

CONSENSUS

Esperienze cliniche a confronto

Il paziente con aterotrombosi: alla ricerca di un consenso tra evidenze cliniche e pratica medica

(G Ital Cardiol 2007; 8 (Suppl 1-9): 5S-49S)

PREFAZIONE

Gian Franco Gensini

Il compito di “CONSENSUS”, il raggiungimento di una piattaforma condivisa di conoscenze sull’aterotrombosi, affronta un tema centrale per la comunità clinico-scientifica: il meccanismo attraverso il quale la conoscenza diventa condivisione e questa diviene agire quotidiano.

Quali sono gli obiettivi di CONSENSUS? Non si va troppo lontani dal vero se si afferma che si tratta di un’occasione per confrontare e condividere una piattaforma di conoscenze sull’aterotrombosi tra specialisti di estrazione diversa che tuttavia affrontano aspetti complementari di una stessa malattia e non di rado curano lo stesso paziente in epoche differenti della sua vita.

Nella quotidianità del nostro impegno professionale, sappiamo bene come la semplice conoscenza non sia sufficiente, e il processo attraverso il quale questa si trasforma in agire sia complesso, basato sull’interazione di diversi momenti di scambio e confronto con i nostri Colleghi e con l’esperienza della pratica clinica.

CONSENSUS può rappresentare un momento in cui linee guida sulle malattie aterotrombotiche ed esperienza clinica di ciascuno vengono poste a confronto con l’ambizione di aprire qualche prospettiva inedita, ma di grande utilità potenziale.

Nasce così una pratica clinica in cui il dato proveniente dalla ricerca si incontra con l’esperienza dei singoli. È un incontro spesso fecondo, ma esposto anche al rischio di una minore efficacia delle linee guida e di una perdita degli obiettivi intorno ai quali sono state sviluppate.

L’implementazione delle linee guida nelle realtà locali è uno dei momenti di maggiore vitalità: il loro adattamento alle

risorse locali, alle particolari attitudini e tradizioni rappresenta un percorso di grande interesse: si tratta tuttavia di esperienze che di frequente restano limitate agli attori delle singole realtà. CONSENSUS non è solo l’occasione per far conoscere al cardiologo o all’internista del nord qual è l’approccio ad uno stesso problema clinico da parte dei suoi colleghi del sud, ma è anche il momento in cui quegli stessi colleghi e anche il neurologo e il chirurgo vascolare si scambiano i loro punti di vista su problematiche che li coinvolgono tutti.

In questo senso, il progetto CONSENSUS anticipa il momento dell’incontro tra gli obiettivi terapeutici e la pratica quotidiana, attraverso il coinvolgimento di Colleghi che rappresentano un vasto spaccato della realtà italiana, sia per le specializzazioni di appartenenza, sia per la loro provenienza dal territorio.

Il confronto e, in qualche caso, la condivisione sono momenti di crescita culturale. CONSENSUS non vuole essere il luogo della riscrittura di linee guida ma l’occasione per qualche riflessione e lo spunto per definire le certezze, le molte incertezze e qualche scelta di buona pratica clinica alla luce dell’esperienza comune.

CONSENSUS è l’occasione per offrire al paziente con malattia aterotrombotica un approccio nuovo, alla luce di quanto condiviso in questo confronto; è una grande opportunità da valorizzare appieno.

INTRODUZIONE

Claudio Cimminiello

Il progetto CONSENSUS: la storia di un percorso

Il progetto CONSENSUS è un’iniziativa animata da medici specialisti che trattano il

paziente con aterotrombosi: si tratta di cardiologi ma anche di neurologi, internisti ad indirizzo vascolare, angiologi e chirurghi vascolari. Dalla collaborazione di tanti specialisti dalla *mission* apparentemente molto differente ha preso l'avvio questa iniziativa che si pone come obiettivo il raggiungimento di un consenso a proposito delle molte situazioni di pratica clinica che costituiscono "zone d'ombra", circostanze poco presidiate dalle linee guida e in cui si esplica l'*arte medica* fatta di esperienza, cultura, capacità di decidere in base ad analogie e buonsenso clinico.

Il confronto, su concreti scenari clinici nei quali la patologia dominante sia l'aterotrombosi, tra medici di differente specializzazione, è pertanto la prima delle connotazioni originali del progetto CONSENSUS. La ricerca di posizioni condivise che originano dal confronto in settori dove le linee guida *non aiutano* è la seconda peculiarità di questa iniziativa.

L'individuazione di problematiche aterotrombotiche di interesse comune a più discipline cliniche, per le quali non siano disponibili raccomandazioni delle linee guida, il raggiungimento di un consenso a proposito di quelle di interesse più saliente e la stesura di raccomandazioni – che in realtà tali non sono ma vanno lette come "punti di buona pratica clinica" – hanno richiesto un intenso programma di approfondimento e divulgazione scientifica che ha coinvolto l'intero territorio nazionale e che – giova ricordarlo – è tuttora in corso.

Il progetto ha preso le mosse dall'iniziale riunione dell'Advisory Board, tenutasi a Mestre il 10 e 11 giugno 2005, durante la quale sono stati embrionalmente determinati i confini delle aree sulle quali i partecipanti al progetto avrebbero successivamente dovuto confrontarsi.

Sulla base del lavoro svolto nell'ambito del meeting è stato redatto un documento che ha costituito il punto di partenza dei successivi incontri, determinando le aree di certezza e, in particolare, le aree di incertezza in tema di aterotrombosi.

Tra settembre e dicembre 2005, hanno avuto luogo 16 incontri sull'intero territorio nazionale, che hanno visto la partecipazione di circa 1000 medici specialisti, in gruppi costituiti ogni volta da un *mix* di cardiologi, neurologi, internisti ad indirizzo vascolare, angiologi e chirurghi vascolari. Questi eventi territoriali hanno rappresentato un importante momento di confronto, tra i principali Centri che si occupano di aterotrombosi in Italia, al termine del quale, in ogni singola riunione, ci si è espressi individuando definite aree di incertezza che si sarebbe voluto sottoporre ad una procedura di "consenso" generale.

In seguito un board ristretto, presieduto dal Prof. Gian Franco Gensini, ha scelto quali fossero, tra le molte proposte, le problematiche cliniche in attesa di un consenso – quelle che definiremo come "scenari clinici" – ai quali applicare il metodo individuato per la formulazione delle raccomandazioni: il metodo RAND.

Gli aspetti metodologici del progetto CONSENSUS sono illustrati in altra parte di questa pubblicazione e tuttavia si può anticipare, in maniera assai concisa, che il metodo RAND è ampiamente utilizzato per identificare un consenso sulle indicazioni cliniche appropriate per l'uso di interventi sanitari.

Non è stato semplice restringere il numero degli scenari a quello definitivo, sui quali si è lavorato e che vengono proposti in questo Supplemento del *Giornale Italiano di Cardiologia*, poiché le problematiche emerse nel corso degli incontri territoriali sono state numerose e tutte di interesse potenziale. Gli scenari clinici scelti sono stati suddivisi in quattro aree tematiche: Cardiologia, Neurologia, Medicina Vascolare e Multipli Fattori di Rischio.

Un board operativo di clinici esperti è stato incaricato di preparare il supporto delle evidenze di letteratura (anche se, va ripetuto, gli scenari sono relativi ad argomenti poco presidiati dalla medicina delle evidenze). Esso era composto da quattro autori e da sei revisori, così suddivisi nell'ambito delle aree tematiche:

- per la Cardiologia:
 - autore: Maddalena Lettino
 - revisori: Giuseppe Ambrosio e Raffaele De Caterina
- per la Neurologia:
 - autore: Giuseppe Micieli
 - revisori: Antonio Carolei e Simona Sacco
- per la Medicina Vascolare:
 - autore: Davide Imberti
 - revisore: Francesco Violi
- per i Multipli Fattori di Rischio:
 - autore: Alberto Zambon
 - revisore: Claudio Borghi.

Gli scenari clinici, composti ognuno da una tipologia di paziente e da uno o più interventi sanitari, sono stati esaminati nel corso del CONSENSUS Working Meeting, che ha avuto luogo a Roma il 30 maggio 2006, e che ha visto la partecipazione di 44 specialisti esperti appartenenti alle aree più volte ricordate – cardiologia, neurologia, medicina vascolare/angiologia e chirurgia vascolare – provenienti da diverse regioni italiane. Ciascuna problematica o scenario veniva preliminarmente delineato nel corso di una breve relazione frontale dall'autore pertinente e, dopo discussione, veniva eseguita una votazione circa l'appropriatezza o meno dell'intervento proposto.

Nelle pagine che seguono viene proposto il frutto del lavoro fatto a Roma, nell'appena ricordato CONSENSUS Working Meeting. Ogni scenario viene riproposto con una sintesi delle evidenze di letteratura a firma dell'autore. A seguire sono riportati l'esito della votazione degli specialisti di area tematica (cardiologi piuttosto che neurologi o internisti vascolari) per l'espressione del consenso circa l'intervento proposto. Il parere del revisore, sempre appartenente al board, relativo all'esito della votazione costituisce, per molti degli scenari proposti, il commento finale. Nel caso dell'area tematica "Multipli Fattori di Rischio" non

hanno votato solo gli specialisti di area, ma tutti i presenti.

Basterà accostarsi alla lettura di uno solo degli scenari proposti e ai risultati delle votazioni per comprendere che si tratta di materia ben distante dalle solide e spesso indiscutibili raccomandazioni delle linee guida. La contraddittorietà e la differenza dei vari punti di vista risaltano spesso anche nei giudizi dei revisori che talvolta non condividono quanto emerso dalla votazione. In quest'ottica vanno lette prese di posizione come quella dei neurologi circa la doppia antiaggregazione, clopidogrel + aspirina, che possono apparire eretiche e in contrasto con le più accreditate linee guida. Nello specifico deve essere ricordato a chi legge che la raccomandazione relativa ai pazienti con ictus ischemico ad elevato rischio trombotico, per i quali è stata ritenuta appropriata la terapia con clopidogrel o doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel), è scaturita da una discussione nella quale si è più volte sottolineato che si stava facendo riferimento all'ictus ischemico di sicura natura aterotrombotica.

Si tratta, per sintetizzare, di una prima esperienza, con tutti i suoi limiti ed i peccati di gioventù, di un percorso che vorremmo lungo e che fosse caratterizzato dalla continuità e dall'ampliamento di un orizzonte che – a queste prime mosse – è stato necessariamente limitato.

APPUNTI METODOLOGICI

Nino Cartabellotta

Per la formulazione delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo RAND*§, elaborato dalla RAND Corporation, e ampiamente utilizzato per raggiungere il consenso tra esperti sull'appropriatezza degli interventi sanitari.

Uno degli aspetti che caratterizzano questo metodo è l'integrazione delle prove di efficacia derivate dagli studi clinici con l'esperienza rappresentata dall'opinione degli esperti. Infatti, i risultati "medi" attesi dall'uso di un intervento su popolazioni di pazienti degli studi clinici devono essere adattati, grazie all'esperienza degli operatori sanitari, alle specifiche caratteristiche dei singoli pazienti, spesso poco riconoscibili nelle popolazioni selezionate dei trial clinici.

Il metodo RAND presuppone che questo processo di interpretazione delle informazioni scientifiche derivate dalla ricerca possa essere strutturato, al fine di pervenire a raccomandazioni cliniche specifiche, attraverso

so l'esplicitazione delle caratteristiche clinico-demografiche che caratterizzano il paziente individuale.

Operativamente, il metodo RAND si basa su un giudizio di appropriatezza – espresso da un gruppo multidisciplinare di esperti dopo analisi della letteratura pertinente – sull'utilizzo di un intervento sanitario (diagnostico, terapeutico, assistenziale) in una serie di scenari clinici che rappresentano ipotetici pazienti con specifiche caratteristiche rilevanti ai fini della decisione clinica.

Ciascun componente del panel di esperti esprime il proprio giudizio attribuendo un punteggio, indicando su una scala da 1 a 9 quanto ritiene inappropriata-incerta-appropriata l'indicazione all'uso dell'intervento in questione (Tabella 1).

Nell'attribuire il punteggio a ognuno degli scenari clinici presentati il valutatore deve tener presente che un intervento sanitario è appropriato quando i benefici attesi (aumentata aspettativa di vita, riduzione della morbilità, riduzione del dolore, riduzione dell'ansia, migliorata capacità funzionale, miglioramento della qualità di vita) superano le possibili conseguenze negative (mortalità, morbilità, ansietà, dolore, giorni di disabilità, ecc.).

L'accordo nel giudizio espresso dai panel di esperti è stato realizzato secondo criteri espliciti basati su una analisi degli score di appropriatezza indicati per ciascuno degli scenari clinici, previa eliminazione delle due valutazioni estreme (la più bassa e la più alta). In particolare:

- *indicazione appropriata*: maggioranza dei giudizi compresa tra 7-9;

- *indicazione inappropriata*: maggioranza dei giudizi compresa tra 1-3;

- *indicazione dubbia*: maggioranza dei giudizi compresa tra 4-6.

• Identificazione di quattro aree clinico-assistenziali:

1. Cardiologia
2. Neurologia
3. Medicina Vascolare
4. Pazienti con Multipli Fattori di Rischio.

• Identificazione degli autori (uno per ciascuna area), che hanno provveduto a:

- definire gli scenari clinico-assistenziali secondo il metodo RAND: tutti gli scenari rappresentavano una situazione clinica ben definita, epidemiologicamente rilevante, dove era necessario valutare l'appropriatezza di un intervento diagnostico o terapeutico;

Tabella 1. Metodo RAND: score di appropriatezza e significato.

Score	Significato
1	Corrisponde a un giudizio di assoluta inappropriata
9	Indica un giudizio di assoluta appropriatezza
5	È un punteggio che esprime incertezza assoluta
2-3	Indicano una tendenza verso l'inappropriatezza
4-6	Indicano diverse gradazioni di incertezza
7-8	Indicano una tendenza verso l'appropriatezza

* Fink A, Kosecoff J, Chassin M, Brook RH. Consensus methods: characteristics and guidelines for use. *Am J Public Health* 1984; 74: 979-83.

§ Brook RH, Chassin MR, Fink A, Solomon DH, Kosecoff J, Park RE. A method for the detailed assessment of the appropriateness of medical technologies. *Int J Technol Assess Health Care* 1986; 2: 53-63.

- effettuare una revisione sistematica delle evidenze disponibili ed elaborare una sintesi per il panel di esperti;
- esporre la sintesi della letteratura al panel di esperti, in occasione della CONSENSUS.
- Identificazione dei revisori (1-2 per ciascuna area) con il compito di:
 - rivedere e commentare le sintesi prodotte dagli autori (sia i manoscritti, sia in occasione delle presentazioni);
 - integrare con un commento personale i risultati delle singole votazioni.
- Identificazione dei panel di esperti che hanno espresso, previa analisi delle sintesi, il loro giudizio di appropriatezza sui vari scenari clinici, tramite un sistema di televoter.
- La giornata dedicata alla CONSENSUS (30 maggio 2006) ha previsto per ciascuna delle aree clinico-assistenziali gli step indicati nella Tabella 2.
- Successivamente GIMBE ha effettuato l'analisi definitiva delle votazioni e ha prodotto un report standardizzato (in corso di pubblicazione), contenente le seguenti informazioni:
 - scenario clinico e raccomandazione
 - sintesi delle evidenze prodotte dall'autore
 - report della votazione RAND, da parte del panel di esperti
 - commento GIMBE
 - commenti dei revisori.

Tabella 2. Procedura operativa.

Step	Chi
1. Proiezione degli scenari clinici	GIMBE
2. Esposizione della sintesi e commenti	Writer
3. Commenti alla sintesi	Reviewer(s)
4. Open question (pre-votazione)	Pubblico
5. Votazione	Pubblico
6. Analisi e report votazione	GIMBE

ELENCO SCENARI

1. Cardiologia

- 1.1. Nei pazienti anziani (>65 anni) con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST adottare una strategia terapeutica aggressiva in accordo alle linee guida American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) ed European Society of Cardiology (ESC) (ad eccezione di pazienti con gravi comorbidità e/o limitata aspettativa di vita).
- 1.2. Nei pazienti con insufficienza renale cronica e sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST adottare un atteggiamento terapeutico aggressivo in accordo alle linee guida ACC/AHA ed ESC.
- 1.3. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST, iniziare la doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel) più precoce-

mente possibile (prima della stratificazione del rischio).

- 1.4. Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST proseguire sino a 12 mesi la doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel).

2. Neurologia

- 2.1. Definire entro 24 h la diagnosi eziologica di attacco ischemico transitorio o ictus ischemico.
- 2.2. Nei pazienti con attacco ischemico transitorio o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica ricerca sistematica di:
 - 2.2.1. Stenosi dei tronchi sovra-aortici
 - 2.2.2. Stenosi intracraniche
 - 2.2.3. Placche dell'arco aortico + esiti di lesioni ischemiche cardiache
 - 2.2.4. Leucoaraiosi
- 2.3. Nei pazienti con ictus ischemico ad elevato rischio trombotico, terapia con clopidogrel o doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel).
- 2.4. Pazienti affetti da ictus o attacco ischemico transitorio, terapia a lungo termine (18 mesi) iniziata precocemente (entro 1 mese) dopo l'evento acuto con la combinazione aspirina + clopidogrel.

3. Internista vascolare/angiologo/chirurgo vascolare

- 3.1. Pazienti affetti da arteriopatia obliterante periferica, terapia con aspirina per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (infarto miocardico acuto, ictus, morte da cause cardiovascolari).
- 3.2. Pazienti affetti da arteriopatia obliterante periferica, terapia con clopidogrel per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (infarto miocardico acuto, ictus, morte da cause cardiovascolari).
- 3.3. Pazienti affetti da arteriopatia obliterante periferica, terapia con statine per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (infarto miocardico acuto, ictus, morte da cause cardiovascolari).
- 3.4. Pazienti affetti da ictus o attacco ischemico transitorio (gestito in unità operativa non neurologica), terapia a lungo termine (18 mesi) dopo l'evento acuto con la combinazione aspirina + clopidogrel.
- 3.5. Pazienti con multipli fattori di rischio vascolari, profilassi primaria a lungo termine con aspirina + clopidogrel.
- 3.6. Pazienti con pregressi eventi aterotrombotici sintomatici (coronarici, cerebrali, arteriopatia periferica), profilassi secondaria a lungo termine con aspirina + clopidogrel.

4. Multipli fattori di rischio cardiovascolari

- 4.1. Pazienti con sindrome metabolica senza precedenti eventi cardiovascolari, prevenzione primaria con ipolipemizzanti (statina e/o fibrato).
- 4.2. Pazienti con sindrome metabolica senza precedenti eventi cardiovascolari, prevenzione primaria con aspirina.

4.3. Pazienti con diabete mellito di tipo II senza precedenti eventi cardiovascolari, prevenzione primaria con ipolipemizzanti (statina e/o fibrato).

4.4. Pazienti con diabete mellito di tipo II senza precedenti eventi cardiovascolari, prevenzione primaria con antiaggreganti.

1. CARDIOLOGIA

Autore: Maddalena Lettino

Revisori: Giuseppe Ambrosio, Raffaele De Caterina

1.1 Nei pazienti* di età >65 anni con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST è appropriato adottare una strategia terapeutica aggressiva in accordo alle linee guida ACC/AHA ed ESC?

* esclusi i soggetti con gravi comorbidità e/o limitata aspettativa di vita.

Le evidenze

Sintesi di Maddalena Lettino

Il paziente anziano

I pazienti anziani con sindrome coronarica acuta (SCA) hanno una mortalità e una morbilità superiori a quella dei pazienti giovani, ma vengono spesso trattati in modo meno aggressivo sia dal punto di vista farmacologico che delle procedure di rivascolarizzazione coronarica. Essi hanno un'elevata probabilità di coronaropatia aterosclerotica e di interessamento vascolare multiplo, come emerso dai sottogruppi di anziani con infarto miocardico acuto associato a soprasslivellamento del tratto ST arruolati nei trial clinici sull'angioplastica primaria o sottoposti ad angiografia precoce dopo trombolisi^{1,2}. Esiste inoltre una relazione lineare tra età da una parte e gravità ed estensione della malattia coronarica dall'altra, con un'accentuata pendenza della curva dopo i 70 anni. A questo si associa un'incidenza più elevata, rispetto ai giovani, di compromissione della funzione ventricolare sinistra e una più frequente concomitanza di patologie correlate con un aumentato rischio cardiovascolare, come diabete mellito e insufficienza renale. Gli anziani infine manifestano più spesso un esordio subdolo della cardiopatia ischemica acuta, con sintomi talora meno tipici o con una certa incapacità a riferirli correttamente, aspetti che inficiano negativamente l'opportunità di ricevere un trattamento tempestivo e adeguato al profilo di rischio.

Nelle ultime linee guida della European Society of Cardiology per il trattamento delle SCA (2002)³ l'età avanzata è considerata un indicatore clinico di elevata probabilità di coronaropatia rilevante e di prognosi sfavorevole, al pari dell'insufficienza ventricolare sinistra

in fase acuta, dell'ipertensione arteriosa o del diabete mellito. Le linee guida assegnano a questi indicatori clinici lo stesso peso dei marker di flogosi e necrosi o delle alterazioni della ripolarizzazione all'ECG e raccomandano una stratificazione del rischio del paziente anziano estremamente accurata per guidare le strategie terapeutiche a breve, medio e lungo termine.

L'importanza dell'età avanzata compare anche in uno dei metodi più semplici di stima quantitativa del rischio di morte o reinfarto precoce nei pazienti con SCA proposto dai ricercatori del gruppo TIMI, e formulato come un valore numerico (score), che viene calcolato in base alla presenza o assenza di alcune variabili cliniche, anamnestiche e strumentali di facile acquisizione al momento dell'ospedalizzazione (TIMI risk score)⁴. Lo score è stato generato rivalutando retrospettivamente le popolazioni di pazienti con SCA arruolate negli studi TIMI 11B (Thrombolysis in Myocardial Infarction 11B, n = 3910)⁵ ed ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events, n = 3173)⁶ e assegnate al trattamento con enoxaparina o eparina non frazionata; sono state quindi individuate le variabili indipendentemente correlate con un'aumentata probabilità di eventi cardiovascolari maggiori a breve termine. L'età >65 anni si è rivelata di impatto prognostico paragonabile ad una anamnesi positiva per coronaropatia, alla presenza di almeno tre fattori di rischio cardiovascolare tra cui il diabete, alla presenza di una positività dei marker di necrosi o di alterazioni dinamiche del tratto ST e, infine, alla presenza di sintomi gravi di ischemia miocardica acuta.

Che cosa succede nel mondo reale:

l'esperienza dei registri

Nei trial clinici randomizzati la popolazione dei pazienti anziani di età >70 anni è solitamente meno rappresentata di quella dei pazienti più giovani, considerato comunque che la maggior parte degli studi contempla l'arruolamento fino all'età massima di 75 anni. Se si esamina peraltro l'età media di coloro che sono stati arruolati nei trial clinici relativi alla terapia antitrombotica nelle SCA, è possibile constatare che la quota di soggetti di età compresa fra 65 e 70 anni è sufficientemente rappresentata (Tabella 1)⁵⁻¹¹.

Alcuni registri nazionali e internazionali hanno valutato, con risultati spesso sconfortanti, sia l'approccio terapeutico al paziente con SCA nel mondo reale che l'aderenza delle strutture sanitarie e relativi operatori alle linee guida formulate nel 2002.

Un'iniziativa dell'American College of Cardiology/American Heart Association con la finalità di migliorare l'aderenza alle linee guida per il trattamento delle SCA ad alto rischio si è realizzata attraverso la raccolta dati del registro CRUSADE (Can Rapid Risk Stratification of Unstable Angina Patients Suppress Adverse Outcomes with Early Implementation of the ACC/AHA Guidelines)¹², che è stata operata dal gennaio 2001 al gennaio 2003 in 443 ospedali degli Stati

Tabella 1. Età media dei pazienti arruolati nei trial clinici con farmaci antitrombotici nelle sindromi coronariche acute.

Trial clinico randomizzato	Farmaco	Età (anni)	
		Media nel gruppo attivo	Range
TIMI 11B ⁵	Enoxaparina	65	56-73
ESSENCE ⁶	Enoxaparina	63	ND
PURSUIT ⁷	Eptifibatide	63	53-71
PRISM-PLUS ⁸	Tirofiban	63	52-74
GUSTO IV-ACS ⁹	Abciximab	65	54-76
CURE ¹⁰	Clopidogrel	64	53-75
PCI-CURE ¹¹	Clopidogrel	61	50-72

ND = non disponibile.

Uniti, distribuiti in 46 Stati, per un totale di 56 963 pazienti esaminati. Dai Centri che hanno partecipato allo studio era richiesta la raccolta dettagliata di tutte le informazioni relative al decorso intraospedaliero della patologia e alle strategie diagnostico-terapeutiche utilizzate, con particolare riguardo alla tipologia di farmaci somministrati in fase acuta, all'impiego e alla tempistica di un approccio precocemente invasivo, ai biomarcatori e alle strategie terapeutiche messe in opera al momento della dimissione, arricchite dalla valutazione della tipologia di ospedale presso il quale si è verificata l'assistenza, e alle potenzialità realmente disponibili nel Centro stesso o in altri Centri più avanzati di riferimento. L'esame retrospettivo del follow-up di ciascun paziente ha permesso infine di valutare le correlazioni tra il comportamento terapeutico assunto e la prognosi, con lo scopo di confrontare quello che avviene nella realtà rispetto a quello atteso dall'applicazione delle linee guida.

Utilizzando l'immensa banca-dati generata dal registro, è stata valutata l'aderenza alle linee guida nella popolazione anziana, suddivisa in tre gruppi di età (65-74, 75-84 e ≥ 85 anni), e confrontata con quella rilevata nei soggetti di età <65 anni. Un modello di analisi multivariata ha permesso infine di correlare i trattamenti selezionati per fasce di età con la prognosi a breve e lungo termine¹³. I soggetti di età >75 anni costituiscono il 35% dell'intera popolazione dello studio CRUSADE e gli ultraottantacinquenni sono l'11%. Con l'avanzare degli anni la popolazione manifesta una minore prevalenza dei comuni fattori di rischio cardiovascolare come il diabete, la dislipidemia o il fumo di sigaretta, ma una anamnesi cardiologica sempre più pesante, con storia di pregresso infarto miocardico acuto, scompenso cardiaco o bypass aortocoronarico, oltre ad un significativo numero di comorbidità come l'insufficienza renale, la vasculopatia cerebrale e l'ipertensione arteriosa, che ne aggravano il profilo di rischio. I pazienti anziani infine sono risultati più spesso ricoverati in ospedali "internistici" o periferici e meno spesso in Centri cardiologici specialistici.

È normale che nell'età anziana siano più spesso segnalate controindicazioni all'uso di alcuni farmaci raccomandati nel trattamento della SCA, con percentuali maggiori per farmaci gravati da effetti indesiderati consistenti (come per gli inibitori del recettore glicoproteico [GP] IIb/IIIa). L'impiego degli antiplateletici e degli anticoagulanti nelle prime 24 h dopo l'insorgenza dei sintomi è risultato progressivamente minore con il progredire dell'età. I pazienti anziani sono stati avviati meno spesso all'angiografia coronarica precoce e alla rivascolarizzazione percutanea (PCI), nonostante il riscontro di una mortalità intraospedaliera significativamente più elevata di quella dei soggetti giovani (1.9% per età <65 anni contro 11.5% per età >85 anni). Al momento della dimissione gli anziani hanno ricevuto meno spesso l'indicazione alla doppia antiaggregazione con aspirina (ASA) + clopidogrel e alla terapia ipocolesterolemizzante con statine. D'altro canto, laddove – nonostante le perplessità suggerite dall'età – sono state impiegate le terapie raccomandate dalle linee guida, e soprattutto quelle relative ai farmaci antitrombotici, è stato possibile documentare un'inversione del trend di aumentata mortalità, suggerendo un impatto estremamente favorevole della terapia nell'anziano, paragonabile – se non superiore – a quello nel paziente giovane.

