

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OPERATIVO:

LA SPERIMENTAZIONE DI UN REPORT
SULLO SCOMPENSO CARDIACO NELLA REGIONE MARCHE





INDICE

PREFAZIONE	1
1. INTRODUZIONE METODOLOGICA	3
1.1 Introduzione al progetto.....	3
1.2 Perché lo scompenso cardiaco è importante per il decisore.....	5
1.3 Metodologia del corso.....	6
1.4 Executive Summary.....	8
2. I CONTRIBUTI DEL CORSO “HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OPERATIVO PER LO SCOMPENSO CARDIACO: UNO STRUMENTO DI PROGRAMMAZIONE PER LE REGIONI”	10
2.1 Insufficienza cardiaca cronica. Introduzione alla patologia	10
2.2. Le linee guida di riferimento sull'insufficienza cardiaca cronica	19
2.3. Il quadro epidemiologico regionale	20
2.4 La terapia farmacologica dello scompenso cardiaco cronico a frazione di eiezione ridotta	26
2.5 I farmaci per l'insufficienza cardiaca cronica: l'esperienza dell'Agenzia Regionale Sanitaria	33
2.6 I farmaci per l'insufficienza cardiaca cronica: l'esperienza di ASUR Marche	44
2.7 I dati della medicina generale	50
2.8 Il ruolo della cardiologia territoriale nell'ambito della rete assistenziale per lo scompenso cardiaco cronico	52
2.9 Condivisione di un percorso intraospedaliero del paziente con scompenso cardiaco	58
2.10 La gestione del paziente con insufficienza cardiaca cronica: il punto di vista dell'infermiere	65
2.11 Assistenza integrata e multidisciplinare allo scompenso cardiaco: il ruolo delle Heart Failure Unit (HFU).....	67
2.12 I profili dei pazienti con scompenso cardiaco (dall'acuto all'avanzato) candidabili a procedure interventistiche avanzate	77
2.13 Il ruolo della cardiocirurgia nel paziente con scompenso cardiaco.....	83
2.14 Il ruolo dell'emodinamica (cardiologia interventistica) nello scompenso cardiaco	89
2.15 Il ruolo dell'aritmologia nel paziente con scompenso cardiaco	91
2.16 La telemedicina come strumento di assistenza remoto per i grandi anziani affetti da scompenso cardiaco	95
2.17 Gestione del paziente con scompenso cardiaco tramite controllo remoto	98
2.18 Lo stato dell'arte dei progetti a supporto della telemedicina in Regione Marche.....	103
2.19 La riabilitazione nello scompenso cardiaco cronico.....	106
2.20 Misurare la qualità di vita: note metodologiche.....	109
2.21 Il ruolo delle cure palliative nello scompenso cardiaco.....	114
2.22 L'impatto sul budget di Entresto nel contesto della regione Marche.....	120
APPENDICE: PRINCIPALI NOVITÀ INSERITE DA LINEE GUIDA ESC 2021	122



PREFAZIONE

Filippo Saltamartini

Il report che segue è il frutto della edizione 2020-21 della scuola di Health Technology Assessment Operativo che ha raccolto oltre 50 professionisti, provenienti da tutte le articolazioni del Servizio Sanitario Regionale (Aziende Sanitarie, Servizio Sanità, Agenzia Regionale Sanitaria), che sono stati coinvolti in un progetto innovativo, insieme formativo e di analisi del contesto attuale della nostra Regione.

Ho seguito con interesse lo sviluppo di questo progetto perché da un lato rappresenta uno sforzo analitico basato sui metodi scientifici propri dell'HTA (Health Technology Assessment) dall'altro ha creato i presupposti per un immediato utilizzo pratico a vantaggio dei nostri cittadini. Infatti grazie al lavoro svolto per preparare il report, sfruttando i suoi contenuti informativi, è stato possibile sviluppare un nuovo PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) per lo scompenso cardiaco, che è stato approvato proprio in questi giorni.

Lo scompenso è una patologia di assoluto rilievo, vista l'incidenza e la complessità di assistere i malati nei diversi setting, dall'acuzie in ospedale alla cronicità con le strutture territoriali.

Speriamo, grazie anche a questo lavoro, di poter meglio affrontare questa importante sfida.

