manoscritti vanno indirizzati via e-mail a: actis@giappichelli.it

Il manoscritto deve essere inviato in forma elettronica, utilizzando uno dei seguenti programmi:

Word per Windows, Word per Macintosh e in carattere Times New Roman 12.

Il file deve avere una doppia spaziatura per facilitare la stampa da sottoporre alla revisione e al lavoro redazionale. Gli Autori devono numerare tutte le pagine del manoscritto in forma consecutiva, iniziando dalla pagina che contiene il titolo, per facilitare il processo editoriale.

Gli Autori devono indicare nella lettera di accompagnamento (si veda successivamente) quale categoria di articolo intendono sottoporre.

2. Categorie degli articoli

- Editoriali (solo su invito dell'editor)
- Rassegne
- Articoli originali
- Ricerca clinica ed epidemiologica
- Casi clinici
- Collaborazioni Politica sanitaria
- Aspetti medico-legali
- Focus-on
- Valutazione di trial clinici
- Recensioni
- Comunicazioni brevi
- Lettere al Direttore
- Corsi e Congressi
- Notizie dalla Società
- Aggiornamenti di cardiologia clinica
- I grandi Medici
- Errata Corrige

Oltre a queste categorie di articoli, *Cardiologia Ambulatoriale* pubblica, su invito, rubriche tematiche quali: Elettrocardiografia, Ecocardiografia, Scompenso, Metabolismo e rischio cardiovascolare, Cardiologia forense.

3. Etica della ricerca e consenso del paziente

Cardiologia Ambulatoriale aderisce alle norme internazionali ICMJE (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals) per la protezione ed il rispetto dei partecipanti alla ricerca. La ricerca medica coinvolgente soggetti umani deve essere condotta in accordo ai principi contenuti nella World Medical Association Declaration of Helsinki. Tutti gli articoli che riportano studi su animali o soggetti umani devono contenere nella sezione Metodi una dichiarazione che il Comitato Etico o il Comitato Istituzionale di Revisione ha esaminato e approvato la sperimentazione. Deve essere allegato e specificato il nome del Comitato Etico o del Comitato Istituzionale di Revisione, l'istituzione di appartenenza ed il numero di approvazione. Gli autori devono inoltre dichiarare se i partecipanti hanno fornito un consenso informato, scritto o verbale.

4. Politica Editoriale

Cardiologia Ambulatoriale aderisce alle norme internazionali ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors) per l'identificazione della paternità intellettuale di ogni articolo pubblicato. L'authorship (paternità intellettuale di un lavoro) si basa su tre condizioni che vanno tutte soddisfatte: 1) contributi sostanziali all'ideazione e al disegno dello studio, all'acquisizione dei dati, o alla loro analisi e interpretazione; 2) stesura dell'articolo o sua revisione critica per quanto riguarda il contenuto intellettuale fondamentale; 3) approvazione finale della versione da pubblicare. La

contributorship identifica invece coloro che hanno semplicemente contribuito al lavoro ma non sono in possesso dei requisiti 1, 2 e 3 che identificano la authorship (ad esempio chi ha eseguito i test, le visite, gli esami dei casi che compongono la casistica di un lavoro sperimentale).

La guarantorship identifica chi si dichiara garante dei contenuti dell'articolo.

Tutti i collaboratori che non rispondono ai criteri di authorship possono essere inclusi nella sezione Ringraziamenti. Esempi di persone che dovrebbero essere ringraziate includono chi ha fornito supporto essenzialmente tecnico o il responsabile di un dipartimento che ha dato un contributo di carattere generale.

5. Organizzazione del Manoscritto

Il manoscritto da sottoporre per la pubblicazione va organizzato nella forma seguente:

- 1: pagina del titolo;
- 2: pagina dei riassunti;
- 3: testo;
- 4: ringraziamenti;
- 5: bibliografia;
- 6: didascalia delle figure;
- 7: tabelle e figure.

Ognuna delle 7 sezioni deve iniziare in una pagina nuova del manoscritto.

6. Pagina del titolo

La pagina del titolo deve contenere le seguenti informazioni:

1. Titolo dell'articolo in lingua Italiana ed Inglese. Si invitano gli Autori ad elaborare titoli concisi ma esaurienti e quindi contenenti le informazioni rilevanti per la descrizione dei contenuti del lavoro. Gli Autori dovrebbero includere all'interno del titolo tutte le informazioni che rendano pertinente e specifico il recupero elettronico dell'articolo.
2. Nome e cognome degli Autori e titoli accademici e scientifici. La rivista pubblica per ogni autore la sigla del titolo accademico/scientifico (ad esempio: MD, PhD, FESC, FACC FAHA ...).
3. Per ogni autore va indicato il nome della istituzione di appartenenza.
4. Contatti dell'"autore corrispondente". Ovvero: nome, indirizzo civico, numeri di telefono e i fax, indirizzo di posta elettronica dell'autore che viene designato come responsabile della corrispondenza. L'autore corrispondente deve rilasciare la liberatoria per la pubblicazione del suo indirizzo di posta elettronica.
5. Un titolo breve da utilizzare nell'intestazione di tutte le pagine a sinistra in alto (cd. testatina) non superiore a 46 caratteri (lettere e spazi inclusi).
6. Conteggio delle parole, separatamente per gli abstract e per il testo.
7. Numero delle figure e delle tabelle per facilitare il controllo sull'effettivo inserimento di tutte le immagini e tabelle prodotte.
8. Indicazione di un'eventuale fonte/i di sostegno di qualunque natura (nella forma di contratti, attrezzature, farmaci, oppure tutti questi elementi insieme).
9. Notifica di eventuali conflitti di interesse oppure dichiarazione di assenza di conflitti di interesse. Affinché l'informazione su potenziali conflitti di interesse non passi inosservata essa deve essere inclusa in una pagina separata appositamente dedicata a tale tipo di informazione.

7. Pagina dei riassunti

La pagina dei riassunti deve contenere, in questo ordine:

Riassunto in italiano (non richiesto per gli articoli in lingua inglese e per gli editoriali).

1. Da 3 a 5 parole chiave in italiano (non richieste per gli articoli in lingua inglese e per gli editoriali).

2. Abstract in inglese (non richiesto per gli editoriali).

3. Da 3 a 5 key words in inglese (non richieste per gli editoriali).

I riassunti devono fornire al lettore il contesto o la base dello studio e indicarne gli scopi, le procedure di base, le scoperte maggiormente rilevanti (fornendo la grandezza specifica degli effetti e la loro significatività statistica, se possibile), e le conclusioni principali. Deve inoltre enfatizzare aspetti nuovi e rilevanti dello studio o eventuali osservazioni.

Per gli articoli originali e di ricerca clinica ed epidemiologica, i riassunti devono essere organizzati nelle seguenti sezioni:

1. Introduzione (Background).

2. Scopo (Aims).

3. Metodi e risultati (Methods and results).

4. Conclusioni (Conclusions).

8. Testo

Il testo degli articoli originali e di ricerca clinica ed epidemiologica deve essere organizzato nelle seguenti sezioni:

1. Introduzione (Background).

2. Metodi (Methods).

3. Risultati (Results).

4. Discussione (Discussion).

5. Conclusioni (Conclusions) (facoltative).

9. Bibliografia

La bibliografia deve essere compilata in stile Vancouver (cioè "author-number system").

Le voci bibliografiche vanno numerate progressivamente in numeri Arabi secondo l'ordine di citazione. I numeri di riferimento vanno inseriti nel testo in apice. Ciascuna voce bibliografica deve comprendere i cognomi e le iniziali dei nomi degli Autori.

Riviste

Devono essere citati tutti gli autori se in numero di 6 o meno. Citare solo i primi 3 autori, seguito da et al. se in numero superiore a 6.

Le riviste devono essere citate con le abbreviazioni utilizzate in Medline. Per le riviste non citate in Medline deve essere utilizzato il nome per esteso della rivista.

Ogni citazione bibliografica deve comprendere, nell'ordine: a) i nomi degli Autori seguiti dal punto (.) b) titolo dell'articolo citato, seguito dal punto (.), il nome del giornale e l'anno di pubblicazione, seguiti da punto e virgola (;) c) il numero del volume seguito da i due punti (:) d) le pagine iniziale e finale (per esteso). Per gli Abstract, il termine "abstr" racchiuso fra parentesi va posposto al numero delle pagine. Al termine della citazione bibliografica inserire il codice doi di ciascun articolo.

Le comunicazioni personali, i manoscritti in preparazione e altri dati non pubblicati non devono essere citati nella bibliografia ma menzionati solo nel testo.

Esempio:

Friedberg DH, Schamroth L. Atrial Parasystole. Br Heart J. 1970; 32: 172-180. DOI: 10.1136/hrt.32.2.172.

Libri o capitoli di libri

Per i libri vanno riportati l'Autore/i, il titolo, la città della Casa Editrice, la Casa Editrice, l'anno di pubblicazione del libro e le pagine iniziale e finale della parte citata.

Esempio:

Schamroth L. *I disordini del ritmo cardiaco*. Roma: Marrapese, 1981: 59-67.

Per i capitoli di libri vanno riportati: Autori, titolo del capitolo, Editor(s) seguiti dalla dizione "ed" o "eds" (in parentesi), titolo del libro, città della Casa Editrice, Casa Editrice, anno di pubblicazione del libro, pagine iniziale e finale.

Esempio:

Waldo AL, Carlson MD, Henthorn RW. *Atrial flutter: transient en-*

trainment and related phenomena. In: Zipes DP, Jalife J (eds). *Cardiac electrophysiology from cell to bedside*. Philadelphia:

WB Saunders, 1990: 530-537.

10. Figure

Cardiologia Ambulatoriale pubblica solo figure in bianco e nero. Se vengono sottomesse figure a colori, queste saranno pubblicate in bianco-nero. Gli Autori devono dunque prestare particolare attenzione alla perdita di potere esplicativo delle figure nel passaggio dal colore al bianco-nero.

Le illustrazioni devono essere richiamate nel testo e numerate con numeri arabi secondo l'ordine di citazione nel testo. Ogni figura deve essere accompagnata da una didascalia esplicativa.

È indispensabile che vengano fornite separatamente dal testo (non inserite in un file di Word) e che siano ad alta risoluzione in formato JPG (minimo 300 dpi), oppure TIFF o EPS (minimo 600 dpi). Per le *flow-chart* è possibile utilizzare un file *Power Point* (con un'ottima qualità grafica). Se una figura è stata già in precedenza pubblicata, citare la fonte originale e allegare l'Autorizzazione scritta alla sua riproduzione ottenuta dal possessore del copyright. L'Autorizzazione dell'autore o della casa editrice non è necessaria nel caso in cui i documenti siano di dominio pubblico.

Didascalia delle figure

Le legende delle illustrazioni devono essere scritte con doppia spaziatura su una pagina separata, con numeri arabi corrispondenti alle illustrazioni. Se nella figura sono utilizzate abbreviazioni, simboli, numeri o lettere per individuare parti dell'illustrazione, segnalare in ordine alfabetico e descrivere ognuna di esse nella legenda.

11. Tabelle

Digitare e stampare ogni tabella con una doppia spaziatura su un foglio separato. Numerare le tabelle con numeri arabi in modo consecutivo seguendo l'ordine della prima citazione nel testo e associare a ognuna di esse (dopo il numero) un breve titolo. Non usare all'interno della tabella linee orizzontali o verticali. Dare ad ogni colonna un'intestazione breve o abbreviata. Gli Autori dovrebbero inserire materiale esplicativo nello spazio delle note, non nell'intestazione. Se si utilizzano dati contenuti in un'altra pubblicazione o provenienti da fonte non pubblicata, ottenere l'Autorizzazione e citare la fonte in modo completo.

Le abbreviazioni e i simboli utilizzati nella tabella devono essere richiamati in ordine alfabetico e spiegati in una breve nota dopo la tabella.

12. Abbreviazioni e simboli

Evitare l'uso di abbreviazioni nel titolo del manoscritto e nei riassunti. La prima volta che si utilizza un'abbreviazione, indicare la parola per esteso e la sua abbreviazione fra parentesi a meno che l'abbreviazione non sia un'unità di misura standard.

13. Lettera di accompagnamento degli autori

Ai manoscritti deve essere allegata una lettera di accompagnamento, che dovrebbe includere le seguenti informazioni:

- Gli scopi ed i risultati sintetici del lavoro.
- Una dichiarazione all'editor circa i precedenti lavori già pubblicati sulla stessa materia e gli aspetti innovativi del lavoro attuale sottomesso per la pubblicazione. I lavori precedenti dovrebbero essere specificamente citati nella bibliografia del nuovo lavoro.
- Una dichiarazione che segnali la presenza di relazioni finanziarie o di altro tipo che possano configurarsi come conflitto di interesse, se tale informazione non sia stata inclusa nel manoscritto.
- Una dichiarazione che attesti che tutti gli Autori abbiano letto e approvato l'articolo, che siano stati rispettati tutti i requisiti sull'authorship già indicati in precedenza in questo documento, e che ogni singolo autore ritenga che il manoscritto rappresenti un lavoro onesto nel caso che tale informazione non sia stata fornita in altra forma.
- Il nome, l'indirizzo e il numero di telefono dell'autore corrispondente -

che è responsabile di comunicare agli altri Autori lo stato delle revisioni e l'approvazione finale delle bozze di stampa – nel caso che queste informazioni non siano state incluse nel manoscritto stesso.

- La dichiarazione, firmata dal primo Autore, che il lavoro non è stato pubblicato né è oggetto di esame per la pubblicazione su altra rivista.

La lettera di accompagnamento deve contenere una dichiarazione di rinuncia ai diritti di autore a favore dell'Editore e una dichiarazione che il contenuto dell'articolo o parte di esso che si sta sottoponendo per la pubblicazione non sia coperto da copyright a favore di altri soggetti terzi. In caso di sottomissione di materiale protetto da copyright, l'autore corrispondente deve allegare l'Autorizzazione alla pubblicazione del detentore dei diritti di autore.

14. Peer-review

I lavori che aspirano alla pubblicazione su *Cardiologia Ambulatoriale – Outpatient Cardiology* devono essere inviati, per posta elettronica ed in formato word, alla Rivista o all'Editore, da cui sono inoltrati agli *editors in chief* che, espletata una prima valutazione del singolo lavoro, lo avviano alla revisione doppio cieco (*double blind peer review*), dopo aver eliminato dal testo ogni elemento idoneo a consentire l'identificazione dell'autore o dell'autrice.

Per ciascun lavoro, la revisione scientifica viene affidata, con il metodo del "doppio cieco", ad un revisore studioso e/o esperto della materia, esterno alla Direzione della Rivista, che sarà scelto, sulla base della riconosciuta esperienza e competenza rispetto ai temi trattati nel lavoro stesso, nonché sulla base dell'assenza di conflitti d'interessi e di legami particolari.

Al revisore viene richiesto di esprimere, entro il termine massimo di tre settimane, la propria valutazione positiva ovvero negativa sull'idoneità del lavoro alla pubblicazione nella Rivista, formulando e motivando un breve giudizio scritto, che viene inviato all'Editore ed inoltrato agli *editors in chief*. In particolare, il revisore dovrà formulare una valutazione che preveda quattro possibilità: accettazione del lavoro nella forma inizialmente sottomessa dagli autori; rifiuto alla pubblicazione del lavoro; richiesta di revisione maggiore del lavoro; richiesta di revisione minore del lavoro. In questi ultimi due casi, gli autori potranno ripresentare il lavoro, dopo le modifiche richieste dal revisore, per essere riconsiderato per la pubblicazione. L'Editore cura l'inoltro all'autore/autrice, in maniera anonima, della valutazione del revisore, verificando l'accettazione o il rifiuto dell'autore/autrice delle indicazioni di quest'ultimo.

Nel caso in cui la valutazione del revisore risulti negativa, e comunque in ogni caso in cui si reputi opportuno un riscontro della prima valutazione, gli *editor in chief* della Rivista possono decidere di interpellare, con le medesime modalità del primo, un secondo revisore.

Le schede contenenti le valutazioni espresse dai revisori vengono archiviate e conservate.

In casi particolari (ad esempio in caso di Editoriali direttamente proposti dalla Rivista ad un autore), gli *editors in chief* possono assumere direttamente la responsabilità della pubblicazione di singoli contributi senza sottoporli a previa revisione scientifica o in deroga alla valutazione dei revisori.

15. Conflitti di interesse

Il conflitto di interesse si configura quando un autore (o l'istituzione di appartenenza), un revisore o un editor hanno relazioni finanziarie o personali che influenzano (o confondono) in modo inappropriato le loro azioni (tali relazioni sono note anche come doppi impegni, interessi divergenti o responsabilità divergenti). Le relazioni finanziarie (come un rapporto d'impiego, una consulenza, una partecipazione azionaria, un onorario, un parere retribuito di un esperto) sono i conflitti di interesse più facilmente identificabili. Tuttavia, i conflitti di interesse si possono verificare anche per altre ragioni, come, ad esempio, rapporti personali, competitività accademica e passione intellettuale.

Quando gli Autori presentano un manoscritto, sia che si tratti di un articolo o di una lettera, devono rendere nota qualsiasi relazione finanziaria

o personale che potrebbe influenzare il loro lavoro. Per evitare ambiguità, gli Autori devono dichiarare esplicitamente se esistono o meno potenziali conflitti di interesse. Gli Autori dovrebbero farlo in una pagina di notifica di conflitto di interesse inclusa nel manoscritto, posta subito dopo la pagina contenente il titolo del manoscritto stesso e, se necessario, fornire ulteriori informazioni nella lettera di accompagnamento del manoscritto. Gli Autori possono indicare agli editor i nominativi delle persone che non ritengono idonee come revisori del proprio manoscritto perché potrebbero avere potenziali conflitti di interesse, di solito per motivi professionali. Quando possibile, gli Autori dovrebbero spiegare o motivare le loro preoccupazioni; tale informazione è importante per gli editor per decidere se rispettare o meno la richiesta degli Autori. Va nello stesso modo chiesto ai revisori di dichiarare esplicitamente se esiste o meno un conflitto di interesse.

Gli editor che prendono le decisioni finali circa l'accettazione del manoscritto non devono avere alcun coinvolgimento di tipo personale, professionale o finanziario in nessuna delle questioni che sono tenuti a giudicare.

16. Correzioni, ritrattazioni ed "espressioni di preoccupazione"

Nel caso in cui in articoli già pubblicati si riscontrino degli errori, la relativa segnalazione/errata corrige apparirà in un numero successivo della Rivista, su una pagina numerata e la relativa pagina dedicata alle correzioni verrà elencata nell'Indice dei contenuti. Nel caso in cui sia stato pubblicato un lavoro di dubbia trasparenza o originalità, o se emergessero dubbi sostanziali riguardo all'onestà o integrità di un lavoro, presentato o pubblicato, gli editor dovranno procedere ad una espressione di preoccupazione (*expression of concern*) relativa agli aspetti della conduzione o integrità del lavoro.

17. Copyright

La Rivista *Cardiologia Ambulatoriale* chiede agli Autori di inserire nella lettera di accompagnamento una espressa rinuncia del copyright (diritto d'autore) a favore dell'Editore nonché l'autocertificazione che tutto il contenuto dell'articolo che si sta sottoponendo per la pubblicazione non sia coperto da copyright a favore di altri soggetti terzi, con la specifica e personale assunzione di responsabilità concernente eventuale pubblicazione di materiale coperto da copyright e contemporanea esclusione di responsabilità dell'Editore.

18. Sovrapposizione di pubblicazioni (pubblicazioni ridondanti/ doppie)

Cardiologia Ambulatoriale non considera per la pubblicazione manoscritti che siano stati contemporaneamente presi in considerazione da altre riviste. Ciò non preclude che possa essere preso in considerazione un lavoro completo che segua la pubblicazione di quello preliminare (come per esempio un abstract esposto in un meeting professionale) né che si possa prendere in considerazione un contributo presentato a un meeting scientifico ma non pubblicato per intero o considerato per la pubblicazione nel formato degli atti o simile. Gli Autori, quando sottopongono per la pubblicazione un contributo, devono sempre informare gli Editori, nella lettera di accompagnamento, di tutte le situazioni di cui al precedente capoverso poiché tali situazioni potrebbero determinare una pubblicazione ridondante o doppia.

L'autore deve avvertire gli Editori se il manoscritto contiene argomenti su cui l'autore ha già pubblicato un precedente rapporto o ha presentato un rapporto correlato a un'altra pubblicazione.

Un qualsiasi eventuale rapporto del genere va infatti riportato e citato come riferimento bibliografico nel nuovo documento.

Copia di tale materiale deve essere allegata al manoscritto sottoposto per facilitare l'editor a decidere come trattare la questione.

I manoscritti vanno indirizzati a:

G. Giappichelli Editore s.r.l.

Via Po, 21 – 10124 Torino

E-mail: maria.actis@giappichelli.it

EDITORIALE

From ORBITA and ORBITA-2 to ARCA Registry. The coffin for PCI or the beginning of a new era in the treatment of non-acute myocardial ischemic syndromes?

Enrico Orsini¹; Ettore Antoncetti²; Mario Marzilli³; Giovanni Battista Zito⁴

¹ Outpatient Cardiology, ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali), Pisa, Italy, Editor *Cardiologia Ambulatoriale*

² Outpatient Cardiology, ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali), Bari, Italy, Editor *Cardiologia Ambulatoriale*

³ Department of Cardiology, University of Pisa, Italy

⁴ Outpatient Cardiology, ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali) National President, Pompei (NA), Italy

Key words: ORBITA trial; ORBITA-2 trial; ARCA Registry; Stable angina; Non-acute myocardial ischemic syndromes.

BACKGROUND

During the years 2004 to 2020, six landmark trials (the Hambrecht study¹, the MASS-II trial²⁻⁴, the COURAGE trial^{5,6}, the BARI 2D trial⁷, the FAME 2 trial^{8,9}, the ISCHEMIA trial¹⁰) and three meta-analyses (Katritsis, 2005¹¹; Stergiopoulos, 2014¹²; Bangalore, 2020¹³), compared coronary revascularization by means of coronary artery bypass graft (CABG) or percutaneous coronary intervention (PCI) plus optimal medical therapy (OMT) with OMT alone in patients with non-acute myocardial ischemic syndromes (NAMIS). In none of these six trials nor in the three meta-analyses was the superiority of revascularization over medical therapy documented on the hard end-points of death and myocardial infarction, with the exception limited to CABG only in high-risk subgroups. These findings form a homogeneous body of evidence that is rare to be found in the literature. Moreover, the evidence supporting the positive prognostic impact of CABG in high-risk patients derives only from older studies performed in the 1980s, before the systematic use of the OMT¹⁴.

Unlike the effects on hard end-points, data from the COURAGE¹⁵, BARI 2D¹⁶, FAME 2⁸ and IS-

CHEMIA¹⁷ trials and from the Bangalore meta-analysis¹³, have documented that revascularization is more effective in relieving angina and improving quality of life than medical therapy alone. Therefore, the main goal of revascularization in stable patients is the relief of symptoms.

However, it must be underlined that the superiority of revascularization over medical therapy on symptoms and quality of life has two major limitations, as it is time-dependent and angina-dependent. In patients treated with PCI or CABG, indeed, angina relief is maximal early after revascularization and tends to wane over time, so that the rate of angina was no longer different between PCI and OMT at 24 months in the BARI 2D trial¹⁶ and at 36 months in the COURAGE trial¹⁵. In the ISCHEMIA trial¹⁷, when patients were stratified according to baseline angina burden, the difference in health status between invasive and conservative strategy were larger for patients with daily or weekly angina, less significant for patients with monthly angina, whereas patients with no angina at baseline had minimal or no incremental health status benefit with the invasive strategy.

According to this large body of evidence, the 2019 European Society of Cardiology (ESC) Guide-

lines for Chronic Coronary Syndromes (CCS)¹⁸, stated that medical therapy is key in every patient, for improving symptoms (with the antianginal therapy), slowing the progression of atherosclerosis (with statins and renin-angiotensin-aldosterone system [RAAS] inhibitors) and preventing ischemic events (with antiplatelets agents) and that myocardial revascularization plays an important role, but always as an adjunct to medical therapy, without supplanting it, namely in patients with refractory angina.

The 2023 American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines for the management of patients with chronic coronary disease¹⁹ have gone even beyond, stating that in these patients “clinicians should first intensify GDMT (*Guidelines Directed Medical Therapy*) and defer testing”, and keeping in class 1 only three indications for revascularization: 1. Patients with lifestyle-limiting angina despite GDMT (PCI or CABG, for improving symptoms). 2. Patients with left main disease or multivessel disease with severe left ventricular dysfunction (CABG, for improving prognosis). 3. Patients with diabetes and multivessel disease with involvement of the left anterior descending artery (CABG, for improving prognosis).

In conclusion: in NAMIS, CABG has been found to impact survival and myocardial infarction only in high-risk subgroups; PCI has never been shown to improve survival or myocardial infarction in stable patients. Furthermore, until the ORBITA trial²⁰, PCI has been shown to improve symptoms and quality of life over medical therapy only in trials not provided with a rigorous methodological design, i.e. double-blind and placebo-controlled. Placebo effects, known to be even more pronounced for invasive than non-invasive procedures, could have influenced the perceived efficacy on symptoms of PCI, which for decades has never been tested in studies with controlled methodology, as is the rule for the pharmacotherapy.

THE ORBITA AND ORBITA-2 TRIALS

The Objective Randomised Blinded Investiga-

tion with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina (ORBITA) trial is a landmark study that for the first time has compared PCI with OMT using a double-blind, placebo-controlled design²⁰. After 6 weeks of medical therapy optimization, 200 patients with stable angina and single vessel coronary artery disease were randomized to PCI with a drug-eluting stent or a placebo (sham) procedure. The results of the trial have been shocking. At a 6-weeks follow-up, PCI did not improve treadmill exercise time (the primary end-point) nor angina severity, physical limitation and angina frequency (secondary end-points) by more than the effect of a placebo procedure.

Highlighting the negative result, David Brown and Rita Redberg entitled their editorial comment to the trial as follows: “Last nail in the coffin for PCI in stable angina?”²¹.

The ORBITA-2 trial²² was designed with the purpose of overcoming the negative results of ORBITA, in the authors' assumption that the lack of difference between PCI and placebo in the original study could be attributed to the large use and complexity of antianginal therapy, difficult to achieve in clinical practice, for the side effects of the numerous drugs and patient nonadherence. ORBITA-2 is the first trial comparing PCI with a placebo procedure in patients with stable angina untreated with antianginal medications.

In the ORBITA-2 trial, 301 patients with stable angina, noninvasively or invasively documented ischemia and obstructive coronary artery disease (CAD), after a 2-week pre-randomization phase during which any antianginal therapy was discontinued, were randomized to either PCI (151 pts) or a placebo procedure (150 pts). It is worth noting that women accounted for only 21% of the entire population. Still of note is that 80% of patients had single-vessel disease, 15% secondary vessel disease and that complete revascularization was achieved in almost all PCI patients.

At a 12-week follow-up, the mean angina symptom score (the primary end-point) was significantly improved by PCI, as compared to placebo. Moreo-

ver, treadmill exercise time, Canadian Cardiovascular Society (CCS) class distribution, angina frequency, physical limitation and freedom from angina (secondary end-points) were all significantly better in the PCI than in placebo group. Four patients in the PCI group and six patients in the placebo group experienced a myocardial infarction. A major bleeding occurred in four patients in the placebo group.

The apparent good performance of PCI in the ORBITA-2 must be reconsidered in the light of the multiple limitations and biases of the trial:

- Small sample size of the population, enrolled in 5 years at 14 institutions.
- Population poorly representative of ischemic heart disease in clinical practice, where up to 70% of patients have non-obstructive CAD²³.
- Women under-represented (only 21%).
- Follow-up too short (12 weeks), as compared to the average time of symptoms recurrence after revascularization (1-2 years).
- The knowledge that the trial would stop after only 12 weeks may have exaggerated the perception of symptoms in the placebo group, favouring the PCI group, to undergo revascularization anyway after the end of the trial.
- The withdrawal for 14 weeks (pre-randomization phase plus follow-up) of antianginal therapy, recommended by guidelines, raises serious concerns of violation of trial ethics.
- Dual antiplatelet therapy (DAPT) in stable placebo patients is another example of violation of established indications. The 4 bleedings in these patients are the consequence of a treatment that provided only an isolated risk without any predictable benefit.

Despite the apparent superiority of PCI, when evaluated against placebo (we could say against “nothing”, because patients were stopped antianginal therapy), the most important finding of the trial, in our opinion, is the persistence of angina in a large proportion of patients (60%) in the PCI group at only 12 weeks of follow-up. This finding is not only hypothesis-generating, but prompts profound considerations on the complex pathogenesis of ischemic heart disease.

Undoubtedly, as expected, ORBITA-2 confirms the efficacy of PCI on symptoms and quality of life in untreated patients with stable angina. However, the number of trial limitations and the high rate of short-term symptom persistence in a low-risk population with predominantly single-vessel CAD, completely revascularized, raise many concerns about a management strategy not providing a tailored, comprehensive approach guided by the risk profile, the nature of symptoms and the intensity of angina.

ARCA REGISTRY: A MODEL OF GLOBAL MANAGEMENT OF STABLE ANGINA

The ARCA (Arca Registry for Chronic Angina) Registry is a prospective, observational, nationwide study conducted in Italy by A.R.C.A. (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali)²⁴. The study was conceived for answering this question: does a tailored approach to stable angina (OMT as initial treatment in all patients, selective revascularization only in unresponsive or high-risk patients), as recommended by current guidelines, have a favourable impact on symptoms, quality of life and prognosis?

Eight hundred thirty-three patients with stable angina were enrolled in the registry and initially treated with an OMT consisting in event-preventing drugs (statins, ACE inhibitors, antiplatelet agents), combined with at least one antianginal drug. Special attention was also dedicated to correcting lifestyles and controlling risk factors. Adherence to the treatment was stimulated with special care and was maintained > 90% throughout the study, up to the end of 12 months of follow-up. After 1 month of OMT, based on symptoms, risk profile, and results from noninvasive tests, patients could continue medical therapy (medical group) or could be referred for coronary angiography (ICA) and eventual revascularization (invasive group). With this selective strategy, only 40.6% of patients were referred for the invasive treatment, because of refractory angina or a high-risk profile. Among the pa-

tients submitted to ICA for refractory angina, 38.2% had normal coronary arteries or non-obstructive CAD, confirming that functional mechanism, other than severe CAD, may be responsible for refractory symptoms. Among the entire patient population of the registry, only 19% of patients actually underwent revascularization, 80% by PCI and 20% by CABG. With this tailored treatment strategy, all patients exhibited progressive amelioration of symptoms and quality of life, 95% being in CCS class I-II at the end of the study, with the SAQ-7 summary score increased from 58.4 to 85.9, without any difference between medical and invasive groups. The results of ARCA Registry also confirmed the safety of the tailored management recommended by guidelines. The rate of MACEs was very low (2.9%) at the end of the study, without any difference between the two groups.

Persistence of refractory angina in patients treated for stable IHD is widely variable but consistently reported in the literature. Compared to ORBITA-2, combined approach adopted in ARCA Registry (OMT first and selective revascularization only when needed), was associated with a much lower angina persistence. Indeed, in ARCA Registry 67.1% of patients were in CCS class I and only 28.5% had persisting symptoms at 1 year, as compared to 60% of still symptomatic patients in ORBITA-2 at 12 weeks. In ARCA Registry, the rate of persistent or recurrent angina was even lower (20.9%) in patients treated with OMT who actually underwent revascularization.

WHAT LESSONS CAN BE LEARNED FROM ORBITA-2 AND ARCA REGISTRY?

ORBITA-2 and ARCA Registry were both conceived focusing the treatment of stable angina. However, the two studies are clearly different in the purpose, design and methodology.

ORBITA-2 is a randomized, controlled trial (RCT) with a population far different from clinical practice, as patients were enrolled if they had stable

angina, documented ischemia and obstructive CAD, mainly one-vessel disease. The inclusion criteria yielded a population in which women are clearly underrepresented (21%). In addition, ORBITA-2 patients were offered isolated treatment with PCI, as anti-anginal therapy was discontinued at enrollment, disregarding the guidelines recommendations.

ARCA Registry is an observational study aimed at validating in clinical practice a treatment of stable angina recommended by guidelines, consisting in the combination of medical therapy in all patients, with selective revascularization only when needed. The population of ARCA Registry is well representative of the daily clinical practice of cardiologists operating in all Italian Regions.

The main result of ORBITA-2, in our opinion, is not the superiority of PCI over placebo on symptoms, a finding easily expected, but the large short-term persistence of angina in patients with one-vessel disease completely revascularized. In this respect, ORBITA-2 is an excellent experimental model, confirming the coexistence and overlapping of multiple ischemic mechanisms in the same patient, even in the presence of obstructive CAD, that isolated stenting of a coronary artery obviously cannot address. Therefore, the high rate of refractory angina in ORBITA-2 is not attributable to a failure of treatment but to a failure of diagnosis.

Syndromic nature of ischemic heart disease has been established many years ago²⁵⁻²⁸. The variable interplay and overlapping of macrovascular, microvascular and non-vascular mechanisms, even in the same patients and in combination with obstructive CAD, is responsible for the multiform clinical presentation of the syndrome and for suboptimal results of isolated surgical or percutaneous revascularization.

The ARCA Registry Investigators adopted a combined medical and invasive approach to stable angina, achieving an encouraging therapeutic result. In the study, investigators were left free to select the antianginal therapy they considered most appropriate, adopting a clinical approach based on

their expertise and the nature and intensity of symptoms. As highlighted by the ARCA Registry study, OMT and coronary revascularisation should no longer be considered as competitive treatment options but rather as complementary strategies to maximise patient benefits on outcomes. The approach adopted in this study, medical therapy first and revascularization if and when needed, progressively improved symptoms and quality of life, without exposing patients to an excess of risk, with angina persisting at 1 year in only 28% of the whole population and in 20.9% of revascularized patients.

The selection of antianginal therapy is a critical issue. Contemporary pharmacotherapy includes a number of drugs with different and complementary mechanisms of action: reduction of myocardial oxygen consumption (beta-blockers, ivabradine, non-dihydropyridine calcium-channel blockers); venous and arterial vasodilation (dihydropyridine and non-dihydropyridine calcium-channel blockers, nitrates, nicorandil); optimization of myocardial oxygen utilization (ranolazine, trimetazidine). The knowledge of the pathophysiology is crucial for targeting the choice of therapy to the mechanisms most likely involved. In individual angina patients, the underlying pathophysiology can be clinically suspected from the nature of the symptoms (effort, mixed or rest angina). Rarely, however, the mechanisms of ischemic syndrome are ascertainable, without a comprehensive assessment of macrovascular and microvascular function and vasoreactivity, as shown by the CorMicA trial²⁹. In this respect, the 2024 ESC guidelines for the management of chronic coronary syndromes recommend (class IB) invasive function testing in persistently symptomatic patients despite medical treatment with suspected ANOCA/INOCA³⁰.

Given the progress of the knowledge, the time

has come to change the old terminology *stable coronary artery disease*, *chronic coronary syndromes* or *chronic coronary disease*, because we need to expand our scientific thinking about the multiple mechanisms of the syndrome, separating obstructive epicardial disease from the central issue, which is myocardial ischemia³¹.

A new nomenclature recently proposed (*Non-acute Myocardial Ischemic Syndromes - NAMIS*), better includes obstructive and non-obstructive ischemic mechanisms, microvascular dysfunction, vasospastic disorders and non-vascular causes³². Acceptance of this new nomenclature and its widespread use among the cardiology community would attest the awareness of the mechanisms of this complex syndrome.

CONCLUSIONS

Isolated revascularisation of patients with stable angina, without a background medical therapy, does not improve the outcome, except in selected high-risk settings, and is destined to the persistence/recurrence of symptoms and poor quality of life in a large proportion of patients.

OMT includes lifestyle interventions, risk factor control and the association of event prevention drugs with antianginal, pathophysiology-guided medications. Only a combined approach to stable angina, OMT first in all patients, and revascularization only in refractory or high-risk patients, as proposed in ARCA Registry, can maximise the benefits on symptoms and quality of life.

In conclusion, PCI is not yet buried for the treatment of stable angina, provided it is used as a part of a comprehensive management of the patient.

BIBLIOGRAFIA

1. Hambrecht R, Walther C, Mobius-Winkler S, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease; a randomized trial. *Circulation*. 2004; 109 (11): 1371-1378. DOI: [10.1161/01.CIR.0000121360.31954.1F](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000121360.31954.1F).
2. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, et al. The Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43: 1743-1751. DOI: [10.1016/j.jacc.2003.08.065](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.08.065).

3. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Five-year follow-up of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2007; 115: 1082-1089. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.625475](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.625475).
4. Hueb W, Lopes NH, Gersh BJ, et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS-II). A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease. *Circulation*. 2010; 122: 949-957. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911669).
5. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. for the COURAGE trial research group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1503-1516. DOI: [10.1056/NEJMoa070829](https://doi.org/10.1056/NEJMoa070829).
6. Sedis SP, Hartigan PM, Teo KK, et al. for the COURAGE trial investigators. Effect of PCI on long-term survival in patients with stable ischemic heart disease. *N Engl J Med*. 2015; 373: 1937-1946. DOI: [10.1056/NEJMoa1505532](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1505532).
7. Frye RL, August P, Mori Brooks M, et al. BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2503-2315. DOI: [10.1056/NEJMoa0805796](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805796).
8. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, et al. for the FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2012; 367: 991-1001. DOI: [10.1056/NEJMoa1205361](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361).
9. Fearon WF, Nishi T, De Bruyne B, et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation). *Circulation*. 2018; 137 (5): 480-487. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031907).
10. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease, for the ISCHEMIA Research Group. *N Engl J Med*. 2020; 382 (15): 1395-1407. DOI: [10.1056/NEJMoa1915922](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915922).
11. Katritsis DG, Ioannidis JPA. Percutaneous coronary intervention versus conservative therapy in nonacute coronary artery disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2005; 111 (22): 2906-2912. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521864](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.521864).
12. Stergiopoulos K, Boden WE, Hartigan P, et al. Percutaneous coronary intervention outcomes in patients with stable obstructive coronary artery disease and myocardial ischemia: a collaborative meta-analysis of contemporary randomized clinical trials. *JAMA Intern Med*. 2014; 174 (2): 232-240. DOI: [10.1001/jamainternmed.2013.12855](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2013.12855).
13. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine revascularization versus initial medical therapy for stable ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Circulation*. 2020; 142 (9): 841-857. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048194).
14. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet*. 1994 Aug 27; 344 (8922): 563-570. DOI: [10.1016/s0140-6736\(94\)91963-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(94)91963-1).
15. Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. for the COURAGE Trial Research Group. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2008; 359: 677-687. DOI: [10.1056/NEJMoa072771](https://doi.org/10.1056/NEJMoa072771).
16. Mori Brooks M, Chung SC, Helmy T, et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Health status after treatment for coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus in the bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes trial. *Circulation*. 2010; 17: 1690-1699. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912642](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.912642).
17. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, et al, for the ISCHEMIA Research Group. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *New Engl J Med*. 2020 Apr 9; 382 (15): 1408-1419. DOI: [10.1056/NEJMoa1916370](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370).
18. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14; 41(3): 407-477. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz425](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425).
19. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. 2023 AHA/ACC/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease. *Circulation*. 2023 Aug 29; 148(9): e9-e119. DOI: [10.1161/CIR.00000000001168](https://doi.org/10.1161/CIR.00000000001168).
20. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2018 Jan 6; 391(10115): 31-40. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32714-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32714-9).
21. Brown DL, Redberg RF. Last nail in the coffin for PCI in stable angina? *Lancet*. 2018; Jan 6; 391(10115): 3-4. DOI: [10.1016/S0140-6736\(17\)32757-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32757-5).
22. Rajkumar CA, Foley MJ, Ahmed-Jushuf F, et al. for the ORBITA-2 Investigators. A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina. *N Engl J Med*. 2023; 389: 2319-2330. DOI: [10.1056/NEJMoa2310610](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310610).
23. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on coronary pathophysiology and microcirculation endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020; 41 (37): 3504-3520. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaa503](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503).
24. Orsini E, Marzilli M, Zito GB, et al. Clinical outcomes of newly diagnosed, stable angina patients managed according to current guidelines. The ARCA (Arca Registry for Chronic Angina) Registry: A prospective, observational, nationwide study. *Int J Cardiol*. 2022; 352: 9-18. DOI: [10.1016/j.ijcard.2022.01.056](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.056).
25. Marzilli M, Bairey Merz CN, Boden WE, et al. Obstructive coronary atherosclerosis and ischemic heart disease: an elusive link! *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 951-956. DOI: [10.1016/j.jacc.2012.02.082](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.02.082).
26. Pepine CJ, Douglas PS. Rethinking stable ischemic heart disease. Is this the beginning of a new era? *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60: 957-959. DOI: [10.1016/j.jacc.2012.04.046](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.04.046).
27. Marzilli M, Crea F, Morrone D, et al. Myocardial ischemia: from disease to syndrome. *Int J Cardiol*. 2020; 314: 32-35. DOI: [10.1016/j.ijcard.2020.04.074](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.04.074).
28. Orsini E, Nistri S, Zito GB. Stable ischemic heart disease: re-appraisal of coronary revascularization criteria in the light of contemporary evidence. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2020; 10(6): 1992-2004. DOI: [10.21037/cdt.2019.11.02](https://doi.org/10.21037/cdt.2019.11.02).

29. Ford TJ, Stanley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkins S, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72: 2841-2855. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006).
30. Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2024; 45(36): 3416-3537. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae177](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177).
31. Boden WE, Marzilli M, Crea F, et al. Evolving management paradigm for stable ischemic heart disease patients. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 81(5): 505-514. DOI: [10.1016/j.jacc.2022.08.814](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.814).
32. Boden WE, DE Caterina R, Kaski JC, et al. Myocardial ischemic syndromes: A new nomenclature to harmonize evolving international clinical practice guidelines. *Circulation.* 2024; 150(20): 1631-1637. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065656](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065656).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Enrico Orsini
ARCA (Associazioni Regionali Cardiologi Ambulatoriali)
Tuscany
Viale delle Piagge, 9
56124 – Pisa, Italy
e-mail: enrico.orsini@alice.it

RASSEGNE

Il colesterolo HDL: luci ed ombre

HDL cholesterol: lights and shadows

Alfio Bianchi

Vice Presidente ARCA Lombardia

ABSTRACT

Il colesterolo HDL (c-HDL) viene comunemente ritenuto un fattore protettivo efficace nel ridurre il rischio cardiovascolare e nel rallentare la progressione aterosclerotica in rapporto ai suoi livelli di concentrazione ematica. Se da una parte una concentrazione ridotta del c-HDL comporta una ridotta efficacia preventiva dall'altra dati attuali confermano che anche valori elevati o molto elevati conferiscono al c-HDL non un aumento della capacità preventiva ma addirittura una possibilità di un incremento del rischio cardiovascolare. Il c-HDL può dunque trasformarsi da fattore protettivo di tipo "funzionale" a fattore di rischio cardiovascolare e quindi a carattere "disfunzionale". L'infiammazione rappresenta una delle cause maggiori di questa trasformazione.

Parole chiave: Colesterolo HDL; Concentrazione; Funzione; Infiammazione.

The high-density lipoprotein is considered an protective factor for the delay of cardiovascular disease progression and for the incident of cardiovascular risk. A lower concentration of HDL cholesterol can be responsible of increase of cardiovascular risk but new data may confirm that high or very-high level of HDL cholesterol may increase cardiovascular risk and reduce the preventive efficacy by the shift from "functional" to "dysfunctional" effect. Many causes are responsible of this shift but the main cause of this harmful effect is the inflammation.

Key words: HDL cholesterol; Concentration; Function; Inflammation.

"To be or not to be, that is the question"

Hamlet, William Shakespeare

La malattia cardiovascolare viene ormai riconosciuta come la maggior causa di mortalità nel mondo e tra i fattori di rischio cardiovascolare un notevole ruolo nell'incremento della mortalità cardiovascolare è determinato dalle lipoproteine. Valori aumentati del colesterolo totale, del colesterolo LDL, dei trigliceridi e della lipoproteina A sono, infatti, ormai considerati fattori determinanti della progressione aterosclerotica e dell'incremento del rischio cardiovascolare. Per quanto riguarda il colesterolo HDL (c-HDL) dati consolidati confermano che una sua concentrazione ridotta possa favorire un incremento del rischio cardiovascolare. Lo studio di Framingham, già mezzo secolo fa, mise infatti in evidenza come un valore ridotto del c-HDL

fosse significativamente ed indipendentemente associato ad incremento del rischio di mortalità coronarica.