Un quadro della realtà italiana è fornito dai rilievi dello studio osservazionale BLITZ-2¹⁴, recentemente pubblicato, effettuato con la modalità dell'osservazione limitata nel tempo (3 settimane), ma estesa ad un vasto numero di Centri cardiologici nazionali (275 ospedali), con l'obiettivo di osservare l'epidemiologia delle SCA e le strategie terapeutiche impiegate. I 1888 pazienti inclusi nello studio avevano un'età media di 68 ± 12 anni, e gli ultrasessantacinquenni sono stati il 32% della popolazione globale. Anche in questo caso i soggetti più anziani sono stati ricoverati prevalentemente nelle strutture ospedaliere con meno risorse e in particolare, trattandosi di un'indagine effettuata solo nei reparti cardiologici, negli ospedali non dotati di un laboratorio di emodinamica. La presenza poi di un'emodinamica interventistica sembra aver influenzato la scelta di una strategia precocemente invasiva (con tutto il corredo di farmaci antitrombotici che questo comporta) molto più che non la stratificazione di rischio del paziente, rilevando un accesso all'angiografia coronarica del 73% dei soggetti ricoverati con SCA in un ospedale in grado di eseguire la PCI contro il 36% degli altri ospedali. Anche in fase di trasferimento da un Centro periferico ad un Centro dotato di maggiori possibilità interventistiche è nuovamente invalsa la regola di indirizzare alle procedure pazienti con un miglior profilo di rischio, adottando un atteggiamento tendenzialmente rinunciatorio in pazienti con prognosi più sfavorevole o con maggiori comorbidità. Fatalmente la popolazione degli anziani è stata particolarmente svantaggiata, analogamente a quanto rilevato nel CRUSADE, nonostante nella casistica complessiva l'età sia stata, insieme alla

classe Killip, uno dei due predittori indipendenti di eventi cardiaci avversi maggiori al follow-up.

Halon et al.¹⁵, infine, hanno esaminato una popolazione complessivamente anziana di pazienti con SCA e valutato eventuali differenze di presentazione clinica e di prognosi tra i settuagenari (età compresa fra 70 e 79 anni) e gli ottuagenari (età ≥ 80 anni), che sono giunti all'osservazione nel 2000 presso un Centro Medico pluri-specialistico di Haifa, in Israele. Gli ottuagenari hanno manifestato una maggiore incidenza di scompenso e di insufficienza renale e hanno avuto più spesso un aumento degli indicatori di necrosi miocardica, ma sono stati indirizzati alla coronarografia molto meno dei pazienti più giovani, benché il gruppo studiato angiograficamente abbia poi avuto un elevato tasso di rivascolarizzazione. La sopravvivenza degli ottuagenari a 2 anni è stata statisticamente inferiore a quella degli ultrasessantenni (67.4 ± 3.5 vs $83.5 \pm 2.5\%$, $p < 0.0001$), ma coloro che sono stati rivascolarizzati hanno avuto una prognosi migliore, senza differenze tra le due decadi di età, suggerendo che nei soggetti molto anziani in buone condizioni generali – e per questo selezionati rispetto al resto dei coetanei – nei quali venga fatta una scelta interventistica relativamente aggressiva, il beneficio può essere superiore a quello di soggetti di età inferiore.

In conclusione, le evidenze cliniche giustificano l'opportunità di adottare un atteggiamento terapeutico aggressivo nella popolazione dei soggetti anziani, per l'elevato rischio di mortalità cardiovascolare e di recidiva di ischemia miocardica acuta. Questo comporta un progressivo potenziamento delle risorse disponibili nei vari sistemi sanitari, considerato l'invecchiamento medio della popolazione e il crescente aumento del numero di soggetti che arrivano a far parte di questo gruppo di potenziali pazienti. La possibilità di trattare in modo appropriato gli anziani non può prescindere da un'attenta valutazione degli elementi di fragilità di questa popolazione, e in particolare della maggiore suscettibilità agli effetti indesiderati dei farmaci e della presenza di comorbidità, elementi questi che richiedono un monitoraggio più attento delle terapie, l'impiego di posologie *ad hoc* e maggiori cautele nelle procedure interventistiche. La soluzione a questi problemi va cercata pertanto nell'implementazione della stratificazione del rischio, nella possibilità di operare una previsione del beneficio clinico netto di ogni scelta terapeutica e nel tentativo di allocare questa popolazione più spesso nei centri specialistici e non nei piccoli ospedali o nei reparti medici, dove anche una familiarità con strategie diagnostiche aggressive non può poi essere completata con terapie che richiedano competenze cardiologiche interventistiche. Lo sviluppo di una cultura della terapia intensiva in fase acuta per la salvaguardia delle categorie di pazienti a più alto profilo di rischio e l'ottimizzazione del trattamento nella popolazione anziana in aumento vengono giustamente riconosciute proprio dagli autori del registro BLITZ come una delle maggiori sfide per il futuro.

SCENARIO 1.1

Nei pazienti* di età >65 anni con SCA senza sopraelevazione del tratto ST è appropriato adottare una strategia terapeutica aggressiva in accordo alle linee guida ACC/AHA ed ESC?

* esclusi i soggetti con gravi comorbidità e/o limitata aspettativa di vita.

Risultato del consenso degli Specialisti Cardiologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Cardiologi Presenti 17 Votanti 15	0	0	15

Esiste un consenso unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisore: Giuseppe Ambrosio

Questa raccomandazione è del tutto condivisibile e infatti ha ricevuto pressoché unanime supporto dagli specialisti. Tuttavia, vanno sottolineati i seguenti aspetti:

- si tratta di raccomandazioni a considerare che uno specifico dato clinico, facilmente ottenibile (età), ha da solo un peso in termini di scelte comportamentali che fa premio su altri parametri di stratificazione (ad esempio, TIMI risk score). Quindi, *la raccomandazione, così come formulata, è indipendente da altri parametri di stratificazione prognostica*. Credo che questo vada esplicitato in modo chiaro. Questo ha delle ripercussioni logistiche e operative che è bene tenere a mente;
- un fatto da sottolineare con forza è che la percezione del rischio elevato in questi pazienti, correttamente e unanimemente identificata, non si traduce poi in comportamenti consonanti. Questo è emerso dalla letteratura ed è stato da noi direttamente verificato in un'indagine italiana (Ambrosio G, del Pinto M, Angeli F, Broccatelli A, Castellani C, Notaristefano S. Does risk profile influence management of patients with nonST-elevation coronary syndromes? [abstr] Eur Heart J 2005; 26 (Suppl): P3515). In quello studio osservazionale, condotto in 62 Centri cardiologici italiani per un totale di 2606 casi di SCA senza sopraelevazione del tratto ST, non si riscontrarono differenze nella probabilità di andare incontro a coronarografia precoce (entro 72 h) tra pazienti con TIMI risk score basso (0-2), intermedio (3-4), o francamente elevato (Figura 1);
- l'analisi multivariata metteva altresì in luce che non solo non vi era correlazione tra la gravità del profilo di rischio e il tipo di approccio interventistico, ma addirittura che l'età era assai significativamente associata con una *minore* propensione ad una strategia di tipo aggressivo (Figura 1), e che nel mondo reale delle Cardiologie italiane i sintomi fanno spesso premio sulla stratificazione del rischio basata sulle linee guida.

(continua)

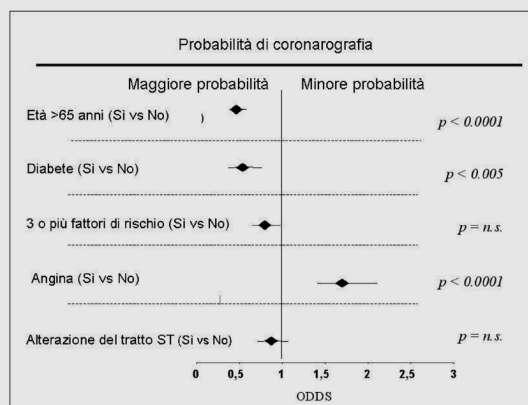
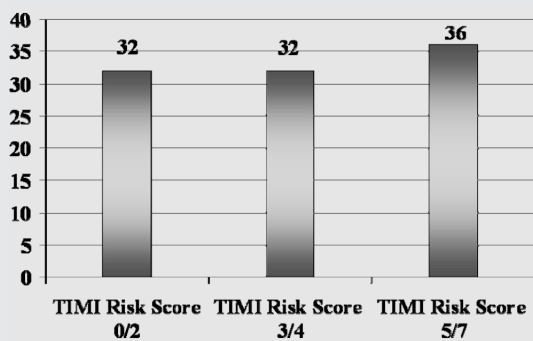


Figura 1. Percentuale di pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST che andava incontro a coronarografia precoce (entro 72 h) in rapporto al livello del TIMI risk score.

Good practice point 1.1

Nei pazienti* di età >65 anni con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST è appropriato adottare una strategia terapeutica aggressiva in accordo alle linee guida ACC/AHA ed ESC.

* esclusi i soggetti con gravi comorbidità e/o limitata aspettativa di vita.

1.2 Nei pazienti con insufficienza renale cronica (clearance della creatinina <60 ml/min, esclusi i dializzati), con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST è appropriato adottare una strategia terapeutica aggressiva in accordo alle linee guida ACC/AHA ed ESC?

Le evidenze

Sintesi di Maddalena Lettino

Il paziente con insufficienza renale cronica

Una modesta alterazione della funzione renale suggerita da una ridotta filtrazione glomerulare o dalla presenza di microalbuminuria è comune nei pazienti affetti da

cardiopatía ischemica ed è associata ad un profilo di rischio elevato per eventi cardiovascolari maggiori.

In alcuni trial clinici che hanno sperimentato l'efficacia di nuovi farmaci antitrombotici nel trattamento delle SCA, è stata presa in considerazione la correlazione tra la funzione renale e la prognosi. In questi trial, condotti negli anni '90 (GUSTO IIB, GUSTO III, PURSUIT e PARAGON-A), i pazienti con dolore toracico tipico e sopra- o sottoslivellamento del tratto ST all'ECG sono stati sottoposti alla determinazione della creatinemia e della clearance della creatinina (CrCl) al momento dell'arruolamento. Valori di CrCl <70 ml/min, che è ritenuto il limite superiore per definire la presenza di insufficienza renale lieve, sono stati rilevati nel 40% circa della popolazione complessiva degli studi, e più spesso nelle donne, negli anziani o nei soggetti con diverse comorbidità. La disfunzione renale si è associata ad una più elevata mortalità a 30 giorni e a 6 mesi, anche dopo aggiustamento per altri fattori di rischio cardiovascolare¹⁶.

Lo studio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events)¹⁷ è un ampio registro osservazionale prospettico, multinazionale, di pazienti con SCA di qualsiasi tipo, che ha arruolato un totale di oltre 24 000 soggetti dal 1999 al 2002. In questi pazienti, la determinazione della CrCl è stata effettuata in circa 11 700 casi, suddividendo la popolazione in pazienti con funzione renale normale (CrCl >60 ml/min), con moderata insufficienza renale (CrCl >30 e ≤60 ml/min) o con insufficienza renale severa (CrCl ≤30 ml/min). Gli endpoint clinici sono stati la mortalità a 30 giorni e l'incidenza di sanguinamenti maggiori intraospedalieri, ed è stata effettuata la valutazione dei trattamenti ricevuti dai vari sottogruppi di pazienti. L'insufficienza renale moderata o severa, ancora una volta più spesso rilevata nelle donne, nei pazienti più anziani e in quelli con altre comorbidità, si è associata ad un aumento statisticamente significativo di mortalità e sanguinamenti.

Masoudi et al.¹⁸ hanno osservato oltre 2700 pazienti consecutivi giunti presso 24 ospedali della rete Veterans Affairs degli Stati Uniti con diagnosi di angina instabile o di infarto miocardico acuto, suddividendoli in soggetti con funzione renale normale o con insufficienza renale rispettivamente lieve, moderata o severa. Tutti i pazienti con funzione renale alterata (più spesso anziani, ipertesi, con storia di pregresso ictus o con diabete mellito) hanno presentato un'umentata mortalità a 7 mesi, indipendentemente dalla diagnosi di angina o infarto miocardico acuto. La mortalità è stata via via più elevata per valori progressivamente più bassi di CrCl basale.

I pazienti con alterazioni della funzione renale vengono trattati in modo meno aggressivo dei pazienti con funzione renale normale. Nello studio GRACE¹⁹, l'associazione di un anticoagulante con un antitrombotico maggiore (ad esempio, eparina + inibitore del recettore GPIIb/IIIa) è stata meno frequente nei soggetti con in-

sufficienza renale. Negli stessi pazienti l'impiego di un'eparina a basso peso molecolare da sola si è associata a minore mortalità e incidenza di sanguinamenti maggiori, rispetto all'eparina non frazionata, e lo stesso è successo anche quando le due differenti eparine sono state somministrate con gli inibitori del recettore GPIIb/IIIa. Tra i pazienti ricoverati negli ospedali Veterans Affairs, l'angiografia coronarica è stata effettuata nel 35% dei soggetti con funzione renale normale e, rispettivamente, nel 35%, 29% e 19% dei soggetti con insufficienza renale lieve, moderata e severa. Inoltre i pazienti con insufficienza renale hanno ricevuto meno spesso l'ASA o il betabloccante nella terapia di dimissione.

Infine, nei pazienti sottoposti a PCI e trattati con la comune associazione di ASA + clopidogrel + un inibitore del recettore GPIIb/IIIa si è rilevato che l'incidenza di sanguinamenti maggiori nel primo mese e di ristrenosi a 1 e 6 mesi sono progressivamente maggiori con la riduzione dei valori di CrCl, e che la sopravvivenza ad 1 anno è inversamente proporzionale al grado di insufficienza renale²⁰.

Nei pazienti con alterata funzione renale non è sempre nota la reale efficacia clinica e la potenziale pericolosità dei farmaci antitrombotici indicati nel trattamento delle SCA, perché l'insufficienza renale è spesso ragione di esclusione dai trial clinici randomizzati.

Aspirina

Nella metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration²¹, che riporta i benefici dell'ASA nel trattamento acuto e nella prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica, non si fa riferimento ad una valutazione separata dei pazienti con insufficienza renale, né si indica la valutazione della funzione renale come strumento di inclusione o esclusione dai trial. È peraltro noto un allungamento del tempo di sanguinamento, nei pazienti dializzati in terapia con ASA, superiore a quello dei soggetti con funzione renale normale²² che, associato alla maggiore propensione al sanguinamento, suggerisce l'impiego delle dosi più basse del farmaco (100-160 mg) nel contesto delle SCA.

Clopidogrel

Non si fa cenno a pazienti con insufficienza renale nello studio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)¹⁰, che ha documentato i vantaggi della doppia antiaggregazione con ASA + clopidogrel contro la sola ASA nei pazienti con SCA trattati fino a 9-12 mesi dalla fase acuta. Il clopidogrel è un pro-farmaco, metabolizzato in larga misura a livello epatico: i suoi metaboliti attivi sono escreti con le urine e con le feci in percentuale quasi uguale. Non sono indicate modificazioni di posologia nei soggetti con insufficienza renale, anche a seguito della considerazione che il livello di inibizione dell'aggregazione piastrinica misurato nei pazienti dializzati e trattati con la posologia abituale del farmaco è sovrappo-

nale a quello dei pazienti con funzione renale normale²³.

Eparine a basso peso molecolare

Studi di farmacocinetica hanno dimostrato che la scomparsa dell'effetto anticoagulante (misurato come attività anti-Xa) delle eparine a basso peso molecolare è fortemente correlata con la CrCl e può variare tra le diverse specialità farmacologiche. D'altro canto, all'analisi *post-hoc* degli studi TIMI 11B⁵ ed ESSENCE⁶, una marcata compromissione della CrCl si è associata ad un aumento statisticamente significativo del rischio di emorragie maggiori nei pazienti trattati con enoxaparina. L'insieme di queste considerazioni ha indotto il gruppo di esperti dell'American College of Chest Physicians a suggerire l'impiego preferenziale dell'eparina non frazionata nei pazienti con insufficienza renale e SCA, in cui sono indicate dosi pienamente anticoagulanti del farmaco. Qualora si voglia impiegare in ogni caso un'eparina a basso peso molecolare si raccomanda il monitoraggio dell'attività anti-Xa, e l'uso dell'eparina a basso peso molecolare viene comunque sconsigliato per valori di CrCl ≤ 30 ml/min²⁴.

Inibitori del recettore glicoproteico IIb/IIIa: tirofiban ed eptifibatide

Sia l'eptifibatide che il tirofiban producono un'inibizione dose/concentrazione-dipendente dell'aggregazione piastrinica. La clearance renale dell'eptifibatide è responsabile del 50% circa dell'eliminazione totale del farmaco, e non sono raccomandate modificazioni posologiche per alterazioni della funzione renale di grado lieve o moderato, mentre si raccomanda il dimezzamento della posologia dell'infusione in caso di insufficienza renale severa, mantenendo sempre lo stesso bolo iniziale. Per il tirofiban invece è raccomandato il dimezzamento della posologia di bolo e infusione solo per valori di CrCl < 30 ml/min²⁵.

In conclusione, il paziente con insufficienza renale ha un rischio elevato di mortalità o recidiva di eventi ischemici dopo una SCA. Manifesta inoltre un'alterata funzione piastrinica ed è pertanto più esposto al rischio di emorragie maggiori o minori soprattutto durante la fase ospedaliera o peri-PCI. I farmaci antitrombotici per i quali la posologia è definita sulla base del peso corporeo devono essere utilizzati con cautela e dosati anche in base alla CrCl, quando sono previste raccomandazioni specifiche in proposito.

SCENARIO 1.2

Nei pazienti con insufficienza renale cronica (CrCl < 60 ml/min, esclusi i dializzati), con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST è appropriato adottare una strategia terapeutica aggressiva in accordo alle linee guida ACC/AHA ed ESC?

(continua)

Risultato del consenso degli Specialisti Cardiologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Cardiologi Presenti 17 Votanti 15	0	2	13

Esiste un consenso unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisore: Giuseppe Ambrosio

Questa raccomandazione è anch'essa largamente condivisibile. Anche in questo caso (come nella raccomandazione precedente riferita all'età), si invita a considerare che uno specifico dato clinico, facilmente ottenibile, ha da solo un peso in termini di scelte comportamentali che fa premio su altri parametri di stratificazione (ad esempio, TIMI risk score). Quindi, la raccomandazione, così come formulata, è indipendente da altri parametri di stratificazione prognostica. Credo che questo vada esplicitato in modo chiaro. Questo ha delle ripercussioni logistiche ed operative che è bene tenere a mente.

Con riferimento metodologico, il peso della CrCl potrebbe dipendere dal modo in cui la si misura. Nello specifico, la stima indiretta mediante formula contiene già in sé l'età, e pertanto in un certo senso si sovrappone in parte al punto 1.1.

Good practice point 1.2

Nei pazienti con insufficienza renale cronica (CrCl <60 ml/min, esclusi i dializzati), con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST è appropriato adottare una strategia terapeutica aggressiva in accordo alle linee guida ACC/AHA ed ESC.

1.3 Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST è appropriato iniziare precocemente la doppia antiaggregazione – con aspirina + clopidogrel – indipendentemente dalla stratificazione del rischio?

Le evidenze

Sintesi di Maddalena Lettino

I pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST presentano un ampio spettro di probabilità di rischio di morte o (re)infarto, per l'eterogeneità della patologia e i diversi quadri clinici di presentazione. D'altro canto la possibilità di stimare il rischio in modo rapido, quantitativo e facilmente riproducibile offre l'opportunità di assegnare a diverse tipologie di pazienti

l'approccio terapeutico più adeguato, considerata la grande disponibilità di farmaci e procedure. Con questo spirito è stato formulato il punteggio di rischio TIMI (TIMI risk score)⁴, applicando l'analisi multivariata alle popolazioni degli studi TIMI 11B⁵ ed ESSENCE⁶ (pazienti totali n = 7081), che avevano arruolato pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST entro 24 h dall'insorgenza dei sintomi e con una certa uniformità nei criteri di inclusione. Sono state così individuate le variabili anamnestiche, cliniche o strumentali che si correlavano indipendentemente ad un'aumentata probabilità di morte, nuovo infarto miocardico o ischemia ricorrente severa a 14 giorni dalla fase acuta. Assegnando loro un valore numerico pari a 1 se presenti, e a 0 se non rappresentate, è stato realizzato un sistema di calcolo semplice, che prevede valori numerici da 1 a 7 e l'individuazione di una continua gradazione di livelli di rischio secondo il punteggio finale ottenuto.

Profili di rischio e impiego di clopidogrel

Già valutando la popolazione dello studio CURE sulla base degli eventi verificatisi nel follow-up e suddividendola in terzi, ciascuno dei quali corrispondente alla definizione retrospettiva di un profilo di rischio basso, medio e alto, era possibile constatare un beneficio della doppia antiaggregazione in tutti i gruppi, con un certo vantaggio (stessa riduzione del rischio relativo [RR], minore riduzione del rischio assoluto) anche per i pazienti definiti a profilo di rischio basso o intermedio, rispetto a quelli a profilo di rischio elevato.

Budaj et al.²⁶ hanno applicato retrospettivamente all'intera popolazione dello studio CURE la valutazione del profilo di rischio mediante TIMI risk score, per stimare l'effetto del clopidogrel nei pazienti stratificati con questo metodo. Le variabili indipendenti considerate predittive di eventi cardiovascolari maggiori a breve termine sono risultate ugualmente rappresentate sia nel braccio assegnato al trattamento attivo che in quello placebo; il TIMI risk score medio dell'intera popolazione del CURE, e quindi anche di ciascuno dei due gruppi di trattamento, è stato pari a 3. Alla valutazione retrospettiva di tutta la popolazione dello studio l'incidenza degli endpoint primari è risultata aumentata proporzionalmente al punteggio assegnato. Il clopidogrel ha migliorato dunque la prognosi in tutte le classi di rischio definite dal TIMI risk score, con simile riduzione del RR: poiché il rischio assoluto varia tuttavia in funzione del punteggio TIMI, il numero di pazienti da trattare per prevenire un evento è stato pari a 63 nei soggetti a basso rischio e a rischio intermedio, e a 21 in quelli a rischio elevato. L'efficacia del farmaco è stata in ultima analisi superiore in termini assoluti nei pazienti a profilo di rischio più alto. Questo dato differisce da quanto riscontrato con trattamenti come gli inibitori del recettore GPIIb/IIIa o di strategie interventistiche più o meno precoci, il cui beneficio appare limitato ai pazienti a rischio elevato.

Indicazioni da linee guida

Sulla scorta di quanto evidenziato in letteratura, la European Society of Cardiology³ ha raccomandato, nelle ultime linee guida del 2002, l'impiego di clopidogrel in tutti i pazienti con diagnosi di SCA senza sopraslivellamento del tratto ST, collocando il farmaco tra i trattamenti che vanno somministrati prima di operare la stratificazione del rischio e nel più breve tempo possibile dopo l'insorgenza dei sintomi (indicazione di classe I, livello di evidenza B). Lo stesso compare anche nelle indicazioni delle linee guida 2002 dell'American College of Cardiology/American Heart Association²⁷, nelle quali si sottolinea che il farmaco è indicato sia nei pazienti che vengono avviati ad una strategia conservativa per basso profilo di rischio, che in quelli meritevoli di studio angiografico precoce ed eventuale rivascolarizzazione. Un ipotetico atteggiamento attendista viene autorizzato solo in quei casi in cui è possibile eseguire il cateterismo in tempi molto brevi (24-36 h) con il sospetto di coronaropatia severa meritevole di intervento chirurgico urgente con bypass aortocoronarico. In questo caso è infatti sconsigliabile l'impiego di un farmaco che richiede 5 giorni di *wash-out* per minimizzare le complicanze emorragiche perioperatorie. Nelle "raccomandazioni" conclusive viene precisato che il clopidogrel ha un'indicazione di classe I in tutti i pazienti ricoverati per SCA senza sopraslivellamento del tratto ST nei quali non è necessariamente pianificato un approccio interventistico precoce, caldeggiandone l'inizio tempestivo insieme all'ASA e la prosecuzione successiva per un intervallo di tempo che non può essere inferiore al mese (livello di evidenza A), ma che si prolunghi auspicabilmente fino ad almeno 9 mesi (livello di evidenza B).

In conclusione, la doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel) è un trattamento altamente raccomandato nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST a partire dalle prime ore dopo l'esordio dei sintomi. Non va limitata ai soli pazienti a profilo di rischio elevato, benché questi ultimi ne traggano il maggior beneficio assoluto sulla prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori. Le evidenze della letteratura documentano infatti un beneficio significativo anche nei pazienti definiti a profilo di rischio medio-basso secondo diverse modalità di valutazione, e in particolare secondo i criteri del punteggio di rischio TIMI. Pur essendo la popolazione del CURE una popolazione di pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST complessivamente a basso rischio, con un'incidenza media degli eventi al follow-up inferiore a quella vista nelle popolazioni di studi clinici precedenti, il farmaco ha ottenuto risultati favorevoli sull'endpoint combinato di morte cardiovascolare, infarto o ictus in tutti i soggetti trattati. Le evidenze della letteratura suggeriscono l'impiego tempestivo del farmaco anche nei pazienti avviati ad una strategia precocemente invasiva per ottenere quei benefici a breve e medio termine che sono tanto maggiori quanto più lungo è l'intervallo di tempo che

intercorre tra l'assunzione del carico di 300 mg di clopidogrel e la procedura di rivascolarizzazione, con una tempistica ideale collocabile tra le 15 e le 24 h. Fa eccezione a questa indicazione un'elevata probabilità di coronaropatia severa (meritevole di rivascolarizzazione chirurgica urgente), perché in tal caso la combinazione di ASA e clopidogrel, con *wash-out* relativamente lungo (5-7 giorni) esporrebbe il paziente ad un sostanziale rischio di sanguinamenti maggiori.

Non esistono certezze circa l'utilità di proseguire il trattamento dopo una SCA senza sopraslivellamento del tratto ST oltre i 12 mesi studiati nel CURE, anche se non è possibile escludere un beneficio aggiuntivo in pazienti con profilo di rischio particolarmente alto, come apparentemente indicato, con molte cautele, dall'analisi per sottogruppi del CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)²⁸.

SCENARIO 1.3

Nei pazienti con SCA senza sopraslivellamento del tratto ST è appropriato iniziare precocemente la doppia antiaggregazione – con ASA + clopidogrel – indipendentemente dalla stratificazione del rischio?

Risultato del consenso degli Specialisti Cardiologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Cardiologi Presenti 19 Votanti 17	0	0	17

Esiste un consenso unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisore: Giuseppe Ambrosio

Anche in questo caso si è raggiunta in sede di dibattito l'unanimità degli specialisti, peraltro condivisa da chi scrive. Nel rileggere "a freddo" l'enunciato, mi rendo tuttavia conto che va ulteriormente precisato che il trattamento precoce con clopidogrel deve avvenire non solo indipendentemente dalla stratificazione del rischio, ma anche indipendentemente dall'aver già maturato la decisione di scegliere un percorso aggressivo di tipo interventistico. Anzi, in quest'ultimo caso numerose evidenze indicano che sia meglio avere iniziato clopidogrel alcune ore prima; quindi, sembra utile iniziare il trattamento con clopidogrel senza attendere di avere deciso con certezza di intervenire. La possibile critica circa un timore di sanguinamento in caso di eventuale bypass non sembra applicarsi, anche perché la raccomandazione implica in realtà l'estensione all'utilizzo in pazienti a minore rischio o con quadro clinico più stabile, nei quali l'intervento chirurgico in urgenza/emergenza è meno probabile.

(continua)

Good practice point 1.3

Nei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST è appropriato iniziare precocemente la doppia antiaggregazione – con ASA + clopidogrel – indipendentemente dalla stratificazione del rischio.

1.4 Nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza soprasslivellamento del tratto ST è appropriato proseguire sino a 12 mesi la doppia antiaggregazione con aspirina + clopidogrel?

Le evidenze

Sintesi di Maddalena Lettino

La trombosi acuta che si sviluppa in corrispondenza di una placca coronarica soggetta ad erosione superficiale o fissurazione del proprio rivestimento endoteliale e fibroso è il meccanismo fisiopatologico più frequentemente coinvolto nella genesi delle SCA senza soprasslivellamento persistente del tratto ST. Il quadro clinico che si manifesta ha le caratteristiche sintomatologiche dell'ischemia miocardica acuta. All'ECG sono presenti sottoslivellamento o soprasslivellamento non persistente del tratto ST, associati eventualmente alla positività degli enzimi indicativi di necrosi miocardica (angina instabile o infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST). I pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST presentano un elevato rischio di eventi cardiaci avversi maggiori (morte cardiovascolare, [re]infarto, ischemia ricorrente) sia nelle fasi precoci della malattia che nelle fasi tardive, benché in misura minore²⁹, nonostante l'impiego dei più comuni farmaci antitrombotici, quali ASA ed eparina. L'utilizzo per via endovenosa di inibitori del recettore piastrinico GPIIb/IIIa ha migliorato la prognosi a breve termine soprattutto dei pazienti avviati ad un iter interventistico precoce, mentre la loro somministrazione orale prolungata si è rivelata potenzialmente dannosa.

