- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.97.7 Sat, 12 Oct 2024, 11:15:57

In questo numero

PROCESSO AI GRANDI TRIAL

Un'AURORA tra "il lusco e il brusco"

Un nuovo "processo" a un grande trial: l'AURORA. Questo studio, recentemente pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, ha valutato l'uso della rosuvastatina alla dose di 10 mg/die in 2776 pazienti di età compresa tra 50 e 80 anni, regolarmente sottoposti a terapia emodialitica. Nonostante che il trattamento con rosuvastatina risultasse in grado di ridurre significativamente i valori di colesterolo LDL, lo studio non ha dimostrato un significativo effetto della statina sull'endpoint combinato di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico non fatale e ictus (hazard ratio 0.96; intervallo di confidenza 95% 0.84-1.11) e sui suoi singoli componenti. Perché questo deludente risultato di una classe di farmaci che ha dimostrato indubbi vantaggi in altri importanti studi effettuati su differenti categorie di pazienti? Come sempre i motivi addotti sono più di uno e di varia natura; tanto per citarne alcuni: insufficiente potere statistico dello studio (la frequenza degli eventi nel gruppo placebo è risultata più bassa di quella aspettata – 9.5 vs 11%), eccessiva discontinuazione del trattamento (in circa il 50% dei soggetti), possibile esclusione dei pazienti che più avrebbero potuto beneficiare della terapia con rosuvastatina (l'arruolamento era limitato ai soggetti che non avevano avuto un trattamento con statine nei 6 mesi precedenti), impossibilità delle statine di interferire favorevolmente in un contesto clinico – l'emodialisi – nel quale gli eventi responsabili della cattiva prognosi si realizzano attraverso "percorsi fisiopatologici" differenti da quelli su cui esse notoriamente agiscono in modo efficace. Per questi ed altri motivi, a distanza di alcuni mesi dalla sua pubblicazione, l'AURORA è ancora oggetto di uno stimolante dibattito che è stato analizzato, per il nostro *Giornale*, in modo critico ed obiettivo da *Stefania Pietanza, Paolo Schena* e *Corrado Vassanelli.*

RASSEGNE

La sindrome Z, ovvero quando Morfeo è insidioso

Il crescente riconoscimento dell'esistenza di vari tipi di disfunzione metabolica nei pazienti con apnee ostruttive notturne ha indotto a coniare alla fine degli anni '90 il termine di *sindrome Z*, ad indicare l'associazione tra apnee ostruttive notturne e sindrome metabolica. Associazione sostanzialmente supportata da dati sperimentali e clinici apparentemente suggestivi di una forte reciprocità fisiopatologica delle due condizioni cliniche, tanto da indurre a ritenere le apnee ostruttive notturne di per sé disordine metabolico e componente della sindrome metabolica. Come sostiene *Giacomo Mugnai,* nell'attesa che ulteriori studi *ad hoc* dimostrino chiaramente il rapporto di causalità (e la direzione della causalità) tra apnee ostruttive notturne e sindrome metabolica, ricordiamoci che sull'una e sull'altra – a prescindere dal fatto che siano tra loro indipendenti, additive o sinergiche – si può agire favorevolmente modificando lo stile di vita o attraverso specifici interventi terapeutici.

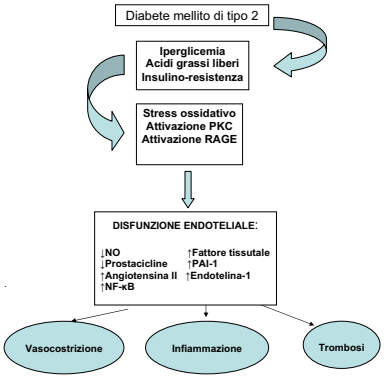
Terapia del diabete e cardiopatie: tra obiettivi raggiunti e nuove sfide

In questi ultimi anni è emerso con forza l'importante concetto clinico per cui il rapporto rischio/beneficio di terapie indirizzate a modificare i fattori di rischio può variare molto: alcuni trattamenti hanno infatti dimostrato di prolungare la sopravvivenza dei pazienti, altri sono invece risultati efficaci solo sul livello dei fattori di rischio o su endpoint intermedi. In altri termini, la favorevole azione di una terapia su un fattore di rischio non è *tout court* predittiva del suo effetto sulla prognosi. Emblematico in tal senso è il caso del diabete mellito di tipo 2. Negli studi ACCORD e ADVANCE – per citarne solo due – l'ottimizzazione del controllo della glicemia ha dimostrato di ridurre le complicanze microvascolari ma ha avuto un effetto più controverso su complicanze macrovascolari e mortalità complessiva. L'argomento è cruciale se si considera che l'incidenza di eventi cardiovascolari è da 2 a 4 volte superiore nei pazienti con diabete rispetto a quelli senza diabete. Di grande interesse è quindi la rassegna di *Franco* e *Debo-*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.97.7 Sat, 12 Oct 2024, 11:15:57

rah Cosmi perché ci dà l'opportunità di fare il punto della situazione su questo problema attraverso una sintetica ma aggiornata revisione delle diverse opzioni terapeutiche, dei risultati degli studi clinici, delle attuali linee guida. Il messaggio che emerge: un futuro con molte sfide ma anche grandi opportunità di ottenere un adeguato controllo della glicemia, ridurre il rischio cardiovascolare e migliorare ulteriormente la prognosi dei pazienti con diabete mellito di tipo 2.