L'effetto protettivo del c-HDL è determinato da un complesso meccanismo che favorisce l'asportazione delle LDL libere tramite un loro inglobamento inizialmente in un c-HDL definito "HDL nascent". L'HDL "nascent" si trasforma poi in una forma definita "HDL mature" e questa forma ha la capacità non solo di catturare le molecole delle LDL ossidate e delle VLDL ma anche di trasferirle poi ai recettori epatici con conseguente loro eliminazione dal circolo ematico¹.

Il c-HDL è composto da numerosi tipi di Apolipoproteine prevalentemente APO A-1 ed APO A-2

ed in minor numero sono presenti APO C-1 APOC-2 APO C-3 La capacità protettiva del c-HDL può venir meno quando fenomeni infiammatori od infettivi agiscono sulle Apolipoproteine e determinano così uno shift della funzionalità del c-HDL da molecola con caratteristiche prettamente anti-infiammatorie a caratteristiche pro-infiammatorie².

Il c-HDL ha proprietà protettive mediante tutta una serie di complessi meccanismi quali la inibizione della ossidazione delle LDL, il trasporto inverso del colesterolo LDL dai macrofagi verso le foam cells e la inibizione della adesione monocitaria. Ha inoltre specifiche proprietà di tipo anti-infiammatorio ed antitrombotico³. L'infiammazione può compromettere una parte importante del meccanismo anti-aterogeno del c-HDL riducendo in particolare l'efflusso del colesterolo LDL⁴. I fattori infiammatori che agiscono sulle Apolipoproteine determinando una trasformazione della loro composizione e della loro morfologia così che la loro azione passa da "funzionale" a "disfunzionale" con l'effetto di aumentare l'adesione molecolare, l'infiltrazione monocitaria, lo stress ossidativo e di ridurre la disponibilità dell'ossido nitrico endoteliale⁵.

L'infiammazione ha anche effetti importanti sul metabolismo del c-HDL agendo direttamente sul tessuto adiposo. Nel tessuto adiposo ad elevata presenza di un substrato infiammatorio vi è evidenza di un incremento di TNF- α , IL-6 ed IL-1 e di una riduzione di adiponectina. Questi fattori favoriscono un aumento della "clearance" del c-HDL con la conseguenza di una riduzione della concentrazione in circolo e con conseguente minor efficacia protettiva. L'infiammazione può inoltre determinare una riduzione dei livelli della Apolipoproteina A1 (ApoA1) che è la maggior componente lipoproteica del c-HDL (circa il 70%). A questa riduzione corrisponde una conseguente riduzione della funzione protettiva⁶.

Un altro fattore che può favorire la disfunzione del c-HDL-c è rappresentato da un aumento dei valori di Lipoproteina A, fattore lipoproteico geneticamente determinato, che possiede effetto pro-infiammatorio, pro-aterogeno e pro-trombotico. Es-

sa può determinare tramite la ossidazione dei fosfolipidi un incremento di citochine, una attivazione dei macrofagi ed una migrazione dei monociti favorendo così la creazione di un substrato infiammatorio con la conseguenza della trasformazione del c-HDL in senso disfunzionale⁷.

La capacità di modulare la funzionalità del c-HDL da parte della infiammazione è fortemente legata alla composizione, alle dimensioni, alla forma ed al numero delle lipoproteine presenti nella molecola del c-HDL⁷. L'intervento infiammatorio su un'ampia e polimorfa base lipoproteica presente nella molecola di c-HDL può facilitare la trasformazione del c-HDL riducendone la sua efficacia protettiva. È noto da tempo il rapporto stretto tra concentrazione ridotta del c-HDL e rischio cardiovascolare ma attualmente vi sono evidenze di come anche un elevato valore di concentrazione di c-HDL possa determinare la perdita delle sue proprietà cardioprotettive mediante la sua trasformazione in senso disfunzionale⁸.

Uno studio condotto su due coorti di soggetti ad alto rischio cardiovascolare per un totale di 14478 soggetti ha confrontato la mortalità per tutte le cause e la mortalità cardiovascolare in rapporto alla concentrazione del c-HDL in un range di valori compresi tra valori inferiori a 30 mg/dL ed superiori a 80 mg/dL con evidenza di rischio cardiovascolare aumentato sia a ridotta che ad elevata concentrazione di c-HDL⁹.

Un altro studio condotto su una popolazione di 107.954 soggetti (di cui 9387 con valore documentato di c-HDL) ha messo in evidenza come la mortalità per tutte le cause, l'incidenza di stroke e di infarto miocardico era aumentata sia con valori ridotti di HDL-c (< 40 mg/dL) che con valori elevati (70-154 mg/dL) con una evidente curva ad "U" a dimostrazione che il rischio sull'end point composito era aumentato in base alla concentrazione del c-HDL- sia per valori ridotti che per valori aumentati¹⁰.

In uno studio retrospettivo condotto su 3.282.389 soggetti con un FU che andava dal 2005 al 2021 furono valutati i valori glicemici (<100 mg/dL, 100-

125 mg/dL e > 125 mg/dL) e furono messi in rapporto ai valori del c-HDL. L'end-point primario composito dello studio consisteva nella comparsa di infarto del miocardio, stroke e mortalità per tutte le cause. In soggetti con glicemia >125 mg/dL e quindi diabetici, si è evidenziato un netto incremento di eventi con c-HDL ridotto (range -30-60 mg/dL) e progressivamente un numero più elevato di eventi con valori di c-HDL che andavano da 65 mg/dL sino a 130-140 mg/L¹¹.

Il rapporto tra rischio cardiovascolare e "dimensioni" delle particelle del c-HDL è stato analizzato in uno studio condotto su 563 soggetti con diabete tipo 1. Lo studio ha confermato un incremento di incidenza di mortalità cardiaca, infarto del miocardio e rivascolarizzazione in soggetti con ridotta concentrazione di c-HDL. Prendendo in considerazione le dimensioni delle particelle proteiche presenti nella molecola di c-HDL vi è stata evidenza che una maggior concentrazione di particelle di dimensioni "ultra piccole" si associava ad una minor incidenza di mortalità cardiaca, infarto del miocardio e rivascolarizzazione. La riduzione dunque di valori di concentrazione del c-HDL e le dimensioni ultra ridotte delle particelle si sono dimostrati parametri importanti nella valutazione del rischio cardiovascolare¹².

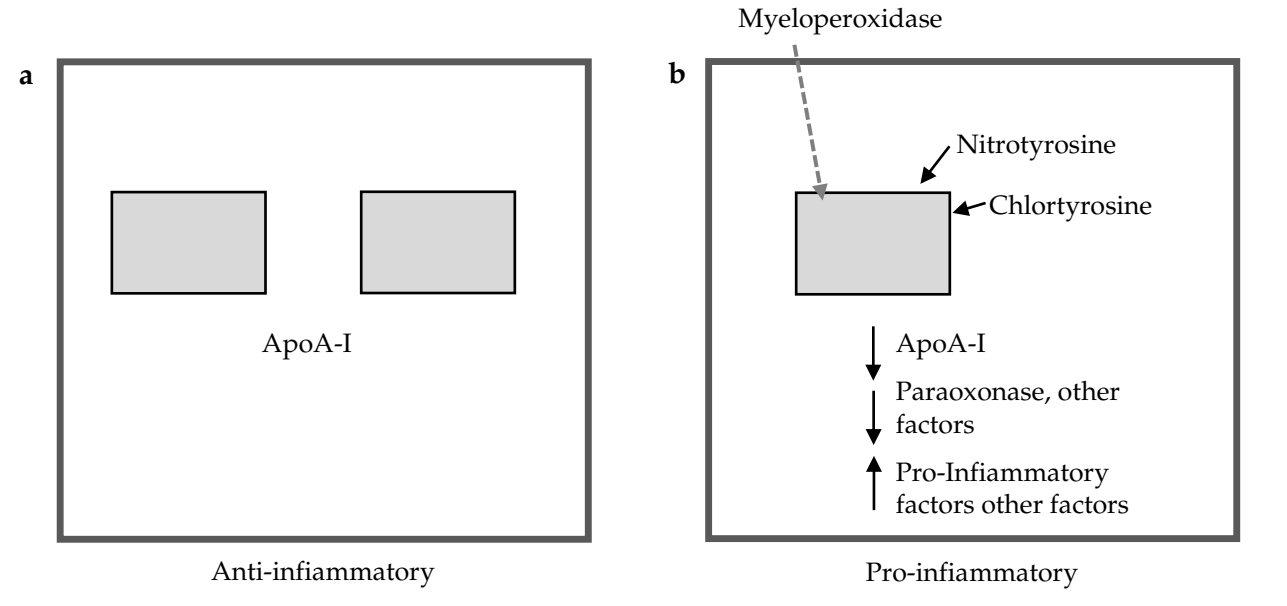
In uno studio condotto su adolescenti con diabete tipo 1 sono stati presi in considerazione tre parametri: i valori di c-HDL, l'entità del substrato infiammatorio ed il flusso vaso mediato (FMD) che viene considerato ormai comunemente un marker attendibile di funzione endoteliale. Valori ridotti di c-HDL in associazione ad un substrato infiammatorio mostravano un FMD migliore rispetto alla presenza di elevato livello di c-HDL ed identico substrato infiammatorio che mostravano invece una riduzione di FMD. Una concentrazione di c-HDL elevato associata a parità di substrato infiammatorio

sembra determinare dunque una riduzione del FMD e conseguente perdita della sua funzione protettiva¹³. Nell'editoriale riferentesi allo studio suddetto viene puntualizzata l'importanza dello stato infiammatorio come determinante della modifica della qualità del c-HDL e con un effetto francamente pro-infiammatorio¹⁴.

È stata recentemente proposta "una rivisitazione" del c-HDL in base alla elevata complessità della sua composizione infatti nella molecola del c-HDL vi è abbondanza di proteine in particolare APO A1 APO A 2, APO A3, di fosfolipidi e trigliceridi. La struttura della molecola del c-HDL è caratterizzata dalla presenza da un numero assai elevato di sotto-classi di particelle lipoproteiche (più di 300), di lipidi e di particelle di mRNA. Su questa complessità strutturale l'infiammazione può favorire le modificazioni "qualitative" delle particelle determinando così l'effetto di tipo disfunzionale". Per quanto attiene inoltre al numero elevato delle lipoproteine, vi sono evidenze che valori tanto più elevati sono i valori delle componenti lipoproteiche tanto maggiore è la possibilità che l'infiammazione possa favorire la trasformazione del c-HDL con conseguente incremento della mortalità per tutte le cause, della mortalità cardiovascolare ed anche delle malattie autoimmunitarie¹⁵.

La principale componente del c-HDL è rappresentata dalla Apolipoproteina A1 (APOA1) (circa il 70%) che è il determinante della sua efficacia protettiva e che qualora venga interessata dall'infiammazione perde la sua funzione protettiva. La sua funzionalità si modifica passando quindi da una lipoproteina con specifiche proprietà anti-infiammatorie ad una lipoproteina con proprietà pro-infiammatorie. L'infiammazione può causare una riduzione della componente APO(A1) che la parte lipoproteica più importante in termini di efficacia preventiva¹⁶.

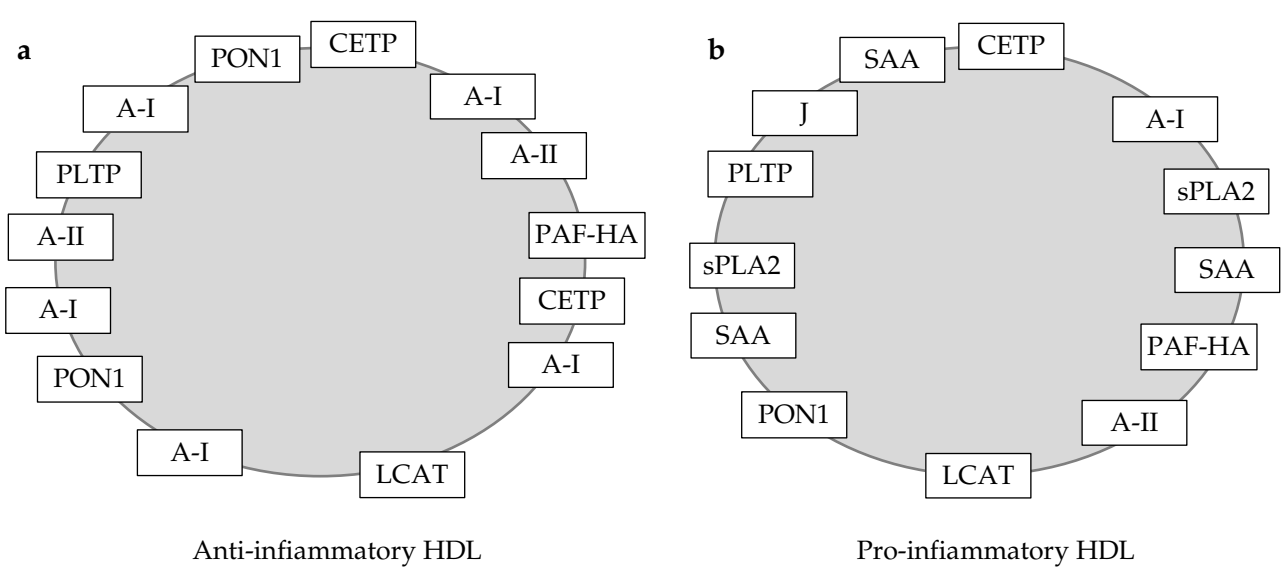
Figura 1
Apo(A1) ed infiammazione ¹⁶.



La efficacia protettiva della APO A1 è infatti determinata dalla sua particolare struttura e dalla sua concentrazione nella molecola di c-HDL. In uno studio condotto su soggetti con artrite reumatoide e quin-

di ad elevata componente infiammatoria l'Apo A1 si è dimostrata drasticamente ridotta con la conseguenza di uno shift qualitativo da molecola da una impronta antiinfiammatoria ad una pro-infiammatoria ¹⁷.

Figura 2
Infiammazione e modifiche strutturali del c-HDL ¹⁷.



In merito alla Apolipoproteina A1 è stato condotto uno studio su 402.783 soggetti con un FU di 12 anni. L'andamento della curva della APO A1 aveva un aspetto ad "U", considerando valori ottimali della Apolipoproteina A1 attorno a 167 mg/dL. La mortalità cardiovascolare e per tutte le cause erano aumentate per valori inferiori a

167/mg/dL o superiori a 190 mg/dL con maggior evidenza nei soggetti di tipo maschile¹⁸. Quindi i livelli ematologici di APO A1, se ridotti o molto aumentati, possono esprimere, nella pratica clinica, un marker di possibile disfunzione del c-HDL con conseguente possibile incremento del rischio cardiovascolare.

Tabella 1

Apolipoproteina A 1 Valori normali	
Adulti maschi	75-160 mg/dL
Adulti femmine	80-175 mg/dL
Ragazzi ed adolescenti 5-17 anni	83-151 mg/dL

In un recente studio è stato valutato se eventi cardiovascolari insorgenti nella fase acuta dell'infarto miocardico potessero essere ridotti con infusione di APO(A1) in confronto a soggetti trattati con placebo a 5 giorni dall'insorgenza di infarto miocardico. Lo studio comprendeva infatti 439 soggetti con infarto miocardico acuto trattati per 4 settimane con infusione di APO A1 e confrontati con 472 soggetti trattati con placebo. Non vi fu riduzione del rischio cardiovascolare per l'end point composito di infarto del miocardio, stroke e mortalità cardiovascolare. Alla presentazione però dello studio in sede congressuale l'autore CM Gibson (primo nome in bibliografia) riferì che in un sottogruppo di soggetti con LDL > 100 mg/dL e trattati con infusione di APOA1 vi fu una incidenza degli eventi a 90 giorni, 180 giorni e 365 giorni nel gruppo di persone trattate vs soggetti trattati con placebo rispettivamente del 3,4%, 5,3%, 7,8% vs 4,9%, 7,3% e 9.9%¹⁹.

Dati recenti evidenziano inoltre come una riduzione di valori di c-HDL ed APO A1 possono incrementare non solo il rischio cardiovascolare ma anche quello di tipo neoplastico. Uno studio condotto infatti su 2 coorti per un totale 116728 soggetti seguiti in un FU di 25 anni ha messo in evidenza come vi fosse uno stretto rapporto tra riduzione dei

valori di c-HDL-c, APO A1 e rischio di incidenza di neoplasia polmonare e mammaria²⁰.

La concentrazione e le dimensioni delle singole particelle sono state prese in considerazione in uno studio condotto su 16525 soggetti senza scompenso cardiaco condotto in un FU di 11,4 anni. Si ebbero 612 eventi di scompenso cardiaco dei quali 309 con FE ridotta e 303 con FE preservata. Nei pazienti con valori di concentrazione delle particelle di c-HDL compresi tra 30 e 60 mg/dL non vi fu alcun aumento di incidenza nella comparsa di scompenso cardiaco (rischio relativo pari a 0,76), mentre con un aumento delle dimensioni delle particelle da 8 a 10 nm vi fu evidenza di un aumento progressivo della incidenza di scompenso cardiaco con rischio relativo pari a 1.27²¹.

Le dimensioni ridotte delle particelle di c-HDL (small particles) conferiscono una protezione maggiore in senso preventivo rispetto a particelle di più grandi dimensioni (large particles). Esse migliorano l'attività di sintesi dell'ossido nitrico a livello endoteliale, favoriscono l'attività anti-infiammatoria mediante la inibizione della adesione dei neutrofili a livello endoteliale, riducono l'aterogenesi con l'aumento dell'efflusso del colesterolo e potenziano l'attività antiossidante nei confronti delle LDL ossidate.

In uno studio condotto su 782 soggetti con HFrEF e 1004 soggetti con HFpEF è stata valutata la sopravvivenza in relazione a presenza a “di large particles” o di “small particles” nella molecola di c-HDL. Per soggetti con HFrEF vi è stata evidenza di riduzione di sopravvivenza senza differenziazione in terzi per le large particles mentre il livello più alto in terzi delle “small particles” ha messo in evidenza maggior sopravvivenza rispetto al livello più basso. Per quanto riguarda soggetti con HFpEF vi è stata evidenza di sopravvivenza maggiore per il terzo più basso per le “large particles” e per il più alto terzo per le “small particles”²².

In un recente studio è stato valutato il rapporto tra concentrazione del c-HDL e la incidenza di ogni forma di demenza e Alzheimer in associazione con i valori anche dei trigliceridi e della presenza di APO E come componente genetica. Lo studio è stato condotto su 4916 soggetti di sesso maschile e 49716 di sesso femminile. Vi è stata dimostrazione di aumento di incidenza di demenza ed Alzheimer per ogni classe considerata in rapporto ad aumento della concentrazione del c-HDL le cui particelle si comporterebbero non più in senso protettivo ma in modo “disfunzionale” a causa di una possibile riduzione dell’APO A1²³.

A fronte delle consolidate e note proprietà del c-HDL in termini di cardio-protezione sarà impor-

ante, in futuro, studiare le sottopopolazioni proteiche mediante nuove tecnologie che possano produrre dati di proteomica e lipidomica. Sarà così possibile definire esattamente la tipologia delle componenti proteiche mediante metodiche di immuno-cromografia, mediante la risonanza magnetica nucleare e mediante tecniche di spettrofotometria. Questo approccio innovativo porterà a definire con precisione la qualità della molecola di c-HDL-con importanti risvolti in termini diagnostici e terapeutici²⁴.

CONCLUSIONI

La concentrazione e la qualità del c-HDL rappresentano attualmente due parametri importanti in ambito di prevenzione cardiovascolare. In merito alla concentrazione è opportuno tenere presente che valori ridotti o molto elevati del c-HDL possono ambedue significare una minor efficacia protettiva specie per i valori molto elevati quando siano condizionati da interessamento di tipo infiammatorio. Questa nuova concettualità sul c-HDL e la sua funzione qualitativa potrà avere risvolti favorevoli nella pratica clinica in termini diagnostici e terapeutici prendendo in attenta considerazione un concomitante inquadramento infiammatorio.

BIBLIOGRAFIA

1. Allard-Ratick MP, Kinda BR, Khambhati J, et al. HDL: fact, fiction, or function? HDL cholesterol and cardiovascular risk. *Europe Journal of Preventive Cardiology*. 2021; 28:166-173. DOI: [10.1177/2047487319848214](https://doi.org/10.1177/2047487319848214).
2. Choy E, Ganeshalingam K, Semb AE, Szekanecz Z, Nurmohamed M. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: recent advances in the understanding of the pivotal role of inflammation, risk predictors and the impact of treatment. *Rheumatology*. 2014; 53: 2143-2154. DOI: [10.1093/rheumatology/keu224](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu224).
3. Barter P. The role of HDL-cholesterol in preventing atherosclerotic disease. *European Journal Supplement*. 2005; 7 (Supplement) F4-F8. DOI: [10.1093/eurheartj/eui036](https://doi.org/10.1093/eurheartj/eui036).
4. Ouimet M, Barret TJ, Fisher AE. HDL and reverse cholesterol transport. Basic mechanism and their roles in vascular health and disease. *Circulation Research*. May 10 2019; 1505-1518. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.119.312617](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.312617).
5. Chiesa TS, Charakida M. High density lipoprotein function and dysfunction in health and disease. *Cardiovascular Drugs and Therapy*. 2019; 33: 297-219. DOI: [10.1007/s10557-018-06846-w](https://doi.org/10.1007/s10557-018-06846-w).
6. Iqbal F, Baker WS, Khan MI, et al. Current and future therapies for addressing the effects of inflammation on HDL cholesterol metabolism. *British Journal of Pharmacology* 2017; 174: 3986-4006. DOI: [10.1111/bph.13743](https://doi.org/10.1111/bph.13743).
7. Faruhki Z, Mora S. Lipoprotein (a) association with residual risk what has inflammation got to do with it? *European Heart Journal Vol 45 issue 12 21 March 2024*; 1055-1057. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae045](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae045).
8. Barter P, Rye K-A. HDL cholesterol concentration or HDL function: which matters? *European Heart Journal*. 2017; 28: 248-2489. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx274](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx274).
9. Liu C, Dindsa D, Almuvaqqat Z, et al. Association between High-density protein and adverse cardiovascular

- outcomes in High-risk population. *JAMA Cardiol.* 2022; Jul 1; 7(7): 677-680. DOI: [10.1001/jamacardio.2022.0912](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2022.0912).
10. Madsen CM, Varbo A, Nordestgaard SG. Extreme high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *European Heart Journal.* 2017; 38: 2478-2486. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx163](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx163).
 11. Isibashi T, Kaneko H, Matsuoka S, et al. HDL cholesterol and clinical outcomes in diabetes mellitus. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2021; 30: 646-653. DOI: [10.1093/eurjpc/zwad029](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad029).
 12. Costacou T, Valsar T, Miller RG, et al. High density lipoprotein particle concentration and size predict incident coronary artery disease events in a cohort with Type 1 diabetes. *Journal Am Heart Ass.* 2024; 13: e034763. DOI: [10.1161/JAHA.123.034763](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034763).
 13. Chiesa TS, Charakida M, McLoughlin E, et al. Elevated high density lipoprotein in adolescent with Type 1 diabetes is associated with endothelial dysfunction in the presence of systemic inflammation. *European Heart Journal.* 2019; 46: 3559-3566. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz114](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz114).
 14. Jakob P, Luscher TF. Dysfunctional HDL and inflammation: a noxious liaison in adolescents with Type 1 diabetes. *European Heart Journal.* 2019; 40: 3567-3570. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz502](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz502).
 15. von Eckardstein A, Nordestgaard BG, Remaley AT and Catapano AL. High-density lipoprotein revisited: biological functions and clinical relevance. *European Heart Journal.* 2023; 44: 1394-1407. DOI: [10.1093/eurheartj/ehac605](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac605).
 16. Ansell BJ, Watson K, Fogelman AM, Mohamad N, Fonarone GC. High-density lipoprotein function Recent advances. *J Am Coll.* 2005; 46: 1792-1708. DOI: [10.1161/JAHA.123.034763](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.034763).
 17. Garcia GC, Bianchi M, de la Fuente D, et al. Inflammation, lipid metabolism and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: A qualitative relationship? *World J Orthop.* 2014 July 18; (5)(3): 304-311. DOI: [10.5312/wjo.v5.i3.304](https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i3.304).
 18. Faaborg-Andersen CC, Liu C, Subramanyam V, et al. U-shaped relationship between apolipoprotein A1 levels and mortality risk in men and women. *European Journal of Preventive Cardiology.* 2023; 30: 293-304. DOI: [10.1093/eurjpc/zwac263](https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac263).
 19. Gibson CM, Duffy D, Korjian S, et al. AEGIS-II Committees and Investigators. Apolipoprotein A1 Infusions and Cardiovascular Outcomes after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2024 May 2; 390(17): 1560-1571. DOI: [10.1056/nejmoa2400969](https://doi.org/10.1056/nejmoa2400969).
 20. Monsted-Pedersen K, Colak Y, Bojesen SE, Nordestgaard BG. Low high-density lipoprotein and increased risk of several cancers. 2 population-based cohort studies including 116,728 individuals. *Journal of Hematology & Oncology.* 2019; 13: 129. DOI: [10.1186/s13045-020-00963-6](https://doi.org/10.1186/s13045-020-00963-6).
 21. Pandey A, Patel KV, Segar MW, et al. Association of high-density lipoprotein parameters and risk of heart failure. A multicohort analysis. *JACC Heart Fail.* Vol 12, Issue 7, July 2024: 1242-1253. DOI: [10.1016/j.jchf.2024.03.007](https://doi.org/10.1016/j.jchf.2024.03.007).
 22. Hunter WG, Garrah RW, Kelly JP, et al. High-density lipoproteins particles subfraction in heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *JACC.* DOI: [10.1016/j.jacc.2018.10.059](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.059).
 23. Kiedsen EW, Thomassen JQ, Rasmussen IJ, Nordestgaard BG, Tybjaerg-Hansen A, Frikke-Schmidt R. Plasma high-density lipoprotein cholesterol and risk of dementia: observational and genetic studies. *Cardiovascular Research.* 2022; 118: 1330-1343. DOI: [10.1093/cvr/cvab164](https://doi.org/10.1093/cvr/cvab164).
 24. Rohalgi A, Westerterp M, von Eckardstein A, Remaley A, Rye KA. HDL in the 21st Century. A multifunctional roadmap for future HDL research. *Circulation.* 2021 July; 8: 2293-2309. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044221](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.044221).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Alfio Bianchi

E-mail: alfiobianchi2015@gmail.com

Fibrillazione atriale subclinica: dalla definizione ad una proposta di gestione clinica, alla luce dei trial ARTESIA e NOAH-AFNET6

Subclinical atrial fibrillation: from the definition to a clinical management proposal, in the light of ARTESIA and NOAH-AFNET6 trials

Andrea Vicerè, MD^{1,2}; Andrea Buono, MD³; Michele Bellamoli, MD³; Luca Bettari, MD³; Edoardo Navazio, MD⁴; Maria Luisa De Rosa, MD⁵; Amedeo Prezioso, MD³; Carmelo La Greca, MD³; Andrea Dell'Aquila, MD³; Diego Maffeo, MD³; Domenico Pecora, MD³; Antonio Maggi, MD³

¹ Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

² Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma, Italia

³ U.O. Cardiologia, Fondazione Poliambulanza Istituto Ospedaliero, Brescia, Italia

⁴ U.O.C. Cardiologia, Policlinico Universitario Tor Vergata, Roma, Italia

⁵ Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, Ospedale Universitario Federico II, Napoli, Italia

ABSTRACT

L'evidenza di fibrillazione atriale subclinica ad un controllo strumentale dei dispositivi intracardiaci è un'entità sempre più frequente, che pone al cardiologo clinico l'interrogativo se iniziare o meno l'anticoagulazione al fine di prevenire gli eventi tromboembolici. Due nuovi trial clinici randomizzati, ARTESIA e NOAH-AFNET6, ci hanno fornito recentemente nuovi dati contrastanti in merito a questo argomento. Da qui una proposta di gestione clinica del paziente che sia semplice ed evidence-based, in attesa di dati più certi.

Parole chiave: Fibrillazione atriale subclinica; Anticoagulazione; ARTESIA; NOAH-AFNET6.

The evidence of subclinical atrial fibrillation during an instrumental check of Cardiac Implantable Electronic Devices is an increasingly frequent entity, which poses the question to the clinical cardiologist whether or not to start anticoagulation in order to prevent thromboembolic events. Two new randomized clinical trials, ARTESIA and NOAH-AFNET6, have recently provided us with conflicting new data on this topic. Hence a proposal for clinical management of the patient that is simple and evidence-based, awaiting more certain data.

Key words: Subclinical atrial fibrillation; Anticoagulation; ARTESIA; NOAH-AFNET6.

DEFINIZIONE

La fibrillazione atriale (FA) viene definita in diversi sottotipi in accordo a consensus paper e linee guida¹⁻⁵; le definizioni presenti nelle linee guida della Società Europea di Cardiologia (ESC) del 2020¹, sono quelle più comunemente utilizzate nella nostra pratica clinica e distinguono:

– Fibrillazione atriale clinica: fibrillazione atriale documentata ad un ECG di superficie, anche mono-traccia, della durata di almeno 30 secondi o un intero tracciato a 12 derivazioni;

– Atrial High Rate Episodes (AHRE): episodi di attivazione atriale ad alta frequenza, identificati da un dispositivo elettronico intracardiaco (CIED) con un catetere atriale, i quali devono essere riaggiudicati perché possono includere artefatti e falsi positivi;

– Fibrillazione atriale subclinica: AHRE identificati da CIED, revisionati e confermati essere FA, flutter atriale (FLA) o tachicardia atriale (TA). La FA subclinica viene quindi definita dal momento che un AHRE viene confermata non essere un falso positivo o un artefatto.

Nell'ambito degli AHRE, frequenze cardiache

più alte e durata maggiore degli episodi hanno dimostrato avere un più elevato valore predittore positivo di diagnosi corretta di fibrillazione atriale^{6,7}. Anche in questo caso diverse società hanno stabilito cut-off differenti e quelli generalmente utilizzati dalle linee guida ESC¹ per definire degli episodi come AHRE, prevedono una frequenza cardiaca ≥ 175 bpm e una durata ≥ 5 minuti.

EPIDEMIOLOGIA

La fibrillazione atriale clinica è l’aritmia cardia-

ca più frequente nella popolazione adulta⁸ e l’aumento della speranza di vita e l’invecchiamento della popolazione la renderà una patologia sempre più prevalente. La presenza di un dispositivo intracardiaco, come dimostrato da diversi studi, tra cui il LOOP STUDY⁹, aumenta la possibilità di rilevamento di fibrillazione atriale. Allo stesso modo, l’evidenza di AHRE è molto frequente e varia nei singoli studi (Tabella 1), in base alle caratteristiche della popolazione presa in considerazione e alla definizione di durata a frequenza delle AHRE.

Tabella 1

Incidenza di FA identificata da CIED. Dati tratti e riadattati da Gorennek B Chair et al.²

Anno	Studio	Incidenza di FA
2002	Gillis et al. ¹⁹	157/231 (68%)
2003	MOST ¹¹	156/312 (50%)
2006	BEATS ²⁰	137/254 (54%)
2010	TRENDS ²¹	45/163 (28%)
2012	TRENDS ²²	416/1368 (30%)
2012	ASSERT ¹⁵	895/2580 (34.7%)
2013	Healey et al. ²³	246/445 (55.3%)

CIED: Cardiac Implantable Electronic Devices; FA: Fibrillazione atriale.

La fibrillazione atriale subclinica è sicuramente un evento clinico sempre più frequentemente portato all’attenzione del cardiologo, pertanto numerosi studi clinici negli ultimi anni sono stati rivolti a tale entità, con l’obiettivo di definirne l’incidenza, il significato clinico e la possibile indicazione alla terapia anticoagulante orale.

RISCHIO TROMBOEMBOLICO

Le evidenze cliniche attuali affermano che i pazienti con AHRE presentano un rischio tromboembolico maggiore rispetto ai pazienti senza AHRE, ma minore rispetto ai pazienti con fibrillazione

atriale clinica^{3,10}. Nello studio ancillare del trial MOST¹¹, l’endpoint primario di morte o stroke non fatale è risultato essere quasi doppio nei pazienti con AHRE rispetto a quelli senza AHRE (20.6% vs 10.5%) (HR 2.79 [1.51, 5.15], P = 0.0011). Il trial TRENDS¹² ha invece incluso 3045 pazienti con uno o più fattori di rischio per stroke e con un pacemaker o defibrillatore e li ha suddivisi in tre gruppi in base al burden di TA/FA: nessuno, basso (< 5.5 ore) e alto (≥ 5.5 ore). I pazienti con assente burden di TA/FA presentavano il medesimo rischio di eventi tromboembolici (1.1%) rispetto a quelli con basso burden (HR 0.98, 95% CI 0.34-2.82, p = 0.97), il quale risultava invece inferiore in maniera quasi statisticamente significativa rispetto a quello dei pazienti

con un alto burden di TA/FA (2.4%) (HR 2.20, 95% CI 0.96-5.05, $p = 0.06$).

La durata di AHRE/FA subclinica come determinante del rischio tromboembolico sembra essere uno dei fattori di rischio più importanti, e una durata > 24h è risultata essere quella maggiormente associata ad un aumentato rischio tromboembolico, come evidenziato dagli studi di Witt¹³ e Van Gelder (14). In particolare, quest'ultimo autore, in una sottoanalisi dello studio ASSERT (15), ha dimostrato che una durata di fibrillazione atriale subclinica > 24h si associava ad un significativo aumento di stroke ed embolia sistemica (HR 3.24, 95% CI 1.51-6.95, $p = 0.003$); non c'era invece differenza di eventi tra i pazienti senza FA subclinica e quelli con una durata di FA subclinica tra i 6 minuti e le 24h.

Altro dato interessante è l'aumento del rischio ischemico in base alle caratteristiche del paziente (CHA2DS2-VASc SCORE) nei pazienti con AHRE/FA subclinica¹.

ANTICOAGULAZIONE: INDICAZIONI DELLE LINEE GUIDA

Alla luce delle evidenze finora riportate, è interessante vedere le indicazioni alla terapia anticoagulante delle diverse società scientifiche. Gli studi finora presentati identificano un maggior rischio tromboembolico nei pazienti con AHRE/FA subclinica, e in particolare in alcuni sottogruppi con durata maggiore e CHA2DS2-VASc SCORE più alto, ma fino all'uscita dei trial NOAH-AFNET 6¹⁶ e ARTESIA¹⁷, non esistevano molte evidenze sull'utilizzo degli anticoagulanti in questi pazienti. L'unico trial clinico randomizzato sull'argomento era il sopraccitato LOOP STUDY⁹, che dal 2014 al 2017 ha arruolato 6004 pazienti, randomizzati 1:3 a monitoraggio con Implantable Loop Recorder (ILR) o gruppo di controllo. Ad un follow up mediano di poco più di 5 anni, nel gruppo ILR il 31.8% (477 su 1501) dei pazienti aveva ricevuto una diagnosi di FA, contro il 12.2% del gruppo di controllo (550 su 4503 pazienti) (HR 3.17, CI 95% 2.81-3.59, $p < 0.0001$). Di conseguen-

za, il 29.7% dei pazienti nel gruppo ILR aveva iniziato una terapia anticoagulante, contro il 13.1% del gruppo di controllo (HR 2.72, CI 95% 2.41-3.08, $p < 0.0001$). Nonostante questo, non vi era differenza statisticamente significativa nell'endpoint primario (composito di stroke ed embolia arteriosa sistemica) tra i due gruppi: 4.5% nel gruppo ILR versus 5.6% nel gruppo di controllo (HR 0.80, 95% CI 0.61-1.05, $p = 0.11$).

Vediamo a questo punto le indicazioni delle principali linee guida in merito alla terapia anticoagulante (**Tabella 2**):

- Il documento di consenso della European Heart Rhythm Association (EHRA) del 2017 (2) raccomanda l'inizio dell'anticoagulazione nei pazienti con AHRE/FA subclinica > 5.5h (o anche di meno se presenti multipli fattori di rischio per stroke) e un CHA2DS2-VASc SCORE ≥ 2 ; inoltre l'anticoagulante potrebbe essere considerato in quei pazienti con AHRE/FA subclinica > 5.5h e un CHA2DS2-VASc SCORE pari a 1 negli uomini e 2 nelle donne.

- Le linee guida ESC del 2020 sulla FA¹ non danno una reale classe di raccomandazione (CdR) con un livello di evidenza (LdE), ma suggeriscono di considerare l'inizio dell'anticoagulante in pazienti con rischio alto o molto alto di stroke (CHA2DS2-VASc SCORE ≥ 2 (m) e ≥ 3 (f)) con durata AHRE/FA subclinica $\geq 24h$, specialmente se con un alto burden mensile.

- Le più recenti linee guida americane sulla FA⁴ affermano che è ragionevole iniziare l'anticoagulante in pazienti con CHA2DS2-VASc SCORE ≥ 2 e durata AHRE $\geq 24h$ (CdR 2a, LdE B); potrebbe inoltre essere ragionevole iniziare l'anticoagulante nei pazienti con CHA2DS2-VASc SCORE ≥ 3 e durata AHRE tra i 5 minuti e le 24h (CdR 2b, LdE B). Non andrebbero invece anticoagulati i pazienti con AHRE < 5 minuti (CdR 3, LdE B).

- Le ultime linee guida ESC 2024 sulla FA⁵, scritte alla luce degli ultimi trial pubblicati, in realtà sembrano dare meno informazioni riguardo la gestione della FA subclinica, limitandosi ad affermare che la terapia anticoagulante potrebbe essere considerata per prevenire stroke ischemico e tromboembolia in pazienti ad alto rischio tromboembolico ed escludendo i pazienti ad alto rischio di sanguinamento (CdR 2b, LdE B).

Tabella 2

Indicazioni delle linee guida alla terapia anticoagulante.

EHRA 2017 ²	CHA2DS2-VASc		
Durata	1	≥2	
< 5 min	Osservare	Osservare	
5 min - 5.5h	Osservare	Osservare	
≥ 5.5h	Considerare OAC	OAC	
ESC 2020 ¹	CHA2DS2-VASc		
Durata	0	1	≥ 2
≤ 1h	No OAC	No OAC	Osservare
1h - 24h	Osservare	Osservare	Osservare
≥ 24h	Osservare	Osservare	Considerare OAC
ACC 2023 ⁴	CHA2DS2-VASc		
Durata	0/1	≥ 2	≥ 3
< 5 min	No OAC	No OAC	No OAC
6 min - 24h	Osservare	Osservare	Considerare OAC (2b)
≥ 24h	Osservare	Considerare OAC (2a)	Considerare OAC (2a)
ESC 2024 ⁵	Rischio ischemico		
Rischio sanguinamento	Alto		
Basso	Considerare OAC (2b)		

OAC: Oral Anticoagulation.

In considerazione dell'assenza di dati scientifici robusti e delle diverse indicazioni delle linee guida, molta attenzione era riposta ai trial NOAH-AFNET 6 e ARTESIA, i quali sono stati recentemente pubblicati sul New England Journal of Medicine, e che analizzeremo nei prossimi paragrafi.

NOAH-AFNET 6¹⁶

Metodologia

Il trial NOAH-AFNET 6 è un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, che ha arruolato, tra il 2016 e il 2022, 2608 pazienti con AHRE (FC ≥ 170

bpm e durata ≥ 6 minuti), età > 65 anni e almeno un ulteriore fattore di rischio per stroke. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a trattamento anticoagulante con Edoxaban (60 o 30 mg) o placebo e sono stati indagati un outcome primario di efficacia (composito di morte cardiovascolare, stroke ed embolia sistemica), e un outcome primario di sicurezza (composito di morte per tutte le cause e sanguinamento maggiore).

Il trial è stato interrotto prematuramente per futilità, e a quel punto l'arruolamento dei pazienti era terminato ma solo 184 dei previsti 220 eventi di outcome primario di efficacia, necessari per assicurare la potenza statistica, si erano realizzati.

Risultati

I pazienti arruolati nel trial presentano un'età media di 77.5 +/- 6.7 anni, erano principalmente uomini (67%), con un CHA2DS2-VASc score mediano di 4, una durata mediana delle AHRE di 2.8h e una FC > 200 bpm nella quasi totalità dei casi (97.1%).

Ad un follow up mediano di 21 mesi, riguardo il primary composite efficacy outcome (composito di morte cardiovascolare, stroke ed embolia sistemica), non sono risultate differenze statisticamente significative nei due gruppi (HR 0.81, 95% CI 0.60-1.08), nonostante una tendenza a minori eventi nel gruppo in terapia con edoxaban. Invece, per l'outcome di safety (composito di morte per tutte le cause e sanguinamento maggiore), il gruppo di studio in terapia con edoxaban presenta più eventi rispetto al gruppo di controllo, in maniera statisticamente significativa (HR 1.31, 95% CI 1.02-1.67), dato principalmente determinato dai major bleeding¹⁸ (HR 2.10, 95% CI 1.30-3.38). Non sono presenti i dati riguardo le distinte tipologie di sanguinamenti maggiori.

Conclusioni

Nel trial NOAH-AFNET 6 il trattamento con edoxaban in pazienti con AHRE, età > 65 anni e un ulteriore fattore di rischio per stroke non ha portato ad un beneficio su morte cardiovascolare, stroke ed embolia sistemica, determinando un aumento degli eventi emorragici.

Limitazioni

Il trial è stato terminato prematuramente, dunque non si può escludere che se fosse stato portato a termine e dunque raggiunta una maggiore potenza statistica si sarebbe realizzato un beneficio sugli outcome di efficacia. Il trial ha inoltre incluso una popolazione prevalentemente europea, con una bassa incidenza di stroke. Un unico anticoagulante è stato indagato, ovvero l'edoxaban, e criterio di inclusione del trial prevedeva pazienti con AHRE, i

quali possono includere artefatti e falsi positivi, diversamente dagli episodi di FA subclinica.

ARTESIA¹⁷

Metodologia

Il trial ARTESIA è un trial clinico randomizzato, in doppio cieco, che ha arruolato, tra il 2015 e il 2021, 4012 pazienti con età > 55 anni, episodi di FA subclinica (tra i 6 minuti e le 24h) e un CHA2DS2-VASc ≥ 3. I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a trattamento anticoagulante con Apixaban (5 o 2.5 mg bis in die) o trattamento antiaggregante con aspirina 80 mg e sono stati indagati un outcome primario di efficacia (composito di stroke ed embolia sistemica), e un outcome primario di sicurezza (sanguinamento maggiore).

Il trial è stato portato a termine, e gli autori hanno eseguito una doppia analisi statistica, con e senza inclusione dei pazienti che dopo essere stati arruolati hanno sviluppato FA clinica o FA subclinica ≥ 24h, al fine di escludere una categoria di pazienti con dati più solidi di aumentato rischio ischemico.

Risultati

I pazienti arruolati nel trial presentano un'età media di 76.8 +/- 7.6 anni, sono principalmente uomini (63.9%), con un CHA2DS2-VASc score mediano di 3.9 +/- 1.1. Al baseline il 61.3% dei pazienti già aveva prescritta una singola terapia antiaggregante.

Rispetto all'aspirina, la terapia con apixaban ha determinato una riduzione statisticamente significativa di stroke o embolia sistemica, sia nella popolazione intention-to-treat che in quella on-treatment (HR 0.55, 95% CI 0.37-0.83, p-value 0.004). Tra gli outcome secondari va segnalata una riduzione rilevante degli stroke (HR 0.57, 95% CI 0.38-0.85), degli stroke ischemici (HR 0.54, 95% CI 0.35-0.86) e degli stroke più severi con Rankin scale 3-6 (HR 0.37, 95% CI 0.19-0.75).

Allo stesso modo rispetto alla terapia con aspirina, apixaban ha determinato un significativo aumento dei sanguinamenti maggiori (HR 1.80, 95% CI 1.26-2.57, p-value 0.001), determinato principalmente dai sanguinamenti gastrointestinali (HR 2.23, 95% CI 1.32-3.78), unica tipologia con una differenza statisticamente significativa. Dei 93 episodi di sanguinamento maggiore nel gruppo apixaban, la maggior parte sono stati trattati o con misure conservative (23%) o terapia di supporto/trasfusione (58%); il 10% ha avuto bisogno di misure immediate per evitare il decesso e nel 3% (3 persone) la morte è stata inevitabile.