La doppia antiaggregazione con aspirina + clopidogrel nelle sindromi coronariche acute senza soprasslivellamento del tratto ST

Da queste premesse è nato il razionale di perseguire una doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel) che fosse praticabile per via orale a breve e lungo termine, i cui primi risultati positivi sulla trombosi arteriosa erano stati documentati nei pazienti trattati con angioplastica e impianto di stent intracoronarico³⁰.

Nello studio CURE¹⁰ 12 562 pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST (angina instabile o infarto miocardico senza soprasslivellamento del tratto ST) sono stati randomizzati all'assunzione di clopidogrel + ASA vs placebo + ASA entro 24 h dall'insorgenza dei sintomi, con l'obiettivo di valutare il verificarsi

dell'endpoint combinato di morte cardiovascolare, infarto non fatale o ictus cerebrovascolare dopo 3-12 mesi di assunzione della terapia. I risultati della sperimentazione hanno documentato il verificarsi di tale endpoint nel 9.3% dei pazienti assegnati al trattamento con clopidogrel contro l'11.4% dei soggetti nel gruppo placebo, con una riduzione del RR di eventi del 20% (RR 0.80, intervallo di confidenza 95% 0.72-0.90, $p < 0.001$), la cui elevata significatività statistica si è mantenuta anche quando è stata associata l'ischemia refrattaria alle valutazioni del follow-up (RR 0.86, $p < 0.001$). In particolare, è stata dimostrato che il beneficio è sia precoce che tardivo, constatando che il gruppo trattato con clopidogrel ottiene una significativa riduzione dell'endpoint combinato primario già nelle prime 24 h dopo l'assunzione del carico di 300 mg, e aumenta tale vantaggio nei primi 30 giorni e dal trentesimo giorno al dodicesimo mese³¹. Ciò suggerisce l'opportunità di cominciare l'assunzione del farmaco nel più breve tempo possibile dall'insorgenza dei sintomi ischemici, prima ancora della pianificazione di una strategia interventistica. Al contrario, il ritardo di un solo giorno della stessa terapia comporterebbe la perdita di circa un quarto dei benefici prodotti dal farmaco sugli eventi cardiaci maggiori totali e di circa la metà di quelli che si verificano nella prima settimana, per lo più durante l'ospedalizzazione.

I sanguinamenti maggiori, che sono complessivamente aumentati in modo significativo nel braccio dei soggetti trattati con clopidogrel rispetto al gruppo placebo, valutati nel tempo, lo sono assai poco nei primi giorni dopo l'evento acuto, quando peraltro più antitrombotici vengono somministrati contemporaneamente; il beneficio clinico netto della terapia con clopidogrel risulta pertanto più rilevante in questa fase e si mantiene, benché in riduzione, durante il restante follow-up.

Il 43.7% dei pazienti arruolati nello studio CURE è stato sottoposto ad angiografia coronarica durante la prima ospedalizzazione a discrezione dei medici curanti, e con un intervallo medio di 6 giorni dall'esordio dei sintomi. Di questi, 2072 soggetti sono stati successivamente sottoposti a intervento di bypass aortocoronarico (16.5% della popolazione totale) e 2658 (21.2%) a PCI, quasi sempre con impianto di stent. Questi ultimi hanno costituito la popolazione dello studio PCI-CURE¹¹, nel quale è stato esplorato il beneficio del pretrattamento con clopidogrel nei giorni precedenti la PCI, e della prosecuzione del trattamento nei mesi successivi alla procedura, a confronto con un trattamento con doppia antiaggregazione limitato al solo mese successivo alla riperfusione meccanica e iniziato nel laboratorio di emodinamica. I risultati dello studio hanno evidenziato il verificarsi dell'endpoint primario combinato di morte cardiovascolare, infarto o necessità di rivascularizzazione urgente a 30 giorni dall'esecuzione della PCI nel 4.5% dei pazienti sottoposti a doppia antiaggregazione contro il 6.4% dei soggetti del gruppo placebo (RR 0.70, intervallo di confidenza 95% 0.50-0.97, $p = 0.03$). Tale risultato può essere considerato quasi esclusivamente la conseguenza

del pretrattamento con clopidogrel nei giorni precedenti la rivascularizzazione, dal momento che dall'impianto dello stent in poi tutti i pazienti hanno ricevuto in aperto gli stessi farmaci. La somministrazione del farmaco attivo oltre i 30 giorni dopo la PCI si è associata ad un'ulteriore riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di morte cardiovascolare, infarto e di qualsivoglia rivascularizzazione ($p = 0.03$) o dell'incidenza di morte cardiovascolare e infarto ($p = 0.047$).

Un'ulteriore conferma dell'opportunità di effettuare un trattamento con clopidogrel prima della PCI e per un tempo adeguato è emersa dai risultati dello studio CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation)³², nel quale sono stati arruolati 2116 pazienti candidati ad una PCI elettiva, dei quali il 14% aveva presentato un recente infarto miocardico acuto e il 52% aveva angina instabile. I pazienti sono stati randomizzati all'assunzione di una dose carico di clopidogrel di 300 mg da 3 a 24 h prima della procedura oppure all'inizio del trattamento con una dose di 75 mg in concomitanza con la PCI, che prevedeva quasi sempre l'uso di stent; tutti i pazienti sono stati quindi trattati con l'associazione ASA + clopidogrel 75 mg/die per 28 giorni e solo coloro che avevano assunto il carico di clopidogrel hanno proseguito la doppia antiaggregazione per 1 anno. Gli endpoint primari predefiniti dello studio erano l'associazione di morte, infarto miocardico o ictus cerebrovascolare a 1 anno in tutta la popolazione arruolata (analisi *intention-to-treat*) e il verificarsi di morte, infarto miocardico o rivascularizzazione urgente a 28 giorni dalla randomizzazione in coloro che avevano effettivamente assunto i trattamenti (analisi *per protocol*). La terapia prolungata con clopidogrel associata al pretrattamento con carico ha determinato una riduzione del 26.9% del RR di morte, infarto o ictus a 1 anno ($p = 0.02$), e un *trend* (ancorché statisticamente non significativo) ad una riduzione a 28 giorni. Scomponendo però la popolazione dei soggetti trattati con il carico in gruppi predefiniti dal disegno dello studio in base al tempo di assunzione del clopidogrel prima della PCI, si è osservato che coloro che erano stati pretrattati da almeno 6 h manifestavano una riduzione del 38.6% del RR dell'endpoint combinato di morte, infarto e rivascularizzazione urgente, che risultava ai limiti della significatività statistica ($p = 0.051$), in linea con quanto già suggerito dai dati con pretrattamento protratto (6 giorni) prima della PCI nello studio PCI-CURE.

Gli stessi autori dello studio CREDO hanno successivamente riconsiderato la durata del pretrattamento con clopidogrel come una variabile continua, per verificare il momento oltre il quale si otteneva una prevenzione significativa degli eventi ischemici. In 1762 soggetti sottoposti a PCI è stato possibile determinare *a posteriori* l'esatto numero di ore intercorso tra l'assunzione della dose di carico di clopidogrel e la rivascularizzazione. È stato identificato nelle 15 h il momento oltre il quale i pazienti pretrattati hanno manifestato una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza di

morte, infarto o rivascularizzazione urgente a 28 giorni di follow-up (riduzione del RR del 58.8%). Nei pazienti pretrattati con clopidogrel per un tempo ≥ 15 h è risultato minore anche l'impiego periprocedurale degli inibitori del recettore GPIIb/IIIa³³.

I risultati dell'analisi, se attribuiti soltanto ad un'ineadeguata attività antitrombotica del farmaco, sono apparentemente in contraddizione con il rilievo di laboratorio che un'inibizione piastrinica ottimale venga ottenuta dopo 4-6 h dall'assunzione di una dose di carico di 300 mg di clopidogrel, come confermato dai test *in vitro* di aggregazione piastrinica indotta dall'ADP. Il beneficio clinico lascia in realtà ipotizzare altre attività del clopidogrel nella fase acuta di una SCA, che sono funzionali al miglioramento della prognosi e la cui tempistica può essere diversa da quella della sola antiaggregazione, come l'attività di passivazione dell'endotelio e della placca, gli effetti antinfiammatori e la ridotta espressione del fattore tessutale endoteliale e monocitario, già suggeriti dalla ricerca di base^{31,34,35} e che potrebbero essere meglio chiarite da studi clinici specificatamente disegnati.

Una possibile indicazione all'uso prolungato della doppia antiaggregazione, oltre i 12 mesi degli studi CURE e CREDO, è stato esplorato dallo studio CHARISMA²⁸, che ha arruolato 15 603 pazienti con evidenza clinica di malattia cardiovascolare o con un elevato profilo di rischio, assegnandoli in modo randomizzato all'assunzione di ASA + clopidogrel oppure della sola ASA (gruppo placebo) per oltre 2 anni (mediana 28 mesi). Al termine del follow-up lo studio non ha evidenziato fra le due popolazioni differenze statisticamente significative dell'endpoint combinato di infarto miocardico, ictus o morte cardiovascolare (RR 0.93, $p = 0.22$), anche se va segnalato che, in un'analisi predefinita per sottogruppi, nei pazienti con evidenza clinica di malattia aterosclerotica, e per questa ragione definiti "sintomatici", l'incidenza dell'endpoint primario combinato è stata del 6.9% nel braccio ASA + clopidogrel contro il 7.9% del braccio placebo, con una riduzione del RR questa volta statisticamente significativa ($p = 0.046$). I pazienti con coronaropatia inclusi nello studio sono stati poco più di 5800, di cui 3846 con una storia di infarto miocardico acuto negli ultimi 5 anni. Tutti gli altri soggetti con cardiopatia ischemica erano rappresentati o da pazienti con angina e malattia coronarica multivasale o da pazienti, sempre con coronaropatia multivasale, precedentemente trattati con PCI o bypass aortocoronarico. Dunque larga parte dei pazienti con cardiopatia ischemica nel CHARISMA, che a loro volta rappresentano circa il 50% dei pazienti "sintomatici" inclusi nello studio, erano soggetti con pregressa SCA e coronaropatia estesa. L'analisi di questi dati, con i limiti di ogni valutazione *post-hoc* su sottogruppi, sembrerebbe suggerire l'opportunità di proseguire la doppia antiaggregazione oltre i 12 mesi nei pazienti con storia di SCA ad alto profilo di rischio, quantomeno per necrosi miocardica alla presentazione o coronaropatia

estesa. Una conferma a tale indicazione andrebbe però verificata con un nuovo studio clinico randomizzato disegnato allo scopo.

Infine l'impiego crescente di stent a rilascio di farmaci antiproliferativi come il sirolimus e il taxolo (stent medicati), recentemente entrati nella pratica corrente per la documentata capacità di ridurre significativamente l'incidenza di ristenosi, ha sollevato nuovi problemi circa la durata ottimale della terapia antitrombotica. I farmaci rilasciati riducono l'iperplasia intimale, ma inibiscono anche l'endotelizzazione dello stent, rendendo la superficie della protesi endovascolare altamente trombogena per un periodo di tempo prolungato. La doppia antiaggregazione, attualmente suggerita per 3 mesi con gli stent a rilascio di sirolimus e per 6 mesi con quelli a rilascio di taxolo, sulla base dei protocolli applicati negli studi clinici randomizzati, potrebbe richiedere in realtà tempi più lunghi³⁶. Infatti, mentre non è documentato un incremento significativo dell'incidenza di trombosi tardiva di questo tipo di stent rispetto ai pazienti trattati con presidi non medicati durante l'assunzione della terapia antiaggregante completa, sono in aumento le segnalazioni comparse durante la fase di sorveglianza *post-marketing* di casi di trombosi acuta che possono verificarsi, benché in misura molto limitata ($\leq 1\%$), dopo la sospensione del clopidogrel fino a 9 mesi dall'impianto³⁷. I casi di trombosi acuta hanno spesso condizionato l'occlusione totale del vaso e non infrequentemente la morte del paziente^{38,39}. Gli studi anatomico-patologici al riguardo hanno documentato nei casi fatali un ritardo del processo riparativo del vaso che segue abitualmente una procedura interventistica e l'incompleto rivestimento endoteliale dello stent⁴⁰.

Pertanto i pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST trattati con stent medicati potrebbero rappresentare una popolazione futura in aumento, nella quale la durata della doppia antiaggregazione andrebbe protratta oltre i 6 mesi, ancorché i benefici di tale indicazione vadano comunque verificati con uno studio clinico randomizzato disegnato allo scopo.

SCENARIO 1.4

Nei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST è appropriato proseguire sino a 12 mesi la doppia antiaggregazione con ASA + clopidogrel?

Risultato del consenso degli Specialisti Cardiologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Cardiologi Presenti 19 Votanti 17	0	0	17

Esiste un consenso unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisore: Raffaele De Caterina

La durata minima di doppia antiaggregazione dopo una SCA senza soprasslivellamento del tratto ST è di 9-12 mesi secondo le raccomandazioni della Task Force della European Society of Cardiology, e di 6-12 mesi secondo alcune altre autorità regolatorie (ad esempio quella danese). Il primo criterio deriva dal fatto che nel CURE la media di trattamento è stata di 9 mesi (e non 12!). Il secondo criterio deriva dal fatto che nel CURE la divergenza delle curve dopo i 6 mesi è scarsa o assente, comunque assai dubbia.

Revisore: Giuseppe Ambrosio

Il problema dell'appropriatezza nel proseguire la doppia antiaggregazione sino a 12 mesi nelle SCA senza soprasslivellamento del tratto ST appare oggi, alla luce di importanti modifiche normative nazionali sulla prescrivibilità di clopidogrel, in larga misura superato e l'unanimità di risposta degli specialisti testimonia del fatto che, più che da una controversia scientifica, il dibattito sia stato ingenerato da fattori economici. Le eventuali discussioni su questo tema dovrebbero invece comprendere l'impiego assai frequente delle procedure di rivascolarizzazione con utilizzo di stent medicati che nei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST potrebbero richiedere una durata della doppia antiaggregazione che vada al di là dei 12 mesi stabiliti dalla norma.

Good practice point 1.4

Nei pazienti con SCA senza soprasslivellamento del tratto ST è appropriato proseguire sino a 12 mesi la doppia antiaggregazione con ASA + clopidogrel.

Bibliografia

- Holmes DR Jr, White HD, Pieper KS, Ellis SG, Califf RM, Topol EJ. Effect of age on outcome with primary angioplasty versus thrombolysis. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 412-9.
- White HD, Barbash GI, Califf RM, et al. Age and outcome with contemporary thrombolytic therapy. Results from the GUSTO-I trial. *Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded coronary arteries trial. Circulation* 1996; 94: 1826-33.
- Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835-42.
- Antman EM, McCabe CH, Gurfinkel EP, et al. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction. Results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11B trial. *Circulation* 1999; 100: 1593-601.
- Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin

- for unstable coronary artery disease. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
7. Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-43.
 8. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
 9. Simoons ML, for the GUSTO IV-ACS Investigators. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularisation: the GUSTO IV-ACS randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1915-24.
 10. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
 11. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
 12. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, et al. Improving the care of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002; 9: 1146-55.
 13. Alexander KP, Roe MT, Chen AY, et al, for the CRUSADE Investigators. Evolution in cardiovascular care for elderly patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: results from the CRUSADE National Quality Improvement Initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1479-87.
 14. Di Chiara A, Fresco C, Savonitto S, et al, for the BLITZ-2 Investigators. Epidemiology of non-ST elevation acute coronary syndromes in the Italian cardiology network: the BLITZ-2 study. *Eur Heart J* 2006; 27: 393-405.
 15. Halon DA, Adawi S, Dobrecky-Mery I, Lewis BS. Importance of increasing age on the presentation and outcome of acute coronary syndromes in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 346-52.
 16. Baumelou A, Bruckert E, Bagnis C, Deray G. Renal disease in cardiovascular disorders: an underrecognized problem. *Am J Nephrol* 2005; 25: 95-105.
 17. Santopinto JJ, Fox KA, Goldberg RJ, et al, for the GRACE Investigators. Creatinine clearance and adverse hospital outcomes in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Heart* 2003; 89: 1003-8.
 18. Masoudi FA, Plomondon ME, Magid DJ, Sales A, Rumsfeld JS. Renal insufficiency and mortality from acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004; 147: 623-9.
 19. Collet JP, Montalescot G, Agnelli G, et al, for the GRACE Investigators. Non-ST-segment elevation acute coronary syndrome in patients with renal dysfunction: benefit of low-molecular-weight heparin alone or with glycoprotein IIb/IIIa inhibitors on outcomes. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Eur Heart J* 2005; 26: 2285-93.
 20. Attallah N, Yassine L, Fisher K, Yee J. Risk of bleeding and restenosis among chronic kidney disease patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Clin Nephrol* 2005; 64: 412-8.
 21. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
 22. Livio M, Benigni A, Viganò G, Mecca G, Remuzzi G. Moderate doses of aspirin and risk of bleeding in renal failure. *Lancet* 1986; 1: 414-6.
 23. Kaufman JS, Fiore L, Hasbargen JA, O'Connor TZ, Perdriset G. A pharmacodynamic study of clopidogrel in chronic hemodialysis patients. *J Thromb Thrombolysis* 2000; 10: 127-31.
 24. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 26 (Suppl): 188S-203S.
 25. Fernandez JS, Sadaniantz BT, Sadaniantz A. Review of anti-thrombotic agents used for acute coronary syndromes in renal patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 446-55.
 26. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) Trial Investigators. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002; 106: 1622-6.
 27. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction – 2002: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
 28. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al, for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
 29. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
 30. Bertrand ME, Rupprecht HJ, Urban P, Gershlick AH, for the CLASSICS Investigators. Double-blind study of the safety of clopidogrel with and without a loading dose in combination with aspirin compared with ticlopidine in combination with aspirin in coronary stenting: the Clopidogrel Aspirin Stent International Cooperative Study (CLASSICS). *Circulation* 2000; 102: 624-9.
 31. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966-72.
 32. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
 33. Steinhubl SR, Berger PB, Brennan DM, Topol EJ, for the CREDO Investigators. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 939-43.
 34. Savi P, Bernat A, Dumas A, Ait-Chek L, Herbert JM. Effect of aspirin and clopidogrel on platelet-dependent tissue factor expression in endothelial cells. *Thromb Res* 1994; 73: 117-24.
 35. Dunzendorfer S, Reinisch CM, Kaneider NC, Pechlaner C, Wiedermann CJ. Inhibition of plasma-dependent monocyte chemokinesis and cytokine-triggered endothelial activation for neutrophil transmigration by administration of clopidogrel in man. *Acta Med Austriaca* 2002; 29: 100-6.

36. Moreno R, Fernandez C, Hernandez R, et al. Drug-eluting stent thrombosis: results from a pooled analysis including 10 randomized studies. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 954-9.
37. Colombo A, Corbett SJ. Drug-eluting stent thrombosis: increasingly recognized but too frequently overemphasized. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 203-5.
38. Zimarino M, Renda G, Maddestra N, De Caterina R. Late coronary thrombosis after drug-eluting stent: stent vs patient-driven prescription of aspirin-clopidogrel combination. *Thromb Haemost* 2004; 92: 668-9.
39. Spertus JA, Kettelkamp R, Vance C, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of premature discontinuation of thienopyridine therapy after drug-eluting stent placement: results from the PREMIER registry. *Circulation* 2006; 113: 2803-9.
40. Joner M, Finn AV, Farb A, et al. Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 193-202.

2. NEUROLOGIA

Autore: Giuseppe Micieli

Revisori: Antonio Carolei, Simona Sacco

2.1 Nei pazienti con attacco ischemico transitorio o ictus ischemico in fase acuta è appropriato definire entro 24 h la diagnosi eziologica?

2.2 Nei pazienti con attacco ischemico transitorio o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica, è appropriata la ricerca sistematica di:

2.2.1 Stenosi dei tronchi sovra-aortici?

2.2.2 Stenosi intracraniche?

2.2.3 Placche dell'arco aortico e di patologie cardiache potenzialmente embolizzanti?

2.2.4 Leucoaraiosi?

2.3 Nei pazienti con attacco ischemico transitorio o ictus ischemico in fase acuta, per supportare un'eziologia aterotrombotica e per la stratificazione del rischio, è appropriata la ricerca sistematica di un'eventuale arteriopatía periferica (mediante indice caviglia-braccio)?

Le evidenze

Sintesi di Giuseppe Micieli

L'ictus rappresenta, come è noto, la prima causa di disabilità, la terza di morte e la seconda di demenza nel mondo e come tale va considerato un problema di grande rilevanza sul piano assistenziale, sociale e dei costi che esso comporta. Benché spesso questa patologia sia assimilata e considerata globalmente omogenea, appare evidente come i momenti patogenetici debbano piuttosto essere il più possibile distinti anche allo scopo di consentire l'approccio diagnostico e terapeutico più appropriato ed efficace. Laddove si escluda l'ictus emorragico (il 15% circa di tutti gli ictus), determinato per lo

più da condizioni anche trattabili come l'ipertensione, i farmaci (antiaggreganti e anticoagulanti), ma anche da disordini metabolici o alterazioni vascolari a carattere anche geneticamente determinato (amiloidosi, moyamoya), l'evento vascolare acuto che contraddistingue questa patologia è per lo più ischemico, potendosi distinguere tuttavia quadri clinici caratterizzati da fenomeni aterotrombotici (con occlusione vasale locale o a distanza in caso di embolismo artero-arterioso), cardioembolici (fibrillazione atriale, trombosi intracardiacca), o anche da meccanismi che determinano (con fenomeni ialinosici o anche microaterotrombotici a carico dei vasi perforanti che raggiungono la sostanza bianca) i fenomeni ischemici di tipo "lacunare" responsabili dei quadri meno impegnativi e con outcome migliore degli ictus ischemici.

Il rischio di un nuovo evento ictale è naturalmente maggiore dopo un primo ictus od altri eventi ischemici (coronaropatia ischemica, arteriopatía obliterante degli arti inferiori), mentre la mortalità a lungo termine rappresenta un'altra sua caratteristica rilevante, essendo pari al 79% a 10 anni e conoscendo quali cause più frequenti le sequele dell'ictus iniziale (27%) e le malattie cardiovascolari (26%) in generale.

Le recidive di ictus rappresentano circa il 30% di tutti gli ictus negli studi di popolazione disponibili, rappresentando anche una, ovviamente, più frequente causa di disabilità o di mortalità rispetto al primo evento vascolare. Ora, è sorprendente intanto sottolineare come gli studi pubblicati utilizzino spesso criteri anche molto diversi per definire (specialmente in termini di tempo rispetto all'evento acuto) la recidiva. Così il rischio di ictus nei 3 mesi successivi ad un attacco ischemico transitorio (TIA) varia dal 15% al 20% negli studi di popolazione^{1,2}, laddove il rischio equivalente dopo un primo ictus è di solito riportato tra il 2% e il 6%³⁻⁵. Tuttavia, la maggior parte degli studi che riportano un rischio così basso hanno escluso le possibili recidive intercorse entro i 21 o i 28 giorni dal primo evento⁶⁻⁹ o semplicemente gli eventi che si erano manifestati nello stesso territorio vascolare del primo. In altri casi, invece, sono stati inclusi tutti gli eventi che si erano verificati 24 h dopo il primo ictus considerando un quadro neurologico stabile per almeno 24 h essenziale per la definizione di possibili successive recidive^{10,11}, oppure è stato considerato dirimente il giudizio del clinico¹² o non è stata considerata alcuna limitazione temporale¹³.

Pur alla luce delle possibili differenze legate ad un approccio metodologico anche molto diverso, il riesame dei dati dell'OxVASC (Oxford Vascular Study, 128 primi ictus) e del registro OCSP (Oxfordshire Community Stroke Project, 675 primi ictus) ha permesso di osservare come nel caso che fosse considerato recidiva un evento manifestatosi dopo 28 giorni dal primo ictus, il rischio a 3 mesi era del 4.8% (intervallo di confidenza [IC] 95% 2.8-6.7) nell'OCSP e del 5.9% (IC 95% 1.0-10.9) nell'OxVASC; il rischio corrispondente con l'e-

sclusione dei soli 21 giorni era 8.3% (IC 95% 5.9-10.8) e 7% (IC 95% 1.6-12.4) rispettivamente¹⁴. Al contrario, se si consideravano tutti gli ictus manifestatisi dopo le 24 h dal primo evento, il rischio cresceva fino al 14.5% (IC 95% 11.5-17.5) e 18.3% (IC 95% 10.8-25.8) rispettivamente. È estremamente interessante, ai fini di un'adeguata valutazione del rischio, considerare come la diversa prognosi è funzione del sottotipo clinico di ictus osservato quale primo evento; i pazienti con quadri neurologici classificabili come infarti parziali del circolo anteriore o infarti del circolo posteriore erano a più alto rischio di recidive con ciascuna delle differenti modalità di inclusione, essendo a 3 mesi dell'8.1% (IC 95% 0.7-16.2) e del 6.6% (IC 95% 2.2-11.0) rispettivamente per la categoria più inclusiva (oltre i 28 giorni), e del 22.9% (IC 95% 17.5-28.2) e 19.5% (IC 95% 13.0-25.9) per l'inclusione delle recidive dopo le 24 h dal primo evento. Ugualmente singolare è inoltre il concetto che gli infarti maggiori (totali del circolo anteriore) e quelli minori (infarti lacunari) presentavano in queste casistiche il più basso tasso di recidive.

Considerando, come sembra lecito fare, che le recidive debbano essere considerate già quelle che possono aver luogo dopo la stabilizzazione del quadro neurologico, e quindi già dopo le 24 h, è verosimile che gli studi che non hanno considerato questo intervallo abbiano comportato una sottostima notevole del numero e quindi del rischio di recidive di ictus ischemico. È anche vero, d'altro canto, che una notevole cautela va usata nelle condizioni di deterioramento clinico che si manifesti durante e dopo le 24 h dall'esordio dei sintomi; in tal caso si dovrebbe considerare una recidiva quella condizione in cui il deficit neurologico è chiaramente differente dall'evento indice o è di un differente sottotipo clinico. D'altronde, solo l'acquisizione delle recidive che si manifestano dopo le prime 24 h permette di identificare i sottotipi diagnostici maggiormente a rischio, ovvero gli infarti parziali del circolo anteriore e gli infarti del circolo posteriore nella classificazione OCSF. I pazienti con infarti parziali del circolo anteriore hanno infatti la più alta prevalenza di stenosi carotidee, a loro volta, come è noto, associate ad un elevato rischio precoce di ictus^{10,15,16}.

Stenosi carotidea

Molti degli ictus che hanno luogo dopo un TIA o un ictus minore in pazienti con stenosi carotidea sono di natura ischemica e si verificano nel territorio dell'arteria sintomatica. Il rischio di recidiva aumenta, naturalmente, con il crescere del grado della stenosi ed è tempo-dipendente, essendo particolarmente elevata nelle poche settimane successive all'evento indice, relativamente alta nel primo anno e decrescendo in seguito¹⁷⁻¹⁹. La conferma della rilevanza della stenosi carotidea nel determinismo dell'ictus è derivata anche dalla riduzione del rischio di ictus ischemico ipsilaterale nei trial randomizzati sull'endoarterectomia^{17,18}. È importante ricordare come siano due i principali meccanismi con

i quali la stenosi carotidea può determinare un ictus ischemico, ovvero: a) trombi che si formano in corrispondenza di una lesione ateromatosa causano un'occlusione locale del vaso (più spesso dell'arteria carotide interna), b) l'embolizzazione di frammenti di placca con l'occlusione di un vaso (di calibro "congruo" situato a valle). L'elevato rischio iniziale è probabilmente causato da una placca che diviene "attivata", presentando fenomeni di "scivolamento" rispetto alla parete vasale, o anche sviluppando rotture, fessurazioni, erosioni endoteliali, responsabili di aggregazione piastrinica "riparatoria" e della relativa formazione di un trombo^{20,21}. In quest'ottica appare evidente come in pazienti con stenosi carotidea di recente divenuta sintomatica sia imperativo un trattamento adeguato per la relativa riduzione del rischio di una recidiva, come pure di possibili eventi vascolari in altri distretti arteriosi. Le problematiche legate alle possibili modificazioni anche acute, cui la placca aterotrombotica va incontro, suggeriscono che se l'entità della stenosi da essa determinata non è chirurgica, è ugualmente importante il monitoraggio delle condizioni che ne creano l'instabilità e la sua possibile successiva attivazione, anche in presenza di stenosi minori. Anche tali condizioni, infatti, possono, con i meccanismi prima descritti, causare eventi ischemici anche maggiori portando a livelli critici la lesione aterotrombotica in tempi anche molto brevi.