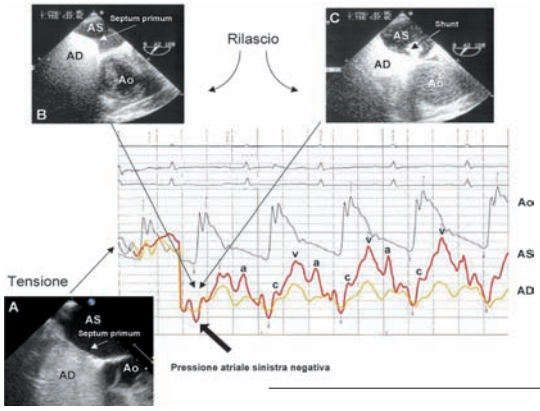
La complessa interazione tra diabete e aterotrombosi



Ancora una seconda rassegna sul diabete mellito di tipo 2, ad opera di *Antonio Mafrici* e *Riccardo Proietti,* che affronta gli aspetti fisiopatologici dello sviluppo dell'aterotrombosi in questo contesto clinico. Come è noto, tutti i meccanismi implicati nello sviluppo dell'aterosclerosi e tutti i livelli di controllo della coagulazione (endotelio, piastrine, fattori ed inibitori della coagulazione e della fibrinolisi spontanea) sono sfavorevolmente influenzati dall'alterazione del metabolismo glucidico e dalla resistenza all'insulina. Tuttavia, la molteplicità e la complessità delle interazioni tra i meccanismi coinvolti (che gli autori – di indiscussa esperienza – hanno il grande merito di rendere accessibile a tutti, anche ai meno addetti ai lavori) rendono ragione del fatto che ancora molto è da chiarire sia a livello sperimentale che clinico. Come sottolineano gli autori, l'approfondimento delle conoscenze sui molteplici meccanismi evocati dall'iperglicemia e dall'insulino-resistenza potranno servire per definire nuovi paradigmi terapeutici che vadano al di là della semplice visione idraulico-reologica, focalizzando maggiormente l'attenzione sulle complesse interazioni, nella maggior parte dei casi negative, tra parete vasale, elementi cellulari e sostanze circolanti, che si riscontrano sia nei pazienti diabetici che in quelli iperglicemici.

INFORMAL*MENTE* … riflessioni, racconti, esperienze

La manovra di Valsalva: eterna giovinezza di un vecchio test



Che una mancata diagnosi ecocardiografica di pervietà del forame ovale nei pazienti con embolismo paradosso possa risultare dal non corretto utilizzo di tecniche appropriate è cosa nota da anni. Meno noto è forse che, nella mancata diagnosi di embolismo paradosso, la questione non dipende tanto dall'utilizzo di un approccio ecocardiografico (transesofageo) piuttosto che di un altro (transtoracico), quanto dall'appropriatezza nella conduzione della manovra di Valsalva durante l'esame ecocardiografico. Ed è proprio di questa "antica" (Valsalva la descrive nel 1700) ma pur sempre attualissima manovra che *Arianna Giardina et al.* trattano nella rubrica "Informal*mente*", facendo un rapido *excursus* su alcuni suoi importanti aspetti teorici e tecnico-pratici applicati nel contesto clinico della diagnosi di forame ovale pervio. Insomma, una breve lezione di sicura utilità per la nostra quotidiana pratica cardiologica.

CONTROVERSIE IN MEDICINA CARDIOVASCOLARE

Terapia antiaggregante e gastroprotezione: la difficile arte del buon senso clinico

La terapia antipiastrinica è ampiamente utilizzata nei pazienti con ictus, sindrome coronarica acuta (SCA) e arteriopatia periferica. L'aspirina e il clopidogrel sono le pietre miliari di questa terapia e la loro associazione rappresenta ad oggi lo standard del trattamento delle SCA. La duplice antiaggregazione piastrinica condiziona tuttavia un significativo rischio di sanguinamento gastrointestinale (fino al 12% nella popolazione a maggiore rischio emorragico) ed è noto che esiste un'associazione tra sanguinamento e peggiore prognosi nei pazienti con SCA. Pertanto, la terapia antiaggregante viene comunemente utilizzata in associazione agli inibitori di pompa protonica gastrica (IPP). Gli IPP hanno dimostrato grande efficacia nella prevenzione del danno gastroduodenale e dei sanguinamenti da antiaggreganti. Il problema è che clopidogrel e IPP incrociano il loro percorso metabolico a livello dell'enzima CYP2C19, e studi di farmacodinamica hanno dimostrato che ciò induce un'interazione che risulta in una ridotta attivazione del clopidogrel. Quindi, il concomitante utilizzo degli IPP con il clopidogrel ha indubbi meriti – la gastroprotezione – ma anche un potenziale pericoloso demerito – l'attenuazione dell'efficacia del clopidogrel – sul quale si interroga tutta la comunità scientifica. Ad esempio: l'interazione farmacodinamica con il clopidogrel è un effetto di classe degli IPP? Il pentaprazolo sembrerebbe essere "as-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 3.21.97.7 Sat, 12 Oct 2024, 11:15:57