Conclusioni

Nel trial ARTESIA nei pazienti con età > 55 anni, FA subclinica e CHA2DS2-VASc ≥ 3 il trattamento anticoagulante con apixaban ha dimostrato di ridurre stroke o embolia sistemica rispetto alla terapia antiaggregante con aspirina, determinando

però anche un aumento dei sanguinamenti maggiori.

Limitazioni

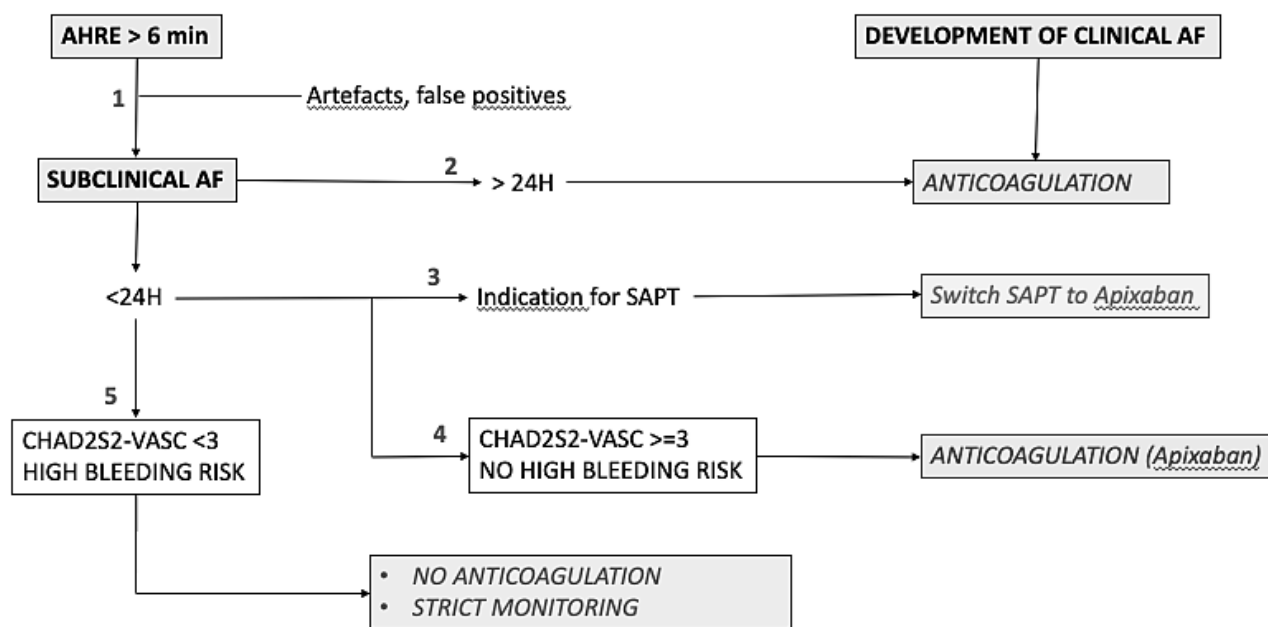
Il trial ha arruolato pazienti prevalentemente occidentali, a bassa incidenza di stroke; un unico anti-coagulante, l'apixaban, è stato utilizzato. I risultati del trial non sono inoltre applicabili ad aritmie atriali rilevate con altre tipologie di monitoraggio ECG.

PROPOSTA DI GESTIONE DEL PAZIENTE CON AH-RE/FA SUBCLINICA

Alla luce delle evidenze scientifiche sino a qui esposte, proponiamo un algoritmo di gestione del paziente con device intracardiaco, a cui durante il monitoraggio vengono evidenziati episodi di attività atriale ad alta frequenza (AHRE) (Figura 1).

Figura 1

Algoritmo gestionale della terapia anticoagulante nei pazienti con AHRE.



AF: fibrillazione atriale; SAPT: singola terapia antiaggregante.

1. Non esistono evidenze di trattamento di AHRE della durata < 6 minuti. Gli AHRE > 6 minuti devono essere revisionati, e devono essere esclusi episodi di artefatti e falsi positivi, così da poter parlare di fibrillazione atriale subclinica.

2. Se presenti episodi di FA subclinica della durata > 24 h, o se, durante il monitoraggio del paziente, si dovesse evidenziare FA clinica, in considerazione del più alto rischio ischemico di queste situazioni cliniche, si potrebbe procedere ad anticoagulazione del paziente.

3. Se invece gli episodi di FA subclinica presentano una durata < 24h e il paziente presenta già un'altra indicazione per una terapia antiaggregante, potrebbe valere la pena sostituire l'antiaggregante, con l'apixaban (trial ARTESIA), così da ridurre il rischio ischemico, con un aumento del rischio emorragico mitigato dalla presenza della terapia antiaggregante al baseline.

4. Se gli episodi di FA subclinica hanno durata > 24h e il paziente ha un alto rischio ischemico (CHA2DS2-VASc $\geq$ 3) e un basso rischio emorragico, si potrebbe procedere ad anticoagulazione del paziente con apixaban.

5. Se il paziente ha episodi di FA subclinica della durata < 24h, un più basso rischio ischemico (CHA2DS2-VASc < 3) e/o un alto rischio emorragico, andrebbe iniziato uno stretto monitoraggio clinico e del device intracardiaco, senza iniziare la terapia anticoagulante.

CONCLUSIONI

La fibrillazione atriale subclinica è un evento frequente nella pratica clinica, senza una gestione raccomandata definita e certa, costituendo un reale gap nelle evidenze per il cardiologo.

Abbiamo proposto un algoritmo di gestione del paziente, secondo le più recenti evidenze scientifiche, ma consapevoli dei limiti degli studi trattati e della presenza di zone grigie. Mantenere acceso l'interesse della comunità scientifica potrà portare a nuovi trial, che speriamo possano ulteriormente guidare l'ottimale gestione del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal*. 1 febbraio 2021; 42(5): 373-498.
- Gorenk B Chair, Bax J, Boriani G, et al. Device-detected subclinical atrial tachyarrhythmias: definition, implications and management-an European Heart Rhythm Association (EHRA) consensus document, endorsed by Heart Rhythm Society (HRS), Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and Sociedad Latinoamericana de Estimulación Cardíaca y Electrofisiología (SOLEACE) [published correction appears in *Europace*. 2017 Sep 1; 19(9): 1507. DOI: [10.1093/europace/eux300](https://doi.org/10.1093/europace/eux300)] [published correction appears in *Europace*. 2018 Apr 1; 20(4): 658. DOI: [10.1093/europace/eux339](https://doi.org/10.1093/europace/eux339)]. *Europace*. 2017; 19(9): 1556-1578. DOI: [10.1093/europace/eux163](https://doi.org/10.1093/europace/eux163).
- Toennis T, Bertaglia E, Brandes A, et al. The influence of atrial high-rate episodes on stroke and cardiovascular death: an update. *Europace*. 2023; 25(7): euad166. DOI: [10.1093/europace/euad166](https://doi.org/10.1093/europace/euad166).
- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in *Circulation*. 2024 Jan 2; 149(1): e167. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001207](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001207)] [published correction appears in *Circulation*. 2024 Feb 27; 149(9): e936. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001218](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001218)] [published correction appears in *Circulation*. 2024 Jun 11; 149(24): e1413. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001263](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001263)]. *Circulation*. 2024; 149(1): e1-e156. DOI: [10.1161/CIR.0000000000001193](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001193).
- Van Gelder IC, Rienstra M, Bunting KV, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2024; 45(36): 3314-3414. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae176](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176).
- Kaufman ES, Israel CW, Nair GM, et al. Positive predictive value of device-detected atrial high-rate episodes at different rates and durations: an analysis from ASSERT. *Heart Rhythm*. 2012; 9(8): 1241-1246. DOI: [10.1016/j.hrthm.2012.03.017](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2012.03.017).
- Pollak WM, Simmons JD, Interian A Jr, et al. Clinical utility of intraatrial pacemaker stored electrograms to diagnose atrial fibrillation and flutter. *Pacing Clin Electro-*

- physiol. 2001; 24 (4 Pt 1): 424-429. DOI: [10.1046/j.1460-9592.2001.00424.x](https://doi.org/10.1046/j.1460-9592.2001.00424.x).
8. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association [published correction appears in *Circulation*. 2020 Jan 14; 141 (2): e33. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000746](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000746)]. *Circulation*. 2019; 139 (10): e56-e528. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000659](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659).
 9. Svendsen JH, Diederichsen SZ, Højberg S, et al. Implantable loop recorder detection of atrial fibrillation to prevent stroke (The LOOP Study): a randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2021 Oct 23; 398(10310): 1486. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)02090-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02090-0)]. *Lancet*. 2021; 398 (10310): 1507-1516. DOI: [10.1016/S0140-6736\(21\)01698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01698-6).
 10. Mahajan R, Perera T, Elliott AD, et al. Subclinical device-detected atrial fibrillation and stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2018; 39(16): 1407-1415. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx731](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx731).
 11. Glotzer TV, Hellkamp AS, Zimmerman J, et al. Atrial high rate episodes detected by pacemaker diagnostics predict death and stroke: report of the Atrial Diagnostics Ancillary Study of the M-Mode Selection Trial (MOST). *Circulation*. 2003; 107(12): 1614-1619. DOI: [10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000057981.70380.45).
 12. Glotzer TV, Daoud EG, Wyse DG, et al. The relationship between daily atrial tachyarrhythmia burden from implantable device diagnostics and stroke risk: the TRENDS study. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2009; 2(5): 474-480. DOI: [10.1161/CIRCEP.109.849638](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.849638).
 13. Witt CT, Kronborg MB, Nohr EA, Mortensen PT, Gerdes C, Nielsen JC. Early detection of atrial high rate episodes predicts atrial fibrillation and thromboembolic events in patients with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm*. 2015; 12(12): 2368-2375. DOI: [10.1016/j.hrthm.2015.07.007](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2015.07.007).
 14. Van Gelder IC, Healey JS, Crijns HJGM, et al. Duration of device-detected subclinical atrial fibrillation and occurrence of stroke in ASSERT. *Eur Heart J*. 2017; 38(17): 1339-1344. DOI: [10.1093/eurheartj/ehx042](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx042).
 15. Healey JS, Connolly SJ, Gold MR, et al. Subclinical atrial fibrillation and the risk of stroke [published correction appears in *N Engl J Med*. 2016 Mar 10; 374(10): 998. DOI: [10.1056/NEJMc160004](https://doi.org/10.1056/NEJMc160004)]. *N Engl J Med*. 2012; 366(2): 120-129. DOI: [10.1056/NEJMoa1105575](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1105575).
 16. Kirchhof P, Toennis T, Goette A, et al. Anticoagulation with Edoxaban in Patients with Atrial High-Rate Episodes. *N Engl J Med*. 2023; 389(13): 1167-1179. DOI: [10.1056/NEJMoa2303062](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303062).
 17. Healey JS, Lopes RD, Granger CB, et al. Apixaban for Stroke Prevention in Subclinical Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2024; 390(2): 107-117. DOI: [10.1056/NEJMoa2310234](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2310234).
 18. Schulman S, Kearon C; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost*. 2005; 3(4): 692-694. DOI: [10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x](https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01204.x).
 19. Gillis AM, Morck M. Atrial fibrillation after DDDR pacemaker implantation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2002; 13(6): 542-547. DOI: [10.1046/j.1540-8167.2002.00542.x](https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00542.x).
 20. Israel CW, Neubauer H, Olbrich HG, et al. Incidence of atrial tachyarrhythmias in pacemaker patients: results from the Balanced Evaluation of Atrial Tachyarrhythmias in Stimulated patients (BEATS) study. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2006; 29(6): 582-588. DOI: [10.1111/j.1540-8159.2006.00405.x](https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2006.00405.x).
 21. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, et al. Incidence of newly detected atrial arrhythmias via implantable devices in patients with a history of thromboembolic events. *Stroke*. 2010; 41(2): 256-260. DOI: [10.1161/STROKEAHA.109.571455](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571455).
 22. Ziegler PD, Glotzer TV, Daoud EG, et al. Detection of previously undiagnosed atrial fibrillation in patients with stroke risk factors and usefulness of continuous monitoring in primary stroke prevention. *Am J Cardiol*. 2012; 110(9): 1309-1314. DOI: [10.1016/j.amjcard.2012.06.034](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.034).
 23. Healey JS, Martin JL, Duncan A, et al. Pacemaker-detected atrial fibrillation in patients with pacemakers: prevalence, predictors, and current use of oral anticoagulation. *Can J Cardiol*. 2013; 29(2): 224-228. DOI: [10.1016/j.cjca.2012.08.019](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2012.08.019).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Andrea Viceré
Università Cattolica del Sacro Cuore
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari,
Fondazione Policlinico A. Gemelli IRCCS, Roma
Tel.: 333 9786775
E-mail: vicereandrea2@gmail.com

Terapia antibiotica dell'endocardite infettiva: transizione dalla via endovenosa alla via orale

Antibiotic therapy in the infective endocarditis: from intravenous to oral administration

Paolo Crociani, MD

A.R.C.A. Veneto

ABSTRACT

La prolungata somministrazione in ospedale di antibiotici per via parenterale nell'endocardite infettiva (EI) viene raccomandata dall'inizio dell'epoca antibiotica. Allo scopo di limitare le complicazioni mediche e psichiatriche di questa modalità di trattamento, si è sperimentata a partire dagli anni '50 la somministrazione orale a coorti di pazienti di penicilline semi-sintetiche, generalmente associate ad un aminoglicoside per via parenterale, quasi sempre con guarigione dell'infezione (96%). Al fine di contenere la durata del ricovero, a partire dagli anni '70 si è sperimentata la prosecuzione della terapia antibiotica endovenosa in ambiente extraospedaliero, con un basso numero di recidive (1%) e una bassa mortalità (4%). Studi osservazionali, iniziati negli anni '80 e ripresi negli anni 2000, sull'efficacia della somministrazione di antibiotici per via endovenosa in una prima fase e per via orale successivamente, hanno rilevato una mortalità del 7,5-16% e una frequenza di recidive dell'1-4%. Studi prospettici randomizzati pubblicati nel 1991 e nel 2019 hanno mostrato che la terapia per via parenterale seguita dalla terapia orale ha efficacia non inferiore a quella della terapia antibiotica esclusivamente endovenosa. Secondo recenti studi, che necessitano di conferma, anche i pazienti tossicodipendenti con EI che lasciano l'ospedale dopo una prima fase di terapia antibiotica per via endovenosa possono proseguirla per via orale con esito favorevole.

Parole chiave: Endocardite infettiva; Terapia antibiotica; Terapia antibiotica parenterale; Terapia antibiotica orale.

Prolonged parenteral antibiotic administration in hospital to patients with infective endocarditis has been recommended since the beginning of the antibiotic era. To limit the medical and psychiatric complications of this treatment modality, since the 50's the oral administration of semi-synthetic penicillins, mostly in association with an aminoglycoside, to cohorts of patients has been tested, and almost always the infection healed (96%).

To reduce the length of hospital stay, since the 70's the continuation of intravenous antibiotic therapy out of hospital has been tested, with few relapses (1%) and a low mortality (4%).

Observational studies were carried out in the 80's and 2000s on the effectiveness of intravenous antibiotic administration followed by oral administration and found a mortality of 7.5-16.0% and a frequency of relapses of 1-4%.

Prospective randomized studies published in 1991 and in 2019 showed that the efficacy of intravenous antibiotic treatment followed by oral antibiotic treatment is not inferior to an entirely intravenous treatment.

According to recent unconfirmed studies that need to be confirmed, patients with infective endocarditis leaving the hospital after an initial phase of intravenous antibiotic treatment can switch to the oral treatment with a favourable outcome.

Key words: Infective endocarditis; Antibiotic therapy; Parenteral antibiotic therapy; Oral antibiotic therapy.

INTRODUZIONE

La somministrazione endovenosa (EV) della terapia antibiotica dell'endocardite infettiva (EI) fu adottata fin da quando, dopo gli esiti deludenti del-

l'impiego dei sulfamidici^{1,2}, nel 1943 fu dimostrata l'efficacia della penicillina G, somministrata per via parenterale, in sette casi consecutivi di EI subacuta³, e successivamente, gran parte (quasi l'80%) dei pazienti affetti da EI, in particolare della forma suba-

cuta, guarirono dall'infezione⁴. Da allora si è continuato ad attuare la terapia dell'EI per via parenterale, ritenendo che tale modalità di somministrazione garantisse costantemente la concentrazione ematica degli antibiotici necessaria alla loro penetrazione nella vegetazione, che la sua struttura, principalmente costituita da fibrina e da piastrine, rende difficile^{5,6}.

Come già avveniva con i pazienti delle prime casistiche^{7,8}, la terapia antibiotica richiede una lunga durata del trattamento: oggi è noto che, in una prima fase, gli antibiotici svolgono una rapida azione battericida sulle forme batteriche planctoniche e, solo successivamente, eliminano i batteri che, raggiungendo nella profondità della vegetazione concentrazioni molto elevate (10^9 - 10^{10} microorganismi/grammo), hanno un'attività metabolica ridotta^{5,6,9,10}.

Nei primi anni dell'epoca antibiotica fu tentata, in pochi casi, la terapia antibiotica esclusivamente per via orale, ma con esiti molto modesti^{5,11}. Successivamente l'EI è sempre stata trattata per via parenterale in ospedale, ma negli ultimi decenni si è sperimentato anche il completamento della terapia endovenosa (EV) in ambiente extraospedaliero^{12,13}. In due studi controllati randomizzati, pubblicati rispettivamente nel 1991 e nel 2019, l'articolazione della terapia antibiotica in una prima fase di somministrazione EV e, dopo la stabilizzazione del paziente, in una seconda fase di somministrazione orale ha avuto esiti favorevoli non inferiori a quelli della terapia esclusivamente EV^{14,15}.

Questo articolo si propone di descrivere l'evoluzione, nell'arco di circa settant'anni, dell'impiego, esclusivo o parziale, della via orale nella terapia antibiotica dell'EI.

COMPLICAZIONI DELLA PERMANENZA IN OSPEDALE

La lunga durata della terapia antibiotica dell'EI, fino a sei settimane^{10,16}, è la ragione principale della prolungata permanenza in ospedale dei pazienti affetti¹⁵. Indipendentemente dalla causa del ricovero, una lunga permanenza in ospedale può comportare

complicazioni, quali tromboembolie venose ed infezioni nosocomiali^{17,18}; inoltre l'uso prolungato di cateteri endovenosi per la somministrazione dei farmaci favorisce infezioni e flebiti nella sede dell'inserzione, trombosi sia nel lume del catetere che immediatamente a valle del punto di uscita, nonché batteriemie che possono avere gravi conseguenze¹⁸⁻²².

Un lungo ricovero può essere seguito dalla cosiddetta "sindrome post-ospedaliera", dovuta ad una particolare vulnerabilità transitoria, che espone il paziente al rischio di una nuova ospedalizzazione, spesso per motivi differenti da quelli del ricovero precedente²³. Inoltre sono possibili disturbi psichiatrici, che nel caso dell'EI sono frequenti (disturbo d'ansia: 21%, disturbo depressivo: 25%, disturbo posttraumatico da stress: 11%) e spesso persistono per lungo tempo²⁴⁻²⁷.

LA VIA ORALE NELLA TERAPIA DELL' ENDOCARDITE INFETTIVA

Allo scopo di limitare gli inconvenienti della prolungata somministrazione EV, già nella metà del secolo scorso si sperimentarono modalità alternative di attuazione della terapia antibiotica dell'EI, sia riguardo la via di somministrazione sia riguardo la durata^{8,28-39}. Infatti, oltre alle complicazioni ricordate in precedenza, le somministrazioni parenterali, effettuate numerose volte al giorno e protratte per diverse settimane, comportavano un grave e talora insopportabile disagio per i pazienti, a causa del dolore dovuto alle iniezioni, alle reazioni infiammatorie, con ascessi infetti o sterili, e alle tromboflebiti locali. Tuttavia le formulazioni orali di penicillina G, prodotte per la prima volta negli anni '50, non vennero usate soprattutto per le incertezze circa la loro biodisponibilità⁴⁰⁻⁴⁴.

La penicillina V, sintetizzata nel 1953 e destinata all'assunzione orale, mostrò caratteristiche farmacocinetiche più favorevoli rispetto alla penicillina G orale⁴⁵; infatti, dopo la somministrazione di 2 milioni di unità di penicillina V ogni 4 ore, la concentrazione sierica di penicillina era simile a quella successiva alla somministrazione intramuscolare di 1.200.000

unità di penicillina G procaina ogni 6 ore²⁸.

Successivamente, nell'arco di un trentennio, altri Autori sperimentarono, generalmente in pazienti con EI subacuta, il ricorso alla via orale con questo antibiotico e, in seguito, con altre penicilline semisintetiche (ampicillina, amoxicillina, feneticillina)²⁸⁻³⁹; sebbene questi studi venissero presentati come indagini sulla terapia dell'EI somministrata per via

orale, a tutti i pazienti, con l'eccezione di due casistiche^{35,39}, fu sempre somministrato per via parenterale anche un aminoglicoside, la cui azione sinergica con le penicilline, già nota negli anni '50, si riteneva potesse contenere la durata della terapia³⁴; quasi tutti i pazienti riportati in questi studi furono dimessi guariti dall'infezione (95,6%) e quasi nessuno ebbe recidive (2,9%) (**Tabella 1**).

Tabella 1

Penicilline per via orale nella terapia antibiotica dell'endocardite infettiva: studi osservazionali.

	Periodo	Numerosità	Antibiotico orale	Antibiotici associati	Durata terapia (gg)	Guarigione microbiologica	Recidive
Quinn et al. ²⁸	1955	4	Penicillina V	Streptomicina Diidrostreptom.	42	4	0
Walker et al. ²⁹	1955-1957	4	Penicillina V	Streptomicina Diidrostreptom.	14	4	0
Santos-Buch et al. ³⁰	NR	6	Penicillina V	Streptomicina Diidrostreptom.	28	6	0
Goodman et al. ³¹	1957	2	Penicillina V	Streptomicina Diidrostreptom.	42-49	2	0
Hamburger et al. ³²	NR	17*	Penicillina V	Streptomicina Diidrostreptom.	14	17	0
Campeau et al. ³³	1960	3	Feneticillina	Streptomicina (2 casi)	25-30	2	0
Quinn et al. ³⁴	1956-1960	27	Penicillina V	Streptomicina	14-42	24	2
Gray et al. ³⁵	NR	13	Ampicillina (3 casi) Propicillina (10 casi)	Eritromicina (1 caso) Streptomicina (1 caso)	42	12	1
Tan et al. ³⁶	1954-1969	27**	Penicillina V	Streptomicina	13-17	27	0
Aubertin et al. ³⁷	NR	10	Amoxicillina	Gentamicina	20-40	10	0
Pinchas et al. ³⁸	1965-1981	10	Ampicillina	Streptomicina	28	10	0
Chetty et al. ³⁹	NR	15	Amoxicillina	–	42	14	1

NR: non riportato.

* 4 casi già riportati in Walker et al.²⁹

** 15 casi già riportati in Hamburger et al.³²

Questi studi, di tipo retrospettivo, riguardarono coorti poco numerose, talora relative a periodi di molti anni, e utilizzarono criteri che, essendo esclusivamente clinici, spesso non permettevano una diagnosi sicura.

PROSECUZIONE EXTRAOSPEDALIERA DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA DELL'ENDOCARDITE INFETTIVA

Studi osservazionali

A partire dalla fine degli anni '70 del secolo

scorso alcuni studi hanno indagato gli esiti della prosecuzione fuori dell'ospedale della terapia di gravi infezioni mantenendo la via EV; i primi studi riguardarono soprattutto pazienti stabilizzati con infezioni ossee, articolari e dei tessuti molli e, in numero molto limitato, pazienti con EI^{46,47}. Negli anni '90 furono pubblicati tre studi dedicati esclusivamente a pazienti affetti da EI su valvole naturali o su difetto del setto interventricolare, causata da streptococchi penicillino-sensibili; questi pazienti vennero inizialmente trattati per via parenterale sia in ospedale che, dopo stabilizzazione, a domicilio e guarirono quasi tutti dall'infezione^{14, 48, 49}. I risultati di questi studi e la personale esperienza clinica (due decessi durante la fase domiciliare della terapia antibiotica) indussero Andrews e von Reyn a proporre una serie di criteri da adottare per decidere se completare, dopo due settimane di ricovero, il trattamento antibiotico a domicilio; tali criteri, molto restrittivi, escludevano dalla somministrazione degli antibiotici a domicilio i pazienti affetti da EI acuta, da EI su valvola aortica o su protesi valvolare e da EI causata da *Staphylococcus aureus* o da altri germi virulenti; inoltre l'EI non doveva essere complicata da scompenso cardiaco, anomalie della conduzione, ascessi perivalvolari e alterazioni dello stato mentale⁵⁰.

Negli anni successivi al 2001 furono pubblicati diversi studi su pazienti che, senza che fossero rispettati i criteri di Andrews e von Reyn, avevano completato la terapia antibiotica parenterale fuori

dell'ospedale con esiti complessivamente favorevoli (recidive: 1,0%; mortalità: 4,1%) (**Tabella 2**)⁵¹⁻⁵⁸.

In particolare, uno studio prospettico osservazionale su 2000 pazienti ricoverati per EI in 25 centri spagnoli dal 2008 al 2012 ha rilevato che il mancato rispetto dei criteri proposti nel 2001 in 429 pazienti che avevano proseguito la terapia antibiotica a domicilio non aveva comportato un aumento dei nuovi ricoveri a 90 giorni e della mortalità a un anno dalla dimissione⁵⁷. Sulla base di questi risultati gli Autori hanno proposto nel 2019 nuovi criteri per decidere se proseguire a domicilio la terapia antibiotica: le principali modifiche sono costituite dalla riduzione della durata minima del ricovero ospedaliero da 14 a 10 giorni e dall'eliminazione della distinzione tra forme acute e forme subacute¹³. Si escludono senza eccezioni dal trattamento extraospedaliero i pazienti dediti all'uso di sostanze stupefacenti per via EV, i pazienti con cirrosi epatica (Child B o C), gravi complicazioni postchirurgiche, gravi embolie cerebrali, ampi ascessi splenici o renali non drenati, ascessi vertebrali che necessitano di intervento neurochirurgico. Inoltre vengono esclusi dalla prosecuzione della terapia extraospedaliera i casi di EI causati da germi molto difficili da trattare che richiedono la somministrazione EV di antibiotici e per i quali è necessario uno stretto controllo ospedaliero, nonché, dopo ecocardiografia transesofagea, i pazienti con insufficienza aortica grave e quelli con protesi valvolare mal funzionante e con complicazioni perianulari¹³.

Tabella 2

Terapia antibiotica parenterale extraospedaliera dell'endocardite infettiva: studi osservazionali.

	Episodi	Età media/mediana (range, DS)	Maschi (%)	Valvole naturali	Protesi valvolari	Dispositivi intracardiaci	Altro	Durata terapia intraospedaliera (gg) (range, DS)	Durata terapia extraospedaliera (gg) (range, DS)	Nuovi ricoveri	Recidive	Decessi
Amodeo et al. ⁵¹ (2009)	100	64,5 (M) (24-94)	75 (75,00)	47	27	2	23: sede non determinata 1: parete endocardica	14 (m)	20,5 (m)	10	2	2
Cervera et al. ⁵² (2011)	73	59,5 (M) (±18,7)	55 (75,34)	42	23	8	0	21 (m) (RIQ 13-29)	17(m) (RIQ 11-26)	12	0	3
Partridge et al. ⁵³ (2012)	36	54,7(M) (16-82)	27 (79,41)	22	11	2	1 (Shunt Waterstone)	23(m)	27(m) (7-65)	4	1	1
Lacroix et al. ⁵⁴ (2014)	18	59,5(M) (17-86)	11 (61,11)	9	9	0	0	23,5 (M) (8-55)	NR	6	1	1
Kortajarena et al. ⁵⁵ (2017)	163	61 (<80 a.)	119 (73,00)	81	54	15	13	17(M) (±10,5)	22(M) (±14,5)	27	0	1
	31	84 (>80 a.)	21 (67,74)	15	7	5	4	11(M) (±6,4)	24(M) (±13,6)	8	0	0
Pajarón et al. ⁵⁶	57	61(M) (±16,5)	43 (79,62)	37	20	0	0	15(M) (±6,3)	22(M) (±6,3)	6	3	0
Pericàs et al. ⁵⁷ (2019)	429	67,8(m) (RIQ 55,9-76,4)	303 (70,62)	245	117	80	0	22 (m) (RIQ 13-35)	NR	47	6	33 (a 1 anno)
Durojaiye et al. ⁵⁸ (2021)	168	60(M) (±17,6)	131 (77,97)	115	53	22 (infezione associata)	6	21(m) (16-30)	23(m) (1-61)	41	4	4 (a 1 anno)

M: media, m: mediana, RIQ: range interquartile.

TRANSIZIONE DALLA SOMMINISTRAZIONE PARENTERALE ALLA SOMMINISTRAZIONE ORALE STUDI OSSERVAZIONALI

Negli anni '80 del secolo scorso uno studio retrospettivo e uno prospettico indagarono l'efficacia della somministrazione di antibiotici per via orale nella

terapia dell'EI, dopo una prima fase per via EV; dei 43 pazienti dei due studi, 39 erano tossicodipendenti, affetti da EI da *Staphylococcus aureus* per lo più del cuore destro; non vi furono decessi né recidive né in ospedale né nel periodo immediatamente successivo alla dimissione (6 mesi nel primo studio e 2-4 settimane nel secondo studio) (Tabella 3)^{59, 60}.

Tabella 3

Transizione dalla somministrazione parenterale alla somministrazione orale della terapia antibiotica dell'endocardite infettiva: studi osservazionali.

	Episodi	Maschi (%)	Età (anni) (range, DS)	Eziologia	Sede	Antibiotici EV	Antibiotici orali	Durata terapia endovenosa (gg) (range, DS)	Durata terapia orale (gg) (range)	Decessi	Recidive
Parker et al. ⁵⁹ (1980)	35 (31 TD + 4 NTD)	33 (100)	30,7(M) (21-49) 50,5(M) (36-62)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cuore dx Cuore sin	Nafcillina Cefalotina Clindamicina Vancomicina	Dicloxacillina Oxacillina Clindamicina Penicillina V	16,4(M) (4-33)	26(M) (14-58)	0 (a 6 mesi)	0 (a 6 mesi)
Dworkin et al. ⁶⁰ (1989)	10 (TD)	6 (60,00)	>18	<i>Staphylococcus aureus</i>	Cuore dx	Ciprofloxacina + Rifampicina (os)	Ciprofloxacina + Rifampicina	6,7 (M) (5-7)	21(M) (14-28)	0	0
Colli et al. ⁶¹ (2007)	14	10 (71,42)	52(M) (±16)	MRSA SV PR* Enterococchi multires.	Cuore sin	Vancomicina (preintervento protesi valvolare)	Linezolid (postintervento)	5,3(M) (±4,7) (postintervento)	21	1	0
Demonchy et al. ⁶² (2011)	19	NR	NR	MSSA MRSA Streptococchi	Cuore sin:12 NR:7	NR	Fluorochinoloni Amoxicillina Rifampicina Clindamicina Linezolid	18(M) (±9)	NR	NR	NR
Mzabi et al. ⁶³ (2016)	214	149 (69,62)	65(m) (7-98)	MSSA MRSA Streptococchi Enterococchi SCN*	Cuore sin Cuore dx Elettrocatteteri Dispositivi intracardiaci	Linee guida ESC 2009	Fluorochinoloni Amoxicillina Rifampicina Clindamicina Linezolid	21(m) (0-70)	NR	16	2
Tissot-Dupont et al. ⁶⁴ (2019)	171	115 (67,25)	64,4(M) (13-94)	<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA:21)	Cuore dx Cuore sin Elettrocatteteri	TMP-SMZ + Clindamicina	TMP-SMZ (5 settimane)	6	NR	27 (a 90 giorni)	7

M: media, m:mediana, MRSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente, MSSA: *Staphylococcus aureus* meticillino-sensibile, NR: non riportato, NTD: non tossicodipendenti, SCN: stafilococchi coagulasi-negativi, SV PR: streptococchi viridans penicillino-resistenti, TD:tossicodipendenti, TMP-SMZ: trimetoprim-sulfametossazolo.

Più di recente (2007-2019) sono stati pubblicati altri quattro studi, tre retrospettivi e uno prospettico, analoghi ai precedenti (**Tabella 3**)⁶¹⁻⁶⁴.

Due studi condotti su un numero elevato di pazienti hanno rilevato una frequenza di recidive dell'1-4% e una mortalità ospedaliera e postdimissione a breve termine compresa tra il 7,5% e il 16%⁶³⁻⁶⁴. Questi risultati hanno rafforzato l'ipotesi che l'articolazione della terapia antibiotica dell'EI in una fase EV e in una fase orale non comporti un aumento significativo né delle recidive né della mortalità a breve e a medio termine.

Trials clinici randomizzati

Due studi prospettici randomizzati hanno confrontato gli esiti della terapia antibiotica esclusivamente parenterale dell'EI con quelli della somministrazione parenterale seguita dalla somministrazione orale^{14, 15}.

In uno studio condotto "in aperto" in Argentina^{14, 15} pazienti con EI causata da streptococchi penicillino-sensibili (streptococchi viridans o *Streptococcus bovis*) furono trattati con ceftriaxone (2 g EV o IM una volta al giorno) per 4 settimane e 15 pazienti

con EI della stessa eziologia furono trattati con ceftriaxone (2 g EV o IM una volta al giorno) per 2 settimane e successivamente con amoxicillina (1 g per via orale 4 volte al giorno) per 2 settimane. La diagnosi di EI era stata posta sulla base della positività di due o più emocolture e di uno dei seguenti criteri: presenza di una cardiopatia predisponente, variazione o comparsa di un soffio da insufficienza valvolare, comparsa di fenomeni vascolari, rilevazione di vegetazioni all'ecocardiogramma. Erano stati esclusi dallo studio i pazienti con ipersensibilità agli antibiotici betalattamici, con EI su protesi valvolare o su valvola aortica gravemente insufficiente, scompenso cardiaco, disturbi di conduzione, tromboembolie ricorrenti. Dopo un periodo medio di 8 giorni di ricovero, 11 pazienti del primo gruppo e 12 del secondo gruppo (riguardo ai quali non vennero specificati i motivi dell'inizio della terapia antibiotica in ospedale) proseguirono, per l'assenza di fattori di rischio e di complicazioni, la terapia a domicilio. Quattro pazienti del primo gruppo e 3 del secondo gruppo furono trattati esclusivamente a domicilio per l'assenza di fattori di rischio (non specificati) e di complicazioni, mentre 3 pazienti vennero trattati esclusivamente in ospedale. Tutti i pazienti di entrambi i gruppi dello studio furono giudicati guariti dall'infezione e, nei 3-6 mesi di follow-up, nessun paziente presentò emocolture positive.

Questo studio presenta diversi difetti metodologici: in particolare, non furono precisate le modalità di formazione dei due gruppi studiati, non vennero definiti i criteri per la determinazione degli esiti della terapia e non venne riportata la frequenza degli effetti avversi della terapia nei due gruppi⁶⁵. Tali difetti verosimilmente contribuiscono a spiegare perché i documenti ufficiali non abbiano tenuto conto dei risultati di questo studio, continuando a raccomandare la terapia antibiotica per via esclusivamente parenterale. D'altra parte ha continuato a prevalere la considerazione di altri fattori, come la variabilità dell'assorbimento degli antibiotici somministrati per via orale, dipendente dalla loro formulazione, dall'uso contemporaneo di altri farmaci, nonché da condizioni quali il ritardato svuotamento gastrico e

l'edema intestinale dovuto a scompenso cardiaco⁶⁶. Tale orientamento è stato determinato anche dalla rilevazione, dopo somministrazione intramuscolare o endovenosa, di livelli sierici dell'antibiotico generalmente più elevati e maggiormente corrispondenti alle previsioni⁶⁷, mentre con la terapia orale sarebbe stato necessario monitorarli assiduamente⁴³, allo scopo di garantire un'adeguata e continuativa attività antibatterica⁶⁸.

Nel 2019 sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato, condotto in Danimarca dal 2011 al 2017 su 400 pazienti di età superiore a 18 anni, selezionati a partire da 1954 fra casi di EI su valvole naturali o su protesi valvolari del cuore sinistro, causata esclusivamente da streptococchi, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* e stafilococchi coagulasi-negativi; 199 pazienti furono randomizzati al trattamento antibiotico esclusivamente per via EV ("gruppo EV") e 201 al trattamento antibiotico per via orale dopo una fase iniziale di almeno 10 giorni di trattamento per via EV o dopo almeno 7 giorni dall'intervento chirurgico ("gruppo OS"); al momento della randomizzazione dovevano presentare una soddisfacente e stabile risposta clinica al trattamento EV iniziale e dovevano essere esclusi mediante ecocardiogramma transesofageo ascessi perivalvolari o lesioni valvolari che richiedessero l'intervento cardiocirurgico¹⁵. Per la scelta degli antibiotici da somministrare per via orale si eseguirono test di sensibilità e si utilizzarono due antibiotici con meccanismo d'azione e metabolismo differenti per ridurre il rischio di una monoterapia "de facto". Lo scopo dello studio era la dimostrazione della non inferiorità, rispetto al trattamento esclusivamente per via EV, del trattamento parzialmente orale, sulla base di un endpoint composito primario costituito da morte per qualsiasi causa, intervento cardiocirurgico non pianificato, evento embolico sintomatico e recidiva di batteriemia prima di 6 mesi. L'80% dei pazienti assegnati al trattamento orale completarono il trattamento antibiotico in tutto o in parte fuori dell'ospedale. L'endpoint composito si verificò nel 12,1% nel gruppo EV e nel 9,0% nel gruppo OS; la differenza assoluta

stimata del 3,1% tra i due gruppi soddisface l'obiettivo di non inferiorità, con un livello di affidabilità del 2,5%, della somministrazione in due fasi rispetto alla somministrazione esclusivamente EV. Gli eventi avversi degli antibiotici dopo la randomizzazione furono osservati in 12 (6,0%) pazienti del gruppo EV e in 10 pazienti (5,0%) del gruppo OS. Dopo un follow-up mediano di 5,4 anni l'endpoint composito primario si era verificato nel 45,2% dei pazienti trattati esclusivamente per via EV e nel 32,8% di quelli trattati parzialmente per via orale; la differenza era dovuta alla diversa incidenza di morte per qualsiasi causa (35,2% versus 23,4%), mentre non vi erano differenze significative riguardo alle altre tre componenti dell'endpoint composito⁶⁹.

Questo studio è stato sottoposto a diverse critiche. In primo luogo, i criteri di arruolamento hanno determinato l'esclusione di 1554 pazienti (79,52%) su 1954, ciò che potrebbe limitare la generalizzabilità dei risultati dello studio⁷⁰. In secondo luogo, la conclusione di non inferiorità del parziale trattamento orale rispetto al trattamento esclusivamente EV riguarda la popolazione studiata nel trial nel suo insieme; tuttavia, la popolazione studiata presentava importanti eterogeneità, poiché i pazienti del gruppo EV e i pazienti del gruppo OS erano portatori di protesi valvolare o di pacemaker rispettivamente nel 26,6% nel 26,9% dei casi ed erano stati sottoposti ad intervento cardiocirurgico durante la malattia rispettivamente nel 37,7% e nel 38,3% dei casi; non è noto quale sia stato l'esito a distanza di tempo nei pazienti di questi sottogruppi. Inoltre, solo 5 pazienti erano tossicodipendenti⁷¹. In terzo luogo, nell'analisi complessiva dei risultati non si sono distinte le diverse eziologie, ed è noto che, per esempio, il decorso dell'EI da streptococchi orali è molto diverso da quello dell'EI da *Staphylococcus aureus*, che è di per sé un fattore prognostico sfavorevole^{70, 72, 73}. Inoltre vi erano agenti eziologici scarsamente rappresentati in sottogruppi di pazienti: per esempio, solo 13 casi di EI su protesi valvolare erano dovuti a *Staphylococcus aureus*⁷⁴, che è l'agente eziologico principale di EI in questi pazienti, specialmente nei primi mesi dopo l'intervento cardio-

chirurgico⁷⁵, e nessun caso di endocardite da *Staphylococcus aureus* meticillino-resistente era presente nei due gruppi⁷¹. Infine, la dimostrazione di non inferiorità della somministrazione EV e successivamente orale è stata determinata principalmente dai risultati relativi all'endocardite streptococcica, da cui erano affetti il 52,26% dei pazienti trattati esclusivamente per via EV e il 45,77% dei pazienti parzialmente trattati per via orale⁷⁴.

Tuttavia i risultati dello studio danese sembrano essere corroborati da uno studio retrospettivo, pubblicato nel 2023, condotto nel "mondo reale" su pazienti con EI certa o possibile: dopo la somministrazione della terapia antibiotica interamente per via EV a 211 pazienti e parzialmente per via orale a 48 pazienti con EI certa o possibile, questi due gruppi (diversi per età e per alcune malattie concomitanti) non hanno avuto, a 90 giorni dalla dimissione e all'ultimo controllo, una sopravvivenza e una frequenza di nuove complicazioni o di batteriemia ricorrente significativamente differenti⁷⁶. In uno studio pubblicato nel 2024 dagli Autori del trial POET, che ha analizzato 3008 pazienti con EI osservati prima del settembre 2018 e 1740 pazienti con EI osservati successivamente, estratti da registri nazionali, a 6 mesi dalla diagnosi non vi sono state differenze nella mortalità (28,3% versus 27,5%). La durata mediana del ricovero è stata significativamente minore nel secondo gruppo (33 versus 41 giorni), come pure la frequenza delle recidive di batteriemia a 6 mesi dall'ingresso in ospedale (1,6% versus 3,5%)⁷⁷. Tuttavia il carattere retrospettivo di questi studi non permette di stabilire l'esistenza di un rapporto causale tra le modalità di trattamento determinate dai criteri di stabilizzazione clinica (in particolare, la durata del ricovero e la frequenza delle recidive di batteriemia) e gli esiti.

Valutazione degli aspetti psichiatrici

Come è stato ricordato in precedenza, i pazienti obbligati ad un prolungato ricovero per EI possono andare incontro non solo a un generico disagio psicologico, ma anche a rilevanti disturbi psichiatrici²⁴⁻²⁶,

che possono persistere dopo la dimissione dall'ospedale, con difficoltà di ripresa dell'attività lavorativa. Si è indagato se, nei pazienti arruolati nello studio danese, le diverse modalità di trattamento comportassero differenze da questo punto di vista²⁷. Un questionario standardizzato (Hospital Anxiety and Depression Scale) fu sottoposto al momento della randomizzazione a 133 dei 201 pazienti trattati parzialmente per via orale e a 130 dei 199 pazienti trattati esclusivamente per via EV e, a 6 mesi di distanza, a 116 pazienti del primo gruppo e a 113 del secondo gruppo. Al momento della randomizzazione i pazienti dei due gruppi non presentavano livelli di ansia e di depressione significativamente differenti e nei 6 mesi successivi sperimentarono un miglioramento significativo: i casi complessivi di ansia diminuirono da 73 (27,75%) a 25 (10,91%) e quelli di depressione diminuirono da 72 (27,37%) a 26 (11,35%), ma non è noto se e in che modo furono trattati. Nonostante la significativa diminuzione nel tempo della frequenza dei pazienti affetti dai disturbi psichiatrici indagati in entrambi i gruppi, la frequenza della depressione rilevata nello studio è preoccupante, dal momento che essa è indipendentemente associata ad una maggiore mortalità cardiovascolare e per qualsiasi causa^{78,79}.