Allorché la scelta debba essere quella chirurgica è noto come, in presenza di una stenosi del 75-99% il beneficio maggiore dal trattamento sia appannaggio dei pazienti di sesso maschile, età >75 anni, trattati nel corso delle prime 2 settimane dall'evento ischemico, mentre per i pazienti con stenosi ≥50% il numero dei pazienti da trattare per prevenire un ictus ischemico in 5 anni è pari a 9 per gli uomini e 36 per le donne, 5 per i soggetti di età >75 anni, 18 per quelli di età <65 anni, 5 per i pazienti trattati nel corso delle prime 2 settimane, 125 per i pazienti trattati dopo 12 settimane. Il beneficio della chirurgia è probabilmente anche maggiore nei pazienti con ictus, intermedio in quelli con TIA e più basso in quelli con amaurosi fugace²² e si evidenzia un trend verso un maggior beneficio per i pazienti con placca a superficie irregolare piuttosto che liscia. Un modello per l'individuazione del rischio di ictus nei pazienti con recente ictus ischemico in presenza di stenosi carotidea e in terapia medica è stato di recente elaborato a partire dallo studio ECST (European Carotid Surgery Trialists)^{22,23} e validato utilizzando dati indipendenti del NASCET (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)¹⁸. Questo modello mostra una notevole concordanza tra il rischio osservato e quello previsto, essendo in grado di distinguere soggetti con il 10% di rischio di ictus a 5 anni in terapia medica e soggetti con un rischio di oltre il 40%. Il grado di stenosi, il sesso maschile, il tempo dall'evento ischemico, la sintomatologia di esordio, la presenza di fattori di rischio concomitanti come il diabete, un progresso

infarto del miocardio, di un'arteriopatia obliterante periferica (PAD), di ipertensione o ancora la natura irregolare (ulcerata) della placca sono in questo modello dei predittori dell'outcome nei pazienti con stenosi carotidea sintomatica.

Di interesse è, infine, il ruolo che la terapia antiaggregante può svolgere nelle condizioni "perichirurgiche" o, in alternativa, "endovascolari" allorché condizioni di comorbidità (grave patologia coronarica, malattia polmonare ostruttiva cronica, età avanzata e patologie renali) oppure condizioni anatomiche "ostili" (esiti di terapia radiante, pregressi interventi chirurgici, biforcazione carotidea alta, altre difficoltà tecniche) controindichino l'approccio chirurgico e invece favoriscano quello interventistico con angioplastica e stenting del vaso occluso. L'associazione clopidogrel e aspirina (ASA) è stata in grado, nello studio CARESS (Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis)^{24,25}, di ridurre in modo significativo (del 25% dopo 1 giorno, del 37% dopo 1 settimana di terapia rispetto all'aspirina) quei segnali microembolici (MES) individuati mediante l'uso del Doppler transcranico e che corrispondono a minuscole frammentazioni della placca ateromasica che ha causato o può farlo in futuro l'evento ischemico maggiore. L'individuazione dei MES nei pazienti con stenosi carotidea predice la recidiva di ictus o di TIA e definisce, come è noto, una categoria di pazienti ad alto rischio per recidiva di ictus. L'efficacia della combinazione clopidogrel (300 mg come dose iniziale, 75 mg nei giorni successivi) e ASA nel CARESS, primo studio a validare l'efficacia della terapia antiplastrinica come endpoint surrogato utilizzando l'individuazione dei MES con la metodica ultrasonografica transcraniale, ha permesso di ridurre la presenza e il numero di MES dopo 1 settimana dall'inizio del trattamento²⁴ rispetto ad ASA da sola. Tale associazione, oltre a dimostrare la validità dell'approccio combinato in una condizione a rischio aterotrombotico-embolico elevato come la stenosi carotidea sintomatica, permette di ipotizzare scenari terapeutici futuri di utilizzo dell'associazione nella fase acuta di un evento ischemico in presenza di stenosi carotidea "pericolosa" (quindi non solo di entità $\geq 50\%$, ma a superficie irregolare, lipidica, con emorragia intraplaacca, ecc.) e in attesa dell'approccio definitivo scelto (endoarterectomia oppure angioplastica e stenting).

Stenosi intracraniche

La presenza di stenosi aterotrombotiche intracraniche rappresenta un altro elemento condizionante il rischio di recidiva in pazienti con ictus ischemico. La frequenza di patologia intracranica è probabile sia sotto-stimata; si ritiene, infatti che esse siano causa di eventi ischemici nella misura dell'8% di tutti gli ictus. In particolare, afro-americani e asiatici sembrano presentare più frequentemente stenosi intracraniche sintomatiche^{26,27}. Il problema forse più rilevante determinato

dalla presenza di una lesione ateromasica intracranica risiede nel fatto che eventi ischemici cerebrali non infrequentemente si verificano nonostante il trattamento con antiaggreganti o anticoagulanti. I soggetti nei quali questi farmaci si rivelano inefficaci sono più spesso di razza caucasica e tendono ad essere dislipidemic, anche se queste caratteristiche non possono essere considerate dei predittori del fallimento della terapia antitrombotica, come non lo è la localizzazione delle lesioni nel circolo vertero-basilare. Nella popolazione descritta da Thijs e Albers²⁸ il modello di Cox identifica solo l'età avanzata e l'uso di farmaci antiaggreganti o anticoagulanti come elementi predittivi dell'insuccesso terapeutico in pazienti con stenosi intracraniche sintomatiche. D'altronde gli studi su questa reale e difficile (da individuare e da trattare) condizione di rischio non sono particolarmente numerosi: il TASS (Ticlopidine Aspirin Stroke Study)²⁹ è il solo studio di prevenzione che riporta risultati per pazienti che stanno assumendo ASA o anticoagulanti all'epoca dell'evento qualificante (TIA o ictus). In un'analisi *post-hoc* di sottogruppi questi pazienti avevano presentato un più alto rischio di recidiva di ictus rispetto ai pazienti che non stavano assumendo una terapia antitrombotica al tempo dell'evento allo studio. Il rischio annuale di recidiva varia nel caso di presenza di una stenosi intracranica dal 10 al 50%²⁸. L'iniziale studio retrospettivo WASID (Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease) sembrava documentare una maggiore efficacia del warfarin sull'ASA nella prevenzione delle recidive³⁰. Tuttavia, lo studio prospettico recentemente pubblicato è stato interrotto per problemi di *safety* collegati all'eccesso di sanguinamenti nel gruppo trattato con warfarin³¹. Nello studio GESICA (Group d'Etude des Stenoses Intra-Craniennes Atheromateuses Symptomatiques)³², pur in presenza di un trattamento medico ottimale la frequenza delle recidive era pari al 38.2% nei 2 anni di follow-up (13.7% di ictus ischemici, 24.5% di TIA). È di notevole interesse sottolineare come nello stesso studio il rilievo di una stenosi intracranica sintomatica si associava, in oltre il 30% dei casi, ad una coronaropatia ischemica o PAD e, nel corso del follow-up, una patologia coronarica e/o manifestazioni sintomatiche di PAD avevano luogo nel 18.6% dei casi (il tasso di mortalità per malattia coronarica era pari all'8.8%, rendendo necessaria un'adeguata verifica dell'approccio terapeutico il più possibile efficace in questa patologia inizialmente "solo" cerebrale). Se l'aterosclerosi intracranica rappresenta una patologia particolarmente grave con una frequenza annuale di recidive di ictus variabile dal 4% al 24%, nei pazienti con stenosi intracranica sintomatica nei quali la terapia medica si dimostri inefficace, la frequenza di ictus può anche essere più elevata, raggiungendo il valore di 55.8% entro una media di 36 giorni²⁸. Nello studio GESICA le recidive di eventi ischemici cerebrali si sono manifestati in un tempo medio di 2 mesi dopo il primo evento qualifi-

cante. La brevità di questa latenza suggerisce la necessità di intervenire in queste condizioni in modo aggressivo ed efficace. Alla luce dei risultati dello studio WASID, che non solo ha dimostrato come il warfarin non debba essere considerato superiore all'ASA, ma comporta un più elevato rischio emorragico, un rilevante problema relativo alla gestione del paziente con stenosi intracranica viene posto dall'alternativa tra terapia medica (antiaggregante) o endovascolare (angioplastica e stenting). Ed è altrettanto opportuno ricordare come, al di là degli entusiasmi sollevati dalle nuove procedure endovascolari, la frequenza degli eventi periprocedurali, oscillante dal 5.3% al 28%³³⁻³⁵, fa sorgere altre problematiche di selezione e di stratificazione del rischio dei pazienti con stenosi intracraniche allo scopo di meglio indirizzarli verso il trattamento medico o chirurgico, come già stabilito dai trial sulle stenosi extracraniche.

Placche dell'arco aortico

L'ateroma dell'arco aortico rappresenta indubbiamente un importante, per quanto poco conosciuto, fattore eziologico dell'ictus ischemico³⁶⁻³⁸. Esso è documentabile nell'età adulta e l'incidenza e la severità della lesione ateromasica si correla direttamente con l'età. Oltre all'associazione "convenzionale" con ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, ipertensione, sesso maschile e diabete mellito, è interessante quella meno nota con i livelli plasmatici di fibrinogeno, con l'omocisteinemia e con l'incremento dei globuli bianchi³⁹. L'associazione più forte sul piano statistico risulta, comunque, quella con il fumo e con la PAD, essendo quella con l'ipertensione più debole di quella vista nella stenosi carotidea e quella con l'ipercolesterolemia più debole di quella vista per la coronaropatia ischemica.

Nei pazienti con ictus placche ulcerate dell'arco aortico sono state riscontrate da Amarenco et al.⁴⁰ nel 28% dei pazienti deceduti per malattia cerebrovascolare, rispetto al 5% di quelli deceduti per altre cause neurologiche. In uno studio di tipo prospettico, gli stessi autori hanno riscontrato, in pazienti di oltre 60 anni ospedalizzati per ictus ischemico (250 consecutivi) e confrontati con 250 soggetti studiati con ecocardiogramma transesofageo per cause cardiache, una più elevata prevalenza di ipertensione e fumo di sigaretta; il gruppo dei pazienti con ictus presentava un ateroma di almeno 4 mm nel 14.4% dei casi (contro il 2% dei controlli). L'hazard ratio (HR) per l'ischemia cerebrale con placche dello spessore di 1-2 mm era di 3.3 (IC 95% 1.7-6.5), fino al 13.8 (IC 95% 5.2-36.1) per placche di dimensioni >4 mm. Numerosi studi, anche se con casistiche qualche volta limitate, documentano il rischio di recidive di ictus; interessante, in questo senso è il dato del French Study of Aortic Plaques in Stroke Group⁴¹, relativo a 331 pazienti di età >60 anni ospedalizzati per ictus ischemico. Con un follow-up medio di circa 28 mesi il rischio di recidiva di ictus era di 11.9 per 100 pazienti con lesione ateromatosa severa, rispetto a quello

di 2.8 dei soggetti con lesione di tipo moderato (<1 mm). Nel modello di Cox, le placche più gravi erano fattore predittivo indipendente per recidiva di ictus (HR 3.5, IC 95% 2.1-5.9), analogamente alla fibrillazione atriale (HR 3.3, IC 95% 1.4-3.8) e alla stenosi carotidea >70% (HR 2.9, IC 95% 1.8-3.4).

Naturalmente, studi prospettici⁴²⁻⁴⁴ dimostrano che non solo l'ateroma dell'arco aortico è spesso presente nei pazienti con ictus, ma che il riscontro dello stesso nel corso dell'ecocardiogramma transesofageo per altre indicazioni aumenta il rischio di ictus in futuro: l'odds ratio stimato per recidive è in questi studi pari a 2.93-4.89.

Le problematiche legate ai fenomeni di embolizzazione da una placca aortica instabile e quindi responsabile del primo ictus ischemico o anche di sue recidive, appaiono rilevanti soprattutto alla luce delle possibili strategie di intervento in prevenzione secondaria. In tal senso sono state prospettate opzioni terapeutiche come le statine (uno studio retrospettivo condotto da Tunick et al.⁴⁵ dimostrerebbe una riduzione del rischio di ictus o di eventi vascolari di circa il 60%), il trattamento antiaggregante con ASA combinato con un'adeguata riduzione del livello di colesterolemia e dei valori di ipertensione arteriosa, la combinazione di farmaci antitrombotici o anche l'endoarterectomia aortica⁴⁶. Lo studio ARCH (Aortic Arch Related Cerebral Hazard)⁴⁷ sta comparando l'efficacia del warfarin con quella di ASA + clopidogrel in pazienti con ateroma dell'arco aortico e ictus e/o embolismo periferico; in particolare i dati dei pazienti con ateroma instabile (mobile) saranno esaminati in un sottogruppo pre-specificato allo scopo di definire se un gruppo limitato di pazienti richieda o meno un trattamento più aggressivo.

Diabete mellito

Un altro aspetto interessante è quello relativo al ruolo dell'iperglicemia nella fase acuta. Circa il 20-40% dei pazienti ricoverati per ictus ischemico presentano al momento del ricovero valori di glicemia significativamente superiori al range di normalità spesso senza che vi sia un'anamnesi positiva per diabete mellito⁴⁸. Una metanalisi di Capes et al.⁴⁹ evidenzia un incremento del rischio relativo di morte pari al 3.3 nel soggetto iperglicemico non diabetico con ictus ischemico acuto. I possibili meccanismi che possono contribuire all'effetto negativo dell'iperglicemia sull'outcome sono molteplici. In modelli animali l'iperglicemia sembrerebbe influenzare negativamente il danno neuronale secondario al processo ischemico aumentando l'acidosi tissutale e la produzione di lattato. Nell'uomo, impiegando metodiche di risonanza magnetica nucleare avanzate tra cui quella spettroscopica, è stata dimostrata una correlazione meccanicista tra iperglicemia al momento del ricovero ed outcome mediante l'allargamento dell'area ischemica attraverso il reclutamento di zone di penombra ischemica e un aumento della produzione di lattato

a livello cerebrale⁵⁰. In un recente lavoro Baird et al.⁵¹, utilizzando il monitoraggio continuo della glicemia mediante un dispositivo dotato di un sensore sottocutaneo in grado di quantificare i livelli di glicemia ogni 5 min per 72 h, hanno dimostrato che livelli medi di glicemia ≥ 7 mmol/l costituiscono un fattore di rischio indipendente di accrescimento dell'area ischemica e che un profilo seriato della glicemia rappresenta un robusto indicatore di possibile evoluzione dell'area infartuata e di prognosi clinica. Nello studio NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke)⁵² i livelli basali di glucosio non influivano sull'efficacia della terapia fibrinolitica; tuttavia, un'iperglicemia basale era correlata ad un outcome peggiore a 3 mesi e ad un più elevato rischio di emorragia intraparenchimale. Inoltre, i pazienti trattati con attivatore tissutale del plasminogeno (per via sistemica, intrarteriosa o entrambe), che presentano un precoce aggravamento del quadro neurologico (entro 24 h dal ricovero), mostrano livelli di glicemia più elevati al momento del ricovero, vanno incontro più frequentemente a complicanze emorragiche cerebrali e hanno un tasso di sopravvivenza significativamente più basso. Inoltre, in caso di iperglicemia, un deterioramento del quadro neurologico si osserva anche in presenza di una documentata ricanalizzazione⁵³. Un recente studio pubblicato sul *New England Journal of Medicine* ha dimostrato come sia possibile ridurre mortalità e disabilità in pazienti ricoverati presso un'unità intensiva chirurgica trattandoli con una terapia insulinica aggressiva⁵⁴. Dati preliminari relativi all'ictus ischemico acuto dimostrano che l'insulina può essere somministrata in infusione a questi pazienti senza incorrere in effetti collaterali indesiderati; tuttavia l'effettivo impatto di questo trattamento sull'outcome rimane ancora incerto⁵¹.

Il diabete aumenta maggiormente il rischio di ictus ischemico rispetto a quello emorragico cosicché nella popolazione diabetica si registra un rapporto ictus ischemico/ictus emorragico più elevato. Tuttavia a fronte dell'elevata prevalenza degli ictus ischemici nei diabetici, quella dei TIA appare minore rispetto alla popolazione generale.

Gli infarti lacunari (cioè di dimensioni < 1.5 mm), specie se multipli o silenti, sembrano essere maggiormente rappresentati nei diabetici. Per quanto riguarda i sottotipi di ictus ischemico i dati sono a tutt'oggi ancora contraddittori. Weir et al.⁵⁵ riportano una tendenza nel diabetico ad una minore occorrenza di infarti del circolo posteriore mentre Iwase et al.⁵⁶ hanno riscontrato una preponderanza di lesioni ischemiche a livello del tronco dell'encefalo, del *midbrain* e del cervelletto.

Per quanto riguarda le dimensioni della lesione essa non sembra essere maggiore nel diabetico rispetto al controllo nonostante l'outcome peggiore registrato in questi pazienti. È piuttosto l'iperglicemia da stress in fase acuta nel soggetto euglicemico che rappresenta un fattore favorente l'aumento delle dimensioni dell'area ischemica (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dell'ictus ischemico nel diabetico.

Clinica	Diabetici
Ictus ischemico:ictus emorragico	Aumentato (circa 10:1 vs 5:1)
Rischio di ictus in età giovanile (<55 anni)	Aumentato
Rischio relativo M/F	Invertito (F>M vs M>F)
Infarti sottotenzoriali	Controverso
Infarti lacunari (in particolare se multipli o silenti)	Più comuni
Volume dell'area infartuata	Nessuna differenza

Circa il 20-40% dei pazienti ricoverati per ictus acuto presentano valori glicemici elevati al momento del ricovero; di questi, una buona parte sono diabetici noti, 25-50% hanno un riscontro precedente di curva da carico orale di glucosio alterata, ma i rimanenti manifestano un'iperglicemia cosiddetta reattiva o da stress. L'iperglicemia durante la fase acuta di un evento ictale è peraltro predittiva di una più elevata mortalità intraospedaliera e di un outcome peggiore anche nei soggetti non diabetici. Nell'iperglicemia da stress incrementi anche modesti dei livelli glicemici (110-126 mg/dl) determinano un incremento del rischio di mortalità precoce di circa 3 volte. Il rischio di uno scarso recupero funzionale a 3 mesi sembra aumentare del 22% per ogni aumento dei livelli di glicemia di 100 mg/dl. Ancora livelli glicemici elevati in fase iperacuta sembrano poi accrescere anche il rischio di trasformazione emorragica, anche se i dati a disposizione sono scarsi e per lo più basati su studi di tipo retrospettivo. Nei soggetti trattati con attivatore tissutale del plasminogeno e con anamnesi positiva per diabete o una glicemia pretrattamento > 200 mg/dl la percentuale di emorragie sintomatiche sembra essere significativamente superiore rispetto ai non iperglicemici (25 vs 9%) e la ricanalizzazione precoce spontanea o farmacologica sembra costituire un fattore predisponente.

Non è tuttavia ancora ben chiaro se l'iperglicemia sia in grado di svolgere un'azione neurotossica diretta oppure sia un fenomeno secondario e dipendente dalla severità dell'ictus stesso, anche se verosimilmente entrambi i fenomeni giocano un ruolo rilevante. Le modificazioni biochimiche correlate alla risposta allo stress, quali per esempio l'aumento delle catecolamine, dell'ormone della crescita e del cortisolo, sono state documentate anche in corso di ictus e correlate ad un più importante danno neuronale. Ancora poco chiaro è anche quale sia il livello di glicemia in grado di influenzare negativamente i meccanismi fisiopatologici del processo ischemico. In letteratura il range appare molto ampio variando tra 99 e 180 mg/dl a significare che probabilmente il rapporto tra i due fenomeni è di tipo continuo e non esiste una vera e propria soglia.

Leucoaraiosi

La leucoaraiosi (sofferenza della sostanza bianca cerebrale dovuta ad un deficit cronico di perfusione cere-

brale e, allo stesso tempo, a fenomeni di “edema” determinati dal ripetersi di eventi come danno di barriera in presenza di ipertensione arteriosa non adeguatamente controllata) rappresenta un correlato molto frequente delle neuroimmagini dei pazienti con ictus studiati in fase acuta. Anche se considerata un correlato della possibile evoluzione verso una condizione demenziale, insieme agli infarti lacunari, questa condizione, attribuibile alla patologia dei piccoli vasi perforanti cerebrali, sembra essere un fattore prognostico nei pazienti con ictus. Per quanto essa non determini un incremento del rischio di morte e dipendenza^{57,58}, è stato rilevato come incrementi il rischio di ictus nei pazienti con infarti lacunari⁵⁹ e influenzi negativamente la prognosi cardiovascolare nei pazienti con anamnesi di ictus con più alta incidenza di insufficienza cardiaca, disturbi della ripolarizzazione e fibrillazione atriale⁵⁹. In pazienti con TIA o ictus minore il rischio di recidiva di ictus è aumentato di oltre il 60% in pazienti con leucoaraiosi, con una distribuzione simile per gli infarti lacunari e non lacunari⁶⁰, mentre altri studi condotti su pazienti con infarti lacunari evidenziano un elevato rischio di recidive nei pazienti con leucoaraiosi⁵⁹. Indagini più recenti di Henon et al.⁶¹ confermano l'associazione sofferenza della sostanza bianca cerebrale e rischio di recidive e, contrariamente a quanto riportato in precedenza, non sembra evidenziarsi un'influenza del decadimento cognitivo sul rischio di recidiva dell'ictus o alcuna altra chiara relazione tra la demenza e il trattamento dei fattori di rischio vascolare o con l'uso di farmaci di prevenzione dell'ictus. Questi dati, insieme a quelli emergenti dallo studio LADIS (Leukoaraiosis and Disability, multicentrico europeo) sottolineano la rilevanza del fenomeno leucoaraiosi nel determinismo degli eventi responsabili delle recidive dopo un primo evento vascolare. L'interesse di questo “fattore di rischio” risiede nella sua notevolissima dimensione epidemiologica e nella frequente sottovalutazione da parte dei clinici, laddove questo semplice dato ottenibile con la sola tomografia computerizzata cerebrale dovrebbe rappresentare un motivo di interesse per trattamenti di prevenzione secondaria (non solo anti-trombotica, ma anche antipertensiva e/o antidiabetica) adeguati ad un rischio che la stessa leucoaraiosi suggerisce possa essere notevolmente incrementato nel tempo.

In merito al concetto di trasferibilità

La breve rassegna di alcuni degli elementi che possono determinare un aumento del rischio di recidiva nei pazienti con ictus, insieme con la loro frequente sottovalutazione negli studi di popolazione o anche nei trial clinici controllati, suggerirebbe come la trasferibilità dei risultati degli stessi studi in qualche caso possa essere veramente problematica.

La trasferibilità nella reale pratica clinica dei risultati degli studi terapeutici, infatti, non è sempre im-

mediata né agevole, in quanto spesso questi studi limitano l'inclusione dei pazienti in base a età, gravità della lesione, presenza di patologie associate, complicanze in corso o eventi recidivanti. Ne deriva che spesso risulta difficoltoso trovare candidati che soddisfino i criteri per essere inclusi in queste sperimentazioni e il paziente tipo che è oggetto della sperimentazione farmacologica è spesso differente dal paziente che comunemente ci si trova a dover curare. Infatti il fattore di maggior rilievo della validità esterna del trial è rappresentato proprio dai criteri di esigibilità, i quali non dovrebbero essere esclusivi ma piuttosto essere facilmente generalizzabili nella pratica clinica. Una revisione di oltre 41 trial del National Institute of Health ha potuto verificare come vi fosse negli stessi una frequenza media di esclusione pari al 73%, e si suppone che nei trial sull'ictus questo dato possa essere addirittura più alto⁶². È a tutti noto come nello studio NINDS sulla trombolisi endovenosa della piccola proporzione dei pazienti ricoverati abbastanza rapidamente per il trattamento trombolitico, ben il 96% risultava non eleggibile a causa dei vari criteri adottati dallo studio. Nella prevenzione secondaria i criteri di inclusione tendono ad essere più inclusivi, anche se l'effetto degli interventi sembra dipendere dalle caratteristiche dei pazienti^{63,64}.

Una novità recente in tema di trial clinici è rappresentata dall'inclusione di pazienti con particolari fattori di rischio da associare alla sindrome clinica per la relativa eleggibilità. Ne sono un esempio il MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke), nel quale sono stati reclutati pazienti con ictus o infarto del miocardio, angina, PAD o diabete in associazione al recente TIA o ictus, i trial SPORTIF (Stroke Prevention Using Oral Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation), che richiedevano almeno uno dei fattori di rischio addizionali come ipertensione, età >75 anni, precedenti TIA, ictus o embolia sistemica, ipertrofia ventricolare sinistra, malattia coronarica, diabete^{65,66}, o ancora lo stesso PROFESS (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes) con pazienti oltre i 55 anni di età, e ictus ischemico entro 90 giorni dall'inizio dello studio, oppure oltre 50 anni di età e ictus ischemico negli ultimi 120 giorni, con associati almeno due fattori di rischio addizionali⁶⁷.

Analisi recenti⁶⁸ fanno rilevare come sebbene il rischio di eventi aumenti con l'aumentare del numero dei fattori di rischio considerati, si verifica soltanto un modesto incremento del rischio tra i pazienti con almeno un fattore di rischio. Di conseguenza l'esclusione dei pazienti con rischio praticamente pari allo zero non dovrebbe comportare un grosso guadagno in termini di confronto statistico. La selezione di pazienti con almeno un fattore di rischio addizionale potrebbe nella migliore delle ipotesi non essere importante e nella peggiore compromettere la validità esterna dei risultati.

SCENARIO 2.1

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta è appropriato definire entro 24 h la diagnosi eziologica?

Risultato del consenso degli Specialisti Neurologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Neurologi Presenti 13 Votanti 11	0	0	11

Esiste un consenso unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisori: Antonio Carolei, Simona Sacco

L'appropriatezza della raccomandazione rispecchia la logica dell'impostazione da seguire a fronte del tipo di evento (TIA o ictus ischemico) con la rapida definizione della diagnosi eziologica in rapporto alle diverse possibilità di trattamento dell'episodio in atto e di eventuali ulteriori episodi. L'effettuare in tempi brevi, e se possibile come suggerito, entro le prime 24 h, esami di laboratorio, ECG, ecocardiogramma transtoracico e/o transesofageo, eco-color Doppler dei vasi del collo, Doppler transcranico, tomografia computerizzata e/o risonanza magnetica dell'encefalo e, in caso di possibile stenosi carotidea extra- e/o intracranica, angio-risonanza rende possibile la più adeguata valutazione del rischio del paziente e la conseguente scelta delle più opportune misure terapeutiche mediche e/o chirurgiche. Ciò che potrebbe essere utile discutere è fino a che punto deve essere approfondita la ricerca di eziologie meno frequenti e se tale ricerca deve riguardare tutti i pazienti o solo sottogruppi selezionati (ad esempio, pazienti giovani, pazienti senza evidenza di fattori di rischio aterotrombotici, pazienti con eventi recidivanti).

Good Practice Point 2.1

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta è appropriato definire entro 24 h la diagnosi eziologica.

SCENARIO 2.2.1

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica, è appropriata la ricerca sistematica delle stenosi dei tronchi sovra-aortici?

Risultato del consenso degli Specialisti Neurologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Neurologi Presenti 13 Votanti 11	0	0	11

Esiste un consenso unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisori: Antonio Carolei, Simona Sacco

Il consenso nei riguardi di questa seconda raccomandazione è diretta conseguenza della necessità già emersa e unanimemente condivisa nella prima raccomandazione. La ricerca di eventuali stenosi dei tronchi sovra-aortici è di fondamentale importanza per meglio definire una patologia aterotrombotica steno-occlusiva o, in alternativa, una possibile embolia da placca ulcerata (*artery-to-artery embolism*). Da questa corretta impostazione metodologica possono derivare utili suggerimenti sull'entità del rischio di nuovi eventi oltre che sulla possibilità di scelta tra l'approccio preventivo medico e quello chirurgico (endoarterectomia).