solto". Ancora: l'interazione delineata negli studi di farmacodinamica ha di fatto una rilevanza clinica? L'informazione dei dati, peraltro contrastanti, di studi osservazionali è "debole" e non sembra trovare riscontro nelle analisi *post-hoc* di più recenti studi randomizzati. Come fare allora, nella quotidiana pratica clinica, a bilanciare i benefici ed il rischio emorragico della duplice antiaggregazione piastrinica nel singolo paziente con SCA? È questo, in sostanza, lo stimolante argomento della vivace "controversia" che vede di fronte tre esperti come *Rossella Marcucci*, *Sergio Morini* e *Angelo Zullo*.

CASI CLINICI

L'importanza di una diagnosi tempestiva

Antonio Marigliano et al. descrivono il caso di un giovane paziente, con cisti pericardica idiopatica occasionalmente diagnostica, nel quale il follow-up ecocardiografico ha permesso di cogliere i segni di un'iniziale emorragia intracistica a distanza di circa 12 mesi dall'iniziale diagnosi. Fatto che ha indotto alla rimozione chirurgica della cisti prima ancora che si manifestassero sintomi o complicazioni ad essa correlate. Al caso clinico, corredato da un'ottima iconografia, gli autori fanno seguire un'accurata revisione della letteratura e alcuni conclusivi suggerimenti clinico-pratici.

Un insolito caso clinico

Sergio Agosti et al. descrivono un insolito caso di riscontro di mixoma atriale in una giovane donna di 34 anni giunta all'osservazione degli autori per edema polmonare acuto insorto al risveglio da anestesia totale effettuata per interruzione volontaria di gravidanza. In seconda giornata dalla rimozione chirurgica del mixoma, eseguita in emergenza poiché la massa tumorale in diastole risultava suboccludere l'orifizio mitralico, il caso si complica ulteriormente per la comparsa di transitorie alterazioni elettrocardiografiche ed ecocardiografiche suggestive di ischemia miocardica. Le possibili cause di quest'ultima sono accuratamente analizzate dagli autori in discussione.

DOCUMENTO DI CONSENSO

L'esame ecocardiografico: quando richiederlo e con quale tempo d'attesa

LA DENUNCIA

Nel nuovo rapporto del Tribunale per i diritti del malato le segnalazioni di ventimila pazienti

"Liste d'attesa e diagnosi errate ecco i mali della sanità italiana"

I CASI

L'eccessivo, non controllato, ricorso a procedure diagnostiche e terapeutiche, peraltro non sempre sostenute dalle evidenze scientifiche, ha comportato una progressiva riduzione di qualità delle prestazioni mediche oltre che un vertiginoso aumento dei costi di un sistema – quello sanitario – a risorse necessariamente limitate. Uno dei compiti più importanti delle Società Scientifiche è pertanto quello di definire "percorsi diagnostico-terapeutici" ottimali attraverso l'elaborazione di documenti, come quello che *Sara Mandorla et al.* propongono in questo numero del *Giornale* a nome della Società Italiana di Ecografia Cardiovascolare. Il documento risponde alla necessità di implementare l'appropriatezza in ecocardiografia per lo studio e follow-up di patologie cardiovascolari. Con l'obiettivo di regolamentare la domanda secondo criteri clinici, tradotti in classi di priorità, ampiamente esplicitati dalle Società Scientifiche e dalle Istituzioni di governo del sistema sanitario. Elemento di originalità del documento è di considerare anche condizioni non contemplate nelle linee guida cardiologiche (vasculopatie periferiche, nefropatie, patologia oncologica, connettivopatie, endocrinopatie). Per tutte le patologie incluse vengono definiti i criteri di appropriatezza, di priorità clinica e di follow-up sulla base della letteratura.

A proposito di appropriatezza

Cos'è l'appropriatezza in medicina? C. David Naylor pochi anni or sono rispondeva con queste parole: *"... dipende da che cosa si richieda ai medici, da dove essi vivono e lavorano, dal peso che essi danno ai diversi tipi di evidenza e agli obiettivi finali, dal fatto che essi considerino le esigenze del paziente oppure quelle della famiglia, dai livelli delle risorse presenti in un dato sistema sanitario e dai valori che prevalgono sia in quel sistema che nella società dove i medici prestano la loro opera".* Un "gioco da ragazzi", insomma! Ed è appunto di appropriatezza che *Clara Carpeggiani* ed *Eugenio Picano* ci parlano in questo bell'editoriale dal titolo *"La diagnostica per immagini al tempo della sostenibilità".* E lo fanno con la consueta intelligenza: profonda, ironica e sempre coinvolgente.