LA TRANSIZIONE DALLA SOMMINISTRAZIONE ENDOVENOSA ALLA SOMMINISTRAZIONE ORALE NEI PAZIENTI TOSSICODIPENDENTI

Nel 1996 fu pubblicato uno studio prospettico randomizzato "in aperto", nel quale 85 tossicodipendenti con EI stafilococcica del cuore destro vennero ricoverati e sottoposti per 28 giorni a terapia antibiotica, 40 per via orale (ciprofloxacina e rifampicina) e 45 per via EV (oxacillina o vancomicina associate a gentamicina per 5 giorni); la terapia fallì in un paziente del primo gruppo e in tre pazienti del secondo gruppo⁸⁰. La terapia fu interrotta in 21 pazienti del primo gruppo e in 20 pazienti del secondo gruppo, e ciò avvenne per allontanamento volontario dall'ospedale di 6 pazienti del primo grup-

po e di 5 pazienti del secondo gruppo, confermando che, spesso, i tossicodipendenti chiedono di essere dimessi o si allontanano dall'ospedale prima del completamento delle cure necessarie anche quando sono affetti da una malattia molto grave come l'EI: secondo uno studio retrospettivo effettuato negli Stati Uniti d'America nel periodo 2010-2015, il 14,2% di 7259 pazienti tossicodipendenti ricoverati per EI si autodimise contro il parere dei medici a fronte dell'1,9% di 23633 pazienti con EI non tossicodipendenti⁸¹. Secondo un altro studio condotto negli Stati Uniti d'America dal 2016 al 2019, a fronte di 97 pazienti (58,43%) che completarono la terapia EV per EI in ospedale, 69 si autodimisero contro il parere del medico, 31 (18,67%) con la prescrizione di una terapia antibiotica per via orale e 38 (22,89%) senza alcuna prescrizione⁸².

Wildenthal e coll. hanno recentemente studiato retrospettivamente 227 pazienti tossicodipendenti dimessi dal 2016 al 2021 dopo un ricovero per gravi infezioni invasive dovute tutte a *Staphylococcus aureus*. Dei 148 pazienti ricoverati per EI, 90 (60,81%) avevano completato la terapia antibiotica EV in ospedale, 36 (24,32%) avevano interrotto la terapia EV ed avevano proseguito la terapia antibiotica per via orale dopo la dimissione volontaria, 22 (14,86%) avevano interrotto la terapia antibiotica EV senza continuare la terapia antibiotica per via orale dopo la dimissione; la mortalità di questi ultimi a 90 giorni dalla dimissione fu significativamente maggiore rispetto ai pazienti degli altri due gruppi⁸³.

Nel 2022 Lewis e coll. hanno pubblicato uno studio osservazionale prospettico condotto su 166 pazienti affetti dalle stesse infezioni degli studi precedenti, avente lo scopo di valutare l'influenza di un'assistenza multidisciplinare sui risultati della terapia di tali infezioni sia in ospedale che dopo la dimissione. Dei 68 pazienti con EI, 32 (47,05%) avevano completato la terapia antibiotica per via EV in ospedale e 36 (52,95%) avevano proseguito la terapia per via orale a domicilio; non sono stati riportati gli esiti relativi all'intero gruppo, ma viene riferito che, a 90 giorni dalla dimissione, non ebbero necessità di un nuovo ricovero 19 dei 28 pazienti con EI

da *Staphylococcus aureus* che erano passati alla terapia antibiotica orale⁸⁴.

Questi dati, pur limitati, inducono a ritenere plausibile l'ipotesi che i pazienti tossicodipendenti con EI che lasciano l'ospedale dopo una prima fase di terapia antibiotica per via EV possano proseguirla per via orale con esito favorevole, specialmente se seguiti con uno specifico programma di assistenza, che di per sé ha dimostrato di ridurre significativamente le probabilità di una nuova ospedalizzazione a 90 giorni dalla dimissione^{85, 86}.

CONSIDERAZIONI RIASSUNTIVE

La terapia antibiotica dell'EI è stata sempre somministrata interamente per via parenterale in ospedale, potendo raggiungere e superare le sei settimane; non è mai stato provato con studi prospettici che essa sia più efficace rispetto ad una terapia antibiotica somministrata anche parzialmente per via orale o di più breve durata⁸⁷.

A differenza di quelli sperimentati all'inizio dell'epoca antibiotica, molti moderni antibiotici orali possono superare nella misura necessaria le concentrazioni minime inibenti per i microorganismi responsabili dell'EI⁸⁷.

Il lungo ricovero dei pazienti con EI può avere rilevanti conseguenze mediche e psichiatriche, anche durature, sia legate alla protratta permanenza in ambiente ospedaliero sia specificamente connesse con la prolungata somministrazione EV della terapia antibiotica. Per limitare tali complicazioni, si sono sperimentati sia la prosecuzione della terapia EV in ambiente extraospedaliero⁵¹⁻⁵⁸ sia il passaggio dalla somministrazione EV alla somministrazione per via orale^{14, 15}, da attuarsi in ospedale oppure al momento della dimissione. Secondo gli Autori di una rassegna sistematica, la metaanalisi di tre trial controllati randomizzati e di uno studio quasi sperimentale ha evidenziato, rispetto alla terapia per via esclusivamente EV, una differenza significativa a favore dell'impiego parziale di antibiotici orali nell'EI per quanto riguarda l'esito del trattamento a

lungo termine, con meno recidive e con una minore mortalità⁸⁸.

Le condizioni essenziali, poste nello studio di Iversen e coll.¹⁵ e che dovrebbero essere rispettate anche nel "mondo reale", per il passaggio alla somministrazione orale della terapia antibiotica e per la sua effettuazione fuori dell'ospedale sono state: 1) la soddisfacente risposta clinica alla terapia EV condotta per almeno 10 giorni e l'assenza di un'estensione perivalvolare dell'infezione o di altre indicazioni all'intervento cardiocirurgico; queste condizioni sono connesse alla nozione che le complicazioni e la morte dovute ad EI si verificano prevalentemente nella prima fase del trattamento della malattia, divenendo meno probabili dopo la stabilizzazione conseguente alla terapia per via EV⁸⁹⁻⁹¹; 2) la disponibilità di antibiotici attivi sugli agenti causali che raggiungano, dopo somministrazione per via orale a pazienti senza alterazioni dell'assorbimento intestinale, concentrazioni plasmatiche sufficienti alla sterilizzazione delle vegetazioni; 3) la disponibilità di un adeguato supporto sanitario, familiare e/o sociale sia per garantire l'aderenza alla terapia antibiotica sia per cogliere tempestivamente l'insorgenza di complicazioni e il manifestarsi di effetti collaterali¹⁵; a questo riguardo è stato osservato che, in misura simile a quanto avviene con la terapia EV, l'aderenza alla terapia antibiotica orale delle infezioni diminuisce drammaticamente con l'aumentare del numero delle somministrazioni quotidiane⁹².

La possibilità della somministrazione orale postospedaliera degli antibiotici si può rivelare preziosa nel caso dei pazienti tossicodipendenti, che spesso decidono di lasciare l'ospedale prima del tempo ritenuto necessario per il completamento della terapia dell'EI.

PROSPETTIVE

Nello studio POET⁶⁹ furono utilizzate varie associazioni di antibiotici e, nell'analisi dei risultati, non si considerarono separatamente i loro effetti sui vari agenti causali (stafilococchi, streptococchi, en-

terococchi). Per valutare gli effetti di specifici regimi terapeutici sui singoli agenti causali, in Francia si sono progettati due trial controllati randomizzati “in aperto” da effettuarsi in parallelo: 1) RODEO 1 (Relais Oral Dans le traitement des Endocardites à staphylocoques ou streptocoques), dedicato all’EI del cuore sinistro causata da stafilococchi sensibili a levofloxacina e rifampicina; 2) RODEO 2, dedicato all’EI del cuore sinistro causata da streptococchi e da enterococchi sensibili all’amoxicillina⁷⁰. Lo scopo è determinare la non inferiorità della terapia per via orale con questi antibiotici dopo una fase per via EV, rispetto alla terapia interamente per via EV attuata con gli antibiotici raccomandati dalle linee guida dell’European Society of Cardiology del 2015⁹³. L’applicazione di regimi orali “semplificati” in ciascuno dei bracci sperimentali dovrebbe rendere più agevole l’interpretazione dei risultati in ciascuno di essi, mentre i criteri di inclusione, più ampi rispetto allo studio POET, dovrebbero estendere la loro generalizzabilità a vantaggio della loro validità esterna.

I risultati dello studio POET hanno aperto la strada, in modo forse inatteso, ad indagini sulla possibilità di ridurre, rinunciando alla fase della somministrazione per via orale, la durata complessiva della terapia antibiotica dell’EI, conservando la sua efficacia e la sua sicurezza: infatti, trattamenti più brevi potrebbero ridurre la pressione selettiva sugli agenti patogeni e la probabilità dell’emergere di resistenze⁸⁷. A questo scopo gli Autori dello studio POET hanno organizzato un trial controllato randomizzato “in aperto” (“POET II”), che prevede l’arruolamento di circa 750 pazienti con EI certa del cuore sinistro, dovuta agli stessi agenti causali dello

studio POET⁹⁴. I criteri di inclusione e di esclusione, i criteri per l’assegnazione randomizzata alla terapia antibiotica tradizionale convenzionale o a quella abbreviata e gli endpoint sono analoghi a quelli specificati nello studio POET. La durata del trattamento antibiotico EV nel braccio sperimentale è pari alla metà o ai due terzi di quella prevista dalle linee guida, a seconda dell’eziologia e delle complicazioni.

Un trial controllato randomizzato “in aperto” simile al precedente, progettato in Spagna, prevede l’arruolamento di circa 300 pazienti con EI certa del cuore sinistro e/o del cuore destro causata da stafilococchi, streptococchi o enterococchi, da assegnare al trattamento antibiotico parenterale convenzionale per 4-6 settimane oppure a quello sperimentale per 2 settimane⁹⁵. In entrambi questi studi, che mirano a dimostrare la non inferiorità del trattamento previsto per il braccio sperimentale, i criteri di inclusione e di esclusione, i criteri per l’assegnazione randomizzata alla terapia antibiotica convenzionale o a quella breve nonché gli endpoint primari sono simili a quelli specificati nello studio POET. Inoltre, è in corso un trial randomizzato “in aperto” canadese il cui scopo è descrivere e verificare nei tossicodipendenti affetti da EI la non inferiorità di una terapia antibiotica iniziata per via EV e completata per via orale rispetto ad una terapia antibiotica effettuata esclusivamente per via EV⁹⁶.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano per i loro preziosi suggerimenti il Dr. Gino Schiavinato, Mestre, e il Prof. Mario Bolzan, Padova.

BIBLIOGRAFIA

1. Lichtman SS. Treatment of subacute bacterial endocarditis: current results. *Ann Intern Med.* 1943; 19: 787-794. DOI: [10.7326/0003-4819-19-5-787](https://doi.org/10.7326/0003-4819-19-5-787).
2. Schein J, Baehr G. Sulfonamide therapy of subacute bacterial endocarditis. *Am J Med.* 1948; 4: 66-72. DOI: [10.1016/0002-9343\(48\)90373-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(48)90373-8).
3. Loewe L, Rosenblatt P, Greene HJ, Russell M. Combined penicillin and heparin therapy of subacute bacterial endocarditis. Report of seven consecutive successfully treated patients. *J.A.M.A.* 1944; 124: 144-149. DOI: [10.1001/jama.1944.02850030012003](https://doi.org/10.1001/jama.1944.02850030012003).
4. Morgan WL, Bland EF. Bacterial endocarditis in the antibiotic era with special reference to the later complications. *Circulation.* 1959; 19: 753-765. DOI: [10.1161/01.cir.19.5.753](https://doi.org/10.1161/01.cir.19.5.753).
5. Finland M. Treatment of bacterial endocarditis. *N Engl J Med.* 1954; 250: 372-383. DOI: [10.1056/NEJM195403042500906](https://doi.org/10.1056/NEJM195403042500906).

6. Baudoin JP, Camoin-Jau L, Prasanth A, Habib G, Lepidi H, Hannachi N. Ultrastructure of a late-stage bacterial endocarditis valve vegetation. *J Thromb Thrombolysis*. 2021; 51: 821-826. DOI: [10.1007/s11239-020-02232-2](https://doi.org/10.1007/s11239-020-02232-2).
7. Clark WH, Bryner S, Rantz LA. Penicillin-resistant non-hemolytic streptococcal subacute bacterial endocarditis. *Am J Med*. 1948; 4: 671-689. DOI: [10.1016/s0002-9343\(48\)90391-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(48)90391-x).
8. Bloomfield AL. The Lewis A. Conner lecture of the American Heart Association. The present status of treatment of subacute bacterial endocarditis. *Circulation*. 1950; 11: 801-810. DOI: [10.1161/01.cir.2.6.801](https://doi.org/10.1161/01.cir.2.6.801).
9. Baldassarre JS, Kaye D. Principles and overview of antibiotic therapy. In: Kaye D (ed). *Infective endocarditis*, Second Edition, New York: Raven Press, 1992: 169-190.
10. Delgado V, Marsan NA, de Waha S, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of endocarditis. *Eur Heart J*. 2023; 44: 3948-4042. DOI: [10.1093/eurheartj/ehad193](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad193).
11. Finland M. Treatment of bacterial endocarditis. *N Engl J Med*. 1954; 250: 419-428. DOI: [10.1056/NEJM195403112501005](https://doi.org/10.1056/NEJM195403112501005).
12. Wen W, Li H, Wang C, et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy in patients with infective endocarditis: a meta-analysis. *Rev Esp Quimioter*. 2022; 35: 370-377. DOI: [10.37201/req/011.2022](https://doi.org/10.37201/req/011.2022).
13. Pericàs JM, Llopis J, Muñoz P, et al. Outpatient parenteral antibiotic treatment vs hospitalization for infective endocarditis: validation of the OPAT-GAMES criteria. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9: ofac442. DOI: [10.1093/ofid/ofac442](https://doi.org/10.1093/ofid/ofac442).
14. Stambouliau D, Bonvehi P, Arevalo C et al. Antibiotic management of outpatients with endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Rev Infect Dis*. 1991; 13(Suppl 2): S160-163. DOI: [10.1093/clinids/13.supplement_2.s160](https://doi.org/10.1093/clinids/13.supplement_2.s160).
15. Iversen K, Ihlermann N, Gill SU, et al. Partial oral versus intravenous antibiotic treatment of endocarditis. *N Engl J Med*. 2019; 380: 415-424. DOI: [10.1056/NEJMoa1808312](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808312).
16. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications. A scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2015; 132: 1435-1486. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000296](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000296).
17. Heit JA, Melton III J, Lohse CM, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients vs community residents. *Mayo Clin Proc*. 2001; 76: 1102-1110. DOI: [10.4065/76.11.1102](https://doi.org/10.4065/76.11.1102).
18. Calfee DP. Prevention and control of health care-associated infections. In: Goldman L, Schafer AI (eds). *Goldman-Cecil Medicine*, 25th Edition. Philadelphia Elsevier Saunders, 2016: 1861-1868. DOI: [10.1016/B978-1-4377-1604-7.00290-6](https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-1604-7.00290-6).
19. Smith H, Freedman LR. Prolonged venous catheterization as a cause of sepsis. *N Engl J Med*. 1967; 276: 1229-1233. DOI: [10.1056/NEJM196706012762204](https://doi.org/10.1056/NEJM196706012762204).
20. Collins RN, Braun PA, Zinner SH, Kass EH. Risk of local and systemic infection with polyethylene intravenous catheters – A prospective study of 213 catheterizations. *N Engl J Med*. 1968; 279: 340-343. DOI: [10.1056/NEJM196808152790702](https://doi.org/10.1056/NEJM196808152790702).
21. Leung A, Heal C, Perera M, Pretorius C. A systematic review of patient-related risk factors for catheter-related thrombosis. *J Thromb Thrombolysis*. 2015; 40: 363-373. DOI: [10.1007/s11239-015-1175-9](https://doi.org/10.1007/s11239-015-1175-9).
22. Wall C, Moore J, Thachil J. Catheter thrombosis: a practical approach. *J Intensive Care Soc*. 2016; 17: 160-167. doi: [10.1177/1751143715618683](https://doi.org/10.1177/1751143715618683).
23. Krumholz HM. Post-hospital syndrome – An acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med*. 2013; 368: 100-102. DOI: [10.1056/NEJMp1212324](https://doi.org/10.1056/NEJMp1212324).
24. Verhagen DWM, Hermanides J, Korevaar JC, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder among survivors of left-sided native valve endocarditis. *Clin Infect Dis*. 2009; 48: 1559-1565. DOI: [10.1086/598930](https://doi.org/10.1086/598930).
25. Rasmussen TB, Zwisler A, Thygesen LC, Bundgaard H, Moons P, Kikkenborg Berg S. High readmission rates and mental distress after infective endocarditis – Results from the national population-based CopenHeart IE survey. *Int J Cardiol*. 2017; 235: 133-140. DOI: [10.1016/j.ijcard.2017.02.077](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.077).
26. Kikkenborg Berg S, Preisler P, Pedersen BD. Patient perspective on endocarditis – an intermezzo in life. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2010; 9: 126-131. DOI: [10.1016/j.ejcnurse.2009.11.007](https://doi.org/10.1016/j.ejcnurse.2009.11.007).
27. Bundgaard JS, Iversen K, Pries-Heje M, et al. The impact of partial-oral endocarditis treatment on anxiety and depression in the POET trial. *J Psychos Res*. 2022; 154: 110718. DOI: [10.1016/j.jpsychores.2022.110718](https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2022.110718).
28. Quinn EL, Colville JM, Cox F, Truant J. Phenoxymethyl penicillin (penicillin V) therapy of subacute bacterial endocarditis. *JAMA*. 1956; 160: 931-936. DOI: [10.1001/jama.1956.02960460009003](https://doi.org/10.1001/jama.1956.02960460009003).
29. Walker WF, Hamburger M. Penicillin-sensitive streptococcal endocarditis. *AMA Arch Intern Med*. 1957; 100: 359-363. DOI: [10.1001/archinte.1957.00260090015004](https://doi.org/10.1001/archinte.1957.00260090015004).
30. Santos-Buch CA, Koenig G, Rogers DE. Oral treatment of subacute bacterial endocarditis with phenoxymethyl penicillin (penicillin V). *N Engl J Med*. 1957; 257: 249-257. DOI: [10.1056/NEJM195708082570601](https://doi.org/10.1056/NEJM195708082570601).
31. Goodman S, Berry RH, Benjamin JE, Schiro HS, Hamburger M. Subacute bacterial endocarditis treated with oral penicillin. *Arch Intern Med*. 1959; 104: 625-627. DOI: [10.1001/archinte.1959.00270100111019](https://doi.org/10.1001/archinte.1959.00270100111019).
32. Hamburger M, Kaplan S, Walker WF. Subacute bacterial endocarditis caused by penicillin-sensitive streptococci. *JAMA*. 1961; 175: 554-557. DOI: [10.1001/jama.1961.03040070012003](https://doi.org/10.1001/jama.1961.03040070012003).
33. Campeau L, Lefebvre M. Treatment of bacterial endocarditis by oral phenethicillin potassium (syncillin). *Can Med Assoc J*. 1961; 84: 535-539.
34. Quinn EL, Colville JM. Subacute bacterial endocarditis. Clinical and laboratory observation in 27 consecutive cases treated with penicillin V by mouth. *N Engl J Med*. 1961; 264: 835-842. DOI: [10.1056/NEJM196104272641701](https://doi.org/10.1056/NEJM196104272641701).
35. Gray IR, Wallace JG, Calder JH. Oral treatment of bacterial endocarditis with penicillins. *Lancet*. 1964; 2: 110-114. DOI: [10.1016/s0140-6736\(64\)90122-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(64)90122-9).
36. Tan JS, Terthune CA, Kaplan S, Hamburger M. Successful two-week treatment schedule for penicillin-susceptible streptococcus viridans endocarditis. *Lancet*. 1971; 2: 1340-1343. DOI: [10.1016/s0140-6736\(71\)92360-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)92360-9).
37. Aubertin J, Merlet M, Legendre P, Issanchou AM, Lacut

- JY, Leng B. Traitement des endocardites bactériennes par l'amoxicilline orale et la gentamicine intra-musculaire. *Nouv Presse méd.* 1977; 6: 2133-2136. DOI: [10.1016/S0399-077X\(79\)80107-9](https://doi.org/10.1016/S0399-077X(79)80107-9).
38. Pinchas A, Lessing J, Siegman-Igra Y, Liron M. Oral treatment of bacterial endocarditis. *Israel J Med Sci.* 1983; 19: 646-648.
39. Chetty S, Mitha AS. High-dose oral amoxicillin in the treatment of infective endocarditis. *S Afr Med J.* 1988; 73: 709-710.
40. Petri WA. Penicilline, cefalosporine e altri antibiotici betalattamici. In: Goodman & Gilman. *Le basi farmacologiche della terapia*, 12a Edizione. Bologna: Zanichelli, 2012: VII.91-113.
41. Spellberg B, Chambers HF, Musher DM, Walsh TL, Bayer AS. Evaluation of a paradigm shift from intravenous to oral step-down therapy for the treatment of infective endocarditis: a narrative review. *JAMA Intern Med.* 2020; 180: 769-777. DOI: [10.1001/jamainternmed.2020.0555](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0555).
42. Dorney ER. Endocarditis. In: Hurst JW, Bruce Logue R, Schlant RC, Kass Wenger N (eds). *The heart. Arteries and veins*, 3rd Edition. New York: McGraw-Hill, 1974: 1290-1305.
43. Weinstein L. Infective endocarditis. In: Braunwald E (ed). *Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders WB, 1980: 1166-1220.
44. Durack DT. Infective endocarditis. In: Wayne Alexander R, Schlant RC, Fuster V (eds). *Hurst's The Heart Arteries and veins*, 9th Edition. New York: McGraw-Hill, 1998: 2205-2239.
45. Brandl E, Giovannini M, Margreiter H. Untersuchungen über das säurestabile, oral wirksame Phenoxymethylpenicillin (Penicillin V). *Wien Med Wschr.* 1953; 103: 602-607.
46. Kind A, Williams DN, Persons G, Gibson JA. Intravenous antibiotic therapy at home. *Arch Intern Med.* 1979; 139: 413-415.
47. Rehm SJ, Weinstein AJ. Home intravenous antibiotic therapy: a team approach. *Ann Intern Med.* 1983; 99: 388-392. DOI: [10.7326/0003-4819-99-3-388](https://doi.org/10.7326/0003-4819-99-3-388).
48. Francioli P, Etienne J, Hoigné R, Thys J-P, Gerber A. Treatment of streptococcal endocarditis with a single daily dose of ceftriaxone sodium for 4 weeks. Efficacy and outpatient treatment feasibility. *JAMA.* 1992; 267: 264-267.
49. Sexton D, Tenenbaum MJ, Wilson WR et al. Ceftriaxone once daily of four weeks compared with ceftriaxone plus gentamicin once daily for two weeks for treatment of endocarditis due to penicillin-susceptible streptococci. *Clin Infect Dis.* 1998; 27: 1470-1474. DOI: [10.1086/515038](https://doi.org/10.1086/515038).
50. Andrews MM, von Reyn CF. Patient selection criteria and management guidelines for outpatient parenteral antibiotic therapy for native valve endocarditis. *Clin Infect Dis.* 2001; 33: 203-209. DOI: [10.1086/321814](https://doi.org/10.1086/321814).
51. Amodeo MR, Clulow T, Lainchbury J et al. Outpatient intravenous treatment for infective endocarditis: safety, effectiveness and one-year outcomes. *J Infect.* 2009; 59: 387-393. DOI: [10.1016/j.jinf.2009.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.09.009).
52. Cervera C, del Rio A, Garcia L, et al. Efficacy and safety of outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a ten-year prospective study. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29: 587-592. DOI: [10.1016/j.eimc.2011.05.007](https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.05.007).
53. Partridge DG, O'Brien E, Chapman ANL. Outpatient parenteral antibiotic therapy for infective endocarditis: a review of 4 years' experience at a UK centre. *Postgrad Med J.* 2012; 88: 377-381. DOI: [10.1136/postgradmedj-2011-130355](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2011-130355).
54. Lacroix A, Revest M, Patrat-Delon S, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis: a cost-effective strategy. *Med Mal Infect.* 2014; 44: 327-330. DOI: [10.1016/j.medmal.2014.05.001](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.05.001).
55. Kortajarena X, Goenaga MA, Ibarguren M, et al. Outpatient parenteral antimicrobial therapy for infective endocarditis in patients over 80 years. *Rev Esp Quimioter.* 2017; 30: 276-279.
56. Pajarón M, Lisa M, Fernández-Miera MF, et al. Efficiency of a self-administered outpatient parenteral antimicrobial therapy (s-opat) for infective endocarditis within the context of a shortened hospital admission based on hospital at home program. *Hosp Pract.* 2017; 45: 246-252. DOI: [10.1080/21548331.2017.1398588](https://doi.org/10.1080/21548331.2017.1398588).
57. Pericàs JM, Llopis J, González-Ramallo V, et al. Outpatient parenteral antibiotic treatment for infective endocarditis: a prospective cohort study from the GAMES Cohort. *Clin Infect Dis.* 2019; 69: 1690-1700. DOI: [10.1093/cid/ciz030](https://doi.org/10.1093/cid/ciz030).
58. Durojaiye OC, Morgan R, Chelaghma N, Kritsotakis EI. Clinical predictors of outcome in patients with infective endocarditis receiving outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT). *J Infect.* 2021; 83: 644-649. DOI: [10.1016/j.jinf.2021.09.021](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.09.021).
59. Parker RH, Fossieck BE. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. *Ann Intern Med.* 1980; 93: 832-834. DOI: [10.7326/0003-4819-93-6-832](https://doi.org/10.7326/0003-4819-93-6-832).
60. Dworkin RJ, Lee BL, Sande MA, Chambers HF. Treatment of right-sided Staphylococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. *Lancet.* 1989; 2: 1071-1073. DOI: [10.1016/s0140-6736\(89\)91083-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(89)91083-0).
61. Colli A, Campodonico R, Gherli T. Early switch from vancomycin to oral linezolid for treatment of Gram-positive heart valve endocarditis. *Ann Thorac Surg.* 2007; 84: 87-91. DOI: [10.1016/j.athoracsurg.2007.02.096](https://doi.org/10.1016/j.athoracsurg.2007.02.096).
62. Demonchy E, Dellamonica P, Roger PM, Bernard E, Cua E, Pulcini C. Audit of antibiotic therapy used in 66 cases of endocarditis. *Med Mal Infect.* 2011; 41: 602-607. DOI: [10.1016/j.medmal.2011.08.003](https://doi.org/10.1016/j.medmal.2011.08.003).
63. Mzabi A, Kernéis S, Richaud C, Podglaien I, Fernandez Gerlinger M-P, Mainardi J-L. Switch to oral antibiotics in the treatment of infective endocarditis is not associated with increased risk of mortality in non-severely ill patients. *Clin Microbiol Infect.* 2016; 22: 607-612. DOI: [10.1016/j.cmi.2016.04.003](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.04.003).
64. Tissot-Dupont H, Gouriet F, Oliver L, et al. High-dose trimethoprim-sulfamethoxazole and clindamycin for Staphylococcus aureus endocarditis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019; 54: 143-148. DOI: [10.1016/j.ijantimicag.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.06.006).
65. Al-Omari A, Cameron DW, Lee C, Corrales-Medina VF. Oral antibiotic therapy for the treatment of infective endocarditis: a systematic review. *BMC Infect Dis.* 2014; 14: 140-150. DOI: [10.1186/1471-2334-14-140](https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-140).
66. Sundaram V, Fang JC. Gastrointestinal and liver issues in heart failure. *Circulation.* 2016; 133: 1696-1703. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020894](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020894).

67. Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT, et al. AHA Committee Report. Treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci. *Circulation*. 1981; 63: 730A-733A.
68. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett GE (eds). *Principles and practice of infectious disease*. New York: Wiley and Sons, 1979: 653-690.
69. Pries MM, Iversen K, Bundgaard H. Five-year outcomes of the Partial Oral Treatment of Endocarditis (POET) trial. *N Engl J Med*. 2022; 386: 601-602. DOI: [10.1056/NEJMc2114046](https://doi.org/10.1056/NEJMc2114046).
70. Lemaignan A, Bernard L, Tattevin P, et al. Oral switch versus standard intravenous antibiotic therapy in left-sided endocarditis due to susceptible staphylococci, streptococci or enterococci (RODEO): a protocol for two open-label randomised controlled trials. *BMJ Open*. 2020; 10: e33540. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033540>.
71. Boucher HW. Partial oral therapy for osteomyelitis and endocarditis – Is it time? *N Engl J Med*. 2019; 380: 487-489. DOI: [10.1056/NEJMe1817264](https://doi.org/10.1056/NEJMe1817264).
72. Fedeli U, Schievano E, Buonfrate D, et al. Increasing incidence and mortality of infective endocarditis: a population-based through a record-linkage system. *BMC Infect Dis*. 2011; 11: 48-55. DOI: [10.1186/1471-2334-11-48](https://doi.org/10.1186/1471-2334-11-48).
73. Sunder S, Grammatico-Guillon L, Lemaignan A, et al. Incidence, characteristics, and mortality of infective endocarditis in France in 2011. *PLoS One*. 2019; 14: e0223857. DOI: [10.1371/journal.pone.0223857](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223857).
74. Verkaik NE. Partial oral therapy for osteomyelitis and endocarditis. *N Engl J Med*. 2019; 381: 1182-1183. DOI: [10.1056/NEJMc1904725](https://doi.org/10.1056/NEJMc1904725).
75. Chen E, Smith BJ, Marschall N, Shah N. Epidemiology and pathophysiology of infective endocarditis. In: Kilic A. (ed). *Infective endocarditis. A multidisciplinary approach*. London: Academic Press, 2022: 1-23.
76. Freling S, Wald-Dickler N, Banerjee J, et al. Real-world application of oral therapy for infective endocarditis: a multicenter, retrospective, cohort study. *Clin Infect Dis*. 2023; 77: 672-679. DOI: [10.1093/cid/ciad119](https://doi.org/10.1093/cid/ciad119).
77. Østergaard L, Pries-Heje MM, Voldstedlund M, et al. Length of hospital stay for endocarditis before and after the Partial Oral Treatment of Endocarditis Trial. *JACC*. 2024; 84: 2293-2304. DOI: [10.1016/j.jacc.2024.06.053](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.053).
78. Meng R, Yu Canqing, Liu Na, et al. Association of depression with all-cause and cardiovascular disease mortality among adults in China. *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e1921043. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2019.21043](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.21043).
79. Krittanawong C, Maitra SN, Qadeer YK, et al. Association of depression and cardiovascular disease. *Am J Med*. 2023; 136: 881-895. DOI: [10.1016/j.amjmed.2023.04.036](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2023.04.036).
80. Heldman AW, Harte rt TV, Ray SC, et al. Oral antibiotic treatment of right-sided staphylococcal endocarditis in injection drug users: prospective randomized comparison with parenteral therapy. *Am J Med*. 1996; 101: 68-86. DOI: [10.1016/s0002-9343\(96\)00070-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(96)00070-8).
81. Kimmel SD, Kim J-H, Kalesan B, Samet JH, Walley AY, Larochelle MR. Against medical advice discharge in injection and non-injection drug use associated infective endocarditis: a nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*. 2021; 73: 2484-2492. DOI: [10.1093/cid/ciaa1126](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1126).
82. Marks LR, Liang SY, Muthulingam D, Schwarz ES, et al. Evaluation of partial oral antibiotic treatment for persons who inject drugs and are hospitalized with invasive infections. *Clin Infect Dis*. 2020; 71: e650-e656. DOI: [10.1093/cid/ciaa365](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa365).
83. Wildenthal JA, Atkinson A, Lewis S, et al. Outcomes of partial oral antibiotic treatment for complicated *Staphylococcus aureus* bacteremia in people who inject drugs. *Clin Infect Dis*. 2023; 76: 487-496. DOI: [10.1093/cid/ciac714](https://doi.org/10.1093/cid/ciac714).
84. Lewis S, Liang SY, Schwarz ES, et al. Patients with serious injection drug use-related infections who experience patient-directed discharges on oral antibiotics have high rates of antibiotic adherence but require multidisciplinary outpatient support for retention in care. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9: ofab633. DOI: [10.1093/ofid/ofab633](https://doi.org/10.1093/ofid/ofab633).
85. Marks LR, Munigala S, Warren DK, Liang SY, Schwarz ES, Durkin MJ. Addiction medicine consultation reduce readmission rates for patients with serious infections from opioid use disorder. *Clin Infect Dis*. 2019; 68: 1935-1937. DOI: [10.1093/cid/ciy924](https://doi.org/10.1093/cid/ciy924).
86. Crociani P, Schivazappa L. Epidemiologia dell'endocardite infettiva nelle persone che assumono sostanze stupefacenti per via endovenosa. *G Ital Cardiol*. 2022; 23: 845-853. DOI: [10.1714/3900.38824](https://doi.org/10.1714/3900.38824).
87. Davar K, Clark D, Centor RM, et al. Can the future of ID escape the inertial dogma of its past? The exemplars of shorter is better and oral is the new IV. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 10: ofac706. DOI: [10.1093/ofid/ofac706](https://doi.org/10.1093/ofid/ofac706).
88. Wald-Dickler N, Holtom PD, Phillips MC, et al. Oral is the new IV – Challenging decades of blood and bone infection dogma: a systematic review. *Am J Med*. 2022; 135: 369-379. DOI: [10.1016/j.amjmed.2021.10.007](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.10.007).
89. Hayley B, Chan KL. Infectious complications in infective endocarditis. In: Habib G (ed). *Infective endocarditis. Epidemiology, diagnosis, imaging, therapy, and prevention*. Basel: Springer International Publishing, 2016: 123-136. DOI: [10.1007/978-3-319-32432-6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-32432-6).
90. Kang D-H. Embolic complications in infective endocarditis. In: Habib G (ed). *Infective endocarditis. Epidemiology, diagnosis, imaging, therapy, and prevention*. Basel: Springer International Publishing, 2016: 137-148.
91. Snygg-Martin U. Neurological complications in infective endocarditis. In: Habib G (ed). *Infective endocarditis. Epidemiology, diagnosis, imaging, therapy, and prevention*. Basel: Springer International Publishing, 2016: 149-168. DOI: [10.1007/978-3-319-32432-6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-32432-6).
92. Phillips MC, Wald-Dickler N, Davar K, et al. Choosing patients over placebos: oral transitional therapy vs. IV-only therapy for bacteraemia and infective endocarditis. *Clin Microbiol Infect*. 2023; 29: 1126-1132. DOI: [10.1016/j.cmi.2023.04.030](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.04.030).
93. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J*. 2015; 36: 3075-3128. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv319](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv319).
94. Østergaard L, Pries-Heje MM, Hasselbach RB, et al. Accelerated treatment of endocarditis – The POET II trial:

rationale and design of a randomized controlled trial. Am Heart J. 2020; 227: 40-46. DOI: [10.1016/j.ahj.2020.05.012](https://doi.org/10.1016/j.ahj.2020.05.012).

95. Olmos C, Vilacosta I, Lòpez J, et al. Short-course antibiotic regimen compared to conventional antibiotic treatment for gram-positive cocci infective endocarditis: randomized clinical trial. BMC Infect Dis. 2020; 20: 417-423. DOI: [10.1186/s12879-020-05132-1](https://doi.org/10.1186/s12879-020-05132-1).
96. Silverman M, Shalhoub S. Partial oral antimicrobial versus intravenous antimicrobial therapy to treat infective endocarditis in people who inject drugs. ClinicalTrials.gov identifier: NCT04544306.

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Paolo Crociani
Via Col di Lana, 6
30171 Venezia-Mestre
Tel.: 3280019891
E-mail: crocianipaolo806@gmail.com

Cosa devono conoscere il medico di medicina generale e il cardiologo sulla cardiotossicità delle terapie oncologiche

Top 10 take-home messages for general practitioners and cardiologists about the cardiotoxicity of cancer therapies

Maria Grazia Delle Donne, MD, PhD

UO Cardiologia 1, Dipartimento Cardioracico e Vascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisa, Pisa

ABSTRACT

A causa del crescente numero di pazienti oncologici trattati e guariti, dell'invecchiamento della popolazione, nonché dell'aumento dell'incidenza e della prevalenza delle malattie oncologiche e cardiovascolari, il numero di pazienti che presentano comorbidità oncologiche e cardiologiche è in aumento. Di conseguenza, c'è una crescente necessità di una gestione completa e competente dei pazienti in cui coesistono le due comorbidità, e dei pazienti oncologici la cui storia clinica e il trattamento oncologico mettono a più alto rischio lo sviluppo di problemi cardiovascolari.

Nel percorso terapeutico del paziente oncologico, il Medico di Medicina generale ed il Cardiologo ambulatoriale svolgono un ruolo chiave nell'assistenza al paziente con patologia neoplastica, fornendo supporto durante le cure, la riabilitazione e il follow-up, oltre a gestire le altre comorbidità.

Parole chiave: Cardiotossicità; Chemioterapia.

Due to the increasing number of cancer patients treated and cured, the aging population, as well as the increasing incidence and prevalence of oncological and cardiovascular diseases, the number of patients presenting with oncological and cardiological comorbidities is increasing.

As a result, there is a growing need for comprehensive and competent management of patients in whom the two comorbidities coexist, and of cancer patients whose clinical history and cancer treatment put the development of cardiovascular problems at higher risk.

In the therapeutic path of the cancer patient, the General Practitioner and the Outpatient Cardiologist play a key role in assisting the patient with cancer, providing support during treatment, rehabilitation and follow-up, as well as managing other comorbidities.

Key words: Cardiotoxicity; Chemotherapy.

INTRODUZIONE

A causa del crescente numero di pazienti oncologici trattati e guariti, dell'invecchiamento della popolazione, nonché dell'aumento dell'incidenza e della prevalenza delle malattie oncologiche e cardiovascolari, il numero di pazienti che presentano comorbidità oncologiche e cardiologiche è in aumento¹.

Di conseguenza, c'è una crescente necessità di una gestione completa e competente dei pazienti in cui esistono le due comorbidità, e dei pazienti onco-

logici la cui storia clinica e il trattamento oncologico mettono a più alto rischio lo sviluppo di problemi cardiovascolari. Il fine è quello di fornire il trattamento ottimale in ogni situazione, e di evitare la possibilità che lo sviluppo della seconda malattia – oncologica o cardiovascolare – porti ad una riduzione delle opportunità terapeutiche per il paziente e, d'altro canto, che la presenza di una preesistente cardiopatia possa determinare l'esclusione del paziente da trattamenti oncologici efficaci.

Una nuova disciplina della medicina moderna,

la Cardioncologia – neologismo creato dai cardiologi dello IEO (Istituto Europeo Oncologico) nel 1995 – è nata per far fronte a questa necessità. Il suo scopo è quello di studiare nuove strategie, raccogliere nuove indicazioni basate sull'evidenza e sviluppare competenze interdisciplinari per gestire al meglio questa crescente categoria di pazienti.

In questa breve rassegna sono messe in evidenza le 10 cose che il cardiologo ambulatoriale ed il medico di Medicina Generale devono sapere per potersi districare nel mondo della cardio-oncologia.

1) Definizione e diagnosi di cardiotossicità

Per descrivere lo spettro della tossicità cardiovascolare correlata alla terapia antitumorale (CTR-CVT) sono state proposte diverse espressioni e definizioni, che hanno portato a procedimenti diagnostici e gestionali difformi al punto da far emergere spesso l'esigenza di armonizzare tali definizioni: le recenti Linee Guida ESC hanno definito cardiotossicità la disfunzione cardiaca correlata alla terapia antitumorale (CTRCD) che racchiude l'ampio spettro delle possibili presentazioni e il legame eziologico con l'esteso ambito delle varie terapie antitumorali, come la chemioterapia, le terapie mirate, le immunoterapie e la radioterapia (RT)².

Per quanto riguarda la diagnosi, oltre alla valutazione clinica completa con elettrocardiografia, le due metodiche diagnostiche più utilizzate sono l'ecocardiografia e il dosaggio dei due principali biomarcatori cardiaci, la troponina e i peptidi natriuretici.

Tradizionalmente, la tossicità cardiaca subclinica è stata rilevata valutando la riduzione di frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) con l'uso di ecocardiografia o altre metodiche di imaging³.

Anche se utile, questa strategia è però limitata da due fattori: 1) vi è già danno miocardico significativo quando il calo della FEVS è ancora non evidente; 2) l'imaging è costoso, richiede tempo ed è poco pratico quando viene utilizzato come modalità di screening^{4,6}.

I biomarcatori cardiaci recentemente sono stati molto studiati come precoci rivelatori di tossicità car-

diaca da terapie antitumorali, pertanto per una diagnosi precoce di tossicità miocardica il dosaggio dei biomarcatori cardiaci diventa una strategia alternativa al controllo routinario con ecocardiografia⁷⁻⁸.

2) Valutazione del rischio di tossicità cardiovascolare

La valutazione del rischio di CTR-CVT pre-trattamento deve essere eseguita possibilmente utilizzando un metodo di stratificazione del rischio validato in cui siano presenti più fattori allo scopo di determinare il rischio specifico del paziente⁹.

Il rischio globale è dato dalla combinazione della probabilità (basata sull'incidenza riportata) e del grado (severità o grado) dell'evento avverso. I pazienti più vulnerabili sono quelli che presentano un'elevata probabilità di sviluppare un evento avverso severo e il livello di attenzione da dedicare a questi pazienti varia di conseguenza. Il rischio e il tipo di CTR-CVT, così come l'eventuale reversibilità, dipendono da diversi elementi, che vanno dai fattori di rischio cardiovascolari, all'età, il sesso, precedenti comorbidità, necessari per definire la prognosi cardiovascolare ed oncologica globale e per individuare la sorveglianza della CTR-CVT.

Ulteriori fattori che aumentano la complessità della valutazione del rischio di CTR-CVT sono il tipo di tumore e la prognosi, nonché il tipo, la durata e l'intensità del trattamento antineoplastico^{10,11}.

Il rischio di CTR-CVT è una variabile dinamica che varia durante e dopo il trattamento in base alla dose, alla frequenza e alla durata della terapia oncologica. Fattori di rischio cardiovascolari (FRCV), malattie cardiovascolari (MCV) preesistenti o una pregressa terapia antitumorale possono aumentare l'entità del rischio di tossicità CV acuta e a lungo termine. Una strategia cardio-oncologica può ridurre l'entità della CTR-CVT: (1) ottimizzando la gestione dei FRCV e delle MCV; (2) attuando strategie di cardioprotezione nei pazienti ad alto rischio; (3) organizzando la sorveglianza del trattamento oncologico; e (4) instaurando precocemente la cardioprotezione in presenza di CTR-CVT subclinica. La stratificazione del rischio CV eseguita entro i primi 12

mesi dal completamento della terapia antitumorale cardiotossica consente di identificare i sopravvissuti al cancro che necessitano di follow-up a lungo termine. Allo scopo di ridurre al minimo gli eventi CV avversi a lungo termine sono raccomandati programmi di sopravvivenza al cancro nei quali sia prevista la valutazione del rischio CV ogni 12 mesi e la gestione dei FRCV/MCV^{12, 13}.

Ma che tipo di score deve essere utilizzato? La valutazione del rischio CTR-CVT pre-trattamento deve determinare il rischio specifico del paziente. È stato pubblicato solo un numero limitato di score di rischio retrospettivi nei pazienti oncologici, la maggior parte dei quali è stato sviluppato per pazienti affetti da specifiche neoplasie, che non possono quindi essere facilmente applicati o estrapolati ad altri tipi di tumori maligni. Anche se sono necessa-

rie ulteriori validazioni, per determinare il rischio pre-trattamento di CTR-CVT deve essere preso in considerazione il metodo di valutazione del rischio con il sistema Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society (HFA-ICOS), in quanto facile da utilizzare e implementare nei servizi di onco-ematologia¹⁴.

3) Tipi di Cardiotossicità

Ci sono molti effetti cardiovascolari avversi riconosciuti delle terapie antitumorali¹⁵ (**Figura 1**); i processi fisiopatologici alla base dell'insorgenza di tali effetti non sono ad oggi completamente chiariti. In base al meccanismo d'azione che esercitano a livello cardiaco, si possono distinguere 4 tipi di cardiotossicità (**Tabella 1**).

Figura 1

Una panoramica degli effetti collaterali cardiovascolari di chemioterapia e radioterapia. Modificato da: Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. Circ Res. 2016.