Buona lettura

Ancona, 27 settembre 2021

Filippo Saltamartini
Assessore alla Sanità della Regione Marche



Hanno collaborato

Acquaviva Giorgia	Marchionni Maurizio
Altavilla Maria Grazia	Marchionni Paolo
Antonicelli Elisa	Marini Marco
Antonicelli Roberto	Mariotti Andrea
Battistoni Ilaria	Martini Claudio (comitato scientifico)
Bernabucci Martina	Minnozzi Alba
Bianchi Elena	Montesi Valentina
Biardi Ludovico	Nataloni Maura
Brunori Carlo Alberto	Olivieri Roberto
Buffarini Fabrizio	Ombrosi Maria Grazia
Candela Marco	Oradei Marco (tutor)
Caprodossi Andrea	Paccone Domenico
Catalini Alessandro	Papa Roberto
Catalini Roberto	Patregnani Luigi
Cirella Francesco	Pelliccioni Silvia
Conti Giancarlo (responsabile scientifico)	Perna Gian Piero
Dello Russo Antonio	Pierandrei Giovanni
Di Eusanio Marco	Pierr Michele Danilo
D'Urso Rita	Piva Tommaso
Ferrara Letizia	Rocchi Guido
Fratini Marina	Rossi Chiara
Gabrielli Domenico	Ruggeri Benedetta
Gabrielli Gabriele	Sampaolo Guido
Guerra Federico	Santini Cesare
Lombardi Marco	Tinti Denitza
Mancinelli Lucia	Ursini Tommaso
Mangano Antea Maria Pia	

Si ringraziano in particolare

Dott.ssa Lucia Di Furia – Direttore Servizio Sanità Regione Marche

Dott. Rodolfo Pasquini – Direttore Agenzia Regionale Sanitaria

Le Direzioni di Azienda O.U. Ospedali Riuniti Ancona, Azienda O. Ospedali Riuniti Marche Nord, I.N.R.C.A., A.S.U.R. Marche

Dott.ssa Pamela Maronari – Aspes S.p.A.

1. INTRODUZIONE METODOLOGICA

1.1 INTRODUZIONE AL PROGETTO

Pamela Maronari; Giancarlo Conti

Il quadro economico, sociale e demografico attuale è caratterizzato in maniera ormai strutturale dalla crescente domanda di salute da parte della popolazione e dalla contestuale riduzione delle risorse economiche destinate al Fondo Sanitario Nazionale.

La crisi economica congiunturale e l'adozione di drastiche misure per la razionalizzazione della spesa stanno di fatto minando i principi stessi di tutela della salute enunciati dall'art. 32 della Costituzione Italiana mentre si registrano con preoccupante frequenza, nelle fasce più povere della popolazione, situazioni di "under treatment" sanitario.

In questo scenario la capacità di allocare in maniera ottimale le risorse disponibili in modo da massimizzare efficienza e produttività delle organizzazioni sanitarie nonché efficacia ed appropriatezza delle cure è evidentemente la prima possibile soluzione.

Con queste motivazioni di fondo nasce nel 2013 la scuola di Health Technology Assessment Operativo (HTAO), una iniziativa di formazione scientifica "sul campo" che mira a colmare una lacuna culturale ancora evidente nelle istituzioni sanitarie pubbliche fornendo agli operatori un quadro complessivo del processo di HTA e gli strumenti di base per adottare operativamente, nelle rispettive organizzazioni, tale tecnica.

Già dalla prima edizione il progetto formativo viene disegnato secondo alcune direttive fondanti:

- superare i limiti della didattica dottrinale mirando ad una formazione che stimoli un approccio pratico ma sistematico e metodologicamente corretto alla valutazione delle tecnologie;
- coinvolgere il più ampio numero di professionalità che operano quotidianamente in campo sanitario valorizzando i possibili apporti di conoscenza e "visione" di ciascuna;
- favorire ricerca ed utilizzo delle evidenze oggettive.

La scuola riscuote negli anni 2013, 2014 e 2015 un ottimo successo sia in termini di partecipazione che di risultato. Con l'edizione 2015 cresce e si consolida il rapporto con le istituzioni regionali centrali. Il programma didattico viene infatti sviluppato di concerto con l'Area Rischio Clinico della Agenzia Regionale Sanitaria della Regione Marche nell'ambito del piano delle azioni previste dal Centro di Coordinamento Regionale sul Rischio Clinico finalizzandolo all'applicazione delle tecniche di HTA per migliorare le capacità di gestione del rischio in ambito sanitario.