Good Practice Point 2.2.1

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica, è appropriata la ricerca sistematica delle stenosi dei tronchi sovra-aortici.

SCENARIO 2.2.2

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica, è appropriata la ricerca sistematica delle stenosi intracraniche?

Risultato del consenso degli Specialisti Neurologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Neurologi Presenti 13 Votanti 11	0	4	7

Il consenso degli specialisti non è unanime: circa un terzo lo ritiene di dubbia appropriatezza

Commento

Revisori: Antonio Carolei, Simona Sacco

Questa raccomandazione non ha ricevuto un consenso unanime per diversi motivi. In primo luogo, perché la formulazione dello scenario non precisa se la ricerca dovesse avvenire con Doppler transcranico, con angiografia convenzionale o con angio-risonanza. I dubbi relativi all'adeguatezza della proposizione derivano da una parte dalle riserve relative all'impiego in tutti i pazienti in fase acuta di angiografia convenzionale e angio-risonanza. Tale riserva è pienamente condivisa da chi scrive che ritiene che lo studio mediante tali metodiche sia da valutare caso per caso e comunque spesso al di fuori della fase acuta. Inoltre sono emerse riserve anche relativamente all'impossibilità di individuare stenosi non localizzate nei segmenti vascolari esplorabili con Doppler transcranico. La posizione di chi scrive è a favore dell'esecuzione sistematica del Doppler transcranico nella fase acuta in rapporto al possibile contributo che l'esame può fornire per la più corretta gestione del trattamento trombolitico e per poter comunque selezionare pa-

(continua)

zienti con situazioni di maggior rischio quali stenosi od occlusioni dell'arteria cerebrale media.

Good Practice Point 2.2.2

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica, è appropriata la ricerca sistematica delle stenosi intracraniche.

SCENARIO 2.2.3

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica, è appropriata la ricerca sistematica delle placche dell'arco aortico e di patologie cardiache potenzialmente embolizzanti?

Risultato del consenso degli Specialisti Neurologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Neurologi Presenti 13 Votanti 11	0	1	10

Esiste un consenso pressoché unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisori: Antonio Carolei, Simona Sacco
Il consenso su questa raccomandazione è estremamente importante in quanto sinora la ricerca sistematica di placche dell'arco aortico è stata effettuata solo raramente, al contrario di quanto comunemente accade a favore della ricerca di patologie cardiache potenzialmente emboligene che invece è effettuata con molta maggior frequenza. Il consenso rispecchia altresì la consapevolezza che in presenza di tale condizione debbano essere valutate strategie terapeutiche alternative rispetto alla terapia antiaggregante.

Good Practice Point 2.2.3

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica, è appropriata la ricerca sistematica delle placche dell'arco aortico e di patologie cardiache potenzialmente embolizzanti.

SCENARIO 2.2.4

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica, è appropriata la ricerca sistematica di leucoaraiosi?

Risultato del consenso degli Specialisti Neurologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Neurologi Presenti 13 Votanti 11	0	0	11

Esiste un consenso unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisori: Antonio Carolei, Simona Sacco

Il consenso sulla ricerca sistematica di leucoaraiosi è unanime. Nella formulazione della domanda sarebbe tuttavia preferibile considerare la leucoaraiosi come fattore che può contribuire ad una più completa stratificazione del rischio nel paziente piuttosto che ad una diagnosi eziologica. La leucoaraiosi infatti non può essere essa stessa causa di un'ischemia cerebrale né tanto meno può orientare verso una patogenesi aterosclerotica o cardioembolica essendo i meccanismi che ne sono responsabili di tipo differente (patogenesi ipossico-anossica).

Good Practice Point 2.2.4

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, ai fini della diagnosi eziologica, è appropriata la ricerca sistematica di leucoaraiosi.

SCENARIO 2.3

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, per supportare un'eziologia aterosclerotica e per la stratificazione del rischio, è appropriata la ricerca sistematica di un'eventuale arteriopatia periferica (mediante indice caviglia-braccio)?

Risultato del consenso degli Specialisti Neurologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Neurologi Presenti 13 Votanti 11	0	1	10

Esiste un consenso pressoché unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisori: Antonio Carolei, Simona Sacco

Il consenso pressoché unanime ottenuto su questo punto denota un importante cambiamento di attitudine da parte del neurologo, sinora consolidato dal fatto che spesso le stenosi carotidiche sono rilevate da angiologi o chirurghi vascolari ai quali in prima istanza si rivolgono i pazienti con arteriopatia degli arti inferiori. Se anche il neurologo si impegna ad identificare con una metodica di semplice esecuzione come l'indice caviglia-braccio altre localizzazioni di aterosclerosi, come nella raccomandazione in oggetto quella periferica, si potranno avere rilevanti vantaggi ai fini della prevenzione della malattia aterosclerotica per sua natura polidistrettuale.

Good Practice Point 2.3

Nei pazienti con TIA o ictus ischemico in fase acuta, per supportare un'eziologia aterosclerotica e per la stratificazione del rischio, è appropriata la ricerca sistematica di un'eventuale arteriopatia periferica (mediante indice caviglia-braccio).

2.4 Nei pazienti con ictus ischemico ad elevato rischio trombotico è appropriata la terapia con clopidogrel o doppia antiaggregazione (aspirina + clopidogrel)?

2.5 Nei pazienti affetti da attacco ischemico transitorio o ictus ischemico aterotrombotico ad elevato rischio è di dubbia appropriatezza la terapia a lungo termine (18 mesi) con la combinazione aspirina + clopidogrel, iniziata entro 1 mese dall'evento acuto?

Le evidenze

Sintesi di Giuseppe Miceli

L'ictus, ischemico ed emorragico, rappresenta la prima causa di disabilità ed è ormai diventata la seconda causa di morte nei paesi industrializzati. Esso è anche responsabile nella sua evoluzione post-acuta della comparsa di demenza, la quale, nella forma nota appunto come vascolare, rappresenta la seconda fra le più comuni cause di deterioramento cognitivo. L'impatto epidemiologico che da questi dati deriva è enorme e dovrebbe rappresentare lo stimolo più ovvio all'implementazione nel sistema sanitario del nostro paese (e non solo) delle procedure e dei modelli organizzativi che non solo nella fase acuta (con le *Stroke Units*), ma anche in fase di prevenzione primaria e secondaria, siano in grado di ridurre drasticamente incidenza e prevalenza di questa patologia.

Fatto salvo che sotto la dizione di ictus sono correntemente annoverate sia le ischemie che le emorragie cerebrali, le modalità più tipiche di prevenzione sono più spesso "trasversali" alla fisiopatologia dell'evento acuto, visto che nella fase primaria sono principalmente rappresentate dall'adeguato (e spesso più aggressivo di quanto non accada per altre patologie) trattamento soprattutto dell'ipertensione arteriosa (presente in circa i due terzi dei casi di ictus) e del diabete mellito (la cui prevalenza varia dal 22% al 30%), oltre che da un adeguato controllo delle condizioni di rischio già ampiamente note in ambito cardiovascolare.

Allorché l'evento acuto si sia già realizzato, invece, tutta una serie di interventi si rendono necessari nel contesto di quella che è definita come prevenzione secondaria. In particolare, già in fase immediatamente post-acuta, il trattamento con antiaggreganti (ASA, clopidogrel o la loro associazione, ancora allo studio per la fase post-acuta) o con anticoagulanti, è in gran parte già standardizzata. Quest'ultima interessa selettivamente la patologia cardioembolica ed alcune meno frequenti, ma non per questo meno importanti, condizioni di patologia ateromastica a carico dei vasi intracranici. Le linee guida italiane SPREAD sull'ictus cerebrale, ormai alla loro V edizione, hanno definito con un buon livello di accuratezza le condizioni cliniche

che richiedono l'anticoagulante già nei primi giorni dall'ictus ischemico e quelle che non presentano ancora adeguati livelli di evidenza.

Più complesse si stanno facendo le problematiche relative alla componente chirurgica nella terapia di prevenzione secondaria dell'ictus ischemico; a fronte degli studi che hanno documentato la validità per l'endarterectomia carotidea per i gradi maggiori di stenosi sia in prevenzione primaria (paziente asintomatico) che secondaria, numerose rilevazioni cominciano a sottolineare l'importanza dell'applicazione di stent in ambito carotideo in particolare, quale alternativa al trattamento chirurgico.

Come è ampiamente noto l'ictus ischemico presenta con notevole frequenza quale condizione predisponente e talora scatenante l'evento acuto, il meccanismo meglio definito con il termine di aterotrombosi. Quest'ultima rappresenta la condizione evolutiva dell'aterosclerosi, la quale, potendo interessare contemporaneamente più distretti vascolari (coronarico, cerebrale, periferico/sistemico) finisce con il caratterizzare una malattia diffusa, generalizzata e progressiva^{69,70}. Le lesioni aterosclerotiche precoci, presenti in età giovanile, progrediscono con l'età fino a configurarsi, in fasi più avanzate, come lesioni fibroateromatose, emorragiche e trombotiche più spesso presenti a partire dalla quarta decade di vita⁷¹. Nonostante la lunghezza del suo decorso patologico, la prima manifestazione clinica dell'aterosclerosi è spesso l'aterotrombosi, ovvero la sovrapposizione di un trombo ricco di piastrine sulla superficie di una placca erosa o rotta. L'aterotrombosi rappresenta allora la causa più comune di un evento ischemico acuto⁷², potendo determinare condizioni clinicamente rilevanti a livello coronarico (sindrome coronarica acuta – angina instabile, infarto miocardico acuto), cerebrale (ictus ischemico, TIA) oppure presentarsi come ischemia a carico degli arti inferiori (claudicatio intermittens)⁷⁰. È ovvio come queste condizioni cliniche, apparentemente differenti, abbiano un'eziologia comune^{70,73} e come i fattori di rischio che variamente combinati predispongono alla malattia aterotrombotica sistemica (dislipidemia, ipertensione, diabete, fumo di sigaretta oltre a resistenza insulinica, sindrome metabolica e obesità) siano gli stessi che si associano all'aumento del rischio in ciascuno dei territori vascolari interessati. I pazienti con manifestazioni aterotrombotiche multiple, anche se asintomatiche nei distretti secondari, presentano un grado di rischio maggiore di quelli con singola localizzazione o con soli fattori di rischio. Tali gruppi di soggetti ad alto rischio devono essere identificati e sono candidati ad un approccio terapeutico aggressivo sia per quanto riguarda il controllo dei fattori di rischio sia per la prevenzione secondaria.

La terapia antiaggregante svolge, come è noto, un ruolo molto importante nella prevenzione, a carico dei soggetti ad alto rischio, di eventi ischemici e in particolare in quella secondaria dell'ictus ischemico e degli

eventi vascolari nei pazienti che abbiano presentato un evento ischemico acuto. In una metanalisi relativa a 287 studi che interessavano pazienti ad alto rischio per eventi vascolari ischemici, la terapia antiaggregante si è dimostrata in grado di ridurre, nei pazienti che avevano presentato un precedente ictus o TIA, l'incidenza delle recidive di ictus non fatale dal 10.8% all'8.3%, ovvero risultavano prevenuti 25 ictus per ogni 1000 pazienti trattati, riducendo significativamente anche la comparsa di infarto miocardico non fatale e di morte per cause vascolari (rispettivamente 6 e 7 eventi prevenuti)⁷⁴.

L'ASA riduce il numero di ictus di circa il 20%, anche se l'efficacia di questo farmaco non è priva di controversie. Il trattamento a lungo termine si associa ad eventi avversi di natura emorragica, i quali sono di minore entità se la dose giornaliera utilizzata viene ridotta, anche se rimangono notevoli incertezze sulla reale efficacia di dosi giornaliere <75 mg.

L'associazione ASA (25 mg) e dipiridamolo a rilascio prolungato (200 mg) 2 volte al giorno si è dimostrata efficace nello studio ESPS2 (European Stroke Prevention Study 2)⁷⁵ nella riduzione del rischio di recidiva dell'ictus. Rispetto all'ASA da sola, l'associazione riduceva l'incidenza di ictus del 23% mentre la differenza per l'endpoint morte e ictus non raggiungeva la significatività statistica. Il principale limite all'uso dell'associazione ASA e dipiridamolo a rilascio prolungato è la mancanza di evidenze relative all'efficacia dell'associazione nei pazienti con malattia degli arti inferiori o coronarica. Quest'ultima condizione rappresenta una vera e propria controindicazione all'uso del dipiridamolo, per la sua concomitante azione vasodilatatrice. Nello studio ESPRIT (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial)⁷⁶ 2739 pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato ad un trattamento in aperto con ASA (da 30 a 325 mg/die) da sola o ASA e dipiridamolo (200 mg 2 volte al giorno) entro 6 mesi da un TIA o un ictus minore. La dose media di ASA usata era stata di 75 mg/die, mentre il dipiridamolo era stato per lo più usato nella formulazione ritardo (83% dei casi). L'outcome composito primario (morte per tutte le cause vascolari, ictus non fatale, infarto miocardico non fatale, o complicazioni emorragiche maggiori) era significativamente meno frequente, al termine di 3.5 anni di follow-up, nel gruppo trattato con l'associazione ASA e dipiridamolo rispetto a quello trattato con la sola ASA (13 vs 16%; HR 0.80, IC 95% 0.66-0.98, riduzione del rischio assoluto 1.0% per anno) anche se, sottraendo all'endpoint primario le complicanze emorragiche (inaspettatamente meno frequenti nel gruppo con ASA + dipiridamolo rispetto a quello trattato con sola ASA) la differenza non raggiunge più la significatività statistica (HR 0.81, IC 95% 0.65-1.01).

Nello studio CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)⁷⁷ il trattamento a lungo termine con clopidogrel (da 1.5 a 3 anni) in 19 185 pazienti con recente ictus ischemico, infarto mio-

cardico o PAD), è stato più efficace dell'ASA nella riduzione del rischio combinato di eventi quali l'ictus ischemico, l'infarto miocardico acuto o la morte vascolare (riduzione relativa del rischio dell'8.7%). Da questo studio emerge anche che clopidogrel, rispetto ad ASA, è meglio tollerato, provoca più frequentemente *rush* e diarrea, ma causa meno frequentemente complicazioni gastroenteriche comprese le emorragie digestive. Neutropenia e trombocitopenia sono risultate rare e la loro frequenza è risultata simile nei due gruppi di trattamento tanto che per clopidogrel, diversamente che per l'altro antagonista del recettore dell'ADP ticlopidina, nessun controllo ematologico viene richiesto.

Le analisi successive di questo trial, su un endpoint che oltre ad ictus ischemico, infarto miocardico e morte vascolare considerava anche la riospedalizzazione per cause ischemiche o emorragiche, hanno dimostrato che i benefici del clopidogrel rispetto all'ASA sono amplificati in alcuni sottogruppi di pazienti ad alto rischio, come i diabetici (frequenza annuale di eventi pari al 17.7% nei pazienti trattati con ASA, 15.6% in quelli trattati con clopidogrel: riduzione relativa del rischio dell'11.9%). Analoga riduzione si documentava nei pazienti con pregresso intervento di bypass aortocoronarico (21.6% per l'ASA, 15.2% per il clopidogrel; riduzione relativa del rischio del 29.3%). L'analisi di un sottogruppo di 4496 pazienti con una storia di almeno un precedente evento ischemico acuto (cerebrale o cardiaco) in aggiunta alla condizione per la quale i pazienti erano stati arruolati dimostra come questi soggetti presentino un rischio aumentato per l'endpoint considerato e il numero dei pazienti da trattare ad 1 anno passa da 91 della popolazione generale dello studio a 50 in questo specifico gruppo di pazienti ad alto rischio^{78,79}.

L'associazione clopidogrel e ASA è stata testata in ambito cerebrovascolare nello studio MATCH che si riprometteva di verificare il beneficio addizionale derivante dall'aggiunta di ASA a clopidogrel, confrontando la doppia antiaggregazione verso clopidogrel in monoterapia. La popolazione del MATCH era costituita da pazienti con TIA o ictus ischemico di origine non cardioembolica occorso nei precedenti 3 mesi – in media 27 giorni – ed almeno un fattore di rischio definito come un precedente ictus, precedente infarto miocardico, angina, diabete, o PAD sintomatica. La scelta di adottare clopidogrel e non ASA come terapia di controllo per i pazienti dello studio MATCH avveniva sulla base di quanto esposto circa le analisi *post-hoc* nei pazienti ad elevato rischio dello studio CAPRIE. In tal modo gli autori dello studio MATCH ritenevano di riservare la terapia standard più efficace (anche se solo marginalmente) ad una popolazione di pazienti a rischio particolarmente elevato. La decisione era confortata anche dai risultati dall'analisi cumulativa sull'efficacia degli antagonisti del recettore per l'ADP (clopidogrel e ticlopidina)⁸⁰ che mostra una significativa maggior efficacia di tali farmaci nei confronti di ASA. La superiore effi-

cacia si concretizza, nei pazienti con storia di ictus ischemico o TIA, in una riduzione del rischio di eventi vascolari maggiori del 14%. Anche dal punto di vista di pratica clinica la scelta di clopidogrel come terapia antiaggregante di base può trovare giustificazione poiché la definizione di alto rischio aterotrombotico per la popolazione in studio prevedeva la presenza di un'anamnesi di precedenti eventi ischemici o di diabete, tutte condizioni che comportano l'indicazione per un trattamento antiaggregante piastrinico. Ne segue che all'epoca dell'evento qualificante per l'arruolamento nel MATCH, ictus o TIA, la grande maggioranza dei pazienti dello studio avrebbe dovuto essere in terapia antiaggregante e che tale terapia sarebbe stata – prevedibilmente – rappresentata in larga misura da ASA. I pazienti che sarebbero stati arruolati nel MATCH avrebbero sofferto di un nuovo evento aterotrombotico in corso di trattamento con ASA e per essi il passaggio ad un altro antiplastrinico – come appunto clopidogrel (o la combinazione di ASA e clopidogrel) – avrebbe avuto un suo plausibile razionale.

Sulla base della classificazione TOAST, il 53% dei pazienti del MATCH presentava una malattia dei piccoli vasi, il 34% una patologia aterotrombotica dei grossi vasi e il 10% un ictus ad eziologia indeterminata. Da notare che i pazienti con diabete (bastavano due determinazioni di glicemia a digiuno >126 mg/dl) erano circa il 68%. Relativamente all'endpoint primario (ictus ischemico, infarto miocardico, morte vascolare, riospedalizzazione per evento ischemico acuto), l'associazione di clopidogrel + ASA forniva un beneficio del 6.4% (frequenza degli eventi pari a 15.7% per ASA e clopidogrel e del 16.7% con placebo + clopidogrel; IC 95% - 4.6, 16.3; $p = 0.244$) rispetto al solo clopidogrel, anche se detta differenza non raggiungeva la significatività statistica. L'aggiunta di ASA a clopidogrel aumentava invece in modo significativo il numero dei sanguinamenti pericolosi (clopidogrel + ASA 2.6% vs clopidogrel da solo 1.3%; incremento assoluto di 1.3%, IC 95% 0.6-1.9; $p < 0.0001$)^{81,82}. Di conseguenza, per i pazienti ad alto rischio definiti sulla base dello studio MATCH, la monoterapia con clopidogrel sembra preferibile alla combinazione di ASA e clopidogrel.

È possibile che l'associazione fornisca dei vantaggi in alcuni pazienti con ictus come quelli con patologia dei grandi vasi, aterotrombosi o stenosi intracraniche, anche se al momento non vi sono studi che abbiano verificato tali possibilità.

Nell'ambito dello studio CARESS²⁴ il trattamento a breve termine con l'associazione clopidogrel e ASA ha ridotto in modo significativo, rispetto ad ASA, il numero dei microemboli (cl clinicamente silenti) in una piccola serie di pazienti con stenosi carotidea sintomatica (>50%) con TIA o ictus negli ultimi 3 mesi (riduzione relativa del rischio del 37.3% dell'associazione vs ASA da sola), mentre il *timing* della somministrazione dell'associazione clopidogrel e ASA viene studiata nell'ambito dello studio FASTER (Fast Assessment of

Stroke and TIA to Prevent Early Recurrence) mirato a verificare l'ipotesi che l'efficacia maggiore dell'associazione si possa riscontrare proprio nelle fasi precoci dell'ictus ischemico.

A suggerire questa possibilità stanno, ancora una volta, i dati del MATCH circa l'uso dell'associazione in tempi precoci dopo un ictus minore o un TIA. La doppia antiaggregazione determina una riduzione assoluta, rispetto alla sola ASA, pari al 3.1% nel numero di eventi primari tra i pazienti arruolati entro 7 giorni dall'evento indice. La riduzione è pari all'1.4% per i pazienti arruolati tra 7 e 31 giorni e dello 0.6% per quelli inclusi dopo il primo mese. Il dato non è statisticamente significativo, ma è importante sottolineare come l'aumentato rischio di sanguinamento associato alla combinazione dei due farmaci diventa evidente soltanto dopo i primi 3 mesi dall'inizio del trattamento.

Nello studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)⁸³ l'associazione ASA e clopidogrel è stata studiata verso ASA da sola in oltre 15 000 pazienti con patologia aterotrombotica comprovata (malattia coronarica, cerebrovascolare o PAD documentate) oppure con fattori di rischio multipli variamente combinati, senza evento ischemico pregresso.

La frequenza dell'endpoint primario di efficacia (combinazione di infarto miocardico acuto, ictus, morte cardiovascolare) era del 6.8% con l'associazione e del 7.3% con l'ASA. La frequenza per il principale endpoint secondario di efficacia (che includeva anche l'ospedalizzazione per eventi ischemici) era 16.7% e 17.9% e la frequenza di importante sanguinamento dell'1.7% e dell'1.3%, rispettivamente. Il *trend* verso una sostanziale positività dell'effetto dell'associazione nei pazienti sintomatici per patologia aterotrombotica (in prevenzione secondaria) – rischio relativo 0.88; IC 95% 0.77-0.998; $p = 0.046$ – tuttavia, non basta a dimostrare la superiorità dell'associazione nella riduzione di infarto miocardico acuto, ictus o morte per cause vascolari nella popolazione generale dello studio.

Altri trial hanno esplorato, come è noto, l'efficacia e la tollerabilità dell'associazione di ASA e clopidogrel in fase acuta e in condizioni di alto rischio. Per esempio, il CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Ischemic Events)⁸⁴ ha randomizzato pazienti con angina instabile a clopidogrel o placebo (oltre alla terapia standard) entro 24 h dall'esordio dei sintomi, mostrando un beneficio dalla terapia con clopidogrel (aggiunto all'ASA) non solo evidente, ma anche significativamente precoce (a comparsa entro poche ore dalla randomizzazione).

Nello studio CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation)⁸⁵ è stato valutato l'uso combinato di clopidogrel e ASA nei pazienti sottoposti ad interventi percutanei coronarici. I risultati di questo studio mostrano una superiore protezione da eventi come infarto del miocardio, ictus e morte nei pazienti che ricevevano la doppia antiaggregazione che si

traduce in una significativa riduzione del rischio a 12 mesi del 27% senza eccesso di complicanze emorragiche rispetto ad ASA in monoterapia. È interessante sottolineare come sia il CURE che il CREDO hanno dimostrato l'efficacia del trattamento con clopidogrel associato ad ASA anche a distanza di molti mesi dall'inizio. D'altra parte, come fa osservare Rothwell⁸¹ è importante considerare che ciò che può essere vero per le coronarie non lo è necessariamente per la circolazione cerebrale. Nondimeno sembra probabile che la biologia delle grandi arterie come carotidi e vertebrali possa essere almeno simile a quella delle coronarie. Viceversa molte delle evidenze a carico della patologia delle grandi arterie cerebrali è verosimile non siano sovrapponibili a quelle relative alle condizioni cliniche altrimenti identificate come infarti lacunari o ictus cardioembolici.

Indubbiamente, anche a suffragio di quanto suggerito dalle recenti linee guida dell'American Heart Association/American Stroke Association⁸⁶, l'uso dell'associazione clopidogrel e ASA potrebbe essere utile in alcuni pazienti e per periodi limitati di tempo. Dati certi in questo senso potrebbero venire dallo studio FASTER⁸⁷, che è in pratica il primo studio disegnato per fornire informazioni specificamente correlate al trattamento iperacuto di pazienti con ictus ischemico minore (NIHSS ≤ 3) e TIA. Lo studio valuterà l'efficacia della combinazione di clopidogrel e ASA e l'impatto dell'uso precoce della simvastatina e presenta un disegno fattoriale assegnando i pazienti in modo randomizzato entro 24 h dall'esordio dei sintomi (meglio se entro 12 h) a clopidogrel o placebo e simvastatina o placebo oltre alla terapia di base con ASA. Lo studio FASTER rappresenta un primo passo nel tentativo di fornire risposte a questioni cruciali nel campo dell'ictus ischemico acuto e potrebbe servire da modello per futuri trial, in particolare concernenti la gestione della pressione arteriosa, l'uso delle statine, la riduzione dei livelli di glicemia e il *timing* degli interventi chirurgici o endovascolari nel *setting* acuto del TIA e dell'ictus minore.

SCENARIO 2.4

Nei pazienti con ictus ischemico ad elevato rischio trombotico è appropriata la terapia con clopidogrel o doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel)?

Risultato del consenso degli Specialisti Neurologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Neurologi Presenti 13 Votanti 11	0	2	9

Esiste un consenso pressoché unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisori: Antonio Carolei, Simona Sacco

La raccomandazione relativa all'impiego di clopidogrel e della doppia antiaggregazione ha ottenuto un consenso pressoché unanime. Il consenso che non è in linea con i risultati dei trial clinici disponibili (MATCH e CHARISMA) deriva dalla diversa percezione dell'alto rischio da parte del neurologo rispetto alla definizione di alto rischio impiegata nei trial. Infatti per chi si occupa di ictus cerebrale l'alto rischio è valutato in base alla distanza dalla fase acuta, alla presenza di eventi recidivanti, al fallimento di terapie precedenti, alla presenza di episodi che coinvolgono il territorio carotideo e che si associano alla presenza di placche con superficie ulcerata o irregolare.

Good Practice Point 2.4

Nei pazienti con ictus ischemico ad elevato rischio trombotico è appropriata la terapia con clopidogrel o doppia antiaggregazione (ASA + clopidogrel).

SCENARIO 2.5

Nei pazienti affetti da TIA o ictus ischemico aterotrombotico ad elevato rischio è di dubbia appropriatezza la terapia a lungo termine (18 mesi) con la combinazione ASA + clopidogrel, iniziata entro 1 mese dall'evento acuto?

Risultato del consenso degli Specialisti Neurologi

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Neurologi Presenti 13 Votanti 12	1	7	4

La distribuzione delle votazioni supporta l'incertezza che ha portato la maggior parte degli specialisti a giudicare l'intervento di dubbia appropriatezza

Commento

Revisori: Antonio Carolei, Simona Sacco

Le risposte a questa raccomandazione hanno sottolineato che non vi è condivisione circa l'appropriatezza della terapia a lungo termine con la combinazione ASA + clopidogrel nei pazienti affetti da TIA o ictus ischemico aterotrombotico ad elevato rischio di nuovi eventi. Anche in questo caso è verosimile che i dubbi siano la conseguenza di quanto si può dedurre dai trial più che di quanto avvenga nella reale pratica clinica in rapporto alla non adeguata trasposizione degli elementi che configurano l'elevato rischio nel mondo reale rispetto ai protocolli dei diversi trial clinici, soprattutto per i pazienti cerebrovascolari.

Good Practice Point 2.5

Nei pazienti affetti da TIA o ictus ischemico aterotrombotico ad elevato rischio è di dubbia appropriata

(continua)

tezza la terapia a lungo termine (18 mesi) con la combinazione ASA + clopidogrel, iniziata entro 1 mese dall'evento acuto.