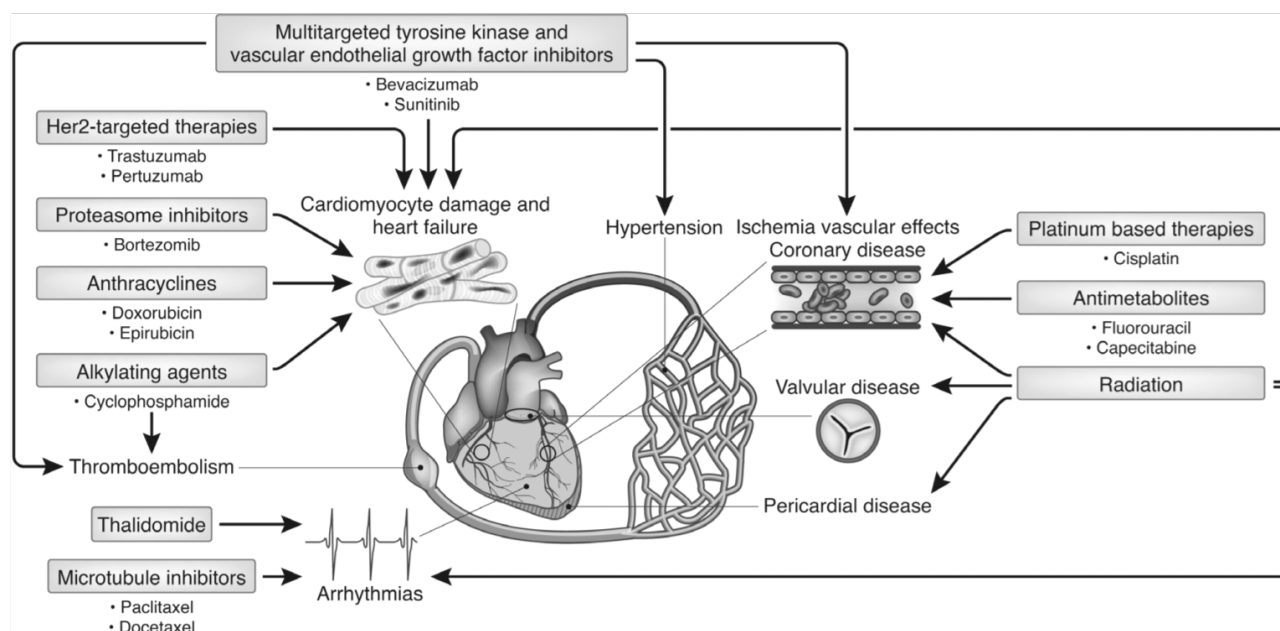


Tabella 1

Tipi di Cardiotossicità da chemioterapici.

Cardiotossicità tipo 1	Danno diretto al cardiomiocita	Antracicline, Trastuzumab
Cardiotossicità tipo 2	Danno diretto al cardiomiocita	5FU, Capecitabina, inibitori del VEGF, inibitori del proteosoma
Cardiotossicità tipo 3	Miocarditi	Ciclofosfamida, Immune Check-point Inhibitors
Aritmie e disturbi del ritmo	Alterazioni del ritmo e della conduzione	Ribociclib, Sunitinib, Oxaliplatin

La “*Cardiotossicità di tipo 1*” è il prototipo di cardiotossicità, caratterizzata da un danno diretto al cardiomiocita (Primary or cancer therapy related Type I cardiomyopathy). Tra i trattamenti oncologici che inducono questo genere di tossicità troviamo le Antracicline e il Trastuzumab¹⁶.

La “*Cardiotossicità di tipo 2*”: è caratterizzata da un danno indiretto al cardiomiocita (Secondary or cancer therapy related Type II cardiomyopathy) dovuto principalmente ad alterazioni della perfusione, dell’innervazione e del microambiente cellulare come conseguenza per esempio del blocco della produzione di monossido di azoto (NO), dell’alterazione della funzionalità endoteliale a livello sistemico, dell’aumento dello stress ossidativo e delle alterazioni microangiopatiche che comportano un danno secondario a livello cardiaco con conseguente riduzione della funzione cardiaca. Appartengono a questa classe di farmaci il 5FU, la capecitabina, gli inibitori del VEGF (vascular endothelial growth factor), gli inibitori del proteosoma^{17,18}.

La “*Cardiotossicità di tipo 3*” è caratterizzata dall’insorgenza di miocarditi, ossia di uno stato infiammatorio del miocardio (Myocarditis or cancer therapy related Type III cardiomyopathy) indotto principalmente da processi immuno-mediati¹⁹. Tra i chemioterapici classici che più frequentemente possono portare all’insorgenza di miocarditi ci sono la ciclofosfamida e gli Immune checkpoint inhibitors (ICIs).

Infine si possono avere “Disturbi del Ritmo”.

Diversi farmaci utilizzati nel trattamento di patologie oncologiche presentano come possibili effetti avversi l’insorgenza di fibrillazione atriale, tachicardia ventricolare e sovra-ventricolare, bradicardia e allungamento del QTc²⁰⁻²². Tra i trattamenti chemioterapici che possono indurre l’insorgenza di aritmie troviamo i taxani, primo tra tutti il Paclitaxel, mentre i principali farmaci che determinano allungamento del QTc sono il Ribociclib, Oxaliplatin ed il Sunitinib.

4) Prevenzione e trattamento delle complicanze cardiovascolari indotte dalla chemioterapia

Il rischio di CTR-CVT può variare in base al tipo e allo stadio del cancro, ai farmaci antitumorali utilizzati e al loro dosaggio e alle comorbilità sottostanti.

Per ridurre il rischio di cardiotossicità devono essere messe in atto strategie di prevenzione primaria e secondaria.

Le MCV e il cancro condividono fattori di rischio comuni; pertanto, il primo step consiste nell’ottimizzare i FRCV correlati allo stile di vita, nella cessazione del fumo, nel limitare il consumo di alcool a un massimo di 100 g alla settimana e nel praticare un’adeguata attività fisica²³.

In recenti metanalisi che hanno incluso pazienti oncologici trattati con chemioterapia con antracicline e terapie mirate anti-HER2, i bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, i beta-bloccan-

ti e gli antagonisti del recettore dei mineralcorticoidi, utilizzati in prevenzione primaria, hanno conferito un beneficio significativo nel prevenire la riduzione della FEVS^{24, 25}.

Dal punto di vista oncologico, alcune strategie valutate includono la gestione della tossicità correlata al trattamento, mediante aggiustamento del tempo di infusione e dell'intensità della dose^{26, 27}.

La prevenzione secondaria si riferisce agli interventi da attuare nei pazienti con MCV preesistente, compresa la CTR-CVT pregressa o di nuova insorgenza in corso di trattamento antineoplastico.

Dal punto di vista terapeutico, i farmaci da utilizzare, seppur con evidenze più limitate rispetto alla popolazione generale con scompenso cardiaco (SC), sono storicamente i beta-bloccanti e ACE-inibitori/ARB. Si sono accumulate crescenti evidenze sull'utilizzo di gliflozine e sacubitril/valsartan, nel trattamento dello SC da tossicità nonostante i pazienti con cancro siano stati esclusi o non arruolati nei trial clinici registrativi. Le esperienze disponibili sull'utilizzo del sacubitril/valsartan per il trattamento della disfunzione ventricolare da cardiotossicità si basano su studi osservazionali che ne hanno evidenziato la sicurezza e l'efficacia, in maniera simile ai pazienti con scompenso²⁸⁻²⁹.

5) Sindrome coronarica acuta nel paziente oncologico

I pazienti oncologici presentano diverse sfide quando vengono ricoverati con sindrome coronarica acuta. Sono generalmente più anziani e hanno più comorbidità e una maggiore estensione di malattia coronarica. Inoltre, i cambiamenti ematologici e della coagulazione del sangue richiedono una buona pianificazione del trattamento clinico e interventistico quando indicato. È importante avere un approccio multidisciplinare che bilanci i rischi di eventi ischemici ed emorragici con il rischio di cancro. La malignità è considerata un predittore indipendente di un aumento del rischio di rivascularizzazione ripetuta e trombosi intrastent.

Le strategie di gestione basate sulle evidenze sono limitate poiché i pazienti oncologici sono stati esclusi da studi randomizzati e studi prospettici. I dati osservazionali hanno riportato differenze nella sopravvivenza tra pazienti con diagnosi di cancro attive e precedenti, nonché tra pazienti con e senza metastasi. Inoltre, nessun RCT prospettico ha valutato i rischi e i benefici delle strategie conservative rispetto a quelle invasive nei pazienti oncologici che presentano SCA³⁰.

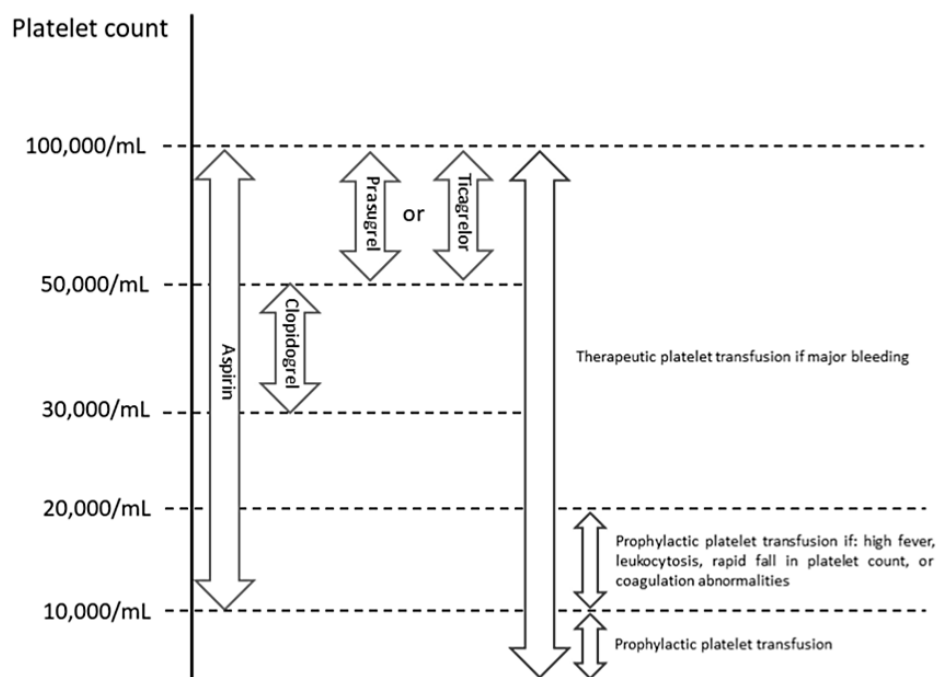
Dati retrospettivi hanno dimostrato che, sebbene nei pazienti oncologici con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST venga adottata meno frequentemente una gestione invasiva, questa si associa ad un outcome migliore. Nei pazienti con cancro avanzato e SCA-NSTE, la PCI non ha dimostrato un beneficio sulla mortalità rispetto alla terapia medica ottimale. Pertanto, un approccio non invasivo può essere tentato nei pazienti con SCA-NSTE a basso rischio (senza segni o sintomi di ischemia o instabilità emodinamica) che presentano una prognosi sfavorevole del tumore (< 6 mesi)^{31, 32}.

Tenendo conto dell'elevato rischio di sanguinamento ((soprattutto nei pazienti con neoplasie gastrointestinali attive), il trattamento antitrombotico preferenziale dopo impianto di stent medicato consiste nella DAPT con aspirina e clopidogrel, al posto dei nuovi inibitori del recettore P2Y12, di durata il più breve possibile (1-3 mesi).

Circa il 10-25% dei pazienti oncologici presenta trombocitopenia (conta piastrinica <100.000/ μ L); sebbene il sanguinamento sia più frequente nei pazienti con SCA con trombocitopenia, l'uso di aspirina non determina un rischio di sanguinamento più elevato ed è associato ad un vantaggio di sopravvivenza. Pertanto, gli esperti raccomandano di somministrare aspirina a tutti i pazienti con una conta piastrinica > 10.000/ μ L (**Figura 2**). Inoltre, la presenza di trombocitopenia non dovrebbe escludere i pazienti da un approccio invasivo, che è associato a un esito migliore dopo SCA nei pazienti oncologici³³.

Figura 2

Gestione della terapia antiplastrinica nei pazienti oncologici con sindrome coronarica acuta e trombocitopenia cronica. Modificato da: Milazzo V, et al. J Clin Med 2020.



6) Anticagulanti orali diretti (DOAC) e neoplasie

Diversi RCT e metanalisi di ampie dimensioni hanno dimostrato che le EBPM riducono il rischio di tromboembolismo venoso (TEV) ricorrente del 40% rispetto agli antagonisti della vitamina K (AVK), comportando un rischio analogo di sanguinamento maggiore. I DOAC sono stati valutati quale potenziale alternativa alle EBPM per il trattamento del TEV correlato al cancro. Ci sono numerose evidenze cliniche riguardo l'efficacia e la sicurezza dei DOAC nel paziente oncologico; tutti riducono la recidiva di tromboembolismo venoso³⁴.

Apixaban, edoxaban e rivaroxaban sono raccomandati per il trattamento del TEV sintomatico o incidentale nei pazienti oncologici che non presentano controindicazioni (classe 1 A). La durata minima della terapia anticoagulante è di 6 mesi.

In pazienti selezionati con cancro attivo, compresi quelli con malattia metastatica, deve essere

presa in considerazione l'estensione della terapia anticoagulante oltre i 6 mesi^{35, 36}.

Uno dei possibili vantaggi dei DOAC rispetto agli inibitori della vitamina K è la riduzione delle interazioni farmacologiche. È tuttavia necessario tenere presente che, qualora presenti, tali interazioni sono di più difficile controllo, dal momento che il dosaggio plasmatico dei DOAC, contrariamente a quanto avviene con gli inibitori della vitamina K, non viene normalmente sottoposto a monitoraggio^{37, 38}.

7) Gestione dei pazienti portatori di pacemaker e/o defibrillatore destinati a radioterapia (RT)

La RT può provocare un malfunzionamento dei dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIED) ed il rischio di malfunzionamento aumenta generalmente in rapporto della dose di radiazioni. Il malfunzionamento dei CIED indotto dalla RT può manifestarsi

come: (1) un'interferenza transitoria, con attivazione inappropriata solo durante l'irradiazione; (2) un reset, con ripristino delle impostazioni di backup a cui si può ovviare con la riprogrammazione del dispositivo; e, in casi molto rari, (3) danno permanente del dispositivo dovuto all'irradiazione diretta del CIED^{39,40}.

La moderna Radioterapia si avvale sempre di più di sofisticate tecniche di centraggio (utilizzando impianti TC/RM/PET) e di apparecchiature dedicate (acceleratori lineari di ultima generazione) che riescono a erogare alte dosi di Radioterapia in stretta prossimità di strutture anatomiche (organi a rischio) che possono soffrire dal passaggio del fascio radiante.

Le recenti Linee Guida ESC di Cardioncologia consigliano di eseguire la stratificazione del rischio prima di iniziare il trattamento RT, tenendo conto dell'energia e del tipo di radiazione previsti, della dose di radiazione al CIED, del tipo di dispositivo impiantato e della dipendenza da pacemaker. In tutti i pazienti sottoposti a RT raccomandano di effettuare un controllo del CIED prima e dopo il completamento della RT, nonché durante la RT in base al rischio individuale. Nei pazienti portatori di CIED sottoposti a RT ad alto rischio di aritmie e/o malfunzionamento del dispositivo è consigliabile eseguire il monitoraggio ECG e/o di misurare la saturazione di ossigeno nel corso di ciascuna sessione⁴¹.

I pazienti portatori di pacemaker o defibrillatore ICD possono, quindi, avere un percorso radioterapico in condizioni di sicurezza, a patto che vengano inquadrati immediatamente sin dalla prima visita e seguiti in maniera multidisciplinare non soltanto dal punto di vista oncologico ma anche cardiologico. Per entrambe le categorie (pazienti pacemaker dipendenti e non dipendenti da device) è comunque richiesto un grado di attenzione da parte dell'operatore nell'effettuazione della Radioterapia giornaliera, con il monitoraggio visivo del paziente, del battito cardiaco e della saturazione attraverso dispositivi dedicati.

8) Neoplasie cardiache

I tumori cardiaci sono classificati in benigni o maligni. Oltre il 90% dei tumori cardiaci primitivi è

di natura benigna (i mixomi sono predominanti negli adulti, i rabdomiomi nei bambini). I tumori maligni primitivi sono generalmente costituiti da sarcomi (circa il 65%) o linfomi (circa il 25%). Le metastasi cardiache (da melanoma, linfoma, leucemia, carcinoma polmonare o esofageo) sono molto più comuni dei tumori cardiaci primitivi. I sintomi iniziali sono di natura paraneoplastica (febbre, debolezza, affaticamento), tromboembolica, emodinamica (dovuti a compressione o ostruzione cancro-relata)^{42,43}.

9) Riabilitazione cardiologica in Cardioncologia

Nell'arco degli anni si è sviluppata una immensa letteratura che ha permesso di accertare che l'esercizio fisico nei pazienti oncologici produce notevoli benefici, riduce gli eventi cardiovascolari, lo scompenso cardiaco e migliora lo stato metabolico. La prescrizione dell'attività fisica contribuisce ad implementare esercizi terapeutici individualizzati in base al livello di forma fisica di ciascun paziente con progressione sistematica nell'ottica di ottimizzare l'adattamento fisiologico^{44,45}.

Uno studio recente condotto su 1631 pazienti, sottoposti a prova da sforzo dopo la diagnosi di cancro, con un follow-up di oltre 4 anni, ha dimostrato una correlazione diretta tra il livello della capacità funzionale (CFR) e la riduzione della mortalità totale, della mortalità CV e cancro-specifica (HR 0.17, 0.41 e 0.16, rispettivamente), paragonando il gruppo con bassa CRF (METs 1.9-7.6) con l'alta CRF (METs: 10.7-22.0). Ogni aumento di un MET della capacità funzionale, corrisponde a una riduzione del 25% della mortalità totale e cancro-specifica e del 14% di quella CV. Ne consegue che la prova da sforzo potrebbe aiutare a selezionare i pazienti sui quali massimizzare l'intervento cardio-riabilitativo⁴⁶. Attualmente sono in fase di sviluppo programmi dedicati di riabilitazione cardioncologica.

10) Multidisciplinarietà

La collaborazione tra i diversi operatori sanitari è di fondamentale importanza per conseguire la

massima efficacia nella gestione dei pazienti oncologici affetti da MCV.

Il team multidisciplinare è lo strumento vincente per integrare le competenze, le conoscenze e le abilità di ogni figura professionale al solo scopo di ottenere migliori risultati per la cura del paziente. Questo vale sia in fase di diagnosi per raccogliere in un unico documento tutte le informazioni utili nel percorso di cura e assistenza del paziente, sia in fase terapeutica.

L'equipe multiprofessionale può coinvolgere qualsiasi professionista sanitario: medico, infermiere, tecnico di radiologia o di laboratorio, dietista, osteopata, psicologo, chirurgo, ortopedico, cardiologo, logopedista, psicologo, ostetrica, ecc.

L'attività integrata di ognuno di questi operatori sanitari può creare un lavoro di equipe vincente indirizzato verso un unico scopo; in qualunque setting di cura, ricerca, attività scientifica o professionale, il contributo di ogni singolo operatore sanitario è rivolto verso un unico obiettivo: adeguato trattamento specifico per ogni singolo paziente.

CONCLUSIONI

Negli ultimi venti anni sono stati compiuti co-

stanti progressi nel trattamento delle malattie neoplastiche. Gli schemi terapeutici sono diventati più aggressivi e sono stati introdotti nuovi farmaci che hanno determinato un aumento della qualità e della quantità della vita per i pazienti affetti da neoplasie.

Il rovescio della medaglia di questo successo è stato l'aumento degli effetti tossici e in particolare l'aumento di mortalità e morbidità per cause cardiovascolari.

La conoscenza e il monitoraggio degli effetti cardiotossici da chemioterapici e il loro precoce riconoscimento sono quindi fondamentali nel percorso dei pazienti sottoposti a tali terapie.

Dal momento della diagnosi di cancro, passando per la terapia fino alla fase di follow-up, la presenza del Medico di Medicina Generale e del Cardiologo diventa fondamentale. L'integrazione delle competenze del medico di medicina generale (MMG) e dello specialista cardiologo rappresenta, senza dubbio, la strategia ottimale nel percorso di cura del paziente oncologico.

Sia il MMG che il cardiologo, infatti, pur con bagagli esperienziali diversi, ma inseriti in un team multidisciplinare, contribuiscono alla costruzione di un iter diagnostico-terapeutico appropriato.

BIBLIOGRAFIA

1. Miller K, Nogueira L, Mariotto A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 363-685. DOI: [10.3322/caac.21565](https://doi.org/10.3322/caac.21565).
2. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J.* 2022 Nov 1; 43(41): 4229-4361. DOI: [10.1093/eurheartj/ehac244](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244).
3. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014; 27(9): 911-939. DOI: [10.1093/ehjci/jeu192](https://doi.org/10.1093/ehjci/jeu192).
4. Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(5): 356-364 DOI: [10.1161/CIRCIMAGING.109.862334](https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.862334).
5. Marwick TH, Leano RL, Brown J, et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography: definition of normal range. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009; 2(1): 80-84. DOI: [10.1016/j.jcmg.2007.12.007](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2007.12.007).
6. Thavendiranathan P, Poulin F, Lim K, Plana J, Woo A, Marwick T. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1; 63 (25 Pt A): 2751-2768. DOI: [10.1016/j.jacc.2014.01.073](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.01.073).
7. Pavo N, Raderer M, Hülsmann M, et al. Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. *Heart.* (2015) 101: 1874-1878. DOI: [10.1136/heartjnl-2015-307848](https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-307848).
8. Cardinale D, Sandri MT. Role of biomarkers in chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010; 53(2): 121-129. DOI: [10.1515/CCLM.2011.692](https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.692).
9. Rossello X, Dorresteijn JAN, Janssen A, et al. Risk prediction tools in cardiovascular disease prevention: a report from the ESC Prevention of CVD Programme led by the

- Europe an Association of Preventive Cardiology (EAPC) in collaboration with the Acute Cardiovascular Care Association (ACCA) and the Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP). *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2019; 18: 534. DOI: [10.1177/1474515119856207](https://doi.org/10.1177/1474515119856207).
10. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3: e000472. DOI: [10.1161/JAHA.113.000472](https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000472).
11. Rushton M, Johnson C, Dent S. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: test ing a clinical risk score in a real-world cardio-oncology population. *Curr Oncol.* 2017; 24: 176-180. DOI: [10.3747/co.24.3349](https://doi.org/10.3747/co.24.3349).
12. Dranitsaris G, Rayson D, Vincent M, et al. The development of a predictive model to estimate cardiotoxic risk for patients with metastatic breast cancer receiving anthracyclines. *Breast Cancer Res Treat.* 2008; 107: 443-450. DOI: [10.1007/s10549-007-9803](https://doi.org/10.1007/s10549-007-9803).
13. Martín García A, Mitroi C, Mazón Ramos P, et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AECC, and AECC. *Rev Esp Cardiol. (Engl Ed)* 2021; 74: 438-448. DOI: [10.1016/j.rec.2020.11.020](https://doi.org/10.1016/j.rec.2020.11.020).
14. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22: 1945-1960. DOI: [10.1002/ehj.1920](https://doi.org/10.1002/ehj.1920).
15. Lenneman CG, Sawyer DB. Cardio-Oncology: An Update on Cardiotoxicity of Cancer-Related Treatment. *Circ Res.* 2016 Mar 18; 118(6): 1008-1020. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.115.303633](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.303633).
16. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Aug; 17(8): 474-502. DOI: [10.1038/s41569-020-0348-1](https://doi.org/10.1038/s41569-020-0348-1). Epub 2020 Mar 30. PMID: 32231332; PMCID: PMC8782611.
17. Milan A, Puglisi E, Ferrari L, Bruno G, Losano I, Veglio F. Arterial hypertension and cancer. *Int J Cancer* 2014 May 15; 134(10): 2269-2277. DOI: [10.1002/ijc.28334](https://doi.org/10.1002/ijc.28334). Epub 2013 Jul 31. PMID: 23784914.
18. Diasio RB. The role of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) modulation in 5-FU pharmacology. *Oncology (Wil liston Park)* 1998 Oct; 12(10 Suppl 7): 23-27. PMID: 9830621.
19. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016 Sep 21; 37(36): 2768-2801. DOI: [10.1093/eurheartj/ehw211](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211).
20. Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, et al. Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6: e007724. DOI: [10.1161/JAHA.117.007724](https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007724).
21. Curigliano G, Spitaleri G, Fingert HJ, et al. Drug-induced QTc interval prolongation: a proposal towards an efficient and safe anticancer drug development. *Eur J Cancer* 2008; 44: 494-500. DOI: [10.1016/j.ejca.2007.10.001](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2007.10.001).
22. Viganego F, Singh R, Fradley MG. Arrhythmias and other electrophysiology issues in cancer patients receiving chemotherapy or radiation. *Curr Cardiol Rep.* 2016; 18: 52. DOI: [10.1007/s11886-016-0730-0](https://doi.org/10.1007/s11886-016-0730-0).
23. Ameri P, Canepa M, Anker MS, et al. Cancer diagnosis in patients with heart failure: epidemiology, clinical implications and gaps in knowledge. *Eur J Heart Fail.* 2018; 20: 879-887. DOI: [10.1002/ehj.1165](https://doi.org/10.1002/ehj.1165).
24. Li X, Li Y, Zhang T, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020; 151: 104577. DOI: [10.1016/j.phrs.2019.104577](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104577).
25. Fang K, Zhang Y, Liu W, He C. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021; 26: 101-109. DOI: [10.1007/s10741-019-09906-x](https://doi.org/10.1007/s10741-019-09906-x).
26. Vejpongsa P, Yeh ETH. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: challenges and opportunities. *J Am Coll Cardiol.* 2014; 64: 938-945. DOI: [10.1016/j.jacc.2014.06.1167](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.06.1167).
27. Yamaguchi N, Fujii T, Aoi S, Kozuch PS, Hortobagyi GN, Blum RH. Comparison of cardiac events associated with liposomal doxorubicin, epirubicin and doxorubicin in breast cancer: a Bayesian network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2314-2320. DOI: [10.1016/j.ejca.2015.07.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.031).
28. Martín-García A, López-Fernández T, Mitroi C, et al. Effectiveness of sacubitril-valsartan in cancer patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 763-767. DOI: [10.1002/ehf2.12627](https://doi.org/10.1002/ehf2.12627).
29. Gregorietti V, Fernandez TL, Costa D, Chahla EO, Daniele AJ. Use of Sacubitril/valsartan in patients with cardio toxicity and heart failure due to chemotherapy. *Cardio-oncology* 2020; 6: 24. DOI: [10.1186/s40959-020-00078-4](https://doi.org/10.1186/s40959-020-00078-4).
30. Bharadwaj A, Potts J, Mohamed MO, et al. Acute myocardial infarction treatments and outcomes in 6.5 million patients with a current or historical diagnosis of cancer in the USA. *Eur Heart J.* 2020; 41: 2183-2193. DOI: [10.1093/eurheartj/ehz851](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz851).
31. Gevaert SA, Halvorsen S, Sinnaeve PR, et al. Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease: a consensus document of the Acute CardioVascular Care (ACVC) association and the ESC Council of Cardio-Oncology-Part 1: acute coronary syndromes and acute pericardial diseases. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021; 10: 947-959. DOI: [10.1093/ehjacc/zuab056](https://doi.org/10.1093/ehjacc/zuab056).
32. Iliescu CA, Grines CL, Herrmann J, et al. SCAI Expert consensus statement: evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory (endorsed by the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiología Intervencionista). *Catheter Cardiovasc Interv.* 2016; 87: E202-E223. DOI: [10.1002/ccd.26379](https://doi.org/10.1002/ccd.26379).
33. Milazzo V, Cosentino N, Campodonico J, et al. Characteristics, Management, and Outcomes of Acute Coronary Syndrome Patients with Cancer. *J Clin Med.* 2020 12; 9(11): 3642. DOI: [10.3390/jcm9113642](https://doi.org/10.3390/jcm9113642).
34. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin

- alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clin Appl Thromb*. 2006; 12: 389-396. DOI: [10.1177/1076029606293692](https://doi.org/10.1177/1076029606293692)
35. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2018; 378: 615-624. DOI: [10.1056/NEJMoa1711948](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711948).
 36. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an oral factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in patients with cancer with venous thromboembolism: results of a randomized trial (SELECT-D). *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2017-2023. DOI: [10.1200/JCO.2018.78.8034](https://doi.org/10.1200/JCO.2018.78.8034).
 37. McBane II RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 411-421. DOI: [10.1111/jth.14662](https://doi.org/10.1111/jth.14662).
 38. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1599-160. DOI: [10.1056/NEJMoa1915103](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915103).
 39. Indik JH, Gimbel JR, Abe H, et al. 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2017; 14: e97-e153. DOI: [10.1016/j.hrthm.2017.04.025](https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2017.04.025).
 40. Zaremba T, Jakobsen AR, Søgaard M, Thøgersen AM, Riahi S. Radiotherapy in patients with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators: a literature review. *Europace* 2016; 18: 479-549. DOI: [10.1093/europace/euv135](https://doi.org/10.1093/europace/euv135).
 41. Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A, et al. Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: a consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardio-stimolazione (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol*. 2018; 255: 175-183. DOI: [10.1016/j.ijcard.2017.12.061](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.12.061).
 42. Burke A, Tavora F. The 2015 WHO Classification of tumors of the heart and pericardium. *J Thorac Oncol*. 2016; 11: 441-452.
 43. Cresti A, Chiavarelli M, Glauber M, et al. Incidence rate of primary cardiac tumors: a 14-year population study. *J Cardiovasc Med*. 2016; 17: 37-43. DOI: [10.1016/j.jtho.2015.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.11.009).
 44. Scott JM, Zabor EC, Schwitzer E, et al. Efficacy of exercise therapy on cardiorespiratory fitness in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 2297-2304. DOI: [10.1200/JCO.2017.77.5809](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.5809).
 45. Wallen MP, Hennessy D, Brown S, et al. High-intensity interval training improves cardiorespiratory fitness in cancer patients and survivors: a meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2020; 29: e13267. DOI: [10.1111/ecc.13267](https://doi.org/10.1111/ecc.13267).
 46. Groarke JD, Payne DL, Claggett B, et al. Association of post-diagnosis cardiorespiratory fitness with cause-specific mortality in cancer. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2020 Oct 1; 6(4): 315-322. DOI: [10.1093/ehjqcco/qcaa015](https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa015).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa Maria Grazia Delle Donne
 U.O. Cardiologia 1
 Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa
 Via Paradisa, 2
 56124 Pisa
 Tel.: +39 3397956125
 E-mail: mgdd@virgilio.it

Tessuto Adiposo Epicardico: il link tra obesità e cardiopatia

Epicardial Adipose Tissue: the connection between obesity and cardiovascular diseases

Laura Casalino, MD-PhD¹; Milena Aste²; Martina Moretti³; Sergio Agosti⁴; Giovanni Battista Zito⁵

¹ Cardiologia Territoriale ASL 3 Genovese

² S.C. Cardiologia e UTIC- Ospedale di Lavagna (GE)

³ Cardiologia Territoriale ASL 2 Savonese

⁴ Cardiologia Territoriale ASL 3 Genovese- Ospedale Padre Antero Micone (GE)

⁵ Presidente ARCA Nazionale, Pompei (NA)

ABSTRACT

L'obesità è uno dei principali fattori di rischio cardiovascolari in rapida crescita a livello mondiale. L'aspetto più originale e innovativo, trattato nel presente articolo, riguarda il ruolo dell'obesità nello sviluppo di malattia cardiovascolare sia con meccanismo indiretto (favorendo, cioè, lo sviluppo dei fattori di rischio tradizionali), sia con meccanismo diretto. Ruolo chiave nel meccanismo diretto è svolto dal Tessuto Adiposo Epicardico (EAT) e pertanto viene illustrato il percorso fisiopatologico che collega l'EAT alle patologie cliniche cardiologiche tipicamente presenti nei pazienti in sovrappeso od obesi, come la fibrillazione atriale, la cardiopatia ischemica e lo scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata.

Parole chiave: Obesità; Tessuto Adiposo Epicardico; Scompenso cardiaco.

Obesity is one of the most important cardiovascular risk factors and is growing rapidly throughout the world. New scientific data has shown that obesity can act with indirect mechanisms (favoring traditional risk factors) and also with newer and less known direct mechanisms. The EAT (epicardial adipose tissue) plays a central role in this pathway and in this paper, we would like to shed light on the direct connection that takes from obesity to important cardiovascular diseases such as atrial fibrillation, heart failure and cardiovascular disease.

Key words: Obesity; Epicardial adipose tissue; Heart failure.

INTRODUZIONE

Come è noto, da anni, l'obesità rappresenta uno dei fattori di rischio per lo sviluppo di malattie cardiologiche. D'altra parte, è ormai assodato che l'obesità sia un problema diffuso a livello mondiale e in continua crescita: dal 1975 ad oggi il numero degli obesi è triplicato e la curva è ancora decisamente in salita. Pertanto, l'esponenziale aumento dell'obesità e la sua distribuzione planetaria (e quindi delle patologie che con sé trascina), ha portato a coniare un nuovo termine che racchiude in sé la portata e la gravità del problema: "globesity". Tradizionalmente siamo

abituati a pensare che il link tra obesità e patologie cardiache derivi da un meccanismo indiretto attraverso il quale l'obesità, favorendo lo sviluppo dei tradizionali fattori di rischio CV (ipertensione, dislipidemia, diabete etc.) determina l'instaurarsi di patologie cardiache quali lo scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF), la cardiopatia ischemica (CAD) e la fibrillazione atriale (FA). In realtà, numerosi studi hanno evidenziato, già da tempo, come l'essere sovrappeso oppure obesi rappresenti di per sé un fattore di rischio indipendente di ammalarsi di patologie cardiache anche in assenza di altre alterazioni metaboliche. Questo ha indotto i ricercatori a

ipotizzare una possibile “altra via” attraverso la quale l’obesità agisce sul cuore con meccanismo diretto, meccanismo che ha dimostrato avere come indiscusso protagonista il Tessuto Adiposo Epicardico (EAT)¹.

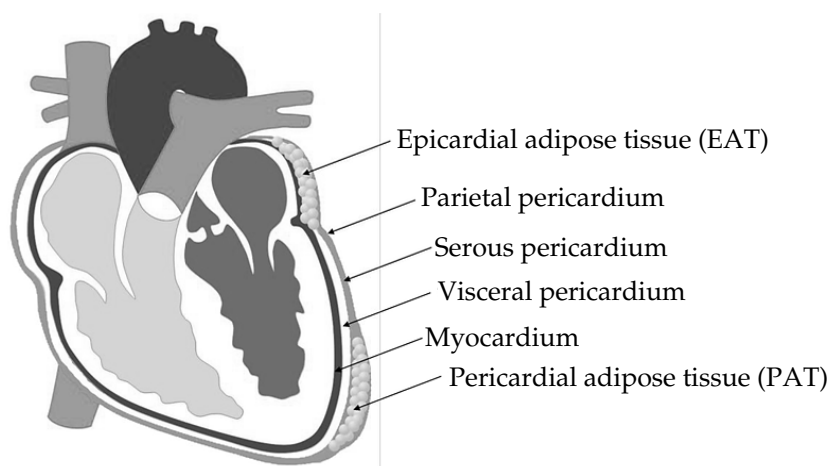
IL TESSUTO ADIPOSO EPICARDICO (EAT)

Il tessuto adiposo corporeo può essere diviso in

due grandi categorie: il Tessuto Adiposo Sottocutaneo (SAT) e il Tessuto Adiposo Viscerale (VAT). Il SAT ha una distribuzione di tipo ginoide ed è metabolicamente meno attivo del VAT. Quest’ultimo, al contrario, si deposita preferenzialmente a livello centrale, è responsabile dell’obesità androide ed è metabolicamente attivo e patologico. Il VAT, a livello peri-cardiaco, a sua volta si distingue in Tessuto Adiposo Pericardico (PAT) e Tessuto Adiposo Epicardico (EAT) **Figura 1**.

Figura 1

Differenza strutturale tra Tessuto Adiposo Epicardico (EAT) e Tessuto Adiposo Pericardico (PAT).

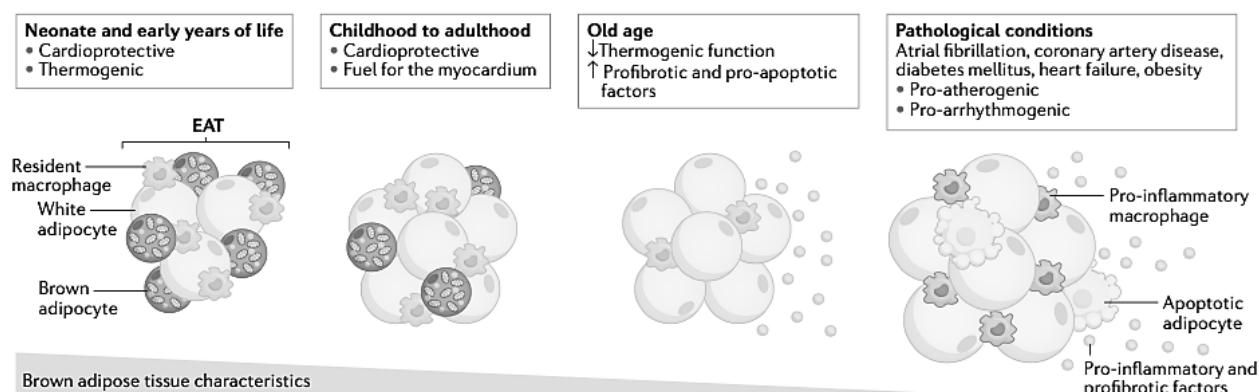


Pur essendo vicini e, talvolta confusi, è importante sapere che PAT e EAT differiscono totalmente avendo anche una diversa embriogenesi^{2,3}. Come vedremo successivamente, la conoscenza dell'EAT e dei suoi meccanismi d'azione ci induce a ragionare in una nuova prospettiva cardio-metabolica che sposta l'attenzione dal concetto più generico e aspecifico di “obesità” al concetto di “adiposità organo-specifica”. Pur appartenendo alla famiglia del tessuto adiposo bianco, l'EAT nelle prime fasi della nostra vita si comporta come un tessuto bruno. Presente fin dalla nascita, sono numerose le funzioni che svolge per mantenere l'omeostasi cardiaca: funzioni cardioprotettive e termogeniche in primis. Dal punto di vista strutturale, l'EAT ricopre, come un velo, all'incirca l'80% della superficie car-

diaca, la sua distribuzione non è uniforme e, globalmente, rappresenta circa il 15% del peso cardiaco. Le localizzazioni preferenziali sono a livello peri-coronarico, peri-atriale e peri-ventricolare. La totale contiguità con le strutture vasali e muscolari sottostanti gli permette, attraverso una innervazione e vascolarizzazione comune, di svolgere al meglio le sue funzioni: protezione meccanica delle coronarie, riserva energetica per i miocardiociti, produzione di adiponectina con conseguente inibizione dell'ipertrofia, della fibrosi e della flogosi. L'avanzare dell'età e l'instaurarsi di condizioni patologiche si accompagnano ad un aumento del volume totale dell'EAT e soprattutto ad uno shift da uno stato normofunzionante ad uno disfunzionante **Figura 2**.

Figura 2

Shift da EAT normofunzionante a EAT disfunzionante.



In particolar modo è noto come il volume dell'EAT sia aumentato nei soggetti obesi e nei soggetti portatori di malattie infiammatorie croniche (psoriasi, artrite reumatoide etc.); è anche stato dimostrato che nei pazienti diabetici (diabete mellito di tipo 2) il volume dell'EAT è in grado di stratificare i pazienti a maggior rischio CV. Infine, sia lo spessore che il volume totale del tessuto adiposo epicardico correlano in modo indipendente con la presenza di fibrillazione atriale (FA), cardiopatia ischemica (CAD) e scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF). Non è quindi un caso che, nel paziente obeso, la patologia cardiaca più frequente sia proprio lo scompenso a frazione d'eiezione preservata. Da tempo era stato evidenziato un rapporto direttamente proporzionale secondo il quale all'aumentare del BMI corrispondeva anche un aumento del HFpEF, relazione non confermata invece nello scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta⁴. Il nesso fisiopatologico tra obesità e HFpEF nel paziente obeso è sempre stato spiegato attraverso un aumento della volemia e delle resistenze periferiche che portavano, in conclusione, ad uno scompenso ad alta portata. In realtà solo in una minoranza di pazienti obesi e con HFpEF si riscontrano le alterazioni anatomico-funzionali che rispondono ad uno scompenso ad alta portata, e in tutti gli altri? Qual è il link che lega il loro BMI con la loro patologia cardiologica?

RUOLO DELL'EAT NELLO SVILUPPO DI CARDIOPATIA NELL'OBESO

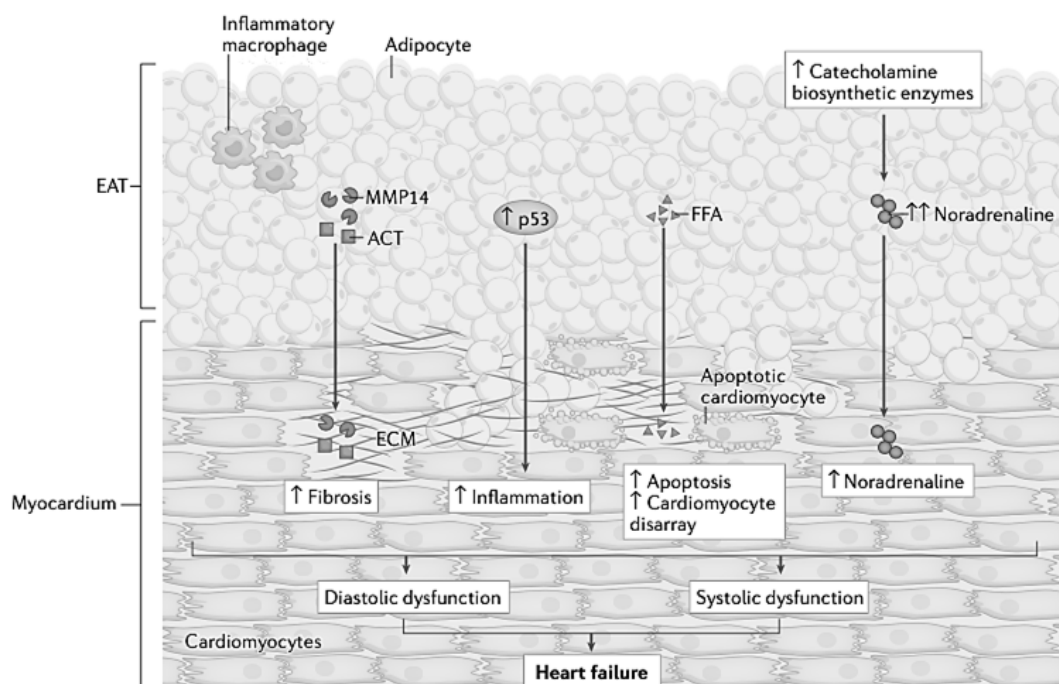
L'articolato cammino che porta il paziente obeso a sviluppare cardiopatia ha come primo step la flogosi sistemica tipica del soggetto obeso che, a livello cellulare, si traduce nell'aumento di volume dell'EAT e nello shift dallo stato normofunzionante allo stato disfunzionante. Dalla localizzazione regionale dell'EAT disfunzionante dipenderà poi quale tipo di cardiopatia svilupperà il soggetto: fibrillazione atriale (FA), cardiopatia ischemica (CAD) o scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HFpEF). In generale lo shift dell'EAT a stato disfunzionante è caratterizzato da una riduzione degli adipociti bruni a favore di un aumento degli adipociti bianchi e dei macrofagi residenti; questo innesca la produzione di fattori pro-fibrotici e pro-apoptotici e una riduzione della funzione termogenica. Successivamente i macrofagi residenti si attivano divenendo macrofagi pro-infiammatori e gli stessi adipociti bianchi vanno verso l'apoptosi. Nel tempo verranno completamente perse le funzioni protettive dell'EAT come la capacità di bruciare gli acidi grassi, nutrire i tessuti e produrre adiponectina in grado di tenere sotto controllo e contrastare la flogosi, la fibrosi e l'ipertrofia. Al contrario emergerà una flogosi locale indotta da lipolisi con accumulo

di acidi grassi, conseguente flogosi reattiva con liberazione in circolo di adipokine infiammatorie come l'IL-1, IL-6 e il Tumor Necrosis Factor (TNF) in grado di innescare e mantenere un danno locale caratterizzato da infiltrazione macrofagica, distruzione del microcircolo, fibrosi e alterazione del tessuto di conduzione. Le adipokine prodotte a livello locale, diffondendosi a livello sistemico, sono in grado di amplificare e mantenere la flogosi anche a livello sistemico, chiudendo così un perfetto circolo vizioso nel quale l'EAT acquisisce un ruolo centrale dive-

nendo il vero e proprio "trasduttore locale" della flogosi sistemica⁵. Se l'EAT disfunzionante è localizzato a ridosso del miocardio le alterazioni strutturali cellulari indotte, come la distruzione del microcircolo, la distruzione del tessuto di conduzione e la fibrosi muscolare miocardica rappresenteranno il substrato microscopico di quello che clinicamente è definito come scompenso cardiaco a frazione d'eiezione preservata (HfpEF) **Figura 3**, entità nosologica che correla in maniera direttamente proporzionale all'aumentare del peso corporeo.