Con le prime tre edizioni si poteva ritenere concluso il primo ciclo della scuola; i principali obiettivi educativi erano infatti raggiunti e l'ampia e partecipata adesione di tanti colleghi (85 iscritti provenienti in gran parte dalle strutture del Servizio Sanitario della Regione Marche) rappresentava, oltre che un oggettivo segnale di interesse alla materia, il migliore presupposto per potersi orientare verso nuovi traguardi.

D'altro canto proprio nel triennio 2013-2015 molte istituzioni di ambito sanitario, dall'Organizzazione Mondiale della Sanità alla Commissione Europea, dal Ministero della Salute alle Regioni, dalla Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) alla Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), hanno formalmente promosso l'Health Technology Assessment come strumento da adottare strutturalmente nelle varie articolazioni organizzative, periferiche e centrali, della sanità pubblica.

In particolare la legge di stabilità 2016 (legge 28 dicembre 2015, n. 208 "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato, commi 551, 552), dando seguito al Patto per la salute 2014-2016, definiva l'assetto del modello istituzionale di HTA dando mandato alle Regioni che ancora non l'avessero previsto, di istituire strutture di valutazione a livello regionale.

L'occasione era pertanto propizia per indirizzare l'edizione 2016 su nuovi obiettivi che, sul solco tracciato dalle precedenti edizioni, potessero ancor più agevolare lo sviluppo di metodologie e competenze proprie dell'HTA. Per rimarcare il taglio ancor più operativo della scuola, l'edizione 2016 presenta un titolo ambizioso e nel contempo stimolante: "Dalla teoria alla pratica:



l'officina della appropriatezza". I nuovi indirizzi assumono un respiro decisamente più funzionale ed organico al servizio sanitario regionale e la scuola muta in laboratorio per poter sperimentare una nuova modalità organizzativa "HTA oriented" in grado di rispondere alle crescenti esigenze della politica sanitaria. Accanto alle motivazioni più strettamente formative si affianca infatti l'ambizioso obiettivo di realizzare, nell'ambito dei 5 incontri previsti nel programma e sotto la guida di un tutor qualificato, un report di HTA fortemente contestualizzato all'ambito regionale ed in grado di fornire una analisi reale della tecnologia oggetto di studio ed indicazioni pratiche immediatamente fruibili dai decisori. Il nuovo progetto assume pertanto un forte carattere innovativo e, grazie all'immediato gradimento riscosso da parte degli organi istituzionali e delle aziende sanitarie regionali, viene avviato coinvolgendo 45 operatori del mondo sanitario di diversa professionalità oltre ad alcune associazioni di cittadini. L'edizione 2019 replica l'edizione precedente e coinvolge circa 40 operatori del mondo sanitario di diversa professionalità ed alcune associazioni di cittadini quali Cittadinanza Attiva, l'Associazione Tutela Diabetico e il Comitato di partecipazione cittadini A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona.

Scuola di Health Technology Assessment Operativo - edizione 2020-2021

Dietro il successo delle precedenti edizioni, la scuola di Health Technology Assessment Operativo replica e rende scalabile la sua modalità organizzativa di laboratorio "HTA oriented".

Con i suoi 7 incontri condotti e guidati da un tutor qualificato coinvolge più di 50 operatori del mondo sanitario di diversa professionalità (statistici, specialisti in ricerche bibliografiche, economisti sanitari, analisti di dati flussi ed indicatori, medici clinici/specialisti, medici direzioni sanitarie ospedaliere/distrettuali, bioeticisti, esperti in sicurezza, fisici sanitari, esperti in rischio clinico, esperti in relazioni con il pubblico, area approvvigionamenti, ingegneri clinici, operatori infermieristici, tecnici dell'area sanitaria, farmacisti) e medici di medicina generale.

1.2 PERCHÉ LO SCOMPENSO CARDIACO È IMPORTANTE PER IL DECISORE

Claudio Martini, Giancarlo Conti

Per scompenso cardiaco si intende una complessa sindrome clinica caratterizzata da sintomi tipici (ad es. dispnea, gonfiore alle caviglie e affaticamento) che possono essere accompagnati da segni (ad es. elevata pressione venosa giugulare, crepitii polmonare ed edema periferico) causati da un'anomalia cardiaca di carattere strutturale e/o funzionale, con una conseguente riduzione della gittata cardiaca e/o un aumento delle pressioni intracardiache a riposo o sotto sforzo. Tuttavia la malattia così intesa è già anticipata da anomalie cardiache che possono essere identificate precocemente permettendo un inizio anticipato dei trattamenti che può migliorare la prognosi e ridurre la mortalità.