Bibliografia

1. Lovett JK, Tennis MS, Sandercock PAG, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM. Very early risk of stroke after a transient ischemic attack. *Stroke* 2003; 34: e138-e140.
2. Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM, for the Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. *BMJ* 2004; 328: 326.
3. Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994; 25: 333-7.
4. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989. *Neurology* 1998; 50: 208-16.
5. Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke* 1982; 13: 290-5.
6. Kolominsky-Rabas PL, Sarti C, Heuschmann PU, et al. A prospective community-based study of stroke in Germany - the Erlangen Stroke Project (ESPro): incidence and case fatality at 1, 3, and 12 months. *Stroke* 1998; 29: 2501-6.
7. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of the WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 113-30.
8. Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mahonen M, Tuomilehto J, Asplund K, for the WHO MONICA Project. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality? Results from the WHO MONICA Project. *Stroke* 2003; 34: 1833-40.
9. Bonita R, Anderson CS, Broad JB, Jamrozik KD, Stewart-Wynne EG, Anderson NE. Stroke incidence and case fatality in Australasia. A comparison of the Auckland and Perth population-based stroke registers. *Stroke* 1994; 25: 552-7.
10. Sacco RL, Foulkes MA, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Price TR. Determinants of early recurrence of cerebral infarction. The Stroke Data Bank. *Stroke* 1989; 20: 983-9.
11. Moroney JT, Bagiella E, Paik MC, Sacco RL, Desmond DW. Risk factors for early recurrence after ischemic stroke: the role of stroke syndrome and subtype. *Stroke* 1998; 29: 2118-24.
12. Saxena R, Lewis S, Berge E, Sandercock PA, Koudstaal PJ. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke* 2001; 32: 2333-7.
13. Carolei A, Marini C, Di Napoli M, et al. High stroke incidence in the prospective community-based L'Aquila registry (1994-1998). First year's results. *Stroke* 1997; 28: 2500-6.
14. Coull AJ, Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition. *Stroke* 2004; 35: 1925-9.
15. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62: 569-73.
16. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000; 31: 1062-8.
17. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. *Lancet* 1991; 337: 1235-43.
18. North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 445-53.
19. Rothwell PM, Gibson R, Warlow CP, on behalf of the European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Interrelation between plaque surface morphology and degree of stenosis on carotid angiograms and the risk of ischemic stroke in patients with symptomatic carotid stenosis. *Stroke* 2000; 31: 615-21.
20. Torvik A, Svindland A, Lindboe CF. Pathogenesis of carotid thrombosis. *Stroke* 1989; 20: 1477-83.
21. Ogata J, Masuda J, Yutani C, Yamaguchi T. Rupture of atheromatous plaque as a cause of thrombotic occlusion of stenotic internal carotid artery. *Stroke* 1990; 21: 1740-5.
22. Rothwell PM. With what to treat which patient with recently symptomatic carotid stenosis? *Practical Neurology* 2005; 5: 68-83.
23. Rothwell PM, Warlow CP. Prediction of benefit from carotid endarterectomy in individual patients: a risk-modelling study. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group. Lancet* 1999; 353: 2105-10.
24. Markus HS, Droste D, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection: the Clopidogrel and Aspirin for Reduction of Emboli in Symptomatic Carotid Stenosis (CARESS) trial. *Circulation* 2005; 111: 2233-40.
25. Valton L, Larrue V, le Traon AP, Massabau P, Geraud G. Microembolic signals and risk of early recurrence in patients with stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 1998; 29: 2125-8.
26. Wityk RJ, Lehman D, Klag M, Coresh J, Ahn H, Litt B. Race and sex differences in the distribution of cerebral atherosclerosis. *Stroke* 1996; 27: 1974-80.
27. Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC. Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 1995; 26: 14-20.
28. Thijs VN, Albers GW. Symptomatic intracranial atherosclerosis: outcome of patients who fail antithrombotic therapy. *Neurology* 2000; 55: 490-7.
29. Grotta JC, Norris JW, Kamm B. Prevention of stroke with ticlopidine: who benefits most? TASS Baseline and Angiographic Data Subgroup. *Neurology* 1992; 42: 111-5.
30. Chimowitz MI, Kokkinos J, Strong J, et al. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Study. *Neurology* 1995; 45: 1488-93.
31. Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al, for the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1305-16.
32. Mazighi M, Tanasescu R, Ducrocq X, et al. Prospective study of symptomatic atherothrombotic intracranial stenoses: the GESICA study. *Neurology* 2006; 66: 1187-91.
33. Gomez C, Misra VK, Campbell MS, Kadini S, Soto RD, Orr SC. Elective stenting of intracranial stenosis is a safe and durable procedure. (abstr) *Stroke* 2003; 34: 307.
34. Gupta R, Schumacher HC, Mangla S, et al. Urgent endovascular revascularization for symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis. *Neurology* 2003; 61: 1729-35.

35. SSYLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSYLVIA): study results. *Stroke* 2004; 35: 1388-92.
36. Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke. *Lancet Neurol* 2004; 3: 408-14.
37. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, Tonkin AM, Donnan GA. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995; 26: 218-24.
38. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994; 331: 1474-9.
39. Elkind MS, Sciacca R, Boden-Albala B, Homma S, Di Tullio MR. Leukocyte count is associated with aortic arch plaque thickness. *Stroke* 2002; 33: 2587-92.
40. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, Henin D, Bousser MG, Haww JJ. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992; 326: 221-5.
41. The French Study of Aortic Plaques in Stroke Group. Atherosclerotic disease of the aortic arch as a risk factor for recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med* 1996; 334: 1216-21.
42. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators Committee on Echocardiography. Transesophageal echocardiographic correlates of thromboembolism in high-risk patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Ann Intern Med* 1998; 128: 639-47.
43. Ferrari E, Vidal R, Chevallier T, Baudouy M. Atherosclerosis of the thoracic aorta and aortic debris as a marker of poor prognosis: benefit of oral anticoagulants. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1317-22.
44. Kazui S, Levi CR, Jones EF, Quang L, Calafiore P, Donnan GA. Lacunar stroke: transoesophageal echocardiographic factors influencing long-term prognosis. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12: 325-30.
45. Tunick PA, Nayar AC, Goodkin GM, et al, for the NYU Atheroma Group. Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1320-5.
46. Macleod MR, Donnan GA. Atheroma of the aortic arch: the missing link in the secondary prevention of stroke? *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2003; 1: 487-9.
47. Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial. <http://clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00235248>.
48. Kiers L, Avis SM, Larkins R, et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 263-70.
49. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-32.
50. Parsons MW, Barber PA, Desmond PM, et al. Acute hyperglycemia adversely affects stroke outcome: a magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Ann Neurol* 2002; 52: 20-8.
51. Baird TA, Parsons MW, Phan T, et al. Persistent post-stroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208-14.
52. Bruno A, Levine SR, Framkel MR, for the NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 2002; 59: 669-74.
53. Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke* 2004; 35: 1903-7.
54. van Den Berghe GWP, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
55. Weir CJ, Murray GD, Dyker AG, Lees KR. Is hyperglycaemia an independent predictor of poor outcome after acute stroke? Results of a long-term follow up study. *BMJ* 1997; 314: 1303-6.
56. Iwase M, Yamamoto M, Yoshinari M, Ibayashi S, Fujishima M. Stroke topography in diabetic and nondiabetic patients by magnetic resonance imaging. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 42: 109-16.
57. Jorgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Leukoaraiosis in stroke patients: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke* 1995; 26: 588-92.
58. Henon H, Godefroy O, Leys D, et al. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke* 1995; 26: 392-8.
59. Miyao S, Takano A, Teramoto J, Takahashi A. Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke* 1992; 23: 1434-8.
60. van Swieten JC, Kappelle LJ, Algra A, van Latum JC, Koudstaal PJ, van Gijn J. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Ann Neurol* 1992; 32: 177-83.
61. Henon H, Vroylandt P, Durieu I, Pasquier F, Leys D. Leukoaraiosis more than dementia is a predictor of stroke recurrence. *Stroke* 2003; 34: 2935-40.
62. Charlson ME, Horwitz RI. Applying results of randomised trials to clinical practice: impact of losses before randomisation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1281-4.
63. Gorter JW. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. *Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial (SPIRIT) and European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Groups. Neurology* 1999; 53: 1319-27.
64. Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ, for the Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. *Lancet* 2004; 363: 915-24.
65. Olsson SB, for the Executive Steering Committee on behalf of the SPORTIF III Investigators. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1691-8.
66. Halperin JL, for the Executive Steering Committee, SPORTIF III and V Study Investigators. Ximelagatran compared with warfarin for prevention of atherothromboembolism in patients with nonvalvular atrial fibrillation: rationale, objectives, and design of a pair of clinical studies and baseline patient characteristics (SPORTIF III and V). *Am Heart J* 2003; 146: 431-8.
67. PRoFESS. <http://www.profess-study.com>.
68. Howard SC, Algra A, Warlow CP, Rothwell PM. Potential consequences for recruitment, power, and external validity of requirements for additional risk factors for eligibility in randomized controlled trials in secondary prevention of stroke. *Stroke* 2006; 37: 209-15.
69. Duvall WL, Vorchheimer DA. Multi-bed vascular disease and atherothrombosis: scope of the problem. *J Thromb Thrombolysis* 2004; 17: 51-61.
70. Munger MA, Hawkins DW. Atherothrombosis: epidemiology, pathophysiology, and prevention. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44 (Suppl 1): S5-S13.
71. Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Suppl): I19-I32.

72. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-72.
73. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2003; 34: 2310-22.
74. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
75. Diener HC, Darius H, Bertrand-Hardy JM, Humphreys M, for the European Stroke Prevention Study 2. Cardiac safety in the European Stroke Prevention Study 2 (ESPS2). *Int J Clin Pract* 2001; 55: 162-3.
76. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A, for the ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 367: 1665-73.
77. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
78. Hirsh J, Bhatt DL. Comparative benefits of clopidogrel and aspirin in high-risk patient populations: lessons from the CAPRIE and CURE studies. *Arch Intern Med* 2004; 164: 2106-10.
79. Ringleb PA, Bhatt DL, Hirsch AT, Topol EJ, Hacke W, for the Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events Investigators. Benefit of clopidogrel over aspirin is amplified in patients with a history of ischemic events. *Stroke* 2004; 35: 528-32.
80. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridines or aspirin to prevent stroke and other serious vascular events in patients at high risk of vascular disease? A systematic review of the evidence from randomized trials. *Stroke* 2000; 31: 1779-84.
81. Rothwell PM. Lessons from MATCH for future randomised trials in secondary prevention of stroke. *Lancet* 2004; 364: 305-7.
82. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Management of atherothrombosis with clopidogrel in high-risk patients with recent transient ischaemic attack or ischaemic stroke (MATCH): study design and baseline data. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 253-61.
83. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al, for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
84. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
85. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
86. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation* 2006; 113: e409-e449.
87. Kennedy J, Eliasziw M, Hill MD, et al. FASTER: clinical trial. *Semin Cerebrovasc Dis* 2003; 31: 25-30.

3. MEDICINA VASCOLARE

Autore: Davide Imberti

Revisore: Francesco Violi

3.1 Nei pazienti con arteriopatia obliterante periferica, la terapia con aspirina è appropriata per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (infarto miocardico acuto, ictus, morte da cause cardiovascolari)?

3.2 Nei pazienti con arteriopatia obliterante periferica, la terapia con clopidogrel è appropriata per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (infarto miocardico acuto, ictus, morte da cause cardiovascolari)?

3.3 Nei pazienti con arteriopatia obliterante periferica, è inappropriata la terapia con anticoagulanti orali per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (infarto miocardico acuto, ictus, morte da cause cardiovascolari)?

Le evidenze

Sintesi di Davide Imberti

L'arteriopatia obliterante periferica (PAD) è una sindrome aterotrombotica a carico degli arti inferiori frequentemente associata ad un elevato rischio di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari maggiori, quali l'infarto miocardico acuto (IMA), l'ictus e la morte da cause cardiovascolari¹. La sua prevalenza è particolarmente elevata nei paesi occidentali ed è stimata intorno ai 27 milioni di persone in Europa e Nord America²; per la sua notevole frequenza e per i costi in termini di morbidità e mortalità la PAD si configura quindi come un importante problema di salute pubblica. Da un punto di vista anatomico-patologico e clinico la PAD è caratterizzata da una progressiva stenosi e occlusione delle arterie degli arti inferiori; solo in una minoranza dei casi essa è sintomatica, con un ampio spettro di manifestazioni cliniche che variano dalla claudicatio intermittens all'ischemia critica. La prevalenza della forma asintomatica di PAD, generalmente evidenziata da una riduzione dell'indice caviglia-braccio è di circa 3-4 volte superiore rispetto a quella clinicamente evidente; è importante tuttavia sottolineare come la prognosi anche nei pazienti ancora asintomatici sia assai sfavorevole e non migliore rispetto a quelli con arteriopatia avanzata³. In particolare è stata dimostrata una stretta correlazione tra entità della riduzione dell'indice caviglia-braccio e incidenza di ictus, IMA e morti per cause cardiovascolari^{4,5}.

In considerazione di tali premesse epidemiologiche e cliniche, è evidente che il trattamento della PAD ha un duplice obiettivo:

- migliorare la sintomatologia locale e rallentare la progressione delle lesioni aterosclerotiche degli arti inferiori;
- prevenire gli eventi ischemici sistemici (soprattutto a carico del circolo cerebrale e coronarico).

Sfortunatamente ad oggi la maggior parte degli interventi terapeutici proposti (esercizio fisico, vasodilatatori, pentossifillina, cilostazol, prostaglandine, rivascolarizzazione chirurgica) hanno una finalità sintomatica e vengono messi in atto in pazienti che già lamentano disturbi riferibili a PAD. Al contrario, sono tuttora poco utilizzate le strategie di prevenzione del rischio vascolare globale, che prevedono una modificazione dei fattori di rischio (fumo di sigaretta, diabete mellito, ipertensione arteriosa, dislipidemia) e una terapia farmacologica antitrombotica (soprattutto con antiaggreganti). Ad esempio recentemente lo studio PARTNERS (PAD Awareness, Risk, and Treatment: New Resources for Survival)⁶ ha evidenziato come solamente la metà circa dei pazienti affetti da PAD assuma un trattamento antiplastrinico e come rispetto ai pazienti con malattia cardiovascolare una percentuale nettamente inferiore di soggetti con arteriopatia periferica venga trattato con altri farmaci di provata efficacia nella riduzione del rischio cardiovascolare quali le statine e i farmaci antiipertensivi.

Scopo del presente lavoro è rivedere i risultati dei più importanti studi relativi alla prevenzione degli eventi vascolari nei pazienti affetti da PAD e verificarne l'effettiva rispondenza nelle raccomandazioni contenute nelle linee guida di due prestigiose Società Scientifiche internazionali quali l'American College of Chest Physicians⁷ e l'American College of Cardiology/American Heart Association⁸.

Prevenzione degli eventi vascolari in pazienti con arteriopatia obliterante periferica

Terapia antitrombotica

Le complicanze cardiovascolari che caratterizzano la storia naturale dei pazienti affetti da PAD sono dovute solitamente ad occlusioni trombotiche che si instaurano su preesistenti lesioni aterosclerotiche dei distretti coronarici e cerebrale. Numerosi farmaci antitrombotici sono stati quindi valutati nella profilassi delle complicanze sistemiche della PAD.

Anticoagulanti orali. Gli antagonisti della vitamina K hanno dimostrato in uno studio controllato di limitate dimensioni campionarie⁹ condotto in pazienti operati di bypass femoro-popliteo di ridurre significativamente la mortalità. Tuttavia l'impiego della terapia anticoagulante orale nei pazienti con PAD è associato ad un importante rischio emorragico. Nello studio ISCOAT (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy)¹⁰ ad esempio gli eventi emorragici maggiori durante terapia anticoagulante orale condotta per lungo periodo erano particolarmente frequenti proprio nei pazienti affetti da PAD.

Terapia antiaggregante. In considerazione del ruolo fondamentale rivestito dalle piastrine nella formazione e nella propagazione del trombo¹¹, ai farmaci antiaggreganti viene attribuita un'importanza fondamentale nella prevenzione e nella terapia dell'aterotrombosi.

In particolare, in pazienti con patologia cardiovascolare il trattamento antiaggregante è in grado di ridurre il rischio di ictus, IMA, morte da cause cardiovascolari¹²⁻¹⁴. Questa considerazione si basa soprattutto sui risultati della metanalisi condotta dall'Antithrombotic Trialists' Collaboration¹⁵. Questo studio ha analizzato i risultati di 197 trial condotti in un totale di 135 000 pazienti affetti da malattie cardiovascolari (IMA o infarto pregresso, ictus ischemico, altre malattie vascolari inclusa la PAD); la terapia antiaggregante si è dimostrata in grado rispetto al controllo di ridurre l'incidenza di eventi cardiovascolari (rispettivamente 9.5 vs 11.9%).

ASPIRINA. L'aspirina (ASA) inibisce in maniera irreversibile la ciclossigenasi, prevenendo la produzione dall'acido arachidonico, di prostaglandine e di trombano A_2 ¹⁶; esso rappresenta indubbiamente il farmaco più studiato e impiegato nei pazienti affetti da PAD⁶. Tuttavia, pur essendo stati condotti un ampio numero di trial clinici randomizzati controllati, ad oggi non è stata pubblicata una sola sperimentazione caratterizzata da soddisfacente rigore metodologico e adeguata numerosità campionaria che abbia validato l'impiego dell'ASA in questa particolare indicazione clinica. I dati a favore dell'impiego dell'ASA nei pazienti con PAD derivano infatti dall'analisi del sottogruppo di 3295 soggetti con claudicatio inclusi nella metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration¹⁵; in questi pazienti il rischio di eventi vascolari maggiori (ictus, IMA, morte da cause cardiovascolari) era ridotto dopo 27 mesi di follow-up del 18% nei pazienti sottoposti a trattamento antiaggregante rispetto al gruppo di controllo (rispettivamente 9.7 vs 11.8%), anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica. Anche nel sottogruppo di 1928 pazienti con graft arteriosi periferici o sottoposti ad angioplastica l'impiego di ASA rispetto al controllo si è associato ad una diminuzione dell'incidenza di eventi vascolari maggiori statisticamente non significativo.

In considerazione di questi risultati, un panel di esperti della Food and Drug Administration¹⁷ e le linee guida del North of England Evidence-Based Guideline Development Project¹⁸ non hanno ritenuto sufficiente l'evidenza necessaria a riconoscere all'ASA l'indicazione alla profilassi degli eventi aterotrombotici sistemici (coronarici e cerebrali) nei pazienti con PAD.

TICLOPIDINA. La documentata incompleta efficacia da un lato, la presenza di effetti collaterali dell'ASA dall'altro ha favorito lo sviluppo di nuovi antitrombotici con un differente meccanismo d'azione, come la ticlopidina. La ticlopidina appartiene alla classe delle tieno-

piridine, che agiscono inibendo i recettori piastrinici dell'ADP. La ticlopidina alla dose giornaliera di 500 mg ha dimostrato di ridurre dell'11.4% (con differenza statisticamente non significativa, $p = 0.24$) rispetto al placebo il rischio di eventi cardiovascolari maggiori in pazienti con PAD nel corso di un follow-up della durata di 5 anni¹⁹. L'efficacia della ticlopidina è stata confermata nello studio EMATAP (Estudio Multicentrico Argentino de la Ticlopidine en las Arteriopatias Perifericas)²⁰, nel quale 615 pazienti con claudicatio intermittens sono stati randomizzati a ricevere per un periodo di 24 settimane 500 mg/die di ticlopidina oppure placebo; il gruppo in trattamento ha mostrato una riduzione di IMA, ictus e morte cardiovascolare statisticamente significativa ($p = 0.002$) rispetto al gruppo placebo. Purtroppo i buoni risultati in termini di efficacia ottenuti con la ticlopidina sono associati ad un rischio sostanziale di sviluppo di neutropenia e piastrinopenia (che si manifesta nel 2-3% dei casi) e di porpora trombotica trombocitopenica (la cui incidenza è compresa tra 1 su 2000 e 1 su 4000 pazienti)^{21,22}. La tossicità midollare della ticlopidina ne ha di fatto limitato l'impiego e ha favorito la ricerca di altri composti tienopiridinici caratterizzati da un migliore profilo di sicurezza.

CLOPIDOGREL. Clopidogrel è un derivato tienopidinicico dotato di minori effetti collaterali ematologici rispetto alla ticlopidina. Clopidogrel^{23,24} è un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP; esso infatti inibisce in modo irreversibile il legame dell'ADP ai suoi recettori sulla membrana delle piastrine. L'inibizione è specifica e non influenza il metabolismo della ciclossigenasi o dell'acido arachidonico. I dati che supportano l'impiego di clodidogrel nei pazienti con PAD derivano soprattutto dai risultati dello studio CAPRIE (Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events)²⁵. Lo studio CAPRIE ha arruolato 19 185 pazienti con PAD, recente IMA o recente ictus ischemico e li ha randomizzati a ricevere in doppio cieco 75 mg/die di clopidogrel oppure 325 mg/die di ASA. L'endpoint primario dello studio era costituito dalla sommazione di ictus, IMA e morte da cause cardiovascolari. Nei pazienti trattati con clopidogrel l'incidenza annuale dell'endpoint primario è risultata del 5.32% rispetto al 5.83% del gruppo trattato con ASA; in particolare clopidogrel ha ridotto significativamente gli eventi vascolari ischemici dell'8.7% in confronto ad ASA ($p = 0.043$; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.3-16.5) in un periodo di follow-up medio di 1.91 anni. Questo vantaggio in termini di una maggiore efficacia di clopidogrel si è associato ad un profilo di sicurezza del tutto invidiabile, in quanto l'incidenza di eventi avversi è stata simile nei due gruppi di trattamento. In particolare l'incidenza di emorragie maggiori è risultata sovrapponibile nel gruppo clopidogrel (1.38%) e nel gruppo ASA (1.55%); la percentuale di sanguinamenti gastrici è stata addirittura inferiore nei pazienti trattati con clopidogrel (0.49%) rispetto a quelli trattati con

ASA (0.71%), con una differenza statisticamente significativa ($p < 0.05$).

Nei 6452 pazienti inclusi nel CAPRIE in quanto affetti da PAD l'incidenza annua dell'endpoint primario è risultata del 4.9% nel gruppo trattato con ASA e del 3.7% nel gruppo trattato con clopidogrel; in pratica nel sottogruppo di pazienti affetti da PAD il vantaggio di clopidogrel rispetto ad ASA risultava significativamente più evidente rispetto alla totalità dei pazienti arruolati, in quanto si registrava una riduzione del rischio di ictus, IMA, mortalità vascolare del 23.8%. Gli ottimi risultati sia in termini di efficacia che di sicurezza ottenuti da clopidogrel nello studio CAPRIE sono alla base della decisione della Food and Drug Administration di riconoscere a questo farmaco l'indicazione per la prevenzione secondaria in pazienti con patologia aterosclerotica, inclusa la PAD.

FARMACI ANTIPERTENSIVI. L'ipertensione rappresenta un importante fattore di rischio per la PAD, ma non sono ad oggi disponibili dati relativi alla possibile efficacia di un trattamento antipertensivo nel prevenire la progressione locale della malattia o la comparsa di claudicatio. Al contrario recentemente lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁵ ha evidenziato come il trattamento con ramipril in pazienti con PAD conferisca una protezione nei confronti di eventi cardiovascolari oltre al prevedibile effetto di riduzione della pressione arteriosa. In questo trial l'impiego di ramipril ha consentito in tutta la popolazione arruolata (costituita da pazienti a rischio vascolare) una riduzione statisticamente significativa dell'incidenza dell'endpoint primario (ictus, IMA, morte da cause vascolari) rispetto al placebo (rispettivamente 14.1 vs 17.7%). In particolare l'efficacia del ramipril non è stata differente nei 3099 pazienti con PAD rispetto ai rimanenti 5887 soggetti sempre a rischio vascolare ma senza PAD.

FARMACI IPOLIPEMIZZANTI. Parecchi trial clinici di ampie dimensioni campionarie hanno dimostrato il beneficio sulla riduzione degli eventi cardiovascolari ottenuto con il trattamento ipolipemizzante in pazienti affetti da coronaropatia¹⁴. Gli studi condotti in pazienti con PAD a questo riguardo sono al contrario molto meno numerosi. Una recente metanalisi²⁶ ha analizzato i risultati di trial clinici randomizzati relativi all'impiego di farmaci ipolipemizzanti in 698 pazienti affetti da PAD sottoposti a differenti approcci terapeutici (dieta, colestiramina, probucol e acido nicotinico) per un periodo variabile da 4 mesi a 3 anni. La mortalità è risultata nettamente inferiore nel gruppo trattato (0.7%) rispetto al gruppo di controllo (2.9%), anche se la differenza non ha raggiunto la significatività statistica.

Recentemente nello studio HPS (Heart Protection Study)²⁷ 20 536 pazienti ad elevato rischio vascolare sono stati randomizzati a ricevere in doppio cieco simvastatina (40 mg/die) oppure placebo; l'endpoint primario dello studio era la mortalità da cause cardiova-

scolari e gli eventi vascolari maggiori non fatali durante 5 anni di follow-up. Va sottolineato che venivano esclusi dallo studio quei pazienti per i quali al momento dell'arruolamento era presente una chiara indicazione alla terapia con statine; in pratica i pazienti venivano arruolati in relazione al rischio vascolare, indipendentemente dalla presenza o meno di una concomitante dislipidemia. Nel sottogruppo di 6748 pazienti affetti da PAD l'effetto della simvastatina ha consentito una riduzione del rischio di circa il 20%, in maniera del tutto sovrapponibile a quanto riportato nella popolazione generale inclusa nello studio.

Linee guida dell'American College of Chest Physicians

Le ultime linee guida dell'American College of Chest Physicians⁷ sottolineano l'importanza dell'impiego di una terapia antiaggregante nei pazienti affetti da PAD; infatti il trattamento antitrombotico viene ritenuto in grado di prevenire gli eventi cardiovascolari associati (ictus, IMA, morte da cause vascolari) e di modificare quindi in modo significativo la storia naturale della malattia. In particolare, soprattutto in base ai risultati della metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration¹⁵ viene raccomandato l'impiego sistematico per tutta la vita dell'ASA ad un dosaggio compreso tra 75 e 325 mg/die, con un livello di evidenza e una forza di raccomandazione diversa a seconda della concomitante presenza (grado 1A) o meno (grado 1C+) di malattia coronarica o cerebrovascolare clinicamente evidente. Viene inoltre riconosciuta la maggiore efficacia delle tienopiridine (ticlopidina, clopidogrel) rispetto all'ASA; in particolare la ticlopidina non viene però raccomandata per l'elevata mielotossicità. Per quanto riguarda il clopidogrel, gli autori nordamericani, pur riconoscendo la sua maggiore efficacia rispetto ad ASA nella popolazione generale di pazienti a rischio aterotrombotico arruolata nello studio CAPRIE, hanno ritenuto di importanza marginale il beneficio ancora superiore ottenuto con questo farmaco nel sottogruppo di pazienti con PAD arruolati nel medesimo studio, considerando potenzialmente fuorviante l'analisi per sottogruppi; un'ulteriore considerazione contenuta nelle linee guida a vantaggio dell'ASA è il costo nettamente inferiore rispetto a clopidogrel.

Per tali motivazioni, viene suggerito di impiegare ASA al posto di clopidogrel nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori nei pazienti con PAD (grado 2A).

Linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association

Le linee guida dell'American College of Cardiology/American Heart Association prendono in esame i risultati della terapia antitrombotica con ASA, clopidogrel e anticoagulanti orali⁸.

Per quanto riguarda l'ASA, vengono citati unicamente i risultati della metanalisi dell'Antithrombotic

Trialists' Collaboration¹⁵. In particolare viene riportato come nei 42 studi comprendenti 9716 pazienti con PAD l'impiego della terapia antiaggregante (quasi sempre ASA) abbia consentito una riduzione del 23% degli eventi vascolari maggiori quali IMA, ictus e morte; un beneficio simile è stato ottenuto anche nei sottogruppi di pazienti con claudicatio intermittens, in quelli sottoposti ad angioplastica percutanea e in quelli con bypass periferico. Particolare attenzione viene inoltre dedicata alla scelta del dosaggio di ASA da raccomandare; sempre in base alla metanalisi dell'Antithrombotic Trialists' Collaboration¹⁵, il dosaggio compreso tra 75 e 325 mg/die viene indicato come quello ottimale, in quanto caratterizzato da identica efficacia con minore rischio emorragico rispetto ai dosaggi più alti.

Nei pazienti con PAD l'ASA (livello di evidenza A) al dosaggio di 75-325 mg/die (livello di evidenza A) viene quindi indicata come farmaco d'elezione per ottenere la riduzione del rischio di IMA, ictus e morte vascolare in pazienti con PAD.