Figura 3

Ruolo dell'EAT nello sviluppo di Scompenso Cardiaco.

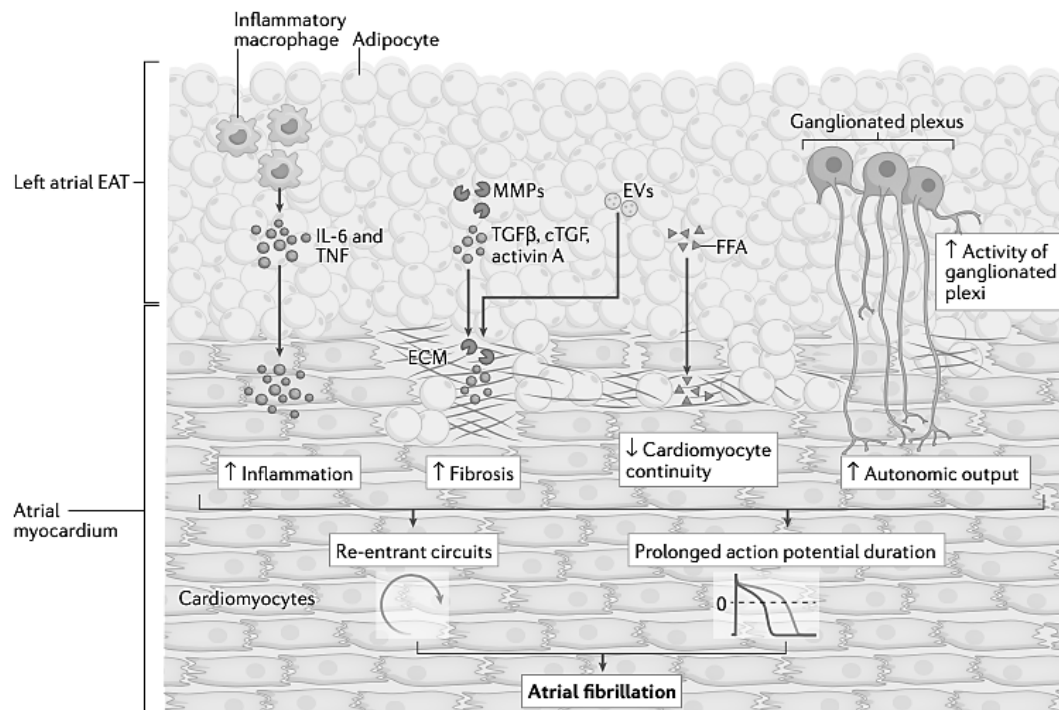


Come precedentemente detto, l'EAT disfunzionante non è soltanto responsabile dell'HFpEF ma anche di altre tipiche patologie cardiache come la fibrillazione atriale e la malattia aterosclerotica coronarica. Questo dipende dalla localizzazione dell'EAT disfunzionante, infatti la distribuzione regionale dell'EAT ha un ruolo fondamentale perché ciascun deposito di grasso epicardico è diverso geneticamente, anatomicamente e funzionalmente. La lo-

calizzazione dell'EAT prevalentemente peri-atriale esprime in modo significativo geni che codificano fattori proaritmogeni e pertanto l'EAT disfunzionante periastriale può contribuire alla FA attraverso la secrezione locale di fattori proaritmogeni e profibrotici (es. le metalloproteinasi) in grado di trasformare fattori di crescita come il TGFbeta 1, 2, cTGF e l'attivina A in fattori infiammatori (IL-1, 6 e TNF) **Figura 4**.

Figura 4

Ruolo dell'EAT nello sviluppo della Fibrillazione Atriale.



L'EAT pericoronarico, infine, esprime geni codificanti per adipokine pro-infiammatorie e fattori regolanti il metabolismo lipidico e glucidico. Questo comporta la migrazione di macrofagi dall'EAT verso l'endotelio coronarico, il rilascio di molteplici ci-

tochine e adipokine infiammatorie in grado di indurre stress ossidativo e danno endoteliale che favoriscono lo sviluppo e l'accrescimento della placca aterosclerotica **Figura 5**^{6,7,8}.

Figura 5
Ruolo dell'EAT nello sviluppo di coronaropatia.

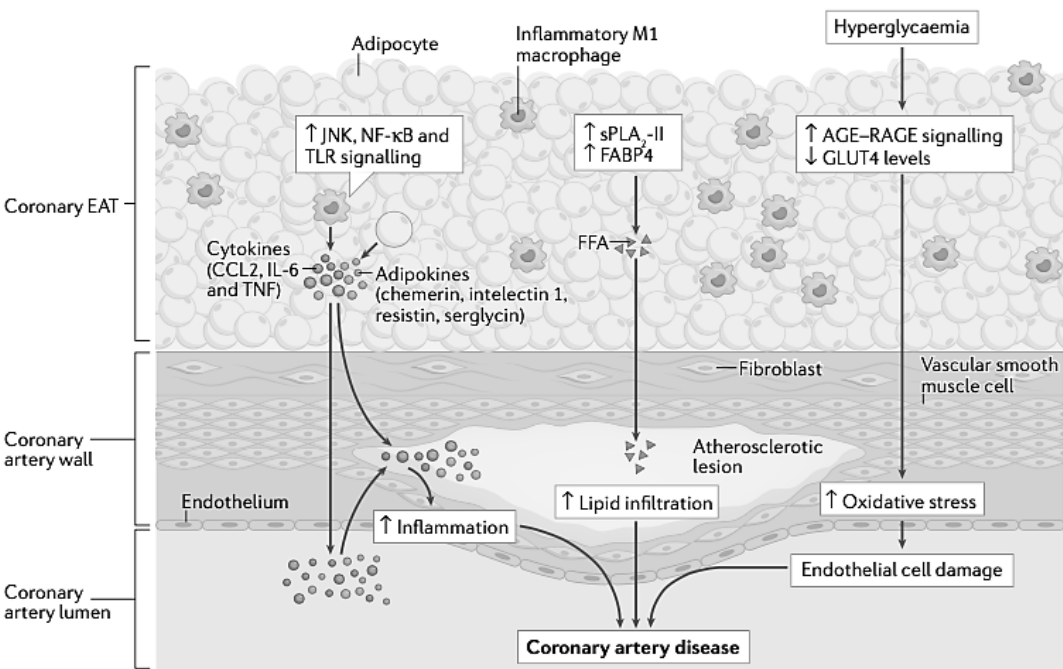


Tabella 1
Tecniche di visualizzazione e quantificazione dell'EAT.

Table 1 Currently available imaging techniques for EAT measurement		
Imaging modality	Advantages	Disadvantages
Echocardiography	Non-invasive; readily available; low cost; can measure EAT thickness; can measure PAT thickness	Interoperator variability; intraoperator variability; cannot measure EAT volume; cannot measure regional EAT locations (i.e. peri-atrial, pericoronary)
CT	Can measure EAT volume and thickness; can measure regional EAT locations (i.e. peri-atrial, pericoronary); can assess EAT density using Hounsfield units; can measure PAT thickness and volume	Minimally invasive; not readily available; high cost
¹⁸ F-FDG-PET-CT	Can assess EAT inflammatory activity	Minimally invasive; not readily available; high cost
MRI	Can measure EAT volume and thickness; can measure regional EAT locations (i.e. peri-atrial, pericoronary); can measure PAT thickness and volume; can measure intramyocardial lipid content if associated with ¹ H-magnetic resonance spectroscopy techniques	Minimally invasive; not readily available; high cost
CT fat attenuation index	Can measure perivascular fat inflammation	Minimally invasive; not readily available; high cost; further studies to assess regional EAT activity are necessary
Radiomics	Can process and elaborate on images using artificial intelligence	Not readily available; high cost; not yet applied to EAT assessment

EAT, epicardial adipose tissue; PAT, pericardial adipose tissue.

IMAGING DELL'EAT

Affinché tali nozioni non rimangano solo speculazioni scientifiche e al fine di dare un risvolto pratico a tutte queste recenti scoperte sono indispensabili due passaggi: la quantificazione dell'EAT, possibilmente attraverso metodiche di facile accessibilità, e la "targettizzazione" dell'EAT come obiettivo terapeutico. Ad oggi, L'EAT può essere valutato con tecniche tradizionali e innovative (**Tabella 1**).

L'ecocardiografia 2D standard, come proposto per la prima volta dal gruppo di Iacobelli nel 2003, è in grado di visualizzare e misurare lo spessore dell'EAT. L'EAT è generalmente identificato come lo spazio eco-privo tra la parete esterna del miocardio e lo strato viscerale del pericardio, ma l'EAT può anche apparire come uno spazio eco-denso quando sono presenti infiammazione o grandi quantità di EAT. Lo spessore dell'EAT è misurato perpendicolarmente sulla parete libera del ventricolo destro a fine sistole, quando entrambe le pareti collassano e ne consentono la misurazione più ampia⁹. Lo spessore dell'EAT può essere misurato anche a destra del piano anulare aortico a causa della ripida curva verso il basso della parete libera del ventricolo destro mentre si avvicina all'aorta ascendente prossimale. La misurazione ecocardiografica dello spessore dell'EAT è un marcatore di adiposità viscerale e la variabilità dello spessore dell'EAT (che varia da 1 mm a 25 mm) riflette la variazione nell'accumulo di grasso intra-addominale. L'uso dell'ecocardiografia per misurare lo spessore dell'EAT presenta diversi vantaggi, tra cui il basso costo, l'accessibilità e la riproducibilità, ma presenta anche diverse limitazioni. Anche se viene segnalata un'eccellente concordanza interosservatore e intraosservatore, l'ecocardiografia è ancora una tecnica dipendente dall'operatore. La TC cardiaca e la RM cardiaca possono fornire una misurazione volumetrica dell'EAT e informazioni funzionali aggiuntive rilevando l'EAT situato più in profondità non valutabile con l'ecocardiografia transtoracica¹⁰. La visualizzazione dell'EAT periatritale e pericoronarico è importante per comprendere, prevedere e possibilmente prevenire

gli effetti dell'EAT nella fibrillazione atriale e nella CAD¹¹. Sia la TC (con e senza contrasto) che la Risonanza Magnetica (RM) vengono utilizzate per quantificare l'EAT e valutarne anche la densità e il contenuto lipidico. Tuttavia, RM e TC per il loro costo elevato, la (seppur minima) invasività e la non facile disponibilità vengono ad oggi ancora utilizzati prevalentemente a scopo di ricerca. Infine, la PET-TC è in grado di rilevare l'attività infiammatoria dell'EAT. Tuttavia, tale indagine, in una valutazione complessiva della valutazione costo-benefico e della fattibilità non risulta conveniente né facilmente disponibile. Un'innovativa metodica di imaging, l'indice di attenuazione del grasso CT (FAI), è stata proposta come marcatore dell'infiammazione del grasso perivascolare¹². Il FAI riflette i cambiamenti trascrittomici, metabolici e fenotipici nel grasso perivascolare ed è significativamente più alto intorno alle lesioni colpevoli rispetto alle lesioni non colpevoli nei singoli pazienti con CAD. Il FAI può rilevare il carico infiammatorio intorno alle placche vulnerabili e prevedere la CAD subclinica precoce in vivo. Sono però necessari ulteriori studi che valutino la risposta del FAI sui depositi regionali di EAT, come l'EAT periatritale e pericoronarico¹³.

EAT COME TARGET TERAPEUTICO

Numerosi e recenti studi sugli esiti cardiovascolari hanno dimostrato che le nuove terapie con agonisti del GLP1R e inibitori dell'SGLT2 riducono l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, con una efficacia che suggerisce meccanismi che vanno ben oltre i miglioramenti nel controllo glicemico puntuale.

Per esempio, l'utilizzo degli inibitori selettivi di SGLT2, agenti antidiabetici orali indicati per il trattamento sia di HFpEF che di HFrEF, ha dimostrato una significativa riduzione del rischio di eventi cardiovascolari avversi maggiori come morte cardiovascolare e insufficienza cardiaca indipendentemente dalla presenza del diabete¹⁴. Anche se i meccanismi non sono ancora completamente chiariti è noto come

l'EAT sia un potenziale nuovo bersaglio di tali terapie e quindi un "nuovo" fattore di rischio cardiovascolare modificabile; a sostegno di questa ipotesi sappiamo che gli inibitori di SGLT2, come dapagliflozin ed empagliflozin, riducono lo spessore e il volume dell'EAT in misura significativa e parzialmente indipendente dalla perdita di peso. Sia gli inibitori di SGLT2 che gli agonisti di GLP1R possono ridurre l'infiammazione dell'EAT e aumentare l'ossidazione degli acidi grassi liberi (FFA) come carburante per il

miocardio. Infine, è dimostrato come gli agonisti di GLP1R siano in grado di indurre anche l'imbrunimento del grasso (differenziazione del grasso bianco in grasso bruno e differenziazione dei pre-adipociti, che porta a una migliore sensibilità insulinica del miocardio)¹⁵. È bene non scordare che anche "vecchie" e consolidate terapie come le statine sono in grado di ridurre lo spessore dell'EAT attraverso la modulazione dei recettori attivati dal proliferatore del perossisoma (PPAR) (Tabella 2).

Tabella 2

Studi clinici che testano l'efficacia dei farmaci cardiometabolici nel ridurre il volume o lo spessore dell'EAT.

Classe di farmaci	Nome del farmaco	Follow-up (settimane)	Cambiamento EAT (%)
Agonisti del GLP1R	Liraglutide	24	-42
	Liraglutide o exenatide	18	-13
	Semaglutride	12	-20
	Liraglutide	12	-29
	Dulaglutide	12	-20
Inibitori SGLT2	Dapagliflozina	24	-20
	Dapagliflozina	24	-10
	Canagliflozina	24	-20
	Ipragliflozina	12	-12
	Luseogliflozina	12	-5
	Empagliflozina	24	-5 ml a
Statine	Atorvastatina	24	-10
	Atorvastatina	48	-3
	Simvastatina	24	-3
	Pravastatina	48	-0,8

EAT, tessuto adiposo epicardico; GLP1R, recettore del peptide 1 simile al glucagone; SGLT2, co-trasportatore sodio-glucosio 2. a Diminuzione assoluta del volume EAT rispetto al basale.

CONCLUSIONI

Lo studio della fisiologia e della fisiopatologia dell'EAT e le sue implicazioni cliniche costituiscono un campo di ricerca in rapida evoluzione. L'EAT può, ad oggi, essere annoverato tra i fattori di rischio cardiovascolare misurabili e modificabili in grado di aggiungere un valore qualitativo alla stra-

tificazione del rischio cardiovascolare del nostro paziente. Inoltre, contribuendo in maniera diretta allo sviluppo e alla progressione della CAD (attraverso infiammazione, danno endoteliale e stress ossidativo), all'instaurarsi di FA (attraverso la secrezione locale di fattori che inducono fibrosi e disordine neuro-ormonale dei miociti atriali) e allo sviluppo di scompenso cardiaco (attraverso diversi

percorsi, tra cui il rilascio eccessivo di acidi grassi nelle cellule intracardiache, alla sovraespressione di citochine pro-infiammatorie e profibrotiche locali con proprietà pro-aritmogene e all'aumentata attivazione del recettore β -adrenergico) si rende sempre più necessaria la valutazione e la quantificazione

nell'EAT nel nostro paziente con tecniche di imaging facilmente accessibili ai cardiologi contemporanei e il trattamento dello stesso attraverso farmaci con effetti cardiometabolici benefici in grado di ripristinarne l'originale funzione cardioprotettiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Iacobellis G. Epicardial adipose tissue in contemporary cardiology. *Nat Rev Cardiol.* 2022 Sep; 19(9): 593-606. DOI: [10.1038/s41569-022-00679-9](https://doi.org/10.1038/s41569-022-00679-9).
2. Iacobellis G, et al. Epicardial fat from echocardiography a new method for visceral adipose tissue. *Obes. Res.* 2003; 11: 304-310. DOI: [10.1038/oby.2003.45](https://doi.org/10.1038/oby.2003.45).
3. Iacobellis G, Corradi D, Sharma AM. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* 2005; 2: 536-543. DOI: [10.1038/ncpcardio0319](https://doi.org/10.1038/ncpcardio0319).
4. Corradi D, et al. The ventricular epicardial fat is related to the myocardial mass in normal, ischemic and hypertrophic hearts. *Cardiovasc. Pathol.* 2014; 13: 313-316. DOI: [10.1016/j.carpath.2004.08.005](https://doi.org/10.1016/j.carpath.2004.08.005).
5. Iacobellis G. Local and systemic effects of the multifaceted epicardial adipose tissue depot. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015; 11: 363-371. DOI: [10.1038/nrendo.2015.58](https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.58).
6. Oikonomou EK, Antoniadou C. The role of adipose tissue in cardiovascular health and disease. *Nat. Rev. Cardiol.* 2019; 16: 83-99. DOI: [10.1038/s41569-018-0097-6](https://doi.org/10.1038/s41569-018-0097-6).
7. Batal O, et al. Left atrial epicardial adiposity and atrial fibrillation. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2010; 3: 230-236. DOI: [10.1161/CIRCEP.110.957241](https://doi.org/10.1161/CIRCEP.110.957241).
8. Liu Z, et al. Association of epicardial adipose tissue attenuation with coronary atherosclerosis in patients with a high risk of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2019; 284: 230-236. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.033](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.033).
9. Iacobellis G, Willens HJ. Echocardiographic epicardial fat: a review of research and clinical application. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009; 22: 1311-1319. DOI: [10.1016/j.echo.2009.10.013](https://doi.org/10.1016/j.echo.2009.10.013).
10. Nelson AJ, et al. Validation of cardiovascular magnetic resonance assessment of pericardial adipose tissue volume. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2009; 11: 15-18.
11. de Vos AM, et al. Peri-coronary epicardial adipose tissue is related to cardiovascular risk factors and coronary artery calcification in post menopausal women. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 777-783. DOI: [10.1093/eurheartj/ehm564](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehm564).
12. Antonopoulos AS, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci. Transl. Med.* 2017; 9: 398. DOI: [10.1126/scitranslmed.aal2658](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2658).
13. Oikonomou EK, et al. Non invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet.* 2018; 392: 929-939.
14. Zinman B, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373: 2117-2128. DOI: [10.1056/NEJMoa1504720](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720).
15. Neeland IJ, et al. Effects of liraglutide on visceral and ectopic fat in adults with overweight and obesity at high cardiovascular risk: a randomised, double blind, placebo – controlled clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021; 9: 595-605. DOI: [10.1016/S2213-8587\(21\)00179-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00179-0).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa Laura Casalino

ASL3 Genovese

E-mail: lauracasalino75@gmail.com

Rianimazione cardiopolmonare extracorporea: bisogna sempre selezionare il paziente giusto oppure "one size can fit all"?

Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation: should the right patient always be selected or one size can fit all?

Fabio Guarracino

Direttore UOC Anestesia e Rianimazione cardiotoracovascolare, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisa, Pisa

ABSTRACT

La diffusione delle tecniche di rianimazione cardiopolmonare e l'addestramento all'uso del defibrillatore semiautomatico di personale non direttamente coinvolto nell'assistenza sanitaria, ha sicuramente migliorato la prognosi dell'arresto cardiaco. Tuttavia, anche se eseguita da operatori esperti, la rianimazione cardiopolmonare garantisce un supporto meccanico alla funzione circolatoria molto inferiore (circa il 25%) rispetto al circolo spontaneo e, solitamente, non è in grado di supportare la funzione respiratoria e cardiaca. La prognosi dell'arresto cardiaco e le possibilità di recupero neurologico sono strettamente connesse alla durata dell'arresto cardiaco prima che sia ripristinata una funzione cardiopolmonare sufficiente. Per questi motivi negli ultimi anni sono state studiate ed introdotte nella pratica metodiche di rianimazione dell'arresto cardiaco mediante supporto extracorporeo. La *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation* (ECPR) mediante l'impianto di un supporto ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) veno-arterioso, è in grado di garantire un supporto circolatorio completo e l'ossigenazione del sangue. In questo senso la ECPR mediante ECMO VA rappresenta un efficace *bridge* fra l'arresto cardiaco o altre gravi condizioni cardiorespiratorie, il recupero funzionale o le strategie terapeutiche di destinazione, come il trapianto cardiaco. Il successo delle tecniche di rianimazione cardiopolmonare extracorporea richiede una selezione attenta e rigorosa dei pazienti.

Parole chiave: Arresto cardiaco; Rianimazione cardiopolmonare; Rianimazione cardiopolmonare extracorporea; ECMO veno-arterioso.

The diffusion of cardiopulmonary resuscitation to personnel not directly involved in health care has certainly improved the prognosis of cardiac arrest. However, even when performed by experienced operators, cardiopulmonary resuscitation provides much less mechanical support to circulatory function (about 25 percent) than spontaneous circulation and usually cannot support respiratory and cardiac function. The prognosis of cardiac arrest and the chances of neurological recovery are closely related to the duration of cardiac arrest before sufficient cardiopulmonary function is restored. Methods of resuscitation of cardiac arrest by extracorporeal support have been studied and introduced into practice in recent years. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) by implanting a veno-arterial ECMO (extracorporeal membrane oxygenation) support, can provide complete circulatory support and blood oxygenation. ECPR by ECMO VA represents an effective bridge between cardiac arrest or other serious cardiorespiratory conditions, functional recovery, or target therapeutic strategies such as cardiac transplantation. The success of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation requires careful and rigorous patient selection.

Key words: Cardiac arrest; Cardiopulmonary resuscitation; Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; Veno-arterial ECMO.

INTRODUZIONE

Negli ultimi anni l'utilizzo del supporto meccanico nella rianimazione dell'arresto cardiaco sta trovando sempre più applicazione; tuttavia, la com-

plessità dell'approccio e le risorse collegate richiedono necessariamente una riflessione sulla selezione del paziente nel quale intervenire.

Prima di approfondire gli aspetti connessi all'utilizzo del supporto extracorporeo, è utile ri-

cordare i dati epidemiologici relativi all'arresto cardiaco, in quanto questi hanno contribuito a formare il razionale per l'introduzione del supporto extracorporeo nella rianimazione dell'arresto.

L'arresto cardiaco intra-ospedaliero, secondo i dati più recenti, ha un'incidenza annuale in Europa che oscilla tra l'1.5 e il 2.8×1000 ricoveri in ospedale. La sopravvivenza a 30 giorni o alla dimissione dell'ospedale oscilla tra il 15 e il 34%.

L'arresto cardiaco extra-ospedaliero presenta un'incidenza in Europa tra 67 e 170 eventi ogni 100.000 abitanti¹. Nello scenario extra-ospedaliero la rianimazione è tentata o proseguita da personale dell'emergenza in circa il 50-60% dei casi, si stima tra 19 e 97 per 10.000 mila abitanti. La percentuale di manovre di rianimazione eseguita da persone che sono presenti all'arresto extra-ospedaliero varia tra paesi ed all'interno dei singoli paesi, con una media del 58% ed un range che va dal 13 all'83%. L'uso del defibrillatore automatico rimane basso in Europa con un dato medio del 28% ed un range che oscilla fra il 3.8 e il 59%.

Questi dati così disarmanti rendono ragione della ricerca di approcci che possano migliorare la sopravvivenza ad un arresto cardiaco, tra i quali

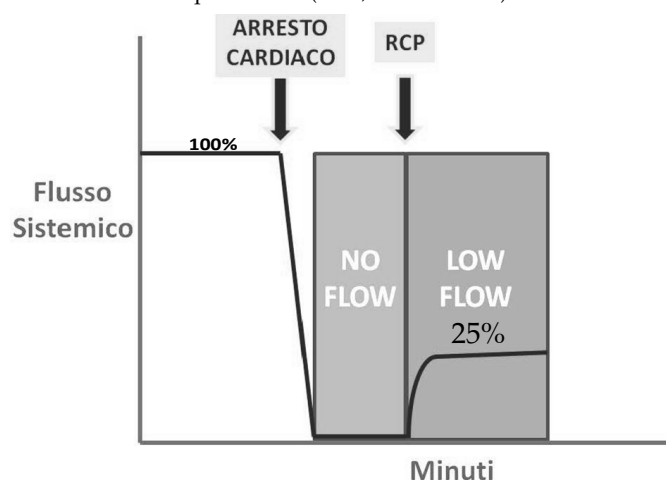
l'impiego della tecnologia extracorporea rappresenta certamente una evoluzione rilevante.

ARRESTO CARDIACO E PERFUSIONE D'ORGANO

Quando si parla di arresto cardiaco è molto importante avere presente che cosa accade dal punto di vista della fisiologia del flusso sistemico. Nel momento dell'arresto cardiaco il flusso ematico sistemico passa rapidamente da valori di normalità a zero, e finché non viene iniziata una manovra di rianimazione il paziente si trova in una condizione di cosiddetto no-flow, cioè assenza di flusso sistemico e di perfusione degli organi. L'inizio delle manovre di rianimazione genera un incremento del flusso sistemico ed una ripresa della perfusione agli organi. Tuttavia, pur in condizioni di manovre di rianimazione ottimali eseguite da personale esperto, il flusso ematico sistemico durante il massaggio cardiaco non ritorna ai livelli del flusso pre-arresto cardiaco, rimanendo intorno al 25% della gittata cardiaca. Per questo la fase di flusso legata alle manovre di massaggio cardiaco esterno viene definita fase di low-flow, durante la quale la perfusione è molto ridotta rispetto ai valori pre-arresto (**Figura 1**).

Figura 1

Rappresentazione schematica del flusso ematico sistemico nelle fasi precedenti l'arresto cardiaco, durante l'arresto cardiaco (NO FLOW) e dopo l'inizio della rianimazione cardiopolmonare (RCP; LOW FLOW).



RCP: rianimazione cardiopolmonare.

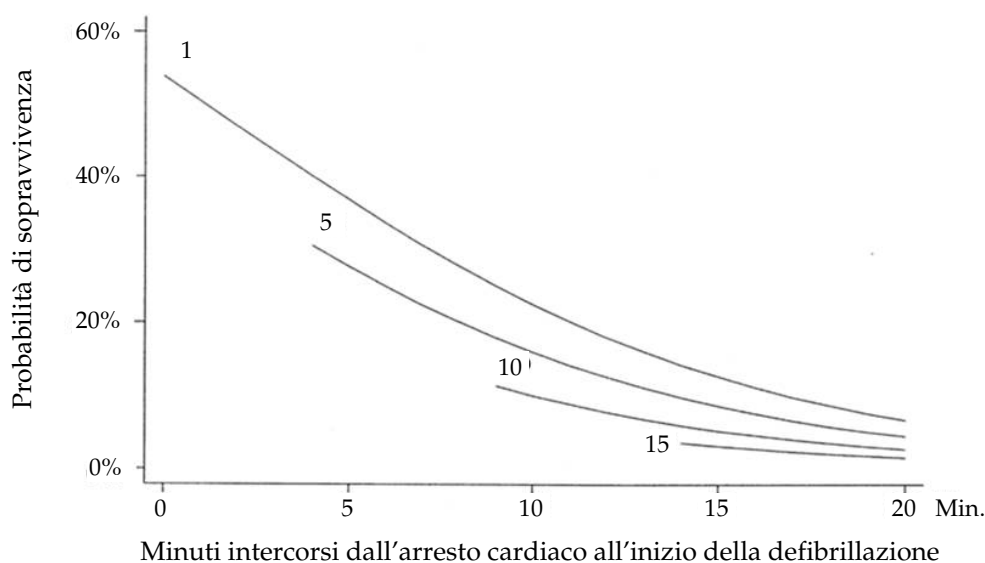
Questi aspetti fisiologici spiegano i punti più critici delle manovre di rianimazione standard nell'arresto cardiaco: la letteratura riporta una ripresa della circolazione, così detto ROSC (*recovery of spontaneous circulation*), in circa 30-40% dei pazienti, ed una sopravvivenza a lungo termine con una ripresa neurologica buona limitata a circa il 10% dei pazienti rianimati. Un altro aspetto importante da considerare è che l'arresto prolungato diminuisce sensibilmente la probabilità di recovery, in particolare un arresto che dura da più di 20 minuti comporta minori possibilità di ripresa della funzione cardiaca e della circolazione. Infine, ai fini del successo della

rianimazione dell'arresto cardiaco, bisogna tener conto che cause dell'arresto irreversibili limitano l'efficacia delle manovre di rianimazione.

Come si vede nella **Figura 2** la probabilità di sopravvivenza è fortemente condizionata dalla durata dell'arresto e dall'intervallo di defibrillazione. Questi dati, emersi in letteratura molti anni fa², rimangono tuttora importanti nel formare la base di ragionamento sull'efficacia delle manovre di rianimazione, e sull'impatto che queste possono avere sulla possibilità di sopravvivenza con outcome neurologico buono nel paziente che ha avuto l'arresto cardiaco.

Figura 2

Relazione fra la probabilità di sopravvivenza con il ritardo della rianimazione cardiopolmonare e della defibrillazione. Ciascuna curva rappresenta la riduzione della probabilità di sopravvivenza causata dal ritardo (minuti) fra arresto e defibrillazione per ogni dato intervallo con l'inizio delle manovre di rianimazione. Da ref (2).

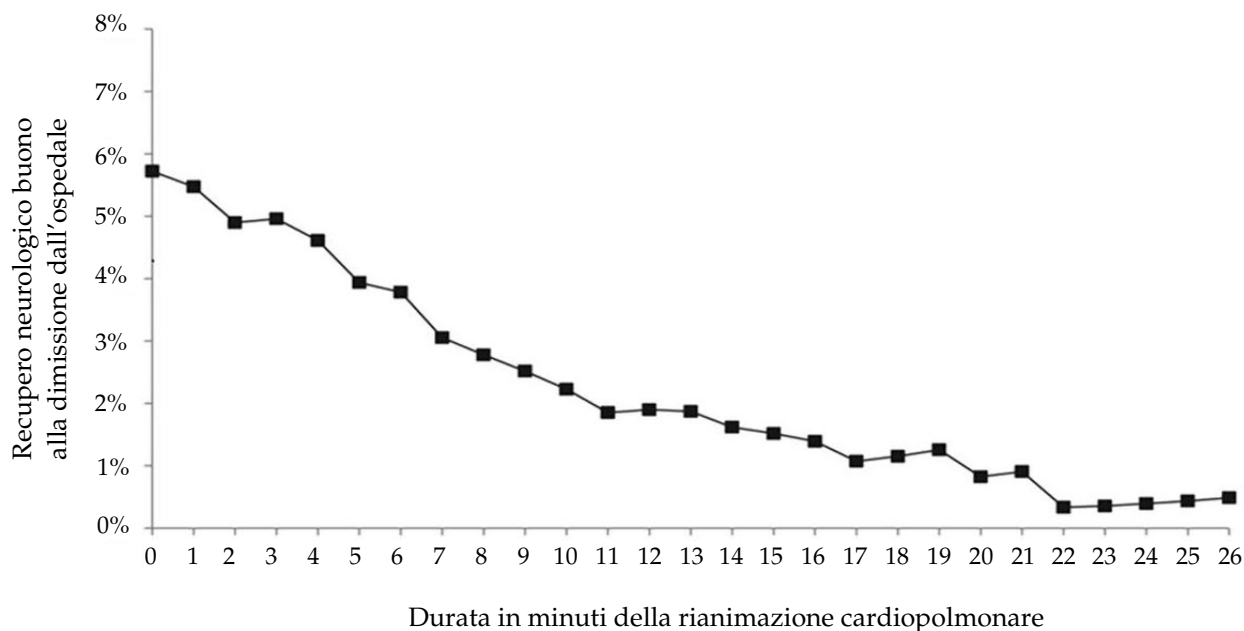


Nella **Figura 3** si vede chiaramente che la manovra rianimatoria risulta inefficace dal punto di vista della dimissione dall'ospedale, e quindi della sopravvivenza, nell'arresto cardiaco refrattario. Questo dato si riferisce all'arresto cardiaco extra-

ospedaliero che, come si diceva all'inizio, è gravato da risultati di outcome non soddisfacenti. La durata dell'arresto cardiaco sopra i 20 minuti, come si vede in figura 3, è l'elemento che impatta di più dal punto di vista della possibilità di recupero.

Figura 3

Relazione fra recupero neurologico e durata in minuti della rianimazione cardiopolmonare.



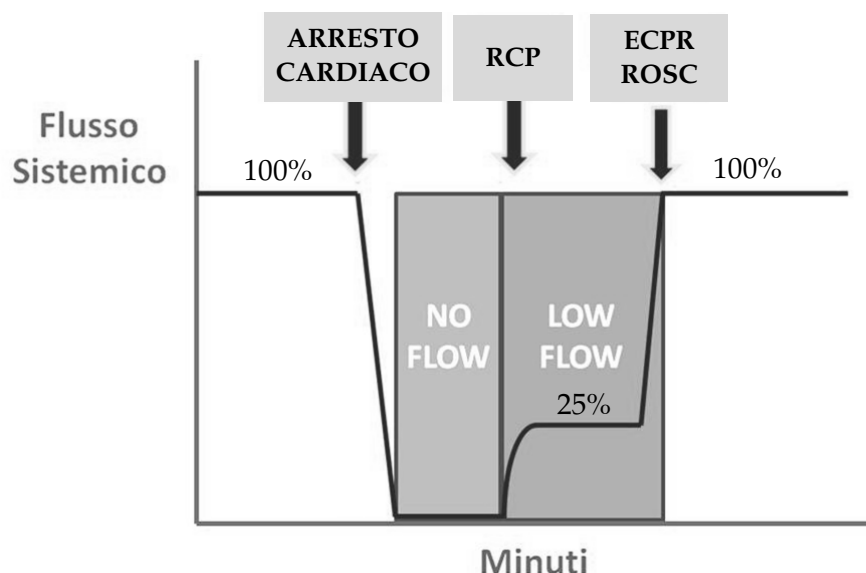
A questo punto è chiaro che è nella scarsa efficacia di una manovra di rianimazione cardiopolmonare, sebbene ben eseguita, che ripetiamo consente di mantenere soltanto circa il 25% della gittata durante la fase di low-low, la spiegazione dei dati insoddisfacenti di sopravvivenza alla dimissione dall'ospedale, che risulta essere in media dell'8%, con una variabilità che oscilla tra lo 0 e il 18%¹.

Per questi motivi negli ultimi anni è stato introdotto il concetto della rianimazione dell'arresto car-

diaco mediante supporto extracorporeo: quest'ultimo è in grado di supportare completamente la circolazione garantendo la perfusione degli organi, e quindi di fornire il tempo di intervenire con trattamenti mirati che possano risolvere la causa acuta reversibile dell'arresto, ad esempio un'angioplastica coronarica. Quindi esiste effettivamente un forte razionale per pensare di introdurre il supporto extracorporeo nella rianimazione dell'arresto cardiaco (**Figura 4**).

Figura 4

Rappresentazione schematica del flusso ematico sistemico durante l'arresto cardiaco, durante rianimazione cardiopolmonare (RCP) e dopo inizio della rianimazione extracorporea (ECPR). Una RCP ben eseguita è in grado di garantire al massimo solo il 25% del flusso sistemico prearresto, mentre una ECPR può arrivare a garantire il 100% del flusso.



ECPR: extracorporeal cardiopulmonary resuscitation. ROSC: recovery of spontaneous circulation.

DEFINIZIONE DI ECPR

ECPR (acronimo di *extracorporeal cardiopulmonary resuscitation*) può essere definito come l'impianto di un supporto ECMO (*extracorporeal membrane oxygenation*) in pazienti che sperimentano una improvvisa ed inattesa condizione di assenza di polso secondaria alla cessazione dell'attività meccanica del cuore.

L'utilizzo del ECMO nell'arresto cardiaco refrattario è sostanzialmente basato sull'impiego dell'ECMO in configurazione *veno-arteriosa* (VA-ECMO), una metodica che vede il supporto della circolazione del paziente attraverso l'introduzione di una cannula per via venosa femorale fino a posizionarne l'estremità in atrio destro, e di una cannula per via arteriosa femorale. La cannula venosa consente il drenaggio del sangue venoso verso la macchina dell'ECMO ed il suo ossigenatore, mentre la cannula arteriosa posizionata in arteria femorale consente la restituzione del sangue ossigenato dall'ECMO

verso il circolo arterioso. La macchina dell'ECMO ha nella sua composizione una pompa centrifuga ed un ossigenatore.

La pompa garantisce il flusso del sangue verso il paziente una volta che è stato ossigenato e privato dell'anidride carbonica. Il VA-ECMO è la configurazione di scelta indicata nella rianimazione dell'arresto cardiaco, mentre non trova in questo campo alcuna applicazione la configurazione dell'ECMO *veno-venoso* (VV-ECMO), impiegato nel trattamento della insufficienza respiratoria severa (ARDS).

La figura 4 richiama quanto detto precedentemente sulla fisiologia del flusso sistemico in condizioni di arresto cardiaco: per comodità qui si riassume che in conseguenza dell'arresto cardiaco la gittata sistemica crolla a zero iniziando una fase cosiddetta di no-flow, che può essere interrotta dalle manovre di rianimazione standard cosiddette CPR (*cardiopulmonary resuscitation*), le quali danno luogo ad una ripresa della circolazione che in genere non

è più del 25% del flusso nativo, determinando quindi una fase di low-flow.

Nel caso in cui vi sia un recupero dell'attività cardiaca spontanea, il cosiddetto ROSC, il low-flow può ritornare ad una condizione di flusso pari a quello precedente l'arresto cardiaco. L'introduzione del supporto meccanico con ECMO nell'arresto refrattario, cioè in assenza di ROSC, consente un ripristino della perfusione degli organi analogo ad un ROSC efficace. Da qui il forte razionale all'impiego del VA-ECMO nell'ECPR: supplire alla mancata ripresa della funzione cardiaca nativa consentendo velocemente di instaurare una piena perfusione degli organi. L'ECMO VA, grazie alla pompa centrifuga ed all'ossigenatore, è in grado di garantire una gittata normale pompando nel sistema arterioso del paziente sangue che ha ricevuto ossigenazione e rimozione della CO₂, insomma garantisce un DO₂ (oxygen delivery) adeguato nella fase critica dell'arresto refrattario.

L'introduzione del supporto meccanico durante la rianimazione dell'arresto entra a tutti gli effetti nella cosiddetta catena della sopravvivenza, potendo quindi implementare la catena aggiungendo un elemento importante nella condizione in cui l'arresto non è responsivo alle manovre di rianimazione.

La possibilità di garantire prontamente e completamente la perfusione degli organi ha una grande importanza perché consente di avere quel tempo che è necessario al team sanitario per portare il pa-

ziente nell'ambiente in cui può essere gestita la causa che ha provocato l'arresto. Prima, ad esempio, si faceva riferimento all'angioplastica coronarica in emodinamica nel caso di uno STEMI. Ma l'ECMO dà il tempo di gestire anche le altre cause reversibili dell'arresto cardiaco refrattario, si pensi ad esempio alla possibilità di drenare uno pneumotorace iperteso mentre la perfusione e l'ossigenazione degli organi è assicurata dalla pompa centrifuga.

L'ECMO in questo contesto assume un ruolo ulteriore e successivo a quello della rianimazione dell'arresto. Esso, infatti, può essere uno strumento molto importante nel gestire la cosiddetta *sindrome post-arresto* potendo essere utilizzato anche una volta che sia ripresa l'attività meccanica spontanea del cuore per garantire la perfusione degli organi qualora il recupero della funzione cardiaca non sia immediatamente capace di ripristinare una circolazione efficace.

Un aspetto importante da considerare soprattutto quando l'ECMO VA venga utilizzato per gestire la fase post-arresto è che l'ECMO VA, come si vede nella tabella di confronto tra le varie tecniche di supporto meccanico a breve termine (**Tabella 1**) fornisce un ottimo supporto circolatorio e un ottimo supporto respiratorio, ma è molto meno capace, in confronto ad altri strumenti quali l'Impella o il contropulsatore aortico, di garantire una riduzione del sovraccarico del cuore e quindi una protezione miocardica per assenza di unloading.

Tabella 1

Confronto tra le varie metodiche di supporto meccanico a breve termine (contropulsatore aortico, Impella e ECMO VA) sulla funzione circolatoria, sulla protezione miocardica e sulla funzione respiratoria.

		IABP	IMPELLA	VA ECMO
Supporto circolatorio	Perfusione d'organo	+/-	++	+++
Protezione miocardica	Lavoro ventricolare sinistro	+/-	+++	--
	Perfusione coronarica	++	++	++
Supporto respiratorio	Ossigenazione	-	-	+++

IABP: intra aortic balloon pump.

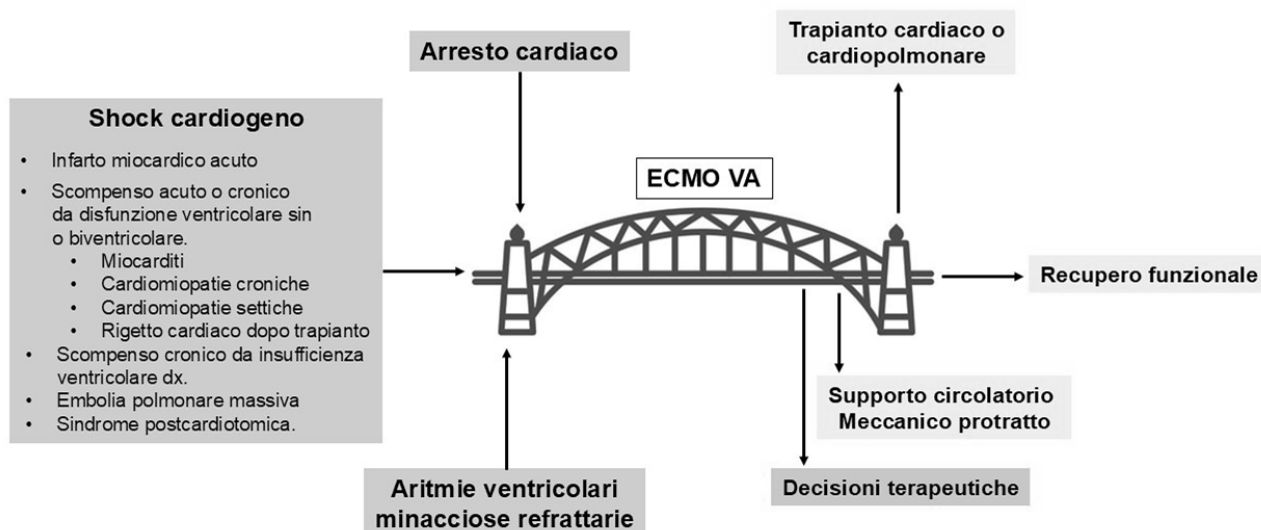
Questo è un aspetto che deve essere considerato perché il prolungarsi dell'assistenza con ECMO VA dopo l'arresto cardiaco in assenza di una ripresa adeguata della funzione cardiaca pone ulteriori problemi di gestione, soprattutto di gestione dell'unloading del ventricolo sinistro.