La patologia è molto diffusa (1-2% della popolazione generale, con incidenza in aumento in età avanzata) e la sua diagnosi e cura assorbono risorse importanti dei Sistemi Sanitari (attorno al 2,5% della spesa sanitaria nei sistemi sanitari europei).

In questo quadro, di rilievo clinico e d'eccezionale assorbimento di risorse, date anche le complesse e variegate esigenze del paziente, appare necessario adottare un modello organizzativo che garantisca una risposta completa, efficace ed efficiente.

L'auspicio è che questo report possa porre le basi per l'adozione e l'implementazione di questo modello organizzativo, contribuendo alla prossima stesura di un PDTA dedicato nella Regione Marche.



1.3 METODOLOGIA DEL CORSO

Marco Oradei

Il corso "Health Technology Assessment Operativo per lo scompenso cardiaco: uno strumento di programmazione per le regioni" è nato con l'obiettivo di realizzare un'esperienza pratica di HTA declinata non su una tecnologia in senso stretto ma su un percorso complesso ed articolato relativo ad una patologia largamente diffusa e con un grosso impatto sul Sistema Sanitario Nazionale e Regionale. Si tratta di un lavoro che costituisce un primo step verso la predisposizione di un nuovo Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale da implementare nella Regione Marche.

L'approccio valutativo che ha portato alla realizzazione del presente report, ha seguito i metodi tipici dell'HTA, anche se sono state necessarie alcune semplificazioni e adattamenti finalizzati a permettere la realizzazione del corso nei tempi e nei modi previsti.

In generale il metodo analitico dell'HTA si basa su alcuni capisaldi che comunque sono stati rispettati durante il corso, e che sono stati oggetto di specifiche presentazioni in cui sono stati illustrati i principi metodologici dell'HTA, in particolare:

- **Valutazione multidimensionale.** Le tecnologie oggetto di analisi - in questo caso il percorso assistenziale per lo scompenso cardiaco - vengono esaminate in relazione a diversi aspetti (cfr www.eunetha.eu):
 1. Problema di salute e utilizzo attuale della tecnologia
 2. Caratteristiche tecniche e tecnologiche
 3. Sicurezza
 4. Efficacia clinica (effectiveness)
 5. Costi e valutazione economica
 6. Aspetti organizzativi
 7. Aspetti etici
 8. Aspetti sociali
 9. Aspetti legali
- **L'approccio multidisciplinare.** Data la multidimensionalità delle questioni affrontate è necessario che alla valutazione contribuiscano esperti differenti, afferenti a tutte le discipline coinvolte nella valutazione (medici, farmacisti, infermieri, ingegneri, economisti, statistici, eticisti...).
- **Una valutazione basata su evidenze scientifiche.** I contenuti presentati devono sempre essere supportati da idonee fonti scientifiche (ad esempio in relazione ai dati sull'epidemiologia della malattia, sull'efficacia dei farmaci o degli altri interventi assistenziali proposti, etc...) o da dati istituzionali validati (ad esempio in relazione ai dati della regione Marche sul consumo dei farmaci, sui volumi di prestazioni erogate dalle singole aziende etc...).
- **Realizzazione del processo di valutazione secondo uno schema di riferimento consolidato.** Questo prevede, in estrema sintesi, di partire da una "policy question" che chiarisca l'obiettivo generale del processo valutativo, da cui discendono una serie di "research question" (di fatto i diversi interventi dei partecipanti al corso), la realizzazione della valutazione per tutte le dimensioni pertinenti, la stesura di un report, da sottoporre a revisione esterna.