Per quanto riguarda il clopidogrel, gli esperti nordamericani ritengono insufficienti la prova di maggiore efficacia di tale farmaco rispetto all'ASA in quanto derivante da un unico studio (CAPRIE). Il clopidogrel al dosaggio di 75 mg/die viene quindi suggerito come un'efficace alternativa all'ASA (livello di evidenza B).

La terapia con anticoagulanti orali non è indicata nella riduzione del rischio di eventi vascolari; infatti da un lato mancano prove di efficacia nei pazienti con PAD, dall'altro le evidenze estrapolate da trial condotti in pazienti con coronaropatia hanno evidenziato un'inaccettabile elevatissima frequenza di complicanze emorragiche maggiori (livello di evidenza C).

Conclusioni

È chiara la discrepanza esistente tra le evidenze riportate dalla letteratura e quanto raccomandato dalle linee guida dell'American College of Chest Physicians e dell'American College of Cardiology/American Heart Association. Entrambe queste linee guida raccomandano con il massimo del livello di evidenza e della forza di raccomandazione l'impiego di ASA come farmaco di prima scelta nella prevenzione delle complicanze cardiovascolari e cerebrovascolari nei pazienti con PAD. È importante comunque ricordare che ad oggi non è stato pubblicato nemmeno uno studio metodologicamente corretto e di adeguata numerosità campionaria né sussista il conforto statistico di valutazioni metanalitiche¹⁵ per supportare questo tipo di raccomandazione. La letteratura al contrario suggerisce che antiaggreganti piastrinici diversi dall'ASA come il clopidogrel, ma anche altri farmaci come il ramipril e la simvastatina, possono efficacemente diminuire il rischio di eventi vascolari maggiori (ictus, IMA, mortalità da cause cardiovascolari) nei pazienti con PAD.

In conclusione, rimane quindi ancora da definire quale sia la strategia ottimale di prevenzione delle

complicanze aterotrombotiche sistemiche nei pazienti con PAD; in attesa di ulteriori nuove e solide evidenze della letteratura l'approccio terapeutico attuale dovrebbe dunque essere più calibrato e personalizzato in base al profilo di rischio individuale che basato unicamente sulle raccomandazioni fornite dalle linee guida.

SCENARIO 3.1

Nei pazienti con PAD, la terapia con ASA è appropriata per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (IMA, ictus, morte da cause cardiovascolari)?

Risultato del consenso degli Specialisti di Medicina Vascolare

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Specialisti di Medicina Vascolare Presenti 16 Votanti 14	0	3	11

Esiste un consenso pressoché unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisore: Francesco Violi

Non esiste una prova che l'ASA funzioni in questo modello soprattutto perché non sono stati mai fatti studi prospettici controllati. Al contrario esistono dati di potenziale interesse circa l'efficacia di ticlopidina, clopidogrel e picotamide.

Good Practice Point 3.1

Nei pazienti con PAD, la terapia con ASA è appropriata per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (IMA, ictus, morte da cause cardiovascolari).

SCENARIO 3.2

Nei pazienti con PAD, la terapia con clopidogrel è appropriata per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (IMA, ictus, morte da cause cardiovascolari)?

Risultato del consenso degli Specialisti di Medicina Vascolare

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Specialisti di Medicina Vascolare Presenti 15 Votanti 13	0	2	11

Esiste un consenso pressoché unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisore: Francesco Violi

Il revisore è in accordo malgrado sarebbero necessari ulteriori studi che confermino dati interessanti ma ancora non definitivi.

Good Practice Point 3.2

Nei pazienti con PAD, la terapia con clopidogrel è appropriata per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (IMA, ictus, morte da cause cardiovascolari).

SCENARIO 3.3

Nei pazienti con PAD, la terapia con anticoagulanti orali è inappropriata per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (IMA, ictus, morte da cause cardiovascolari)?

Risultato del consenso degli Specialisti di Medicina Vascolare

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Specialisti di Medicina Vascolare Presenti 13 Votanti 11	9	2	0

Esiste un consenso pressoché unanime degli specialisti a supporto dell'inappropriatezza dell'intervento

Commento

Revisore: Francesco Violi

L'uso di anticoagulanti sarebbe indicato solo in casi gravi caratterizzati da elevato rischio di recidive tromboemboliche.

Good Practice Point 3.3

Nei pazienti con PAD, la terapia con anticoagulanti orali è inappropriata per la prevenzione degli eventi vascolari sistemici (IMA, ictus, morte da cause cardiovascolari).

3.4 Nei pazienti con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio aterotrombotico, è appropriato mantenere il trattamento a lungo termine (18 mesi) con la combinazione aspirina + clopidogrel?

3.5 Nei pazienti con multipli fattori di rischio vascolari, è inappropriata la profilassi primaria a lungo termine con aspirina + clopidogrel?

3.6 Nei pazienti con pregressi eventi aterotrombotici (coronarici, cerebrali, arteriopatia periferica) mantenere la profilassi secondaria a lungo termine (18 mesi) con aspirina + clopidogrel è di dubbia appropriatezza?

Le evidenze

Sintesi di Davide Imberti

L'aterotrombosi comprende un ampio spettro di differenti manifestazioni cliniche caratterizzate da eventi ischemici a carico soprattutto del circolo cerebrale, coronarico e degli arti inferiori¹². Queste patologie sono un'importante causa di morte e disabilità e rappresentano una delle più frequenti cause di morbidità nei paesi industrializzati^{1,13}. In considerazione del ruolo fondamentale rivestito dalle piastrine nella formazione e nella propagazione del trombo¹¹, è evidente che ai farmaci antiaggreganti viene attribuita un'importanza fondamentale nella prevenzione e nella terapia dell'aterotrombosi. L'ASA rappresenta indubbiamente il farmaco più studiato e impiegato per queste indicazioni ed esiste un ampio numero di trial clinici randomizzati controllati che ne ha dimostrato l'efficacia sia in fase acuta che in profilassi¹⁵. L'ASA inibisce in maniera irreversibile la ciclossigenasi, prevenendo la produzione di acido arachidonico, prostaglandine e trombano A₂¹⁶. D'altra parte, sia la documentata incompleta efficacia che la presenza di effetti collaterali dell'ASA hanno favorito lo sviluppo di nuovi antitrombotici con un differente meccanismo d'azione, come il clopidogrel. Clopidogrel^{23,24} è un potente inibitore dell'aggregazione piastrinica indotta dall'ADP; esso infatti inibisce in modo irreversibile il legame dell'ADP ai suoi recettori sulla membrana delle piastrine. L'inibizione è specifica e non influenza il metabolismo della ciclossigenasi o dell'acido arachidonico. Somministrato in monoterapia, clopidogrel si è dimostrato efficace nel ridurre l'insorgenza di eventi vascolari in pazienti a rischio di complicanze aterotrombotiche²⁵. Risultati ancora più importanti si sono ottenuti quando clopidogrel è stato somministrato in aggiunta all'ASA; infatti, poiché ASA e clopidogrel inibiscono vie diverse implicate nell'aggregazione piastrinica, l'associazione di questi due farmaci è in grado di esercitare un'azione sinergica. In particolare, la doppia antiaggregazione con clopidogrel e ASA ha comportato importanti benefici clinici in termini di efficacia in numerosi studi condotti in pazienti sia con sindromi coronariche acute (SCA)²⁸⁻³⁰ che nella fase acuta dell'IMA³¹, senza un significativo incremento delle complicanze emorragiche. Esistono inoltre importanti trial che hanno valutato efficacia e sicurezza della doppia antiaggregazione nella prevenzione a lungo termine di eventi cardiovascolari in pazienti ad alto rischio in altri ambiti clinici, quali la cerebrovasculopatia ischemica e l'arteriopatia periferica^{32,33}.

Sindromi coronariche acute

Sebbene l'angina instabile e l'IMA senza sopraslivellamento del tratto ST vengano generalmente considerati eventi acuti, è sempre più evidente come i pazienti affetti da SCA siano in realtà ad elevato rischio di avere una morte vascolare, un IMA oppure un ictus non solo

precocemente durante la degenza ospedaliera ma anche nei mesi e negli anni successivi³⁴. In particolare, dati recenti della letteratura dimostrano che, sebbene l'incidenza di eventi vascolari maggiori sia massimo entro il primo mese dall'esordio di una SCA, solamente circa il 60% degli eventi che si verificano entro i primi 6 mesi dall'inizio della malattia avviene entro il trentesimo giorno, mentre il 40% insorge tra il primo e il sesto mese. Questi dati clinici indicativi di una persistenza di un elevato rischio di eventi vascolari anche nella fase post-acuta della SCA trovano riscontro in interessanti osservazioni fisiopatologiche, sia angioscopiche che laboratoristiche. Van Belle et al.³⁵, ad esempio, hanno dimostrato come a distanza di 1 mese dalla fase acuta della SCA la placca mantenga ancora aspetti di instabilità. Anche l'attivazione piastrinica sembra protrarsi per un periodo particolarmente lungo dopo un episodio di SCA; infatti in un sottogruppo di 90 pazienti arruolati nello studio TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-12³⁶ i livelli di P-selectina si sono mantenuti significativamente elevati ad 1 mese dall'esordio di una SCA, contrariamente all'avvenuta stabilizzazione clinica. Un altro interessante studio ha inoltre dimostrato come nei pazienti con SCA persista un stato protrombotico caratterizzato da una vivace attivazione della coagulazione a distanza di 6 mesi dall'evento acuto³⁷.

In base quindi a riscontri sia fisiopatologici che clinici, appare razionale dopo un episodio di SCA un'attenta strategia antitrombotica volta a prevenire la comparsa di eventi vascolari maggiori; la doppia antiaggregazione protratta con ASA e clopidogrel ha garantito risultati vantaggiosi in importanti trial clinici randomizzati controllati condotti in un ampio numero di pazienti con SCA (studi CURE, PCI-CURE, CREDO).

Studio CURE

Lo studio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events)²⁸ è uno studio clinico randomizzato, per gruppi paralleli e in doppio cieco relativo all'uso per 12 mesi di clopidogrel in associazione alla terapia tradizionale (comprendente ASA) vs la sola terapia tradizionale, in pazienti con angina instabile o IMA non Q. Nel gruppo in trattamento con clopidogrel è stata osservata una riduzione del rischio relativo (RRR) del 20% nell'endpoint primario composto di morte cardiovascolare, IMA o ictus rispetto alla sola terapia tradizionale (comprendente ASA), con differenza significativa dal punto di vista statistico ($p < 0.001$). Il beneficio in termini di riduzione dell'endpoint primario ha cominciato a manifestarsi molto precocemente (entro poche ore) e ha continuato a mantenersi per tutta la durata dello studio; in particolare le curve di Kaplan-Meier hanno iniziato a divergere già nelle prime 24 h di trattamento, continuando a separarsi nel corso dei 12 mesi dello studio. Clopidogrel in associazione alla terapia tradizionale (comprendente ASA) ha quindi dimostrato di avere un effetto precoce (entro ore) e di portare a benefici persistenti per l'intera durata del trial (12 mesi).

Per quanto riguarda il rischio emorragico, l'azione contemporanea di due farmaci antiaggreganti si è associata ad un incremento delle complicanze emorragiche maggiori nel gruppo trattato con clopidogrel (in aggiunta ad ASA) rispetto al gruppo trattato con placebo (rispettivamente 3.7 vs 2.7%; $p = 0.001$); l'aumento non ha però riguardato gli eventi minacciosi, la cui frequenza è stata sostanzialmente sovrapponibile nei due gruppi di trattamento (rispettivamente 2.1 vs 1.8%; $p = 0.13$).

È proprio in considerazione dei risultati dello studio CURE che le linee guida europee³⁸ e quelle nordamericane³⁹ identificano nella combinazione di ASA e clopidogrel la terapia antitrombotica standard sia in fase acuta che a lungo termine (12 mesi) in tutti i pazienti con SCA.

Efficacia e tollerabilità in fase acuta (a 30 giorni) e protratta (al termine del follow-up)

Il disegno dello studio CURE prevedeva un'analisi pre-specificata dei risultati a breve (0-30 giorni) e a lungo termine (31 giorni-12 mesi). Yusuf et al.⁴⁰, confrontando efficacia e sicurezza a 30 giorni e sino al termine del follow-up, dimostrano che è possibile osservare che il risultato di efficacia non varia nei due periodi; la RRR è del 21% a 30 giorni e del 18% al termine del follow-up. Inoltre, il beneficio si mantiene indipendentemente dal profilo clinico del paziente e dalla terapia concomitante. Al contrario, l'incidenza delle emorragie minacciose diminuisce nettamente nel periodo compreso tra il trentesimo giorno e la fine del follow-up; queste evidenze dipendono dal fatto che questo tipo di sanguinamenti è verosimilmente da ascrivere all'elevato potenziale emorragico delle terapie antitrombotiche (eparine, elevate dosi di ASA, inibitori IIb/IIIa) cui solitamente viene sottoposto il paziente nei primi giorni di ricovero. In un'analoga rassegna, Main et al.⁴¹ sostengono al contrario che nello studio CURE la parte sostanziale del beneficio è stata ottenuta da clopidogrel nei primi 3 mesi, essendo minimo il vantaggio conseguito nei successivi 9 mesi di terapia; gli autori concludono quindi che verosimilmente nei pazienti a basso rischio potrebbe essere più *cost-effective* una terapia di breve durata. Questa rassegna non è comunque esente da errori metodologici; il più evidente è sicuramente rappresentato dal fatto che i limiti temporali in cui sono stati valutati gli endpoint non erano quelli prespecificati previsti dal disegno dello studio CURE, ma sono stati decisi *post-hoc* in maniera del tutto arbitraria dagli autori di questa rassegna.

Complessivamente quindi questi dati indicano che nei pazienti con SCA è necessario proseguire la doppia antiaggregazione con ASA e clopidogrel per almeno 12 mesi dopo l'evento acuto con un rischio emorragico del tutto accettabile.

Studio PCI-CURE

Lo studio PCI-CURE²⁹ ha verificato il beneficio di clopidogrel, aggiunto alla terapia convenzionale compren-

dente ASA, in tutti i pazienti che sono stati sottoposti a rivascolarizzazione percutanea (PCI) nel corso dello studio CURE. I risultati hanno evidenziato una RRR del 31% (8.8% clopidogrel vs 12.6% placebo, $p = 0.002$) in favore del gruppo trattato con clopidogrel in associazione alla terapia tradizionale comprendente ASA per 12 mesi, rispetto al gruppo che ha interrotto il trattamento con clopidogrel dopo sole 4 settimane. Le curve hanno iniziato a divergere entro ore (per effetto della dose di carico) continuando a separarsi per tutta la durata dei 12 mesi. Questo risultato è costituito sia dagli eventi che erano stati prevenuti prima del PCI, sia da quelli successivi alla PCI.

Efficacia e tollerabilità in fase acuta (a 30 giorni) e protratta (al termine del follow-up)

La ragionevolezza dell'estensione della terapia combinata clopidogrel associata ad ASA oltre i 30 giorni dopo la procedura interventistica risulta ben evidente analizzando il risultato complessivo (RRR 31%) in tre diversi periodi dello studio:

- dalla randomizzazione alla PCI: RRR 32%; rappresenta l'entità del beneficio dovuta al trattamento per pochi giorni;
- dalla PCI a 30 giorni: RRR 34%; anche in questo caso il beneficio è tutto dipendente dal pretrattamento;
- dai 30 giorni al termine del follow-up: RRR 21%; i pazienti hanno ripreso il loro farmaco in cieco e lo hanno continuato sino al termine del follow-up.

Lo studio PCI-CURE ha quindi dimostrato come il beneficio offerto in termini di efficacia dal trattamento con clopidogrel tenda a mantenersi e addirittura ad aumentare con il tempo. L'incidenza delle emorragie maggiori al contrario riconosce un andamento decrescente con il passare dei mesi di follow-up, essendo massimo nel primo mese di trattamento e tendendo ad una progressiva riduzione nel corso dei mesi successivi.

Studio CREDO

Il trial CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation)³⁰ è uno studio clinico randomizzato, controllato e in doppio cieco sull'impiego in acuto ed a lungo termine (protratto fino ad 1 anno) di una doppia terapia antiaggregante piastrinica costituita da clopidogrel *on top* all'ASA in pazienti sottoposti a PCI. La terapia a lungo termine con clopidogrel si è associata ad una riduzione del 27% del rischio relativo dell'endpoint combinato di morte, IMA e ictus, ad 1 anno (tale risultato è statisticamente significativo, $p = 0.02$); la somministrazione di clopidogrel è stata inoltre del tutto sicura, in quanto i pazienti trattati con clopidogrel hanno evidenziato un'incidenza di emorragie maggiori sovrapponibile al gruppo placebo.

Lo studio CREDO conferma quindi il beneficio della terapia a lungo termine dell'associazione clopidogrel e ASA anche nei pazienti che vengono sottoposti in elezione, a causa di una SCA o meno, ad una PCI.

Efficacia e tollerabilità in fase acuta (a 30 giorni) e protratta (al termine del follow-up)

Lo studio CREDO evidenzia l'elevato rischio aterosclerotico di tutti i pazienti sottoposti a PCI, almeno per 1 anno dopo la procedura; la somministrazione a lungo termine di clopidogrel porta ad una RRR del 27%, statisticamente significativa, dell'endpoint combinato composto da IMA, ictus e morte (8.3 vs 11.5%; IC 95% 3.9-44.4; $p = 0.02$) Inoltre, benché l'efficacia del trattamento nel periodo compreso tra 1 mese e 1 anno non fosse un'analisi prespecificata, la prosecuzione del trattamento con clopidogrel dopo 1 mese si è associata ad un'ulteriore RRR del 37.4% dell'endpoint primario. Questa importante RRR osservata dal giorno 29 alla fine dell'anno di follow-up mostra l'elevato valore della protezione a lungo termine offerto dalla doppia antiaggregazione verso questi eventi (IMA, ictus e morte) e clopidogrel rappresenta un avanzamento importante. L'impiego di clopidogrel sia nel primo mese che nei mesi successivi non ha mostrato in questi pazienti alcun incremento significativo sia dei sanguinamenti maggiori sia dei minori, rispetto all'uso del solo ASA, suggerendo che questi due regimi terapeutici hanno un profilo di sicurezza simile.

Studio MATCH

Lo studio MATCH (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attack or Ischemic Stroke)³² è stato disegnato per valutare il beneficio della duplice terapia antiaggregante con clopidogrel e ASA in confronto a clopidogrel da solo, nella prevenzione di nuovi eventi cerebrovascolari e cardiovascolari in pazienti ad alto rischio di recidiva dopo recente ictus o attacco ischemico transitorio. Nello studio, condotto in 507 centri in 28 paesi, sono stati arruolati 7599 pazienti ad alto rischio vascolare con recente attacco ischemico transitorio o ictus ischemico (insorto al massimo entro 3 mesi dalla randomizzazione) e almeno uno dei seguenti fattori rischio addizionali presente da almeno 3 anni: diabete, precedente ictus ischemico, angina pectoris, pregresso IMA, storia di arteriopatia periferica. I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco ad assumere clopidogrel (75 mg/die) associato ad ASA (75 mg/die) oppure clopidogrel (75 mg/die) associato a placebo per un periodo di 18 mesi. L'endpoint primario era rappresentato dalla somministrazione di IMA, ictus ischemico, morte vascolare o riospedalizzazione per un evento ischemico acuto (riospedalizzazione per attacco ischemico transitorio, angina o peggioramento di una PAD) nel corso dei 18 mesi di follow-up. I risultati dello studio hanno evidenziato una riduzione non significativa dell'endpoint primario nel gruppo trattato con clopidogrel e ASA rispetto al gruppo trattato con clopidogrel da solo (15.7 vs 16.7%) con una RRR del 6.4% (IC 95% da -4.6 a 16.3; $p = 0.36$) e del rischio assoluto dell'1% (IC 95% da -0.6 a 2.7). L'incidenza di emorragie maggiori è stata superiore nel gruppo trattato con ASA (in ag-

giunta a clopidogrel) rispetto al gruppo trattato con placebo (in aggiunta a clopidogrel) (2 vs 1%; $p < 0.0001$). L'aumento ha riguardato anche gli eventi minacciosi, che comprendevano l'emorragia cerebrale sintomatica, le emorragie clinicamente evidenti con riduzione dei livelli di emoglobina di almeno 5 g/dl o associate alla trasfusione di oltre 4 unità di sangue; ipotensione significativa che richiedesse l'uso endovenoso di inotropi. In particolare, la frequenza di queste complicanze potenzialmente minacciose per la sopravvivenza è stata del 3% nel gruppo trattato con ASA in aggiunta a clopidogrel rispetto all'1% nel gruppo trattato con placebo (in aggiunta a clopidogrel) ($p < 0.0001$). Le sedi più frequenti delle emorragie minacciose sono state l'apparato gastroenterico e il sistema nervoso centrale.

Valutazione degli endpoint di efficacia e tollerabilità nei sottogruppi

Sebbene i risultati dello studio MATCH indichino in maniera chiara che al termine del periodo previsto di trattamento (18 mesi) l'aggiunta di ASA al clopidogrel sia in grado di ridurre in maniera non significativa l'incidenza di eventi vascolari maggiori, è interessante evidenziare come in alcuni sottogruppi la doppia antiaggregazione sia associata ad un'efficacia sicuramente maggiore.

In particolare, un beneficio più evidente in termini di riduzione dell'endpoint primario di efficacia si è osservato nei pazienti randomizzati nel periodo compreso tra 7 giorni e 1 mese dall'evento qualificante (gruppo ASA/clopidogrel 15.3%; gruppo placebo/clopidogrel 16.7%); questo vantaggio era addirittura ancora più evidente nei pazienti arruolati ancora più precocemente (entro 1 settimana), pur senza raggiungere la significatività statistica (gruppo ASA/clopidogrel 15.6%; gruppo placebo/clopidogrel 18.7%). Questo dato è di grande interesse, in quanto, analogamente a quanto avvenuto nei precedenti trial di profilassi secondaria dopo un attacco ischemico transitorio o un ictus, oltre il 30% dei pazienti nello studio MATCH è stato arruolato dopo oltre 1 mese dall'evento acuto. Poiché il rischio di ictus dopo attacco ischemico transitorio oppure dopo evento ischemico cerebrale acuto è massimo nelle prime 2-3 settimane dall'esordio⁴² e decresce con il passare del tempo, è verosimile quindi che i pazienti che sono stati arruolati nello studio MATCH dopo 1 mese dall'evento acuto hanno iniziato la doppia antiaggregazione quando il periodo di massimo rischio di recidiva e quindi di maggiore potenziale efficacia della profilassi era già terminato. Per quanto riguarda l'andamento temporale delle emorragie maggiori è evidente al contrario che il rischio permane costante nel tempo. In pratica, nello studio MATCH l'inizio tardivo della doppia antiaggregazione non ha verosimilmente consentito di beneficiare della sua efficacia, essendo al contrario gravato da un rischio emorragico almeno sovrapponibile.

In conclusione, la doppia antiaggregazione protratta potrebbe trovare un utile impiego nei pazienti con at-

tacco ischemico transitorio oppure ictus se utilizzata precocemente dopo l'evento acuto, soprattutto in pazienti a rischio emorragico basso.

Studio CHARISMA

Lo studio CHARISMA (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management and Avoidance)³³ è stato disegnato per valutare il beneficio della duplice terapia antiaggregante con clopidogrel e ASA in confronto ad ASA da solo, nella prevenzione di eventi aterotrombotici in un'ampia popolazione di pazienti ad alto rischio cardiovascolare. Nello studio, condotto in 768 centri in 32 paesi, sono stati arruolati in totale 15 603 pazienti. I pazienti erano eleggibili per lo studio se avevano un'età >45 anni e almeno una delle seguenti quattro condizioni: documentata malattia coronarica, cerebrovascolare o arteriopatia periferica sintomatica oppure se avevano fattori di rischio aterotrombotici multipli (almeno due maggiori o tre minori o uno maggiore e due minori). I fattori di rischio maggiore comprendevano il diabete, indice caviglia-braccio <0.9, stenosi carotidea $\geq 70\%$, rilievo ultrasonografico di almeno una placca carotidea con spessore intima-media pari ad almeno il doppio delle zone adiacenti; i fattori di rischio minori includevano pressione arteriosa sistolica >150 mmHg, ipercolesterolemia primaria, fumo >15 sigarette/die, età ≥ 65 anni nei maschi e ≥ 70 anni nelle femmine. I pazienti sono stati randomizzati in doppio cieco ad assumere clopidogrel (75 mg/die) associato ad un basso dosaggio di ASA (75-162 mg/die) oppure ASA associato a placebo. L'endpoint primario era rappresentato dalla sommazione di IMA, ictus ischemico, morte vascolare nel corso dei 28 mesi di follow-up. I risultati dello studio hanno evidenziato una sostanziale equivalenza dell'incidenza dell'endpoint primario nel gruppo trattato con clopidogrel e ASA rispetto al gruppo trattato con ASA da solo (6.8 vs 7.3%; rischio relativo 0.93; IC 95% da -0.83 a 1.05; $p = 0.22$). Nel sottogruppo arruolato per fattori di rischio multipli l'incidenza dell'endpoint primario nei pazienti trattati con clopidogrel e ASA è stata superiore rispetto ai pazienti trattati con ASA da solo (6.6 vs 5.5%; rischio relativo 1.2; IC 95% da -0.91 a 1.59; $p = 0.20$). Al contrario, nei pazienti arruolati per malattia aterotrombotica clinicamente documentata, l'incidenza dell'endpoint primario nel gruppo trattato con clopidogrel e ASA è risultata inferiore rispetto al gruppo trattato con ASA da solo, e la differenza ha raggiunto la significatività statistica (6.9 vs 7.9%; rischio relativo 0.88; IC 95% da -0.77 a 0.0998; $p = 0.046$). L'incidenza di emorragie maggiori è stata sovrapponibile nel gruppo trattato con clopidogrel rispetto al gruppo trattato con placebo (1.7 vs 1.3%; rischio relativo 1.25; IC 95% da -0.97 a 1.61; $p = 0.09$); in particolare l'incidenza di emorragie cerebrali era del tutto simile nei due gruppi di trattamento (0.3% in entrambi). L'aumentato rischio emorragico ha riguardato al contrario solamente i sanguinamenti "moderati" (cioè quelli che avevano

richiesto emotrasfusioni) che si sono verificati nel 2.1% del gruppo clopidogrel e nell'1.3% del gruppo placebo (rischio relativo 1.62; IC 95% da -1.27 a 2.10; $p < 0.001$).

Differenza di efficacia tra pazienti "sintomatici" e non
Il risultato principale dello studio CHARISMA indica che l'impiego a lungo termine della doppia antiaggregazione (clopidogrel e ASA) non è più efficace di ASA da solo nella prevenzione di ictus, IMA e morte cardiovascolare in pazienti ad alto rischio aterotrombotico. Va comunque sottolineato che in questo studio gli obiettivi della doppia antiaggregazione sono stati analizzati in due popolazioni sicuramente diverse, caratterizzate certamente da un differente rischio aterotrombotico e quindi da una diversa probabilità di giovare di una terapia antitrombotica aggressiva quale la doppia antiaggregazione. In particolare, infatti, nei pazienti arruolati per fattori di rischio multipli (ma con anamnesi negativa per eventi aterotrombotici clinicamente evidenti) la terapia antitrombotica suggerita rappresentava a tutti gli effetti una profilassi primaria; questo sottogruppo si caratterizza quindi per un rischio più basso e l'analisi dell'incidenza di endpoint primario (che era prespecificata nel disegno dello studio) non ha infatti evidenziato alcun vantaggio dall'associazione di clopidogrel ad ASA, dimostrando addirittura un incremento della mortalità da cause cardiovascolari. Al contrario, nei pazienti "sintomatici" per precedente documentato evento cardiovascolare (IMA, ictus, arteriopatia periferica), il trattamento antiaggregante valutato nel CHARISMA deve essere considerato come una strategia di profilassi secondaria; in questo sottogruppo, caratterizzato quindi da un rischio più elevato, l'aggiunta di clopidogrel ha consentito un'interessante riduzione dell'endpoint primario di efficacia, con una differenza statisticamente significativa ($p = 0.046$).