Un aspetto importantissimo da considerare è che l'utilizzo del ECMO VA nella rianimazione di un paziente che ha avuto un arresto cardiaco si pone come un vero e proprio "ponte". La letteratura par-

la di un *bridge* verso diversi destini possibili del paziente. L'ECMO può fare da ponte verso l'esito più auspicato, cioè il recupero totale della funzione cardiaca, tale per cui il paziente possa poi essere svezato e staccato dal ECMO. Tuttavia, nei casi in cui non si verifichi un recupero totale sono possibili anche altre strade come quella del trapianto o quella del supporto meccanico di lunga durata; non meno importante è il *bridge* verso una fase di decisione sul da farsi (Figura 5).

Figura 5

L'ECMO VA come ponte verso il recupero funzionale, strategie terapeutiche di destinazione o supporto protratto in attesa di ulteriori decisioni terapeutiche.



CRITERI DI SELEZIONE DEL PAZIENTE DA ASSISTERE CON ECLS

In linea generale il candidato ideale per essere gestito in fase di rianimazione con il supporto meccanico dell'ECMO è un paziente che ha un arresto cardiaco testimoniato nel quale le manovre di rianimazione siano state immediate, ed in cui la causa reversibile è identificata o almeno sospettata: come si diceva prima l'infarto miocardico, ma anche l'embolia polmonare massiva, una aritmia refrattaria da fibrillazione ventricolare o da tachicardia ventricolare.

Un'altra situazione che rende "ideale" il candidato a ECPR è che la funzione d'organo pre-arresto fosse preservata, cioè che il paziente che ha avuto l'arresto non avesse prima di questo evento una grave insufficienza degli organi.

Alla luce delle considerazioni appena svolte, ne consegue che non sono candidati ideali ad essere rianimati con l'ausilio del supporto meccanico quelli che hanno una condizione di low-flow superiore a 60 minuti, quelli che presentano comorbidità severe, ad esempio uno scompenso d'organo avanzato, oppure una patologia oncologica terminale. Anche soggetti di età avanzata o che presentino un estre-

mo quadro di fragilità non sono considerati candidati ideali; inoltre, un danno cerebrale irreversibile o un tempo molto lungo prima che si sia iniziata la rianimazione dell'arresto (fase di no-flow) sono considerate condizioni proibitive per un ECLS.

A queste considerazioni sul profilo ideale di un paziente da sottoporre ad una rianimazione con supporto meccanico contribuisce anche l'esperienza che l'utilizzo stesso del supporto extracorporeo nella rianimazione dell'arresto cardiaco è gravato dall'insorgenza di complicanze durante l'assistenza. Le complicanze in corso di ECMO VA possono essere tanto più frequenti e più gravi quanto più si prolunga l'assistenza meccanica nella fase post-arresto.

Le complicanze sono soprattutto *infettive*, *emorragiche* (con emorragie dalle vie digestive, polmonari, cerebrali, il tamponamento cardiaco), *ischemiche* (per esempio ischemia dell'arto inferiore dal lato dove è avvenuta la cannulazione femorale). Tutte queste complicanze, che possono essere molto severe, devono sempre spingere a valutare con attenzione se il paziente a cui pensiamo di impiantare l'ECMO rispecchi i criteri del candidato ideale, che sono quelli che consentono di auspicare, se non di prevedere, che l'assistenza con ECMO avrà successo e il paziente potrà esserne poi svezzato.

I FATTORI CHE MASSIMIZZANO IL BENEFICIO

Alla luce dei dati di letteratura attuali³⁻⁵, i fattori che determinano i risultati dell'utilizzo del supporto extracorporeo nella rianimazione cardiopolmonare dell'arresto refrattario sembrano essere:

- tempo di no-flow < 5 min, tempo di low-flow < 60 min⁵;
- arresto testimoniato;
- qualità della rianimazione cardiopolmonare (manovre di rianimazione eseguite prontamente nell'immediatezza dell'arresto da persone esperte hanno un impatto favorevole);
- la comparsa di segni vitali durante la fase di rianimazione;
- La comparsa di ROSC transitori è anche essa considerata un elemento favorevole.

CONCLUSIONI

L'utilizzo del supporto meccanico con ECMO VA nella rianimazione cardiopolmonare ha oggi certamente un valore aggiunto importante nel recupero dei pazienti che hanno un arresto cardiaco refrattario. L'efficacia di questa tecnica di rianimazione, il suo impatto sulla catena di sopravvivenza, la possibilità di garantire la perfusione per il tempo necessario ad attendere il recupero della funzione cardiaca o di consentire un destino diverso del paziente, sono aspetti assolutamente importanti. Tuttavia, rispondendo alla domanda iniziale, se cioè si tratta di una metodica applicabile in tutti i pazienti oppure è necessaria una selezione, allo stato attuale delle conoscenze l'applicazione dell'ECMO VA nella rianimazione cardiopolmonare, pur essendo ormai diventata un aspetto importante nell'arresto refrattario, richiede assolutamente una selezione attenta e rigorosa del paziente. È proprio questa selezione che massimizza la possibilità di avere beneficio e di ridurre l'utilizzo futile del supporto extracorporeo nella rianimazione.

BIBLIOGRAFIA

1. Grasner J-T, Herlitz J, Ingild BM, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Epidemiology of cardiac arrest in Europe. *Resuscitation*. 2021; 161: 61-79. DOI: [10.1016/j.resuscitation.2021.02.007](https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2021.02.007).
2. Valenzuela TD, Roe DJ, Cretin S, Spaite DW, Larsen MP. Estimating effectiveness of cardiac arrest interventions: a logistic regression survival model. *Circulation*. 1997; 96 (10): 3308-3313. DOI: [10.1161/01.cir.96.10.3308](https://doi.org/10.1161/01.cir.96.10.3308).
3. Abrams D, MacLaren G, Lorusso R, et al. Extracorporeal

cardiopulmonary resuscitation in adults: evidence and implications. *Intensive Care Med.* 2022; 48: 1-15. DOI: [10.1007/s00134-021-06514-y](https://doi.org/10.1007/s00134-021-06514-y).

4. Assouline B, Mentha N, Wozniak H, et al. Improved Extracorporeal Cardiopulmonary Resuscitation (ECPR) Outcomes are Associated with a Restrictive Patient Selection Algorithm. *J Clin Med* 2024; 13 (2): 497. DOI: [10.3390/jcm13020497](https://doi.org/10.3390/jcm13020497).
5. Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, et al. ELSO Interim Guidelines for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Cardiac Patients. *ASAIO J.* 2021 Aug 1; 67(8): 827-844. DOI: [10.1097/MAT.0000000000001510](https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001510).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Fabio Guarracino
UOC Anestesia e Rianimazione Cardiotoracovascolare
Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
Pisa, Italy
E-mail: fabioguaracino@gmail.com

CASI CLINICI

Non sempre quello che si vede è quello che sembra. Un ECG ingannevole in un caso di MINOCA

Not everything is always as it seems. A misleading ECG in a case of MINOCA

Emilia Raytcheva, MD¹; Giulia Vinco, MD²; Mauro Larcher, MD³; Rupert Paulmichl, MD¹

¹ Ripartizione Cardiologia, Ospedale di Merano Franz Tappeiner (BZ)

² Dipartimento di Radiologia, Università di Verona (VR)

³ Presidente ARCA Trentino-Alto Adige, Rovereto (TN)

ABSTRACT

Una paziente di 65 anni si presenta in PS per intenso dolore comparso da 12 h all'emittoe e fianco di sinistra, inizialmente intermittente, ma da circa un'ora costante con un valore 6/10 su scala NRS. In anamnesi: diabete mellito II, ipercolesterolemia e fumo. All'esame obiettivo parametri vitali nei limiti. All'ECG: tachicardia sinusale, sopraslivellamento ST in sede inferiore e laterale. All'ecocardiografia: ipocinesia inferolaterale con funzione sistolica globale lievemente ridotta. La coronarografia urgente non rileva stenosi coronariche significative. Durante il monitoraggio le alterazioni ECG alternano fasi di normalizzazione in clinostatismo su fianco destro a fasi di sopraslivellamento ST inferolaterale in clinostatismo sul fianco sinistro con intensificazione del dolore. Viene quindi richiesta una TC addome, che mostra un megacolon ripieno di materiale fecale che comprime il ramo interventricolare posteriore, e la parete inferiore ed inferolaterale del ventricolo sinistro.

La presenza di sopraslivellamento del tratto ST all'ECG rappresenta un'emergenza medica in cardiologia, che richiede immediata attenzione. Tuttavia è importante ricordare che, come nel caso presentato, il sopraslivellamento ST può presentarsi in una varietà di condizioni. In letteratura sono riportati alcuni altri casi di sopraslivellamento del tratto ST causato da distensione gastrica, o da ostruzione intestinale, tuttavia il nostro è il primo caso che descrive un quadro di megacolon come causa delle alterazioni ECG.

Parole chiave: MINOCA; Diagnostica per immagini; Dolore toracico; Dolore addominale.

A 65-year-old woman presents to the emergency department with intense pain for 12 hours in the left hemithorax, initially intermittent, and constant since an hour with an NRS intensity of 6/10. In the history she had diabetes mellitus II, hypercholesterolemia and active smoking. Physical examination was with vital parameters within limits. The ECG showed sinus tachycardia, ST segment elevation in the inferior and lateral leads. On echocardiography: inferolateral hypokinesia with slightly reduced global systolic function. Urgent coronary angiography revealed no significant coronary stenoses. During monitoring, the ECG alterations alternated phases of normalization when lying on the right side with phases of infero-lateral ST elevation when leaning on the left side with intensification of pain. An abdominal CT scan was requested, which showed a megacolon filled with fecal material compressing the posterior interventricular branch, as well as the inferior and infero-lateral wall of the left ventricle. The ST segment elevation on the ECG represents a medical emergency in cardiology, which requires immediate attention. However, as in the case presented, ST elevation can occur in a variety of conditions. Some other cases of ST segment elevation caused by gastric distension or intestinal obstruction are reported in the literature, however ours is the first case that describes megacolon as the cause of ECG alterations.

Key words: MINOCA; Imaging; Chest pain; Abdominal pain.

CASO CLINICO

Una paziente di 65 anni si presenta in Pronto Soc-

corso per insorgenza di intenso dolore all'emittoe e fianco di sinistra. Il sintomo è iniziato da 12 ore, inizialmente intermittente, ma da circa un'ora è diven-

tato costante con un valore di 6 su scala NRS.

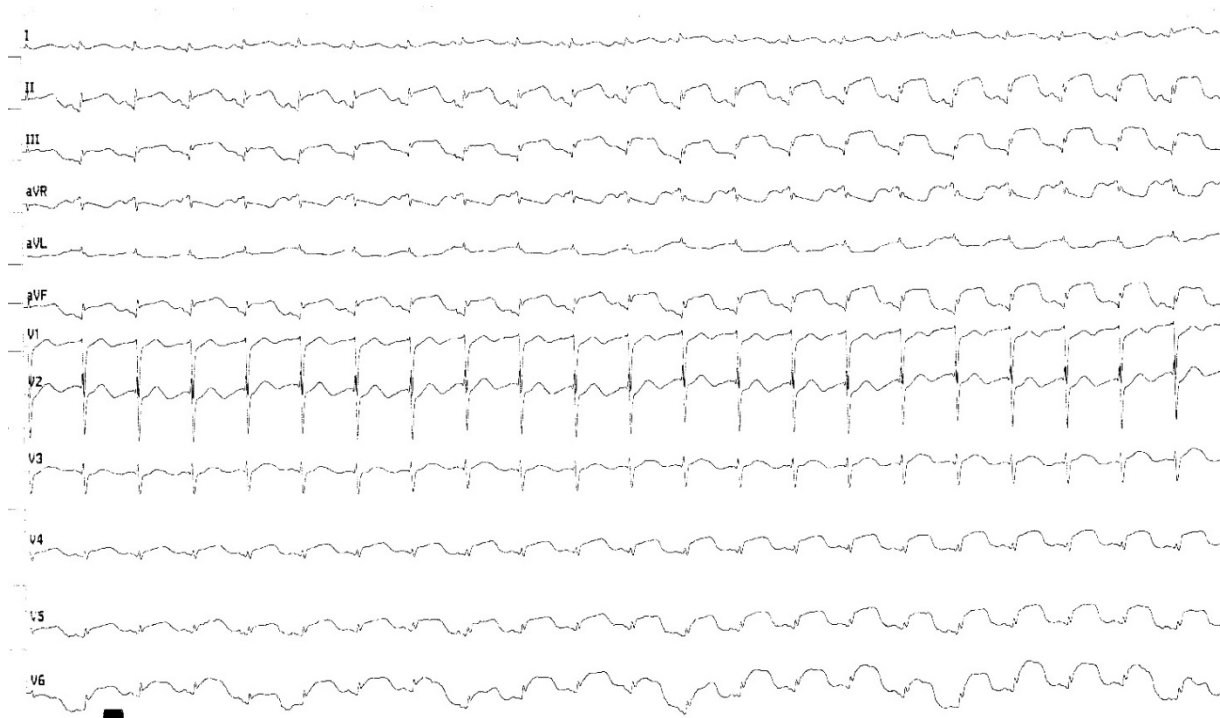
Come fattori di rischio cardiovascolare presenta diabete mellito tipo II, ipercolesterolemia e fumo. In anamnesi si segnala polipo e paralisi della corda vocale sinistra con disfonia; calcolosi della colecisti; fibroma uterino. Recentemente è stata posta diagnosi di neoplasia polmonare sinistra (lingula) con interessamento linfonodale mediastinico. La terapia domiciliare della paziente è prevalentemente per il controllo della glicemia e del colesterolo con: sitagliptin 100 mg/die; metformina RP 750 mg due volte a giorno; empagliflozin 10 mg/die; rosuvastatina 20 mg/die

ed ezetimibe 10 mg/die; viene comunicato anche un recente ciclo di chemioterapia non meglio precisata.

Ad una prima valutazione in pronto soccorso la paziente è sveglia e collaborante, ma sofferente per il dolore all'emittoe e al fianco sinistro. La pressione arteriosa (PA) è 145/70 mmHg, con frequenza cardiaca (FC) 130 bpm ritmica; saturazione 98% in aria ambiente, non stasi polmonare. Viene eseguito un elettrocardiogramma (ECG), che mostra tachicardia sinusale, sopraslivellamento ST in sede inferiore e laterale, nelle derivazioni DII, DIII, aVF e da V4 a V6 (Figura 1).

Figura 1

ECG all'ingresso in pronto soccorso.



All'ecocardioscopia eseguita in urgenza si osserva ipocinesia infero-laterale con funzione sistolica globale lievemente ridotta. Gli esami ematochimici mostrano: emoglobina 14.4 g/dl; piastrine 75 x1000/ μ l; leucociti 0.9 x 1000/ μ l; INR 1.34; aPTT 0.83; glicemia 249 mg/dl; creatinina 0.71 mg/dl; GOT 26 U/l; GPT 27 U/l; bilirubina totale 0.25 mg/dl; amilasi 35 U/l; lipasi 10 U/l;

sodio 136 mmol/l; potassio 4.7 mmol/l; proteina C reattiva 26.40 mg/dl; troponina T HS 26.6 ng/l. Considerando il dolore toracico costante da un'ora, le alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche, la paziente è stata trattata con acido acetilsalicilico 250 mg ev e sottoposta a coronarografia d'urgenza nel sospetto di una sindrome coronarica acuta.

La coronarografia ha mostrato stenosi del 30% della coronaria destra prossimale, verosimile tragitto intramiocardico della discendente anteriore e irregolarità parietali di un esile ramo intermedio in assenza di trom-

bosi angiografica e con flusso conservato (**Figura 2**).

Al termine della procedura in emodinamica, all'ECG si è osservata una riduzione del sopraslivellamento ST precedentemente descritto (**Figura 3**).

Figura 2

Coronarografia eseguita in urgenza che non rileva stenosi coronariche significative.

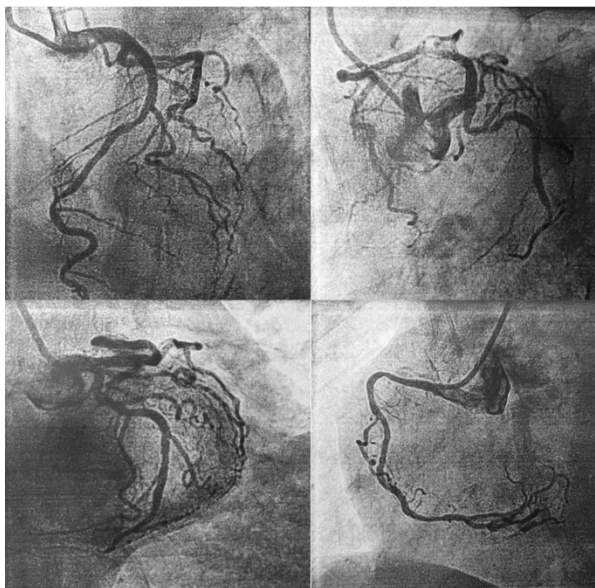
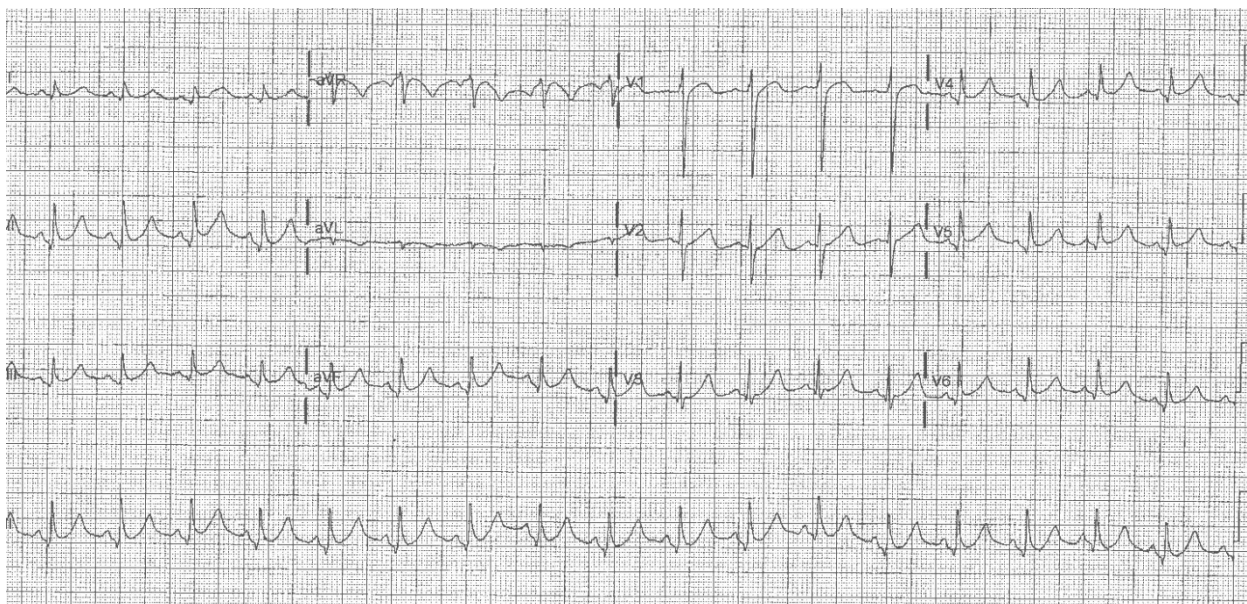


Figura 3

ECG post procedurale con risoluzione del sopraslivellamento del tratto ST.



All'ecocardiografia di controllo non erano più evidenziabili le alterazioni della cinetica regionale in sede inferiore e laterale. Dopo rientro in reparto è stata ripetuta la Troponina T, risultata 22.7 ng/l a sei ore dall'inizio dei sintomi. Durante il monitoraggio

ECG si sono osservate fasi di normalizzazione del tratto ST alternate a fasi di sopraslivellamento del tratto ST in sede infero laterale con sottoslivellamento speculare in V1-V3 (**Figura 4**).

Figura 4

ECG con fasi di normalizzazione alternato a sopraslivellamento del tratto ST in sede infero-laterale.



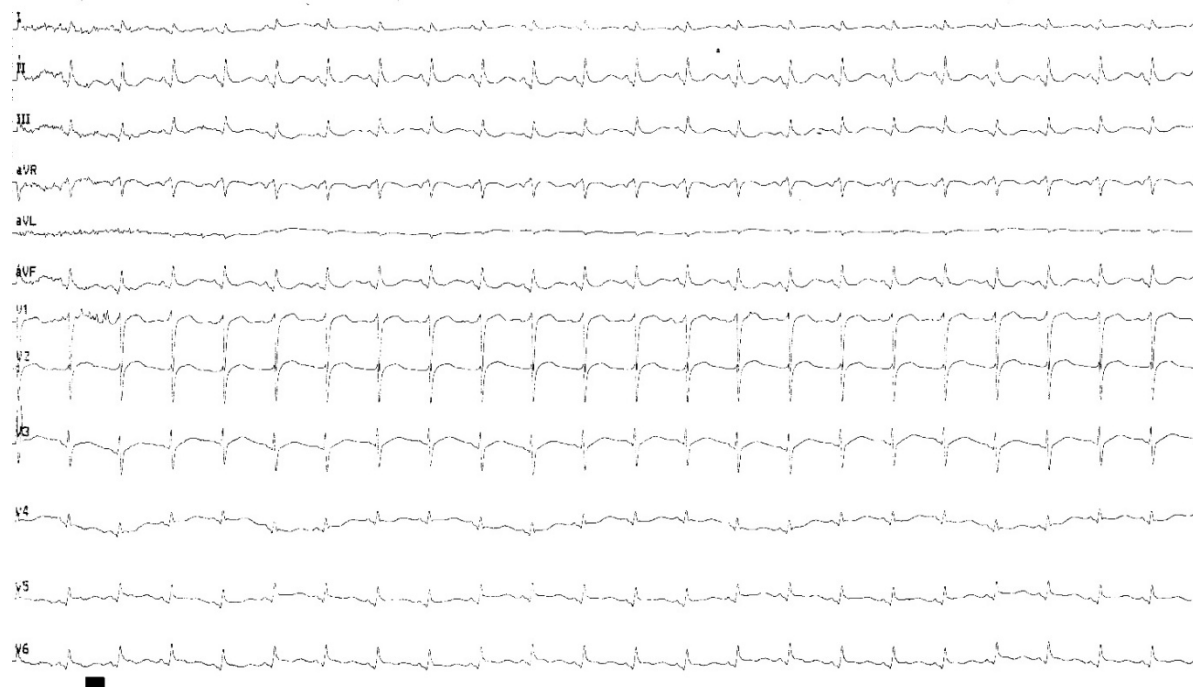
Il dolore al fianco sinistro, persistente, si accentuava con la posizione in clinostatismo sul fianco sinistro e migliorava in clinostatismo sul fianco destro. L'esame obiettivo, ripetuto, evidenziava PA 120/70 mmHg, FC 105 bpm, obiettività cardiopolmonare sostanzialmente invariata, addome trattabile con dolenzia alla palpazione profonda in sede fianco sinistro. È stata notata anche una cicatrice addominale, risalente ad intervento in età pediatrica, per un verosimile megacolon; alvo tutto sommato regolare senza particolari modifiche negli ultimi giorni. L'emogasanalisi arteriosa mostrava: pH 7,2; pCO₂ 18.9 mmHg, pO₂ 96.1 mmHg; cLac 0.9

mmol/L; cHCO₃⁻ 11.5 mmol/L; ABE_c -20.3 mmol/l.

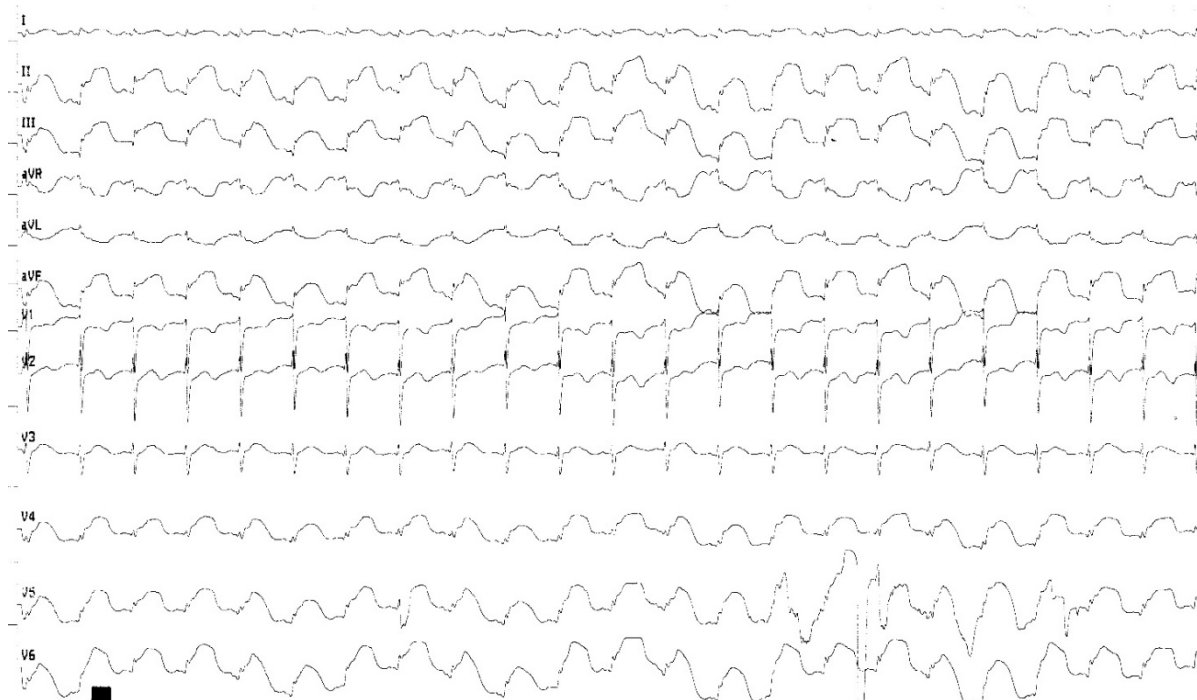
A questo punto è stata richiesta una tomografia computerizzata (TC) dell'addome. Nell'attesa dell'esecuzione dell'esame la paziente continuava ad essere monitorata dal punto di vista elettrocardiografico. È stato inoltre ripetuto l'ECG, facendo mobilizzare la paziente su entrambi i fianchi. Si osservava una normalizzazione del tracciato eseguito in clinostatismo su fianco destro (**Figura 5**); mentre su fianco sinistro la paziente lamentava intensificazione della sintomatologia associata a recidiva del sopraslivellamento del tratto ST precedentemente osservato (**Figura 6**).

Figura 5

ECG in clinostatismo su fianco destro che mostra normalizzazione delle alterazioni.

**Figura 6**

ECG in clinostatismo su fianco sinistro che mostra ricomparsa del sopraslivellamento del tratto ST in sede infero-laterale.

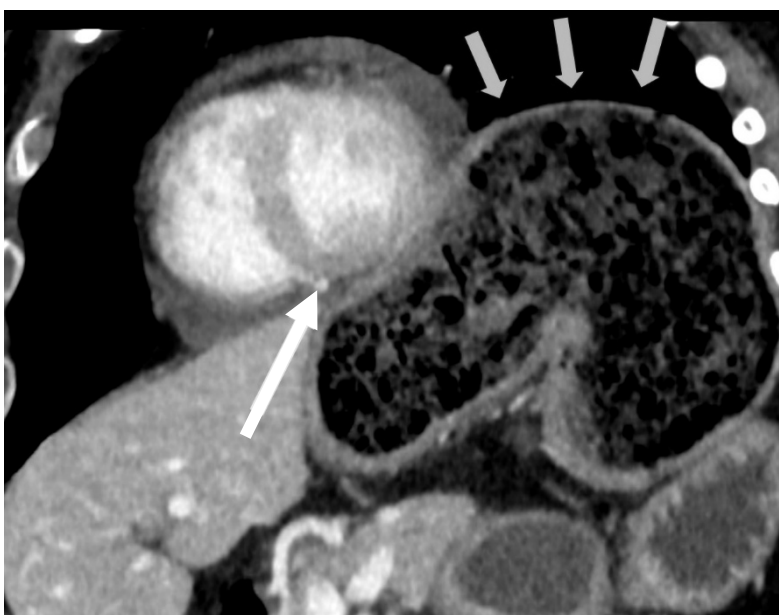


La TC addome ha mostrato un megacolon ripieno di materiale fecale (**Figura 7**), comprimendo il ramo

interventricolare posteriore e la parete inferiore ed infero-laterale del ventricolo sinistro.

Figura 7

Megacolon ripieno di materiale fecale (freccie grigie) che comprime il ramo interventricolare posteriore (freccia bianca) e la parete inferiore ed infero-laterale del ventricolo sinistro.



La paziente è stata quindi sottoposta a procedura colonscopica desufflativa e clismi stimolanti il transito, a terapia antibiotica ad ampio spettro. Veniva inoltre corretta l'acidosi metabolica osservando nei giorni seguenti una progressiva canalizzazione dell'alvo, riduzione della dilatazione colica e scom-

parsa della sintomatologia dolorosa. Durante il monitoraggio elettrocardiografico successivo non si è più osservata nessuna alterazione, sia in clinostatismo che su fianco sinistro (**Figura 8**) e l'ecocardiogramma predimissivo ha confermato l'assenza di alterazioni della cinetica segmentaria.

Figura 8

ECG predimissivo con scomparsa delle alterazioni del tratto ST.



DISCUSSIONE

Questo caso dimostra l'importanza di un'attenta valutazione clinica globale del paziente. La presenza di sopraslivellamento del tratto ST all'ECG rappresenta un'emergenza medica in cardiologia, che richiede immediata attenzione ed intervento nel contesto di un infarto miocardico acuto. Nel nostro caso infatti, data la presentazione di sintomatologia dolorosa associata alle alterazioni ECG, è stata in primo luogo eseguita una coronarografia urgente nel sospetto di una genesi coronarica. Tuttavia è importante ricordare che, come nel caso presentato, il sopraslivellamento ST può presentarsi in una varietà di

condizioni cardiache, polmonari e anche addominali¹.

In letteratura sono riportati alcuni altri casi di sopraslivellamento del tratto ST causato da distensione gastrica^{2,3}, o da ostruzione intestinale⁴, tuttavia il nostro è il primo caso che descrive un quadro di megacolon come causa delle alterazioni ECG, peraltro modificate dinamicamente dai cambiamenti posizionali.

Riteniamo che la genesi delle alterazioni ECG nel nostro caso sia dovuta sia al cambiamento posizionale del cuore in relazione agli altri organi, sia all'effetto irritativo e di compressione diretta da parte del colon sulle pareti inferiore ed infero-laterale del ventricolo sinistro e sui rami coronarici epicardici rivascolarizzanti tali territori.

BIBLIOGRAFIA

1. Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003 Nov 27; 349(22): 2128-2135. DOI: [10.1056/NEJMra022580](https://doi.org/10.1056/NEJMra022580).
2. Zhang J, Basrawala H, Patel S, et al. Gastrointestinal Distention Masquerading as ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *JACC: Case Reports*. 2020; 2(4): 604-610. DOI: [10.1016/j.jaccas.2020.02.016](https://doi.org/10.1016/j.jaccas.2020.02.016). eCollection 2020 aprile.
3. Hibbs J, Orlandi Q, Olivari MT, Dickey W, Sharkey SW. Giant J Waves and ST-Segment Elevation Associated With Acute Gastric Distension. *Circulation* 2016 Mar 15; 133(11): 1132-1134. DOI: [10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020607](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020607).
4. Herath HM, Thushara Matthias A, Keragala BS, Udesika WA, Kulatunga A. Gastric dilatation and intestinal obstruction mimicking acute coronary syndrome with dynamic electrocardiographic changes. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Nov 29; 16(1): 245. DOI: [10.1186/s12872-016-0423-z](https://doi.org/10.1186/s12872-016-0423-z).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott.ssa Emilia Raytcheva

E-mail: emilia.raytcheva@gmail.com

Un ponte fra i meccanismi di ischemia miocardica

Myocardial bridge among other mechanisms of ischemia

**Ciro Pollio Benvenuto^{1,*}; Simona Todisco^{1,*}; Domenico Galante²; Andrea Vicerè¹;
Vincenzo Viccaro¹; Chiara Giuliana¹; Antonio Maria Leone^{1,2}**

¹ Dipartimento di Scienze Cardiovascolari, "Università Cattolica del Sacro Cuore", Roma

² UOC di Cardiologia Diagnostica ed Interventistica - UTIC, "Ospedale Fatebenefratelli - Gemelli Isola", Roma

* Pollio Benvenuto e Todisco Simona hanno contribuito ugualmente alla stesura del caso.

ABSTRACT

L'angina pectoris come risultato dell'ischemia miocardica è stata storicamente attribuita esclusivamente alla malattia aterosclerotica ostruttiva del distretto coronarico epicardico, finché negli ultimi anni si è affermato il concetto di ischemia miocardica senza coronaropatia ostruttiva (*Ischemia with Non Obstructive Coronary Arteries*, INOCA) come prodotto di alterazioni funzionali, quali il vasospasmo, o strutturali, a carico dei vasi di piccolo calibro. Un altro possibile meccanismo di INOCA è il *bridge miocardico*: quest'ultimo, precedentemente ritenuto un'alterazione congenita per lo più benigna, può produrre invece ischemia attraverso molteplici meccanismi, tra loro strettamente correlati. Viene quindi presentato il caso di una donna affetta da angina pectoris e per questo sottoposta a coronarografia con test funzionali, dimostrando un quadro di malattia aterosclerotica non emodinamicamente significativa associata a disfunzione microvascolare e spasmo epicardico nel contesto di un lungo segmento intramiocardico dell'Arteria Discendente Anteriore.

Parole chiave: Angina Pectoris; Ischemia Miocardica; Aterosclerosi; Disfunzione del Microcircolo Coronarico; Fisiologia Coronarica.

Angina pectoris is the result of myocardial ischemia, and it was thought to be caused only by obstructive atherosclerosis in the coronary arteries; however, in the past years, the concept of Ischemia with Non Obstructive Coronary Arteries (INOCA) was clarified as result of structural abnormalities of small vessels or functional anomalies, such as vasospasm of epicardial arteries. Also, myocardial bridge is a possible mechanism of myocardial ischemia and not always a congenital benign condition.

We present the case of a lady suffering from angina due to coronary microvascular dysfunction and epicardial vasospasm associated with a long myocardial bridge of the Anterior Descending Artery.

Key words: Angina Pectoris; Myocardial Ischemia; Atherosclerosis; Coronary Microvascular Dysfunction; Coronary Physiology.

INTRODUZIONE

L'aterosclerosi, interessando il distretto epicardico, può determinare ischemia per riduzione del flusso coronarico¹: questo era e rimane uno dei capisaldi della fisiopatologia cardiocircolatoria; tuttavia, negli ultimi anni, si è affermato il concetto di ischemia miocardica senza coronaropatia ostruttiva (*Ischemia with Non Obstructive Coronary Arteries*, INOCA)^{2,3} come risultato di alterazioni dei vasi di piccolo calibro (pre-arteriole ed arteriole).

La disfunzione del microcircolo può essere de-

terminata da due diversi meccanismi, uno di natura strutturale e l'altro di natura funzionale: il primo è il risultato della rarefazione capillare e del rimodellamento di pre-arteriole e arteriole (principale sede di resistenza e regolazione del flusso coronarico⁴), per fenomeni di iperplasia intimale ed ipertrofia delle cellule muscolari lisce, cosa che determina un aumento "anatomico" della resistenza al flusso coronarico, il cui corrispettivo invasivo è l'Indice di Resistenza Microcircolatoria (IMR); il secondo meccanismo, di natura funzionale, è espresso da una ridotta capacità vasodilatatoria, testimoniata da una

riduzione della Riserva di Flusso Coronarico in risposta all'adenosina (CFR, *Coronary Flow Reserve*).

Altra possibile causa di INOCA è l'aumentata attività vasocostrittrice che viene slatentizzata in Sala di Emodinamica attraverso la somministrazione di acetilcolina: in caso di risposta positiva, oltre allo spasmo visibile all'angiografia, si verificano la comparsa di dolore toracico ed alterazioni elettrocardiografiche a carattere ischemico⁵.

Per maggiori dettagli su come calcolare ed interpretare tali indici, è possibile fare riferimento all'articolo sulla diagnosi e fisiopatologia di INOCA pubblicato su questa rivista nel precedente numero⁶.

PRESENTAZIONE DEL CASO

Donna di 81 anni, ipertesa ed affetta da fibrilla-

zione atriale parossistica (FAP), precedentemente complicata da un episodio di ischemia cerebrale, risoltosi senza deficit.

Per comparsa di dolore toracico sotto sforzo, a carattere oppressivo, effettuava una visita cardiologica che non documentava alterazioni strutturali e valvolari all'ecocardiogramma. Dati i sintomi fortemente sospetti per malattia coronarica, veniva data indicazione dal cardiologo curante a studio coronarografico che mostrava malattia aterosclerotica dei principali rami epicardici con una stenosi angiograficamente intermedia dell'Arteria Interventricolare Anteriore (IVA), a monte di un lungo tratto intra-miocardico (**Figura 1**); non ritenendo il solo dato angiografico sufficiente a spiegare i sintomi lamentati dalla paziente, la procedura veniva integrata con l'esecuzione di test funzionali (secondo l'algoritmo mostrato in Figura 4).

Figura 1

Stenosi intermedia (cerchiata) a monte del bridge (indicato dalle punte di freccia).

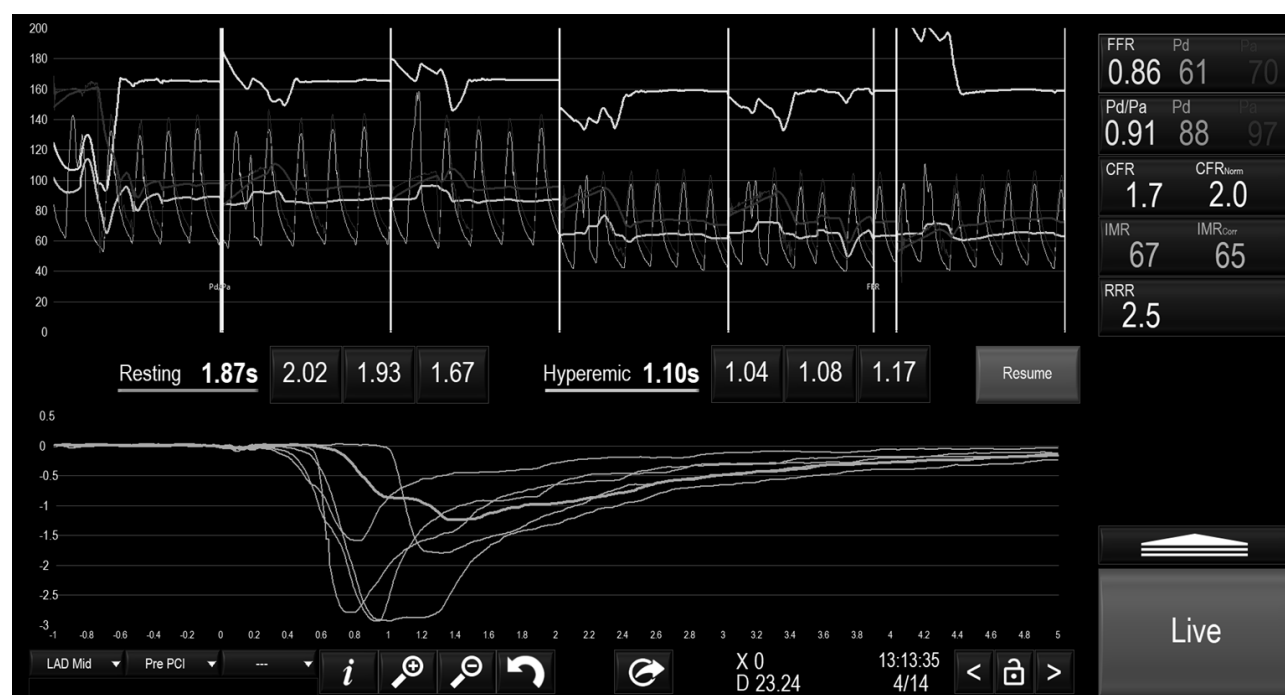


Sia gli Indici Pressori Non Iperemici (*Non Hyperaemic Pressure Ratios, NHPRs*) che la Riserva Frazionale di Flusso (*Fractional Flow Reserve, FFR*)⁷ deponevano per la non significatività emodinamica della stenosi; viceversa, lo studio del microcir-

colo (**Figura 2**) documentava un patologico aumento dell'IMR ed una patologica riduzione della CFR, compatibili con patologia strutturale del microcircolo condizionante una ridotta riserva coronarica⁸.

Figura 2

Schermata riassuntiva della valutazione funzionale effettuata: si notino il valore dell'FFR (indice specifico per il compartimento epicardico), normale, ed il valore dell'IMR (surrogato delle resistenze del microcircolo) al di sopra del cut off di normalità (25). La riserva di flusso coronarico (CFR) è ridotta non per la stenosi epicardica o per il bridge, ma per la disfunzione del microcircolo.



Nell'ottica di una valutazione funzionale omni-comprensiva, veniva effettuato anche il test provocativo con acetilcolina intra-coronarica a dosi crescenti, con evidenza, alla dose massima, di spasmo coronarico occlusivo dell'IVA medio-distale (in cor-

rispondenza del *bridge*) (**Figura 3**), associato a senso di oppressione precordiale e sottoslivellamento diffuso del tratto ST e con risoluzione dopo assunzione di nitrati: il quadro deponeva per angina vasospastica secondo i criteri COVADIS (**Tabella 1**).

Figura 3

Spasmo epicardico occlusivo (indicato dalle punte di freccia), risolto dopo somministrazione di nitrati.

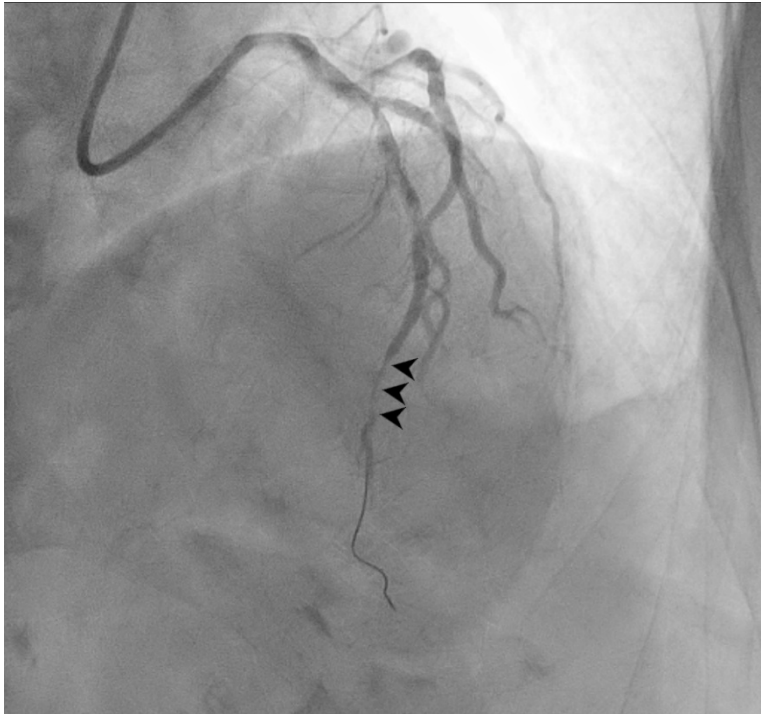


Tabella 1

Criteri COVADIS per la diagnosi di angina vasospastica.

CRITERI COVADIS
(1) <i>Angina responsive ai nitrati</i> – durante un episodio spontaneo, con almeno un’ulteriore delle seguenti caratteristiche: Angina a riposo, specialmente tra la notte e il primo mattino – Marcata variazione circadiana della tolleranza all’esercizio (ridotta la mattina) – L’iperventilazione può scatenare un episodio – I calcio-antagonisti (ma non i beta-bloccanti) sopprimono gli episodi
(2) <i>Cambiamenti transitori all’ECG a carattere ischemico</i> durante un episodio spontaneo, tra cui, in almeno due derivazioni contigue: Sopraslivellamento del tratto ST ≥ 0.1 mV – Sottoslivellamento del tratto ST ≥ 0.1 mV – Comparsa di onde T negative
(3) <i>Spasmo coronarico transitorio</i> , definito come totale o sub-totale ($>90\%$) con angina e contestuali cambiamenti dell’ECG, sia spontaneamente che dopo stimolo provocativo (tipicamente l’acetilcolina, l’ergotamina o l’iperventilazione).