In concreto il corso si è articolato attraverso 7 incontri svoltisi nel periodo ottobre 2020 – gennaio 2021. Nell'ambito di ogni incontro sono stati previsti una serie di presentazioni da parte dei professionisti coinvolti, secondo uno schema preordinato volto ad approfondire tutte le tematiche di rilievo nell'ambito dei percorsi assistenziali dedicati ai pazienti affetti da scompenso cardiaco. Nel periodo tra gli incontri ogni gruppo di lavoro è stato incaricato di approfondire specifici temi per relazionare negli incontri successivi. Tutte le attività sono state supervisionate dal Comitato scientifico del corso (dott. Claudio Martini e ing. Giancarlo Conti) e coordinate operativamente da un tutor individuato dall'organizzazione proponente con funzioni di coordinamento dei gruppi nella realizzazione del report di studio (dott. Marco Oradei).

1.3 METODOLOGIA DEL CORSO

Sono stati coinvolti complessivamente più di 50 professionisti provenienti dai diversi Enti della Regione che devono essere tutti considerati co-autori di quanto presentato da questo documento.

Nello specifico, il primo incontro è servito a definire gli obiettivi generali del percorso formativo e i metodi di lavoro. Il dott. Oradei ha introdotto i metodi dell'HTA. Condivisi gli strumenti di riferimento metodologici si è proceduto a programmare gli interventi per le giornate successive, condividendo i temi da approfondire e identificando tra i partecipanti la/le persona/e con competenze specifiche sui temi scelti. Nel caso di lavori di gruppo si è anche scelto chi dovesse relazionare in aula.

Come riferimento generale si è concordato che per ogni relazione:

- presentasse i riferimenti in materia (nazionali ed internazionali)
- descrivesse la situazione nella regione Marche
- sviluppasse proposte operative per il miglioramento dell'offerta assistenziale nel campo dello scompenso cardiaco (in tutti i momenti di evoluzione della malattia)

Negli incontri successivi si è proceduto con una serie di interventi preordinati, favorendo la partecipazione di tutti i componenti dei gruppi affinché fosse presentato quanto emerso dalle attività di ricerca.

Tutti i relatori sono stati invitati a documentare gli elementi di analisi proposti, secondo la metodologia scientifica propria dell'HTA. In sintesi le fonti raccolte ed utilizzate riguardano i seguenti distinti ambiti: le evidenze scientifiche provenienti da letteratura, i dati propri della regione Marche, distinti tra dati epidemiologici, di consumo di risorse e di costi.

Per quanto riguarda i dati relativi alla regione Marche, i metodi e le fonti di informazione sono descritti nell'ambito delle attività svolte dai singoli relatori. In generale sono stati utilizzati dati forniti dalla Agenzia Regionale Sanitaria delle Marche e dati provenienti dagli uffici di controllo di gestione dei singoli Enti coinvolti, oltre a alcuni dati di letteratura.

I dati di costo sono frutto di elaborazioni effettuate dai relatori e, per l'ambito ospedaliero, utilizzando dati di contabilità interna relativi all'Azienda O. U. Ospedali Riuniti Ancona. Ove sono state utilizzate stime, si è provveduto a dettagliare le metodologie utilizzate per il calcolo.

Gli elementi raccolti dai relatori sono stati tutti oggetto di presentazione nell'ambito degli incontri previsti dal progetto ed oggetto di discussione in plenaria, pertanto gli elementi raccolti e presentati possono essere considerati frutto di "consensus conference" tra esperti del settore. Nell'ambito delle discussioni in plenaria sono state anche definite e fatte proprie da tutti i partecipanti le proposte operative che scaturivano dagli elementi di analisi proposti in aula.

Il Comitato scientifico del corso e il tutor hanno quindi provveduto ad estrapolare le proposte operative emerse nell'ambito del corso e ad evidenziarle nel presente documento e nello specifico capitolo che riporta integralmente tutte le proposte emerse. Queste proposte costituiscono una possibile base per interventi reali sul Sistema Sanitario della Regione Marche. Tuttavia per poter essere implementate necessitano in taluni casi di approfondimenti, in particolare in relazione alla disponibilità di risorse da dedicare alla realizzazione delle proposte e alla valutazione di opportunità dei singoli interventi che attiene alla sfera di competenza del decisore istituzionale. Le persone che hanno elaborato le proposte operative sono sin d'ora disponibili ad eventuali futuri lavori di approfondimento.