In conclusione, la profilassi prolungata con la doppia antiaggregazione sembra offrire un potenziale beneficio quale strategia di prevenzione secondaria in un'ampia popolazione di pazienti con precedente storia di eventi cardiovascolari. In considerazione comunque degli evidenti limiti di una valutazione dei risultati per sottogruppi dello studio CHARISMA è comunque evidente che questa interessante e importante considerazione necessita in futuro di ulteriori verifiche, mediante studi appositamente disegnati.

Conclusioni

In base ai convincenti dati forniti dalla letteratura, sia le linee guida europee³⁸ che quelle nordamericane³⁹ suggeriscono dopo un ricovero per SCA l'opportunità di proseguire il trattamento per almeno 9 mesi con ASA e clopidogrel dopo l'evento acuto. Purtroppo però, come spesso accade, le indicazioni fornite dalle linee guida vengono disattese nella pratica clinica; come emerge infatti dal registro statunitense CRUSADE l'uso della doppia antiaggregazione alla dimissione rappresenta

una prassi solamente nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica, in cui viene prescritta nel 96.3% dei casi, mentre le raccomandazioni delle linee guida vengono raramente rispettate sia nei pazienti trattati con sola terapia medica (42.8% dei casi) che in quelli sottoposti a bypass aortocoronarico (23.5% dei casi)^{43,44}. Uno dei possibili motivi della mancata attuazione delle linee guida, cioè la percezione dell'eccessivo costo della doppia antiaggregazione, è stato recentemente smentito da importanti studi di farmacoeconomia. In particolare, recentemente è stato dimostrato che il prolungare la terapia per 1 anno dopo PCI con clopidogrel ha un costo di circa 16 000 dollari per anno di vita salvato ed è quindi assolutamente conveniente; infatti il valore soglia che definisce un trattamento con una buona costo-efficacia è di circa 20 000 dollari per anno di vita salvato⁴⁵.

La doppia antiaggregazione con clopidogrel e ASA si caratterizza quindi per un rapporto rischio-beneficio favorevole nella gestione a lungo termine sia nei pazienti con SCA che nei soggetti che vengono sottoposti in elezione ad una PCI, in quanto garantisce un'importante riduzione della morbilità e mortalità.

Per quanto riguarda invece gli altri ambiti della patologia aterotrombotica, i dati relativi all'effettiva utilità della doppia antiaggregazione protratta sono meno numerosi e non sempre univoci. Lo studio MATCH, ad esempio, suggerisce che tale approccio è efficace a lungo termine solo se iniziato precocemente (specialmente quando cominciato entro 1 settimana dall'esordio dell'attacco ischemico transitorio o dell'ictus), nel periodo cioè caratterizzato dal massimo rischio di recidiva aterotrombotica. Anche nello studio CHARISMA l'efficacia dell'aggiunta di clopidogrel ad ASA nella prevenzione a lungo termine di eventi aterotrombotici è stata dimostrata solamente nel sottogruppo di pazienti a maggior rischio trombotico, cioè quelli "sintomatici" per precedente IMA, ictus oppure arteriopatia periferica.

SCENARIO 3.4

Nei pazienti con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio aterotrombotico, è appropriato mantenere il trattamento a lungo termine (18 mesi) con la combinazione ASA + clopidogrel?

Risultato del consenso degli Specialisti di Medicina Vascolare

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Specialisti di Medicina Vascolare Presenti 12 Votanti 10	1	3	6

Non c'è un consenso unanime degli specialisti a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

Commento

Revisore: Francesco Violi

Non c'è prova certa circa la validità clinica di questo approccio farmacologico.

Good Practice Point 3.4

Nei pazienti con ictus ischemico o attacco ischemico transitorio aterotrombotico, è appropriato mantenere il trattamento a lungo termine (18 mesi) con la combinazione ASA + clopidogrel.

SCENARIO 3.5

Nei pazienti con multipli fattori di rischio vascolari, è inappropriata la profilassi primaria a lungo termine con ASA + clopidogrel?

Risultato del consenso degli Specialisti di Medicina Vascolare

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Specialisti di Medicina Vascolare Presenti 11 Votanti 11	6	5	0

Non c'è un consenso unanime degli specialisti a supporto dell'inappropriatezza dell'intervento: circa il 50% lo giudica di dubbia appropriatezza

Commento

Revisore: Francesco Violi

La prevenzione primaria con ASA o con associazione ASA + clopidogrel non ha prove conclusive e dovrebbe essere tralasciata.

Good Practice Point 3.5

Nei pazienti con multipli fattori di rischio vascolari, la profilassi primaria a lungo termine con ASA + clopidogrel è inappropriata.

SCENARIO 3.6

Nei pazienti con pregressi eventi aterotrombotici (coronarici, cerebrali, arteriopatia periferica) mantenere la profilassi secondaria a lungo termine (18 mesi) con ASA + clopidogrel è di dubbia appropriatezza?

Risultato del consenso degli Specialisti di Medicina Vascolare

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Specialisti di Medicina Vascolare Presenti 13 Votanti 11	0	6	5

Il consenso degli specialisti non è unanime e più della metà si esprime per una dubbia appropriatezza

(continua)

Commento

Revisore: Francesco Violi

Il dubbio nasce dal fatto che l'efficacia della combinazione deriva da analisi *post-hoc*. Se in questo tipo di coorte l'efficacia dovesse essere confermata allora sarebbe giustificata l'associazione in prevenzione secondaria.

Good Practice Point 3.6

Nei pazienti con progressi eventi aterotrombotici (coronarici, cerebrali, arteriopatía periferica) mantenere la profilassi secondaria a lungo termine (18 mesi) con ASA + clopidogrel è di dubbia appropriatezza.

Bibliografia

1. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, et al, for the Prevention of Atherothrombotic Disease Network. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. *Arch Intern Med* 2003; 163: 884-92.
2. Weitz JL, Byrne J, Clagett GP, et al. Diagnosis and treatment of chronic arterial insufficiency of the lower extremities: a critical review. *Circulation* 1996; 94: 3026-49.
3. Criqui MH. Peripheral arterial disease - epidemiological aspects. *Vasc Med* 2001; 6 (Suppl): 3-7.
4. Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. Cardiovascular Health Study (CHS) Collaborative Research Group. *Circulation* 1993; 88: 837-45.
5. Ostergren J, Sleight P, Dagenais G, et al, for the HOPE Study Investigators. Impact of ramipril in patients with evidence of clinical or subclinical peripheral arterial disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 17-24.
6. Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001; 286: 1317-24.
7. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, Lip GY, Tangelder M, Verhaeghe R. Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 609S-626S.
8. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzler NR, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary. A collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to develop guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1239-312.
9. Kretschmer J, Wenzl E, Schemper M, et al. Influence of postoperative anticoagulant treatment on patient survival after femoropopliteal vein bypass surgery. *Lancet* 1988; 1: 797-9.
10. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348: 423-8.
11. Topol EJ. Toward a new frontier in myocardial reperfusion therapy: emerging platelet preeminence. *Circulation* 1998; 97: 211-8.
12. Viles-Gonzalez JF, Fuster V, Badimon JJ. Atherothrombosis: a widespread disease with unpredictable and life-threatening consequences. *Eur Heart J* 2004; 25: 1197-207.
13. Mas JL. Atherothrombosis: management of patients at risk. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 407-14.
14. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001; 344: 1608-21.
15. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71-86.
16. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231: 232-5.
17. Department of Health and Human Services (HHS), Food and Drug Administration (FDA). Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use: final rule for professional labeling of aspirin, buffered aspirin, and aspirin in combination with antacid drug products. *Fed Regist* 1998; 63: 56802-19.
18. Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guideline development project: guideline on the use of aspirin as secondary prophylaxis for vascular disease in primary care. North of England Aspirin Guideline Development Group. *BMJ* 1998; 316: 1303-9.
19. Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, et al. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from the STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990; 227: 301-8.
20. Blanchard J, Carreras LO, Kindermans M. Results of EMATAP: a double-blind placebo-controlled multicentre trial of ticlopidine in patients with peripheral arterial disease. *Nouv Rev Fr Hematol* 1994; 35: 523-8.
21. Bennett CL, Weinberg PD, Rozenberg-Ben-Dror K, Yarnold PR, Kwaan HC, Green D. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with ticlopidine: a review of 60 cases. *Ann Intern Med* 1998; 128: 541-4.
22. Hankey GJ, Sudlow CL, Dunbabin DW. Thienopyridine derivatives (ticlopidine, clopidogrel) versus aspirin for preventing stroke and other serious vascular events in high vascular risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001246.
23. Gent M. The CAPRIE trial: culmination of the preregistration program for clopidogrel. Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Semin Thromb Haemost* 1999; 25 (Suppl 2): 1-2.
24. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *Am J Med* 1996; 101: 199-209.
25. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
26. Leng GC, Price JF, Jepson RG. Lipid-lowering for lower limb atherosclerosis. *Cochrane database Syst Rev* 2000; (2): CD000123.
27. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
28. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494-502.
29. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al, for the Clopidogrel in

- Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527-33.
30. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al, for the CREDO Investigators. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 2411-20.
 31. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, et al, for the COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) Collaborative Group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607-21.
 32. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al, for the MATCH Investigators. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 331-7.
 33. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al, for the CHARISMA Investigators. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706-17.
 34. Yusuf S, Flather M, Pogue J, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. OASIS (Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes) Registry Investigators. *Lancet* 1998; 352: 507-14.
 35. Van Belle E, Lablanche JM, Bauters C, Renaud N, McFadden EP, Bertrand ME. Coronary angiographic findings in the infarct-related vessel within 1 month of acute myocardial infarction: natural history and the effect of thrombolysis. *Circulation* 1998; 97: 26-33.
 36. Ault KA, Cannon CP, Mitchell J, et al. Platelet activation in patients after an acute coronary syndrome: results from the TIMI-12 trial. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 634-9.
 37. Merlini PA, Bauer KA, Oltrona L, et al. Persistent activation of coagulation mechanism in unstable angina and myocardial infarction. *Circulation* 1994; 90: 61-8.
 38. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al, for the Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. Management of acute coronary syndromes in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1809-40.
 39. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
 40. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, et al, for the Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 107: 966-72.
 41. Main C, Palmer S, Griffin S, et al. Clopidogrel used in combination with aspirin compared with aspirin alone in the treatment of non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2004; 8: iii-iv, xv-xvi, 1-141.
 42. Eliasziw M, Kennedy J, Hill MD, Buchan AM, Barnett HJ, for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Group. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. *CMAJ* 2004; 170: 1105-9.
 43. Ohman EM, Roe MT, Smith CR Jr, et al, for the CRUSADE Investigators. Care of non-ST-segment elevation patients: insights from the CRUSADE national quality improvement initiative. *Am Heart J* 2004; 148 (Suppl): S34-S39.
 44. Tricoci P, Roe MT, Mulgund J, et al. Clopidogrel to treat patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes after hospital discharge. *Arch Intern Med* 2006; 166: 806-11.
 45. Cowper PA, Udayakumar K, Sketch MH Jr, Peterson ED. Economic effects of prolonged clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 369-76.

4. MULTIPLI FATTORI DI RISCHIO

Autore: Alberto Zambon

Revisore: Claudio Borghi

4.1 Nei pazienti con sindrome metabolica senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con ipolipemizzanti (statina e/o fibrato) è di dubbia appropriatezza?

4.2 Nei pazienti con sindrome metabolica senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con aspirina è da ritenersi inappropriata?

Le evidenze

Sintesi di Alberto Zambon

Il paradigma clinico del paziente caratterizzato dalla concomitante presenza di molteplici fattori di rischio cardiovascolare è il paziente con sindrome metabolica^{1,2}. Definita nei suoi tratti salienti già a metà anni '60^{3,4}, le alterazioni cliniche e biomorali della sindrome, comuni nelle più recenti revisioni dei criteri diagnostici della sindrome stessa⁵, sono infatti noti fattori di rischio cardiovascolare tra i quali l'ipertensione arteriosa, ma anche gli elevati livelli glicemici, l'obesità viscerale, l'ipertrigliceridemia, i bassi valori di colesterolo HDL. Negli ultimi anni si è accumulata evidenza scientifica che la sindrome metabolica rappresenti uno stato di subinfiammazione sistemica cronica (vascolare, adiposa) in presenza di alterazioni protrombotiche^{2,6}.

Dalla pubblicazione dei più recenti criteri diagnostici dell'Adult Treatment Panel III¹, numerosi studi epidemiologici in differenti gruppi etnici, condotti in diverse aree geografiche del mondo, hanno messo in luce come la mortalità cardiovascolare a 10 anni (sia da cause coronariche che cerebrovascolari) dei pazienti non diabetici, con aterosclerosi subclinica, affetti da sindrome metabolica sia nel range di 4-7%⁷⁻¹⁴. Le più recenti linee guida europee per la prevenzione della malattia cardiovascolare definiscono a rischio elevato i pazienti con mortalità a 10 anni $\geq 5\%$ ¹⁵.

L'assenza dalle più recenti tavole del rischio cardiovascolare italiane, europee e americane, di parametri

associati a rischio cardiovascolare nella sindrome metabolica quali i trigliceridi, l'obesità viscerale, l'intolleranza ai carboidrati (non ancora diabete franco) e sovente il colesterolo HDL rendono ragione dell'assoluta inadeguatezza delle stesse nel predire correttamente il rischio dei pazienti con sindrome metabolica¹⁶.

Al fine di ridurre l'elevata mortalità cardiovascolare, una terapia più aggressiva dei *traits* clinici e metabolici nel paziente con sindrome metabolica, non diabetico, indirizzata in particolar modo alla dislipidemia, all'ipertensione e alla correzione della diatesi pro-trombotica viene da più parti suggerita. Target di colesterolo LDL ≤ 100 mg/dl con correzione dei bassi valori di colesterolo HDL e riduzione dell'ipertrigliceridemia < 150 mg/dl, sembrano approcci terapeutici adeguati nei pazienti con sindrome metabolica^{2,17,18}. In particolare, nel paziente con insulino-resistenza sembra appropriato l'uso di farmaci antiaggreganti al fine di ridurre l'incidenza di patologia cardiovascolare^{19,20}. Sono stati inoltre osservati effetti positivi della terapia con farmaci ipolipemizzanti e antiaggreganti sullo stato di subinfiammazione cronica (riduzione della proteina C-reattiva ad alta sensibilità) nella sindrome metabolica².

SCENARIO 4.1

Nei pazienti con sindrome metabolica senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con ipolipemizzanti (statina e/o fibrato) è di dubbia appropriatezza?

Risultato del consenso di tutti gli Specialisti

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Cardiologi	0	9	4
Presenti 15			
Votanti 13			
Neurologi	0	2	9
Presenti 13			
Votanti 11			
Specialisti di Medicina Vascolare	0	8	6
Presenti 16			
Votanti 14			
Totale	0	19	19
Presenti 44			
Votanti 38			

Esiste una notevole incertezza sull'appropriatezza dell'intervento, sia nella valutazione globale, sia nelle tre categorie di specialisti, ad eccezione dei neurologi che lo giudicano appropriato

Commento

Revisore: Claudio Borghi

La raccomandazione è frutto di una logica complessa al di là della sua apparente pragmaticità in quanto

coinvolge le modalità di approccio preventivo ad un'area di rischio nella quale i presupposti teorici e di buon senso superano largamente le evidenze disponibili.

L'incertezza emersa circa l'appropriatezza dell'intervento, in assenza di giudizi di inappropriata, rispecchia proprio tale discrepanza tra coloro che considerano come criterio prevalente di intervento il ruolo fondamentale del presupposto epidemiologico che caratterizza la sindrome metabolica e coloro che ritengono che l'assenza di evidenza sia comunque vincolante.

Il maggiore scetticismo dei cardiologi e degli specialisti di medicina vascolare riflette probabilmente la maggiore tendenza di queste categorie ad affrontare la logica di intervento prevalentemente in presenza di malattia aterosclerotica conclamata anche se subclinica e dare credito alle evidenze clinicamente sostenibili. La maggiore propensione dei neurologi ad incoraggiare le strategie preventive (e alla quale lo scrivente si associa) deriva da una logica di approccio al rischio potenziale più aggressiva e dalla maggiore disponibilità di evidenze relative all'efficacia delle statine nella prevenzione specifica delle complicanze cerebrovascolari.

Good Practice Point 4.1

Nei pazienti con sindrome metabolica senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con ipolipemizzanti (statina e/o fibrato) è di dubbia appropriatezza.

SCENARIO 4.2

Nei pazienti con sindrome metabolica senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con aspirina è da ritenersi inappropriata?

Risultato del consenso di tutti gli Specialisti

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Cardiologi	8	4	0
Presenti 14			
Votanti 12			
Neurologi	6	2	2
Presenti 12			
Votanti 10			
Specialisti di Medicina Vascolare	7	7	1
Presenti 17			
Votanti 15			
Totale	21	13	3
Presenti 43			
Votanti 37			

Ad eccezione dell'incertezza espressa dagli Specialisti di Medicina Vascolare, esiste un ampio consenso a supporto dell'inappropriatezza dell'intervento

(continua)

Commento*Revisore:* Claudio Borghi

La raccomandazione proposta appare largamente condivisa e condivisibile e coinvolge il problema estremamente discusso e rilevante dell'impiego dell'aspirina nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

In particolare, l'individuazione di un criterio di intervento basato sull'interazione tra il livello di rischio potenziale del soggetto ed i rischi intrinseci all'uso dell'aspirina sembra limitare l'indicazione solo ad alcune categorie di pazienti senza pregressi eventi cardiovascolari e l'inclusione tra essi dei pazienti con sindrome metabolica sembra essere più teorica che realmente sostenibile dalle evidenze. Molti dei soggetti affetti da sindrome metabolica e potenzialmente passibili di un trattamento con aspirina sono, in realtà, rappresentati da pazienti nei quali i criteri della sindrome si associano ad una condizione di rischio di base già conclamata per la presenza di diabete e/o ipertensione arteriosa ben controllata, le quali rappresentano situazioni potenzialmente passibili della prevenzione primaria con aspirina a patto che si associno ad un profilo di rischio globale sufficientemente elevato (>15%/10 anni secondo Framingham). L'incertezza espressa dai colleghi della medicina vascolare appare più frutto di un atteggiamento culturale che la risultanza sostenibile di evidenze che, peraltro, tendono a correlare la presenza di sindrome metabolica soprattutto alla malattia coronarica in grado di giovare in maniera parziale della sola prevenzione basata su aspirina.

Good Practice Point 4.2

Nei pazienti con sindrome metabolica senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con aspirina è da ritenersi inappropriata.

4.3 Nei pazienti con diabete mellito di tipo II, senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con ipolipemizzanti (statina e/o fibrato) è da ritenersi appropriata?

4.4 Nei pazienti con diabete mellito di tipo II senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con aspirina è di dubbia appropriatezza?

Le evidenze*Sintesi di Alberto Zambon*

Tra i pazienti con diabete mellito circa i due terzi dei decessi sono imputabili a malattia cardiovascolare²¹; il 40% circa dovuti a cardiopatia ischemica, il 15% ad altre patologie cardiache, in particolare all'insufficienza cardiaca congestizia, e circa il 10% a ictus ischemico.

Tali dati suggeriscono che il trattamento del paziente diabetico deve mirare in primo luogo alla riduzione dell'incidenza di patologia cardiovascolare. Il diabete mellito è considerato dalle recenti indicazioni provenienti dalle linee guida statunitensi ed europee^{1,15} un equivalente di rischio cardiovascolare. I pazienti con diabete mellito e aterosclerosi subclinica hanno un rischio cardiovascolare simile ai pazienti cardiopatici non diabetici²². Il controllo glicemico gioca un ruolo significativo nella riduzione dell'incidenza delle complicanze microangiopatiche, ma da solo non basta per ridurre in modo rilevante gli eventi macroangiopatici (-16%, p = NS) nello studio UKPDS²³.

La dislipidemia del paziente diabetico ha un ruolo importante nel caratterizzarne il rischio cardiovascolare²⁴. Nella riduzione del rischio cardiovascolare dei pazienti diabetici giocano un ruolo chiave i farmaci ipolipemizzanti e in particolar modo le statine²⁵. I trial con statine²⁶⁻³⁰ o fibrati³¹⁻³³ nei pazienti diabetici con aterosclerosi subclinica hanno messo in luce dati talora contrastanti. Un approccio terapeutico più aggressivo mirante alla correzione dello stato protrombotico^{19,20,34-36} e proinfiammatorio presente nel paziente diabetico con aterosclerosi subclinica pare corroborato da evidenze cliniche che configurano l'approccio multifattoriale a vecchi e nuovi *target* metabolici e biochimici nel diabetico come la strategia vincente per una più incisiva prevenzione della malattia cardiovascolare in tali pazienti.

SCENARIO 4.3

Nei pazienti con diabete mellito di tipo II, senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con ipolipemizzanti (statina e/o fibrato) è da ritenersi appropriata?

Risultato del consenso di tutti gli Specialisti

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Cardiologi	0	3	9
Presenti 14			
Votanti 12			
Neurologi	1	1	8
Presenti 12			
Votanti 10			
Specialisti di Medicina Vascolare	0	5	10
Presenti 17			
Votanti 15			
Totale	1	9	27
Presenti 43			
Votanti 37			

Ad eccezione della modesta incertezza espressa dagli Specialisti di Medicina Vascolare, esiste un consenso pressoché unanime a supporto dell'appropriatezza dell'intervento

(continua)

Commento

Revisore: Claudio Borghi

L'impiego delle statine nei pazienti diabetici appare una strategia ampiamente raccomandabile e condivisa in ragione dell'elevato numero di evidenze cliniche derivabili dagli studi di intervento, sia da quelli interamente dedicati alla popolazione diabetica (CARDS) sia da quelli nei quali l'intervento con statine è stato applicato alla popolazione generale che includeva una sostanziale sottopopolazione di pazienti diabetici (ad esempio, HPS, ASCOT, ecc.).

In questo caso l'atteggiamento a favore dell'intervento poteva essere giustificato anche sulla base delle evidenze che vogliono la presenza di diabete di tipo II clinicamente assimilabile a quella della malattia coronarica conclamata e, anche se tale affermazione appare oggi discutibile per i pazienti diabetici che non presentano fattori di rischio concomitanti, la presenza di evidenze di beneficio derivate da studi clinici deve essere considerata l'elemento prevalente nell'indirizzo delle raccomandazioni di intervento. In termini di risposta, l'uniformità del giudizio espresso deriva probabilmente dalla disponibilità di molteplici evidenze a supporto dell'intervento sia in termini di profilo di rischio di base che di risultanze favorevoli dai trial clinici.

Good Practice Point 4.3

Nei pazienti con diabete mellito di tipo II, senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con ipolipemizzanti (statina e/o fibrato) è da ritenersi appropriata.

SCENARIO 4.4

Nei pazienti con diabete mellito di tipo II senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con aspirina è di dubbia appropriatezza?

Risultato del consenso di tutti gli Specialisti

	Inappropriato	Dubbio	Appropriato
Cardiologi	4	5	3
Presenti 14			
Votanti 12			
Neurologi	0	4	5
Presenti 11			
Votanti 9			
Specialisti di Medicina Vascolare	0	9	3
Presenti 14			
Votanti 12			
Totale	4	18	13
Presenti 39			
Votanti 35			

Esiste una notevole incertezza sull'appropriatezza dell'intervento, sia nella valutazione globale, sia nelle tre categorie di specialisti

Commento

Revisore: Claudio Borghi

L'incertezza espressa circa l'impiego dell'aspirina come elemento della strategia preventiva cardiovascolare nei pazienti con diabete di tipo II esprime ancora una volta una sorta di discrepanza tra la percezione del rischio del soggetto e la dimostrazione di evidenze di efficacia.

Sulla base del profilo di rischio percepito e della potenziale equivalenza tra diabete e malattia coronarica, l'impiego di aspirina dovrebbe essere raccomandato, in prevenzione primaria, nella maggior parte dei pazienti diabetici di tipo II analogamente a quanto sostengono le più accreditate linee guida quali quelle promulgate dall'American Heart Association e dall'American Diabetes Association. In pratica una dimostrazione inequivocabile che l'impiego sistematico dell'aspirina nei pazienti diabetici senza eventi cardiovascolari non è oggi disponibile. Il dubbio quindi si pone ancora una volta tra coloro che valorizzano il ruolo del profilo di rischio di base e coloro che ritengono che tale logica di intervento debba essere comunque corroborata da evidenze che sostengano la correttezza dell'affermazione in maniera indipendente dalla presunzione di efficacia ipotizzabile alla luce del livello di rischio individuale. La posizione più scettica è ancora una volta quella dei cardiologi che probabilmente considerano l'impiego di aspirina un trattamento da riservare ai pazienti con malattia conclamata, mentre l'atteggiamento più favorevole è quello dei neurologi che considerano evidentemente che la presenza di diabete significativi inequivocabilmente malattia vascolare subclinica. La medicina vascolare rispecchia l'atteggiamento di chi vede presumere un beneficio potenzialmente reale, ma privo di evidenze tangibili.

Good Practice Point 4.4

Nei pazienti con diabete mellito di tipo II senza precedenti eventi cardiovascolari, la prevenzione primaria con aspirina è di dubbia appropriatezza.

Bibliografia

1. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-97.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. Lancet 2005; 365: 1415-28.
3. Avogaro P, Crepaldi G, Enzi G, Tiengo A. Associazione di iperlipemia, diabete mellito e obesità di medio grado. Acta Diabetologica Latina 1967; 4: 572-90.
4. Welborn TA, Breckenridge A, Rubinstein AH, Dollery CT, Fraser TR. Serum-insulin in essential hypertension and in peripheral vascular disease. Lancet 1966; 1: 1336-7.
5. Reisin E, Alpert MA. Definition of the metabolic syndrome: current proposals and controversies. Am J Med Sci 2005; 330: 269-72.

6. Grundy SM. Metabolic syndrome: connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1093-100.
7. Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation* 2004; 110: 1245-50.
8. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM, Stern MP. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1251-7.
9. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K, for the DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1066-76.
10. Sundstrom J, Riserus U, Byberg L, Zethelius B, Lithell H, Lind L. Clinical value of the metabolic syndrome for long term prediction of total and cardiovascular mortality: prospective, population based cohort study. *BMJ* 2006; 332: 878-82.
11. Eberly LE, Prineas R, Cohen JD, et al, for the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Metabolic syndrome: risk factor distribution and 18-year mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 2006; 29: 123-30.
12. Ford ES. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care* 2005; 28: 1769-78.
13. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24: 683-9.
14. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288: 2709-16.
15. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Atherosclerosis* 2004; 173: 381-91.
16. Haffner S, Taegtmeier H. Epidemic obesity and the metabolic syndrome. *Circulation* 2003; 108: 1541-5.
17. Gotto AM Jr, Blackburn GL, Dailey GE 3rd, et al. The metabolic syndrome: a call to action. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 77-80.
18. Grundy SM. Drug therapy of the metabolic syndrome: minimizing the emerging crisis in polypharmacy. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5: 295-309.
19. Colwell JA. Antiplatelet agents for the prevention of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 87-106.
20. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update. Consensus panel guide to comprehensive risk reduction for adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388-91.
21. Geiss LS, Herman WH, Smith PJ. Mortality in non-insulin-dependent diabetes. In: National Diabetes Data Group, eds. *Diabetes in America*. 2nd ed. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1995: 233-57.
22. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
23. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
24. Betteridge DJ. Diabetic dyslipidemia: implications for vascular risk. In: Betteridge DJ, ed. *Lipids: current prospective*. London: Martin Dunitz, 1996: 135-58.
25. Xydakis AM, Ballantyne CM. Management of metabolic syndrome: statins. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33: 509-23.
26. West of Scotland Coronary Study Group. Influence of pravastatin and plasma lipids on clinical events in the West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Circulation* 1998; 97: 1440-5.
27. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al, for the CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
29. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P, Peto R, for the Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005-16.
30. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al, for the PROSPER Study Group. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
31. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 905-10.
32. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al, for the FIELD Study Investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849-61.
33. Tenkanen L, Manttari M, Kovanen PT, Virkkunen H, Manninen V. Gemfibrozil in the treatment of dyslipidemia: an 18-year mortality follow-up of the Helsinki Heart Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 743-8.
34. Marso SP, Hiatt WR. Peripheral arterial disease in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 921-9.
35. Maree AO, Fitzgerald DJ. Aspirin and coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2004; 92: 1175-81.
36. Buse JB, Rosenstock J. Prevention of cardiovascular outcomes in type 2 diabetes mellitus: trials on the horizon. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 221-35.