La terapia farmacologica della paziente veniva quindi modificata sulla base dell’esito dei test funzionali, introducendo un calcio-antagonista ad azione centrale (Verapamil), da titolare nel tempo in base alla risposta clinica; non veniva prescritta terapia anti-

aggregante, essendo la paziente un’anziana già in terapia anticoagulante per la FAP e non essendoci alcun elemento indicativo di potenziale instabilità di placca. Alla successiva rivalutazione ambulatoriale, la paziente riferiva benessere clinico e remissione dell’angina.

DISCUSSIONE

Uno studio funzionale omnicomprensivo del circolo coronarico permette di identificare i molteplici meccanismi non mutualmente esclusivi, ma spesso correlati, di ischemia miocardica: il caso presentato ne è un ottimo esempio.

A tal proposito, lo stesso *bridge* miocardico può produrre ischemia attraverso molteplici meccanismi⁹: la stenosi “dinamica” che si realizza al momento della compressione sistolica del tratto intramiocardico e che si può protrarre in diastole (specialmente in caso di disfunzione diastolica, tipica dell’età senile) e l’eventuale “furto” a danno di rami settali (*branch stealing*)¹⁰ secondario all’effetto Venturi, che produce un’accelerazione di flusso nel segmento tunnelizzato a scapito di una riduzione della pressione di perfusione dei rami settali che si diramano da esso; in questo caso specifico, questi due meccanismi non erano di entità tale da determinare una riduzione della pressione di perfusione emodinamicamente significativa, come mostrato dai test funzionali che esplorano il distretto epicardico (*NHPRs* ed *FFR*). Inoltre, lo *shear stress* a monte del *bridge* si associa a disfunzione endoteliale che può portare alla formazione di placche aterosclerotiche in sede prossimale: queste ultime possono causare ischemia cronica, seconda-

ria ad una stenosi ostruttiva, o acuta, secondaria ad atero-trombosi in caso di rottura di placca.

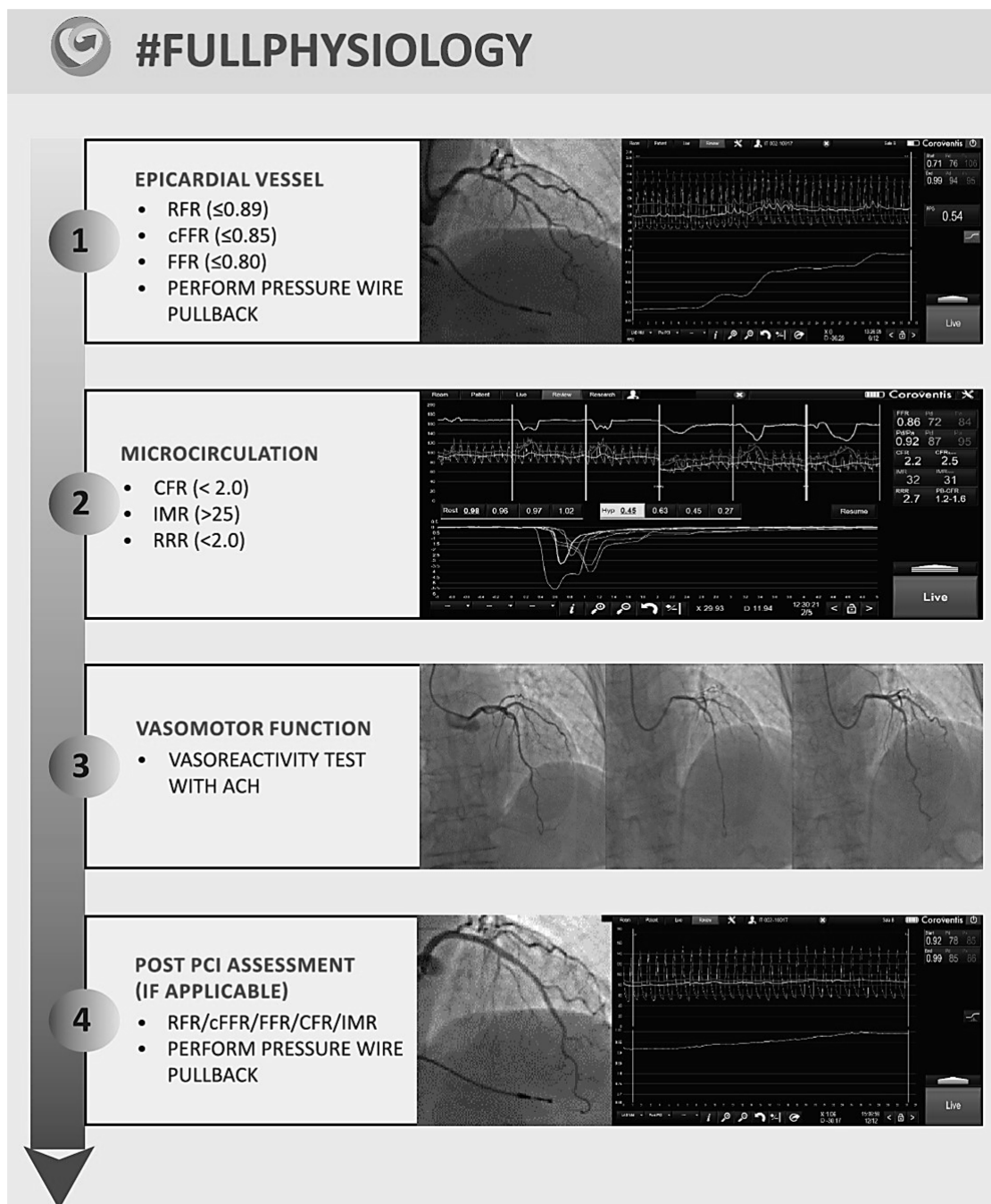
Infine, la combinazione tra *shear stress* e *overstretching* delle cellule muscolari lisce della parete vasale del tratto intramiocardico, che sviluppano meccanismi di mal adattamento all’aumentato stress parietale, può determinare l’insorgenza di vasospasmo: è questa l’ipotesi con cui ne è stata spiegata l’insorgenza nella paziente^{11, 12}.

L’ultimo meccanismo coinvolto nella genesi del quadro clinico è la malattia del microcircolo, da danno strutturale, come è tipico dei pazienti ipertesi da anni: il microcircolo così alterato non è in grado di far fronte alle aumentate richieste metaboliche del muscolo cardiaco (come se la stenosi fosse nei piccoli vasi, rarefatti ed ispessiti); ne deriva una ridotta riserva di flusso coronarico, in maniera analoga a quello che accade in caso di malattia epicardica emodinamicamente significativa.

Recentemente, è stato proposto anche un *modus operandi* per effettuare una valutazione omnicomprensiva del circolo coronarico: il protocollo #*Full-Physiology*¹³ (**Figura 4**). Un esame così condotto permette di offrire una diagnosi esaustiva e completa ai pazienti, che porta all’impostazione di una terapia mirata nel rispetto del concetto di medicina stratificata¹⁴, con ripercussioni positive sulla prognosi e la qualità della vita dei pazienti¹⁵.

Figura 4

Algoritmo procedurale della valutazione omnicomprensiva del circolo coronarico, #FullPhysiology: il primo step prevede la valutazione del compartimento epicardico, il secondo di quello microvascolare ed il terzo consiste nel test provocativo con l'acetilcolina per la valutazione della vasomotilità. In caso di PCI, l'ultimo step proposto è la ripetizione del primo per conferma di aver ottenuto un buon risultato funzionale.



CONCLUSIONI

Il caso clinico presentato delinea i possibili meccanismi di ischemia in assenza di stenosi ostruttive, evidenziando come il *bridge* miocardico sia un modello fisiopatologico complesso di ischemia mio-

cardica, e sottolinea l'importanza di una valutazione omnicomprensiva del circolo coronarico (*#FullPhysiology*) perché permette di offrire una diagnosi precisa in merito alle cause dei sintomi del paziente e di impostare una terapia mirata, con le migliori ripercussioni possibili sulla qualità di vita e la prognosi.

BIBLIOGRAFIA

1. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circulation research* 1978; 43 (2): 242-253. DOI: [10.1161/01.res.43.2.242](https://doi.org/10.1161/01.res.43.2.242).
2. Crea F, Lanza GA, Camici PG. *Coronary Microvascular Dysfunction*. Milano, MI. Springer, 2014. DOI: [10.1056/NEJMra061889](https://doi.org/10.1056/NEJMra061889).
3. Ghizzoni G, Di Serafino L, Botti G, et al. L'ischemia miocardica in assenza di coronaropatia ostruttiva: stato dell'arte. *G Ital Cardiol*. 2023; 24(10 Suppl. 2): 5S-20S. DOI: [10.1714/4101.40990](https://doi.org/10.1714/4101.40990).
4. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17 (2): 499-506. DOI: [10.1016/s0735-1097\(10\)80122-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(10)80122-6).
5. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J* 2017; 38 (33): 2565-2568. DOI: [10.1093/eurheartj/ehv351](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351).
6. Pollio Benvenuto C, Viceré A, Galante D, et al. ANOCA/INOCA (Angina/Ischemia with No Obstructive Coronary Arteries). Definition, pathophysiology, diagnosis and treatment. 2024, 4: 403-414. DOI: [10.17473/1971-6818-2024-4-6](https://doi.org/10.17473/1971-6818-2024-4-6).
7. Leone AM, Campo G, Gallo F, et al. Adenosine-Free Indexes vs. Fractional Flow Reserve for Functional Assessment of Coronary Stenoses: Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Cardiol*. 2020; 299: 93-99. DOI: [10.1016/j.ijcard.2019.07.035](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.07.035).
8. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018; 250: 16-20.
9. Ciliberti G, Laborante R, Di Francesco M, et al. Comprehensive functional and anatomic assessment of myocardial bridging: Unlocking the Gordian Knot. *Front Cardiovasc Med* 8 Nov 2022, vol 9. DOI: [10.3389/fcvm.2022.970422](https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.970422).
10. Tarantini G, Barioli A, Nai Fovino L, et al. Unmasking Myocardial Bridge-Related Ischemia by Intracoronary Functional Evaluation. *Circulation Cardiovasc Interv*. 2018; 11 (6): e006247. DOI: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006247](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006247).
11. Jansen TPJ, Wentzel JJ, Damman P. Interplay between coronary bridging and high shear stress in the emergence of coronary vasospasm. *Eur Heart J* 2024; 45 (9): 737. DOI: [10.1093/eurheartj/ehad762](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad762).
12. Montone RA, Gurgoglione FL, Del Buono MG, et al. Interplay Between Myocardial Bridging and Coronary Spasm in Patients With Myocardial Ischemia and Non-Obstructive Coronary Arteries: Pathogenic and Prognostic Implications. *J Am Heart Assoc*. 2021 Jul 20; 10(14): e020535. DOI: [10.1161/JAHA.120.020535](https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020535).
13. Scarsini R, Campo G, Di Serafino L, et al. *#FullPhysiology*: a systematic step-by-step guide to implement intracoronary physiology in daily practice. *Minerva Cardiol Angiol*. 2023; 71: 504-14. DOI: [10.23736/S2724-5683.23.06414-1](https://doi.org/10.23736/S2724-5683.23.06414-1).
14. Ford TJ, Stanley B, Good R, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 2841-2855. DOI: [10.1016/j.jacc.2018.09.006](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006).
15. Antonio Maria Leone, Domenico Galante, Andrea Viceré et al. Functional coronary assessment in angina with intermediate coronary stenosis: the *#FullPhysiology* approach, *European Heart Journal*, Volume 46, Issue 10, 7 March 2025, Pages 978-980. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae926](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae926).

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dr. Ciro Pollio Benvenuto
Dipartimento di Scienze Cardiovascolari,
"Università Cattolica del Sacro Cuore", Roma.
Via Mulo, 5
Capri (NA) – 80073
Tel.: +39 3349658226
E-mail: 95ciropb@gmail.com

Vasospasmo coronarico e disturbi del ritmo cardiaco: case report

Coronary vasospasm and heart rhythm disorders: a case report

Luca Rodella; Alessio Nicolai; Mattia di Pasquale; Matteo Pagnesi; Elio Gorga; Marco Metra

Cardiologia, Dipartimento di Specialità medico-chirurgiche, Scienze Radiologiche e Sanità Pubblica – Università degli Studi di Brescia

ABSTRACT

L'angina vasospastica (VSA), nota anche come angina variante, è una condizione caratterizzata da episodi ricorrenti di angor, frequenti nelle ore notturne o nelle prime ore del mattino, dovuti allo spasmo ed alla transitoria contrazione della tonaca muscolare delle arterie coronarie, differenziandosi quindi dall'angina classica da sforzo. Gli esatti meccanismi fisiopatologici della VSA sono ancora campo di ricerca, sebbene sia ormai chiaro come l'infiammazione ricopra un ruolo determinante nella genesi dello spasmo. Anche la terapia farmacologica, basata oggi in primo luogo sull'impiego di nitrati e calcio-antagonisti, è ugualmente ambito di studio per garantire a questi pazienti una miglior prognosi.

Parole chiave: Vasospasmo; Angina vasospastica; Coronarografia; Elettrocardiogramma; Blocco atrio-ventricolare; Infiammazione.

Vasospastic angina (VSA), also known as variant angina, is a condition characterized by recurrent episodes of chest pain, frequently during the night or in the early hours in the morning, due to spasm and contraction of the muscular tonaca of the coronary arteries, differentiating therefore from classic effort angina. The real physiopathological mechanisms of VSA are still a field of considerable research, although it is now clear that inflammation plays an important role in the genesis of the spasm. Pharmacological therapy, based today primarily on the use of nitrates and calcium channel blockers, is also an area of study to guarantee a better prognosis for these patients.

Key words: Vasospasm, Vasospastic angina; Coronary angiography; Electrocardiogram; Atrioventricular block; Inflammation.

CASE REPORT

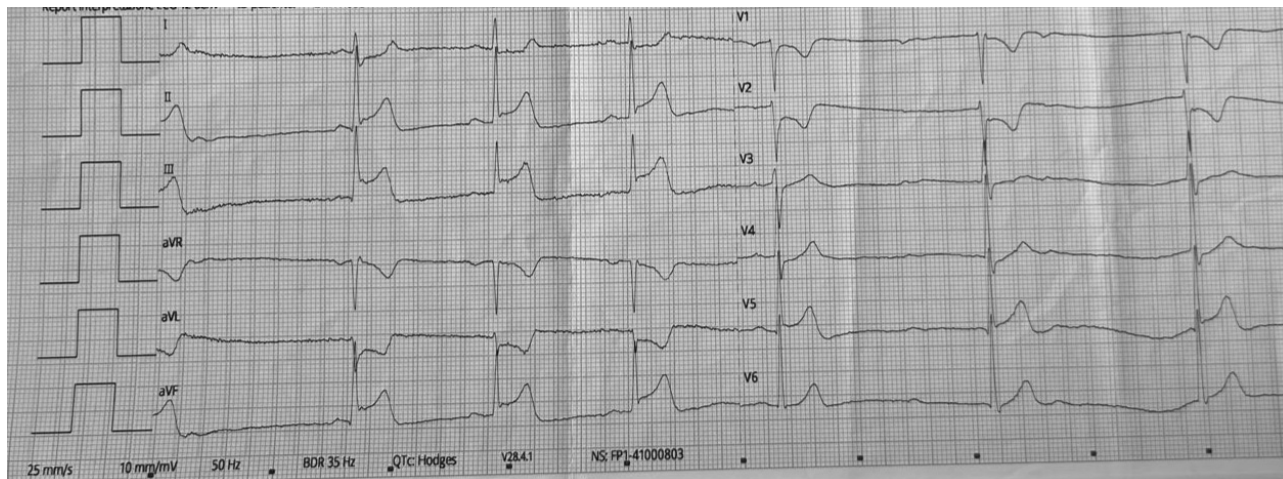
Presentiamo il caso di un paziente 56enne, iperteso e senza precedenti cardiologici degni di nota, che per un episodio di angor a riposo verificatosi al proprio domicilio ha contattato il servizio di Emergenza Territoriale. All'arrivo dei Mezzi di Soccorso paziente era asintomatico, con elettrocardiogramma nei limiti norma. Per recidiva di dolore toracico è stato eseguito un secondo tracciato ECG che ha evidenziato BAV di II° grado tipo Mobitz 2 con sovraslivellamento del tratto-ST in sede infero-la-

terale e sotto-ST nelle derivazioni V1-V2 (**Figura 1**).

Il paziente è stato quindi condotto c/o il Lab. di Emodinamica del nostro Presidio per esecuzione di coronarografia urgente. Lo studio coronarografico non ha repertato coronarosclerosi significativa a carico delle coronarie epicardiche (descritta solo una stenosi 30-40% della coronaria destra al tratto medio). All'ecocardiogramma transtoracico eseguito in Unità Coronarica sono stati esclusi vizi valvolari significativi, preservata la funzione sistolica ventricolare sinistra in presenza di lieve ipocinesia della parete infero-posteriore.

Figura 1

Tracciato ECG eseguito dai Mezzi di Soccorso ed inviato c/o la ns. UTIC al primo contatto con il paziente in corso di dolore.

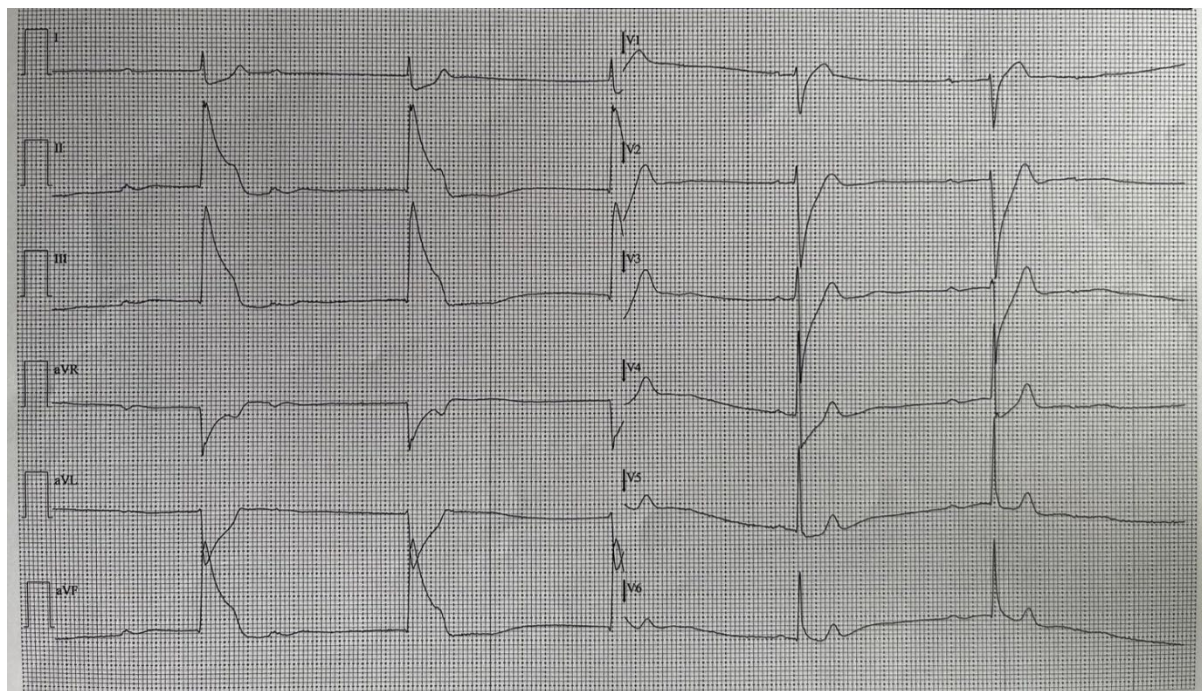


Nel sospetto di angina vasospastica sulla documentata placca aterosclerotica della coronaria destra è stato introdotto in terapia diltiazem inizialmente e.v. e poi per os nei giorni seguenti. Nelle 48

ore successive all'ingresso in UTIC il paziente ha manifestato, in due occasioni, recidive di angor con tracciato ECG compatibile con STEMI inferiore e blocco atrio-ventricolare di III° grado (**Figura 2**).

Figura 2

Modificazioni ECG durante la degenza durante gli attacchi anginosi.

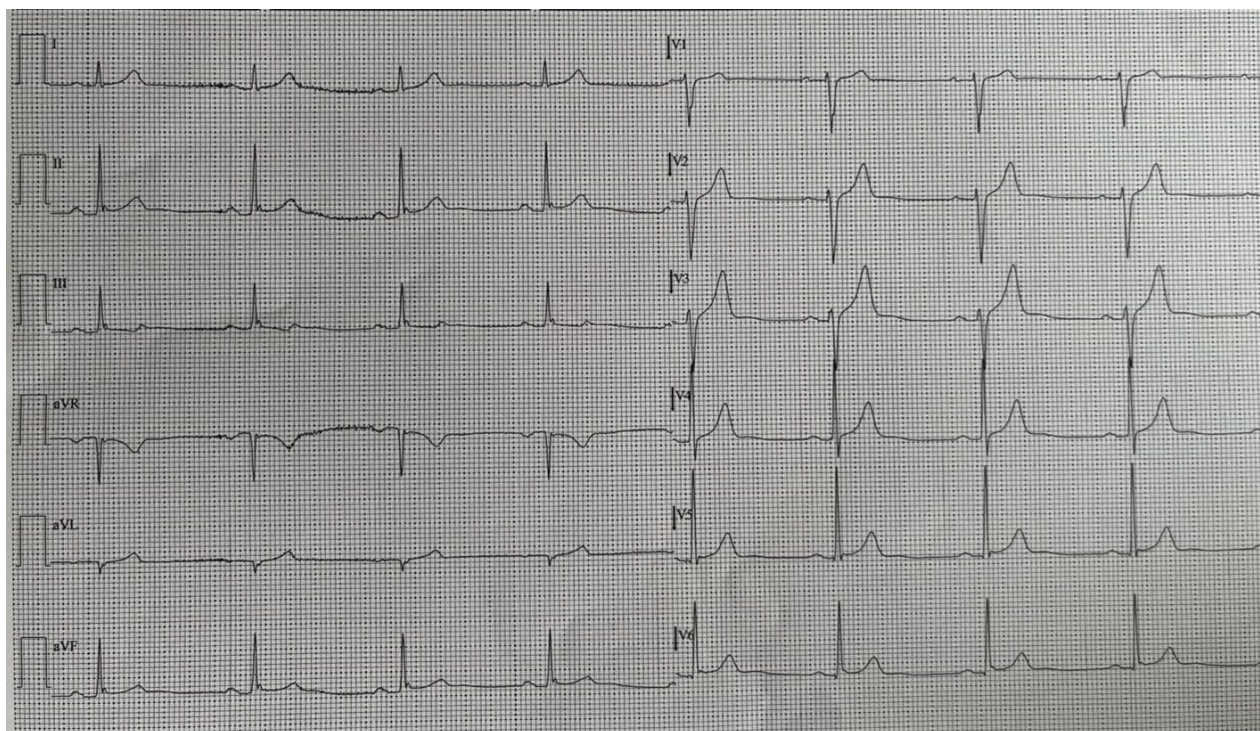


La sintomatologia è rapidamente regredita dopo somministrazione di nitroglicerina e.v. in bolo e con pronto ripristino del ritmo sinusale (**Figura 3**). Curva enzimatica non significativa (TnT 10 ng/L, Ck-Mb 3.4 mcg/L). Nel corso della degenza è stata titolata la terapia con Calcio-antagonista ed introdotto Nitrato TD, senza ulteriori episodi anginosi nè bradi-aritmie

maggiori. Considerata la lieve coronarosclosi ed i livelli di lipoproteina A (Lp(a) 85 mg/dl) si è optato per mantenere la terapia con acido acetilsalicilico e l'associazione rosuvastatina/ezetimibe. Il paziente dopo 5 giorni di ricovero è stato trasferito, asintomatico ed in buon compenso di circolo, presso una struttura di riabilitazione cardiologica.

Figura 3

Normalizzazione del tracciato e ripristino di ritmo sinusale dopo somministrazione di nitrato e.v. durante spasmo coronarico.



Alla visita di follow-up effettuata in Day Hospital a 3 mesi dalla dimissione, il paziente non ha più riferito sintomatologia anginosa, l'ecocardiogramma è risultato invariato, ben tollerata la terapia farmacologica. All'ECG Holter di controllo non sono stati riscontrati nuovi eventi aritmici.

DISCUSSIONE

Printzmetal et. al introdussero il concetto di angina vasospastica (VSA), anche nota come angina

variante, per la prima volta nel 1959: si tratta di una condizione caratterizzata da episodi di angor ad insorgenza indipendente dallo sforzo, spesso nelle ore notturne o nelle prime ore del mattino, dovuti allo spasmo e alla transitoria contrazione della tonaca muscolare delle arterie coronarie con conseguente ischemia miocardica^{1,2}.

Non necessariamente l'evento anginoso si associa a concomitanti alterazioni del tracciato ECG.

Il vasospasmo coronarico è oggi considerato come una delle cause eziologiche di infarto miocardico senza ostruzione coronarica significativa (MI-

NOCA), seppur oggi ancora sottodiagnosticato dato l'impiego non routinario dei test di provocazione in sala di Emodinamica³.

La sintomatologia è certamente eterogenea: oltre all'angor si possono infatti manifestare tachicardi o bradi-aritmie, sincope e dispnea⁴.

Tradizionalmente l'angina vasospastica può essere classificata in relazione alle turbe ECG grafiche

della ripolarizzazione ventricolare (sovra- o sottoslivellamento ST) o in base collocazione anatomica dello spasmo: epicardico o microvascolare, sebbene i due possano naturalmente coesistere⁵; la sopraelevazione ST è solitamente l'alterazione che si manifesta più frequentemente, con il sottoslivellamento nelle derivazioni speculari; frequente è inoltre la negativizzazione delle onde T⁶ (**Tabella 1**).

Tabella 1

Principali caratteristiche ed aspetti fisiopatologici dell'angina vasospastica e della forma classica.

	Angina vasospastica	Angina classica
Manifestazioni cliniche	- Dolore toracico indipendente dallo sforzo fisico - Gli attacchi anginosi sono più frequenti nel corso della notte e nelle prime ore del mattino - Frequenti aritmie maggiori (tachicardi o bradi-)	- Dolore toracico determinato da sforzo fisico o emozioni ed a regressione con il riposo
Alterazioni ECG	- Sopra- o sottoslivellamento-ST - Inversione delle onde T - Le derivazioni con alterazioni ST corrispondono spesso alle arterie responsabili dello spasmo	- Sottoslivellamento-ST non sempre corrispondente per sede al vaso coronarico responsabile di ischemia
Fisiopatologia	- Spasmo focale o diffuso determinato da differenti triggers	- Aterosclerosi coronarica
Trattamenti	- ASA e statine non sono risultate efficaci - B-bloccanti da evitare - Nitrati e Ca++-antagonisti possono alleviare i sintomi	- ASA, RAAS-i, B-bloccanti e statine migliorano la prognosi - Nitrati e Ca++ antagonisti possono migliorare la sintomatologia

Epidemiologia

Calcolare l'esatta prevalenza della VSA non è semplice poiché, come anticipato, i test provocativi non sono frequentemente utilizzati nella pratica clinica. Una recente metanalisi, che ha coinvolto 6500 pazienti senza CAD ostruttiva, ha calcolato una prevalenza di vasospasmo epicardico del 40% e pari al 24% per quanto concerne lo spasmo microvascolare³. In pazienti con attacchi anginosi e senza coronarosclerosi un ulteriore trial ha riportato che il vasospasmo era presente nel 62% dei casi (45% epicardico, 55% microvascolare rispettivamente)⁷. Secondo i dati di Hung et al. la VSA risulta infine più frequente tra la popolazione asiatica, giapponese in primo luogo, ed in percentuale minore nell'etnia caucasica⁸.

Meccanismi fisiopatologici

Il preciso meccanismo responsabile del vasospasmo coronarico è tuttora non completamente chiaro. Tra i fattori che possono favorire lo sviluppo di tale condizione vi sono certamente l'infiammazione, lo stress ossidativo, la disfunzione endoteliale, fattori genetici e legati allo stile di vita. Numerose evidenze mostrano che l'infiammazione del tessuto perivascolare e miocardico possa essere coinvolta nella genesi dello spasmo⁹. A conferma di tale ipotesi si stima infatti che il vasospasmo coronarico sia il responsabile della sintomatologia anginosa in circa il 70% dei pazienti con miocardite virale¹⁰. Klonaris et al. descrissero a tal proposito un caso di miocardite in paziente con VSA nel 1978¹¹. Nei pazienti con

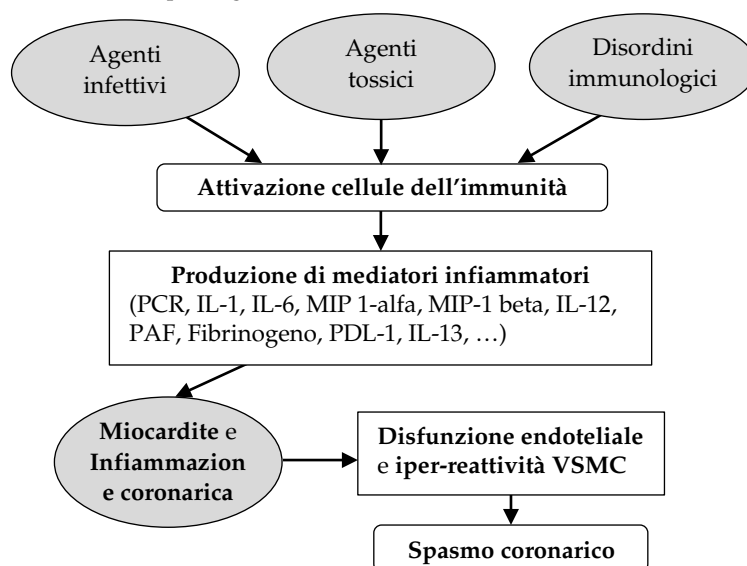
VSA l'infiammazione della tonaca avventizia delle arterie coronarie è stata inoltre confermata dall'incrementato uptake di fluorodesossiglucosio (18 F-FDG) alla PET¹². Nel 1991 Kounis e Zavras scoprono che la risposta infiammatoria secondaria a una reazione anafilattica può essere responsabile di spasmo coronarico con aumentato rischio di morte cardiaca improvvisa^{13,14}. A ricoprire un ruolo centrale è di certo l'iper-reattività delle cellule muscolari lisce dei vasi (VSCM). Tale condizione viene favorita dalla produzione di molecole vaso-costrittrici come l'endotelina-1 e radicali liberi dell'ossigeno (ROS), dal deficit di fattori vasodilatanti come l'ossido nitrico (NO) o le prostaglandine con conseguente disfunzione endoteliale ed alterazione del tono vasomotore: tale condizione impedisce l'adeguamento del flusso coronarico in relazione alla richiesta d'ossigeno con conseguente vasocostrizione⁹. Se l'associazione tra substrato infiammatorio e coronaropatia aterosclerotica è ormai assodata, risulta ad oggi sempre più evidente come i livelli di mediatori pro-infiammatori (PCR, IL-1, IL-6) siano incrementati anche nei pazienti con VSA. Tanaka et. al propongono il Tocilizumab, anti IL-6, come potenziale agente terapeutico in questi pazienti. È stata inol-

tre confermata in questi soggetti la tendenza ad una maggiore differenziazione dei macrofagi in senso M1, responsabili di disfunzione endoteliale¹⁵. Altri metaboliti infiammatori coinvolti nella fisiopatologia della VSA sono IFN-alfa, PD-L1, la proteina infiammatoria dei macrofagi (MIP)-1alfa e MIP-1beta. Un recente trial giapponese, eseguito su 5720 pazienti con VSA (età media 67 anni), e senza malattia aterosclerotica, ha mostrato che il gene RNF213, soprattutto nella sua variante missenso, si associa frequentemente ad angina vasospastica. Tale gene codifica per la NO-sintasi e la sua mutazione determina una ridotta attività dell'enzima con conseguente minor produzione di NO¹⁶. Un altro trial ha esaminato la funzione di RNF213 mostrando come la sua attività incrementi in risposta ad un aumento dello stress di parete dei vasi sanguigni¹⁷.

Numerosi dati hanno infine confermato che il signalling promotore dell'iperreattività delle cellule muscolari lisce vascolari è a sua volta responsabile di una amplificazione della risposta infiammatoria determinando un circolo vizioso che peggiora lo spasmo coronarico. In tale processo sono coinvolti infine i linfociti T che sono a loro volta iper-attivati⁹ (Figura 4).

Figura 4

Schema riassuntivo dei meccanismi fisiopatologici alla base della VSA.



Terapia farmacologica

Dal punto di vista farmacologico la terapia della VSA si basa sull'impiego di nitrati, ad ora farmaci di prima linea, in grado di ridurre la frequenza degli attacchi anginosi seppur non modificando favorevolmente la prognosi a lungo termine⁹. Attilio Maseri, sin dagli anni Settanta, fu tra i primi nel panorama cardiologico internazionale a descrivere lo spasmo coronarico come determinante la sintomatologia anginosa mostrando il ruolo dell'infiammazione nel processo fisiopatologico. Egli mostrò inoltre l'efficacia dei nitrati nel ridurre la ricorrenza di angor^{18,19}. Bugiardini et. al riportano che l'utilizzo di nitrati possa però associarsi ad una riduzione della riserva di flusso coronarico con conseguente aumento della discrepanza tra richiesta e offerta miocardica di ossigeno²⁰. L'altra grande classe farmacologica di comune impiego nei pazienti con VSA è rappresentata dai calcio-antagonisti, in grado di ridurre la contrattilità miocardica ed il consumo di O₂ diminuendo l'intake di calcio nel miocardio durante la depolarizzazione, ed aumentando il flusso ematico. Gli effetti positivi di questa classe di farmaci nell'alleviare i sintomi del vasospasmo sono noti dal 1980²¹, studi successivi hanno mostrato come essi siano in grado, inoltre, di ridurre le recidive e gli eventi aritmici⁹. I betabloccanti, in particolare quelli non selettivi, sono risultati controindicati nel trattamento della VSA poiché agendo potenzialmente anche sui recettori alfa-adrenergici potrebbero ridurre la capacità di dilatazione dell'arteria con conseguente possibile intensificazione del vasospasmo. Gli antiaggreganti sono comunemente impiegati nei pazienti con VSA e concomitante aterosclerosi (circa il 60% dei casi)²². Le statine hanno ancora un ruolo controverso: nello studio di Ishii et al. il loro utilizzo si associava a una minor incidenza di eventi cardiovascolari e ad un miglioramento della prognosi sebbene in due trial successivi, condotti da S.R. Kim, le statine ad alta dose andavano a migliorare il profilo lipidico senza impattare sugli outcome in termini di riduzione della sintomatologia²³.

Costa et al.²⁴ riportano il caso di una paziente di

70 anni, ipertesa e senza storia cardiologica, entrata in Pronto Soccorso per angor ricorrente e sincope. Gli episodi di angina risultavano frequenti soprattutto nel corso della notte. Alla donna era stata prescritta l'esecuzione di un Holter delle 24 ore che indossava proprio al momento dell'accesso in P.S. L'ecocardiogramma e l'ECG risultavano normali ma alla lettura dell'Holter si documentavano tratti con sopraslivellamento-ST, uno dei quali proprio in occasione della sincope, seguiti da blocco atrio-ventricolare di II° grado tipo 1 e 2. Alla coronarografia si è evidenziata una stenosi di grado non severo della coronaria destra distale. La terapia imposta dagli autori è stata Isosorbide dinitrato 40 mg, Amlodipina 5 mg ed atorvastatina 40 mg con beneficio clinico e senza ulteriori episodi.

Ferreira et al.²⁵ presentano invece il caso di una giovane donna in pre-menopausa, dislipidemica e fumatrice, che ha effettuato una valutazione cardiologica per ripetuti episodi di dolore toracico, indipendenti da sforzo fisico, e sincope. Tra la documentazione recata in visione dalla paziente un ECG-Holter evidenziava momenti di blocco AV di III grado con pause sino a 4.5 secondi ed in plurime occasioni erano visualizzabili tratti con sopraslivellamento-ST. Durante la visita la paziente ha manifestato angor ed al tracciato ECG ha presentato alterazioni ischemiche della ripolarizzazione ventricolare nelle derivazioni inferiori. Graduale normalizzazione del tracciato dopo somministrazione di nitrato sublinguale. Anche in questo caso le coronarie risultavano indenni; è stata impostata terapia con nitrati, nifedipina e statina. Al follow-up la paziente lamentava ancora sintomatologia ricorrente, ed all'Holter di controllo persistevano pause significative. Il nitrato è stato sostituito con Verapamil e si è proceduto ad impianto di PM definitivo. Nel caso da noi descritto si è soprasseduto ad impianto di device considerata la completa risoluzione degli episodi dopo l'ottimizzazione della terapia medica e data l'assenza di ulteriori bradiaritmie, per altro confermata alla visita di controllo.

CONCLUSIONI

Notevoli passi in avanti sono stati compiuti nella comprensione del meccanismo fisiopatologico sottostante la VSA, in particolare è ormai chiaro il ruolo fondamentale ricoperto dall'infiammazione, campo che negli anni a venire sarà da esplorare in maniera sempre più approfondita. In futuro sarà inoltre necessario risolvere le attuali incertezze in meri-

to alla gestione terapeutica ottimale di questi pazienti, in particolare garantendo loro una miglior prognosi sul lungo termine e non solo una minor ricorrenza della sintomatologia. Altro notevole interrogativo consiste nel comprendere quali possano essere i fattori predisponenti ad un maggior rischio di sviluppare vasospasmo coronarico. L'attuale ricerca si sta preoccupando di fornire quanto prima risposte ai nostri innumerevoli interrogativi.

BIBLIOGRAFIA

1. Prinzmetal M, Goldman A, Shubin H, Bor N, Wada T. Angina pectoris. II. Observations on the classic form of angina pectoris; preliminary report. *Am Heart J*. 1959; 57: 530-543. DOI: [10.1016/0002-8703\(59\)90030-4](https://doi.org/10.1016/0002-8703(59)90030-4).
2. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959 Sep; 27: 375-388. DOI: [10.1016/0002-9343\(59\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(59)90003-8).
3. Mileva N, Nagumo S, Mizukami T, et al. Prevalence of coronary microvascular disease and coronary vasospasm in patients with nonobstructive coronary artery disease: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2022 Apr 5; 11(7). DOI: [10.1161/JAHA.121.023207](https://doi.org/10.1161/JAHA.121.023207).
4. Choi BG, Park SH, Rha S W, et al. Five-year clinical outcomes in patients with significant coronary artery spasm: A propensity score-matched analysis. *Int J Cardiol*. 2015 Apr 1; 184: 533-539. DOI: [10.1016/j.ijcard.2015.02.021](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2015.02.021).
5. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (Coronary Spastic Angina). *Circ J*. 2014; 78(11): 2779-2801. DOI: [10.1253/circj.cj-66-0098](https://doi.org/10.1253/circj.cj-66-0098).
6. Nakamura M, Takeshita A, Nose Y. Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina. *Circulation*. 1987 Jun; 75(6): 1110-1116. DOI: [10.1161/01.cir.75.6.1110](https://doi.org/10.1161/01.cir.75.6.1110).
7. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAsomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol*. 2012 Feb 14; 59(7): 655-662. DOI: [10.1016/j.jacc.2011.11.015](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.11.015).
8. Hung M J, Hu P, Hung M Y. Coronary artery spasm: review and update. *Int J Med Sci*. 2014 Aug 28; 11(11): 1161-1171. DOI: [10.7150/ijms.9623](https://doi.org/10.7150/ijms.9623).
9. He Z, Xu X, Zhao Q, Ding H, Wang D W. Vasospastic angina: Past, present, and future, *Pharmacol Ther*. 2023 Sep; 249. DOI: [10.1016/j.pharmthera.2023.108500](https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108500).
10. Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis. *Heart* 2008 Nov; 94(11): 1456-1463. DOI: [10.1136/hrt.2007.131383](https://doi.org/10.1136/hrt.2007.131383).
11. Klonaris JN, Klinke WP, Curry Jr RC. Myocardial infarction and normal coronary arteries. *South Med J* 1978 Jun; 71(6): 728-729. DOI: [10.1097/00007611-197806000-00031](https://doi.org/10.1097/00007611-197806000-00031).
12. Antonopoulos A S, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. *Sci Transl Med*. 2017; 9(398). DOI: [10.1126/scitranslmed.aal2658](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal2658).
13. Kounis NG, Zavras GM. Histamine-induced coronary artery spasm: the concept of allergic angina. *Br J Clin Pract*. 1991; 45: 121-128.
14. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med*. 2016; 54(10): 1545-1559. DOI: [10.1515/cclm-2016-0010](https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0010).
15. Hung MJ, Cherng WJ, Cheng CW, Li LF. Comparison of serum levels of inflammatory markers in patients with coronary vasospasm without significant fixed coronary artery disease versus patients with stable angina pectoris and acute coronary syndromes with significant fixed coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2006 May 15; 97(10): 1429-1434. DOI: [10.1016/j.amjcard.2005.12.035](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.035).
16. Keiko H, Koyama S, Ito K, et al. RNF213 variants, vasospastic angina and risk of fatal myocardial infarction. *JAMA Cardiol*. 2024 Aug 1; 9 (8): 723-731. DOI: [10.1001/jamacardio.2024.1483](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2024.1483).
17. Zhang L, Rashad S, Zhou Y, Niizuma K, Tominaga T. RNF213 loss of function reshapes vascular transcriptome and spliceosome leading to disrupted angiogenesis and aggravated vascular inflammatory responses; *J Cereb Blood Flow Metab*. 2022 Nov; 42(11): 2107-2122. DOI: [10.1177/0271678X221110679](https://doi.org/10.1177/0271678X221110679).
18. Maseri A, L'Abbate A, Chierchia S, Parodi O. Coronary Artery Spasm – diagnostic and therapeutic implications. *Am Heart J*. 1978 Oct; 96(4): 554-555. DOI: [10.1016/0002-8703\(78\)90171-0](https://doi.org/10.1016/0002-8703(78)90171-0).
19. Maseri A, Severi S, Marzullo P. Role of coronary arterial spasm in sudden coronary ischemic death. *Ann N Y Acad Sci*. 1982; 383: 204-217. DOI: [10.1111/j.1749-6632.1982.tb55218.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb55218.x).
20. Bugiardini R, Pozzati A, Ottani F, Morgagni GL, Puddu P. Vasotonic angina: a spectrum of ischemic syndromes involving functional abnormalities of the epicardial and microvascular coronary circulation. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Aug; 22(2): 417-425. DOI: [10.1016/0735-1097\(93\)90045-3](https://doi.org/10.1016/0735-1097(93)90045-3).

21. Muller JE, Gunther SJ. Nifedipine therapy for Prinzmetal's angina. *Circulation*. 1978 Jan; 57(1): 137-139. DOI: [10.1161/01.cir.57.1.137](https://doi.org/10.1161/01.cir.57.1.137).
22. Shin DI, Baek SH, Her SH, et al. The 24-Month Prognosis of Patients With Positive or Intermediate Results in the Intracoronary Ergonovine Provocation Test. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 Jun; 8(7): 914-923. DOI: [10.1016/j.jcin.2014.12.249](https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.12.249).
23. Kim SR, Choi KH, Song YB, et al. Effect of sarpogrelate and high-dose statin on the reduction of coronary spasm in vasospastic angina: A two by two factorial, pilot randomized study. *Clin Cardiol*. 2019 Oct; 42(10): 899-907. DOI: [10.1002/clc.23239](https://doi.org/10.1002/clc.23239).
24. Costa G, Ferreira JA, Goncalves L. *BMJ Case Rep*. 2023 Aug; 16(8): e257009. DOI: [10.1136/bcr-2023-257009](https://doi.org/10.1136/bcr-2023-257009).
25. Ferreira F, Cardona L, Valente B, et al. High-degree atrioventricular block induced by Prinzmetal angina; *Rev Port Cardiol*. 2012 Mar; 31(3): 233-235. DOI: [10.1016/j.repce.2012.01.012](https://doi.org/10.1016/j.repce.2012.01.012)

INDIRIZZO PER LA CORRISPONDENZA

Dott. Luca Rodella
Via Naviglio Grande, 74
25123 – Brescia (BS), Italia
Tel.: 3407529725
E-mail: l.rodella@libero.it