1.4 EXECUTIVE SUMMARY

Claudio Martini; Giancarlo Conti; Marco Oradei

Queste le proposte più significative emerse negli incontri:

- Calcolare in maniera routinaria il tasso di prevalenza e di incidenza regionale dello scompenso cardiaco a partire dai dati dei flussi informativi ordinari. Gli stessi sono interconnessi e consentono, secondo algoritmi validati dal livello ministeriale, di quantificare con una certa precisione quanti sono i cittadini affetti dalla patologia SC. Su questa base programmare l'offerta dei servizi.
- Creare una rete ambulatoriale per ogni area vasta della regione Marche, sia ospedaliera sia territoriale, dedicata a pazienti con problemi di scompenso cardiaco, dove i medici possono inviare i pazienti seguendo un percorso concordato con le strutture interessate. In base ai criteri delineati e condivisi nel percorso HTA OPERATIVO, suggeriti dall'ANMCO e dalla SIC, con il futuro PDTA si definiranno con precisione i nodi della rete dello scompenso cardiaco con i 3 livelli di complessità crescente. Andranno inoltre individuati i criteri per la centralizzazione e la decentralizzazione dei pazienti all'interno della rete di patologia.
- Standardizzare i protocolli relativi al percorso del paziente candidato ad eseguire procedure di cardiologia interventistica e cardiocirurgiche, individuando con precisione i centri attrezzati, dal punto di vista delle competenze professionali e dei requisiti tecnologici, per l'esecuzione delle suddette prestazioni.
- Sensibilizzare e coinvolgere i MMG nella gestione appropriata dei pazienti con SC, identificandoli come riferimenti centrali e indispensabili del percorso di presa in carico del paziente cronico. Si sottolinea il compito dei MMG e degli specialisti ambulatoriali che devono essere maggiormente inseriti in una rete ottimizzata che ampli il contributo della gestione periferica dei pazienti, offrendo ove possibile e necessario servizi domiciliari, pur nel rispetto di adeguati criteri di uniformità dell'offerta e garantendo il monitoraggio centralizzato delle terapie. Sarebbe inoltre opportuno rafforzare la consapevolezza dell'importanza di integrare le piattaforme informatiche dei MMG con quelle del Servizio Sanitario Regionale. Grazie a tale integrazione possono essere estratti i dati dell'assistito e può essere prodotta una scheda riepilogativa standardizzata contenente il percorso diagnostico-terapeutico del paziente da inviare allo Specialista Cardiologo e/o allo Specialista del Centro di riferimento. Una menzione particolare va proposta riguardo alla necessità di rendere operativo il prima possibile il Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE), che deve essere implementato anche su indicazione di norme nazionali.
- Definire con precisione gli step della gestione ospedaliera del paziente con scompenso, sia per il completamento della fase diagnostica e terapeutica della patologia sia per la presa in carico del paziente con riacutizzazione della patologia cronica, che accede in urgenza al Pronto Soccorso.
- Rendere maggiormente fruibili i nuovi principi farmacologici, quali sacubitril/valsartan, per i quali i dati di letteratura evidenziano come la scelta di intraprendere una terapia con i suddetti principi attivi comporti notevoli benefici rispetto all'assunzione di ARB e ACEI. In particolare, si sottolinea una notevole riduzione di frequenza nell'ospedalizzazione e della mortalità e, al contempo, un sensibile aumento nella percezione della qualità della vita. Tale utilizzo deve rispondere, ovviamente, come avviene per tutti i principi attivi, all'esigenza di garantire la sostenibilità dell'innovazione da parte del SSN e la sicurezza del paziente.
- Rafforzare il ruolo della riabilitazione, elemento fondamentale nella gestione di tutte le patologie croniche. È dimostrato che la riabilitazione è componente essenziale di un programma assistenziale di intervento per tutti i pazienti cardiopatici in fase post-acuta e cronica e che l'esercizio fisico (EF) occupa in tutto questo un ruolo centrale. La capacità di fare esercizio fisico riduce la mortalità ed è correlata alla sopravvivenza del paziente.
- Sviluppare e normare, dal punto di vista procedurale e amministrativo le attività di telemedicina, intesa come strumento di assistenza remoto per i pazienti affetti da scompenso cardiaco, ma anche da altre patologie croniche, partendo dalle esperienze già sviluppate dall'INRCA e dalle U.O. di Cardiologia dell'AOU di Ancona. Tali esperienze fanno emergere la possibilità e l'importanza di effettuare un monitoraggio clinico e strumentale assiduo del paziente affetto da scompenso car-

1.4 EXECUTIVE SUMMARY

diaco cronico, volto alla possibilità di cogliere quei segni e sintomi che possono far presagire una possibile riacutizzazione di malattia. A tale riguardo va incoraggiata la creazione di team composti da personale medico-infermieristico competente e addestrato che instauri un contatto remoto con i pazienti e ne esegua una costante e regolare osservazione.

- Inserire nel futuro PDTA anche la gestione del paziente in fase terminale, definendo il ruolo delle Cure Palliative nel percorso del paziente scompensato.
- Favorire in ambito ospedaliero la creazione di teams multidisciplinari che possano offrire assistenza integrata. In questo contesto attivare forme di monitoraggio interno mediante la conduzione di audit interni.



2. I CONTRIBUTI DEL CORSO “HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT OPERATIVO PER LO SCOMPENSO CARDIACO: UNO STRUMENTO DI PROGRAMMAZIONE PER LE REGIONI”

2.1 INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA. INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA

Ilaria Battistoni, A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona

Caratterizzazione fenotipica del paziente con scompenso cardiaco

Lo scompenso cardiaco (SC) è una sindrome clinica caratterizzata dalla comparsa di sintomi tipici quali la dispnea, l'astenia spesso accompagnata da segni clinici quali gli edemi a carico degli arti inferiori, congestione polmonare o distensione addominale, causata da una anomalia strutturale e/o funzionale della funzionalità cardiaca, risultante in un ridotto apporto di sangue dal cuore verso gli organi periferici o in un incremento delle pressioni intracardiache a riposo o durante esercizio. Tale classificazione della società europea di cardiologia, non comprende nella definizione di SC tutti quei quadri di anomalie strutturali o funzionali che non si sono ancora manifestati con una sintomatologia chiara e che rappresentano però dei precursori di SC. Lo strumento indispensabile per una più precisa classificazione dei pazienti con SC è la valutazione della frazione di eiezione (FE) misurabile generalmente mediante ecocardiografica cardiaca (o tramite metodiche più avanzate quali la risonanza magnetica cardiaca o di medicina nucleare) e che descrive la capacità del cuore di eiettare sangue al di fuori della sua cavità. Le ultime linee guida ESC del 2016¹ hanno introdotto un nuovo sistema di classificazione che comprende tre gruppi:

- Pazienti con FE preservata (generalmente $\geq 50\%$) HFpEF
- Pazienti con FE ridotta (generalmente $< 40\%$) HFrEF
- Pazienti con FE moderatamente ridotta (generalmente compresa tra 40-49%) HFmrEF

Nel caso dei pazienti con HFpEF e HFmrEF, oltre alla valutazione della FE, perché la diagnosi di SC possa essere formulata è necessario che almeno uno tra i seguenti criteri siano presenti:

- Incremento dei livelli dei peptidi natriuretici (BNP >35 pg/mL and/or NT-proBNP >125 pg/mL)
- Presenza di anomalie strutturali cardiache o disfunzione diastolica

Il limite di FE 50% per la diagnosi di HFpEF è arbitrario poiché in molti trial clinici i pazienti con una FE tra 40-50% venivano compresi in questa categoria² mentre le linee guida ESC hanno di fatto voluto aggiungere la categoria HFmrEF allo scopo di indirizzare la ricerca clinica su questa “area grigia” di cui al momento ben poco conosciamo.

Tale classificazione è particolarmente importante poiché molti sono gli aspetti che differenziano i pazienti quali i fattori di rischio, le eziologie alla base dello SC, le comorbidità e non in ultimo le opzioni terapeutiche disponibili. Un precedente lavoro³ ha chiaramente evidenziato come il sesso femminile, la comparsa di fibrillazione atriale, l'età avanzata o l'insufficienza renale fossero principalmente associati ad un incrementato rischio di HFpEF piuttosto che HFrEF. Al contrario, il sesso maschile, la storia di abitudine tabagica e la malattia coronarica si erano dimostrati essere più predisponenti alla comparsa di HFrEF. Una recente review⁴ sottolinea come il più elevato rischio di HFrEF negli uomini rispetto che alle donne sia da collegare ad una maggior predisposizione alla malattia coronarica macrovascolare e all'infarto miocardico, mentre la disfunzione microvasco-

1 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: Eur Heart J. 2016 Dec 30; PMID: 27206819.

2 Kelly JP, Mentz RJ, Mebazaa A, Voors AA, Butler J, Roessig L, Fluzat M, Zannad F, Pitt B, O'Connor CM, Lam CSP. Patient selection in heart failure with preserved ejection fraction clinical trials. J Am Coll Cardiol 2015;65:1668-1682.

3 Carolyn S P Lam, Clare Arnott, Anna L Beale, Chanchal Chandramouli, Denise Hilfiker-Kleiner, David M Kaye, Bonnie Ky, Bernadet T Santema, Karen Sliwa, Adriaan A Voors, Sex differences in heart failure, European Heart Journal, Volume 40, Issue 47, 14 December 2019, Pages 3859-3868c, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz835>

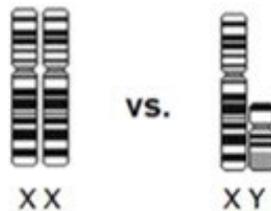
4 Aimo A, Vergaro G, Barison A, Maffei S, Borrelli C, Morrone D, Cameli M, Palazzuoli A, Ambrosio G, Coiro S, Savino K, Cerbai E, Marcucci R, Pedrinelli R, Padeletti L, Passino C, Emdin M. Sex-related differences in chronic heart failure. Int J Cardiol. 2018 Mar 15;255:145-151. doi:

2.1 INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA. INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA

lare sembra svolgere un ruolo nella comparsa di quadri di HFpEF. Le principali differenze tra i due sessi nelle manifestazioni di SC sono riportate nella figura 1.

Epidemiology and clinical presentation

- ↑ age at diagnosis
- = hospitalization rates, ↑ hospital stay duration
- ↑↑ HFpEF
- ↑ signs and symptoms
- ↓ quality of life, functional impairment



Better prognosis for

- > all-cause death,
- > CV death,
- > HF hospitalization,

independent of etiology

Etiology and comorbidities

- ↑ CV risk factors (>>diabetes mellitus, hypertension)
- ↓ Ischemic etiology (especially in younger women)
- different causes of non-ischemic HF (↑ hypertension, ↓ viral)
- ↑ AF
- ↓ CAD, peripheral vasculopathy, COPD.

Therapy

- ↑ prognostic benefit from ARBs
- ↑ response to CRT
- ↓ rates of ICD and HT

Figura 1: Differenze nello scompenso cardiaco tra i due sessi.

AF: atrial fibrillation; ARBs, angiotensin receptor blockers; CAD, coronary artery disease; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; CRT, cardiac resynchronization therapy; CV, cardiovascular; HFpEF, heart failure with preserved ejection fraction; HT, heart transplantation; ICD, implantable cardioverter defibrillator; MI, myocardial infarction. (tratto da 5)

I numeri dello scompenso cardiaco

L'incidenza e la prevalenza dello scompenso cardiaco sono drammaticamente incrementati dagli anni Settanta agli anni Novanta⁵, subendo successivamente un progressivo rallentamento. Mentre l'incidenza sembra essersi stabilizzata, la prevalenza continua ad aumentare attestandosi nel mondo occidentale a valori tra 1-2%, con un sensibile aumento nei soggetti sopra il 65 anni con valori oltre il 6% e che superano il 20% negli ultraottantenni^{6 7}. La quota di pazienti che ha maggiormente contribuito all'incremento della prevalenza di SC è sicuramente rappresentata da quelli affetti da HFpEF^{8 9} e tale fenomeno è in buona parte da attribuire al miglioramento delle cure disponibili e al conseguente incremento nell'aspettativa di vita. Analizzando i dati relativi ai ricoveri ospedalieri per scompenso in Italia provenienti dalle schede di dimissione ospedaliera (DRG 127) ed i numeri forniti annualmente dal Ministero della Salute¹⁰ si evince che lo scompenso cardiaco rappresenta la seconda causa di ricovero dopo il parto con una durata media del ricovero di 9 giorni e un tasso di ospedalizzazione nell'anno 2018

5 V.L. Roger, Epidemiology of heart failure, Circ. Res. 113 (2013) 646-659.

6 Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, et al. The epidemiology of heart failure. Eur Heart J 1997;18:208-25.

7 Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-based study. Eur Heart J 1999; 20:421-8.

8 M.J. Lenzen, W.J. Scholte op Reimer, et al., Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey, Eur. Heart J. 25 (2004) 1214-1220.

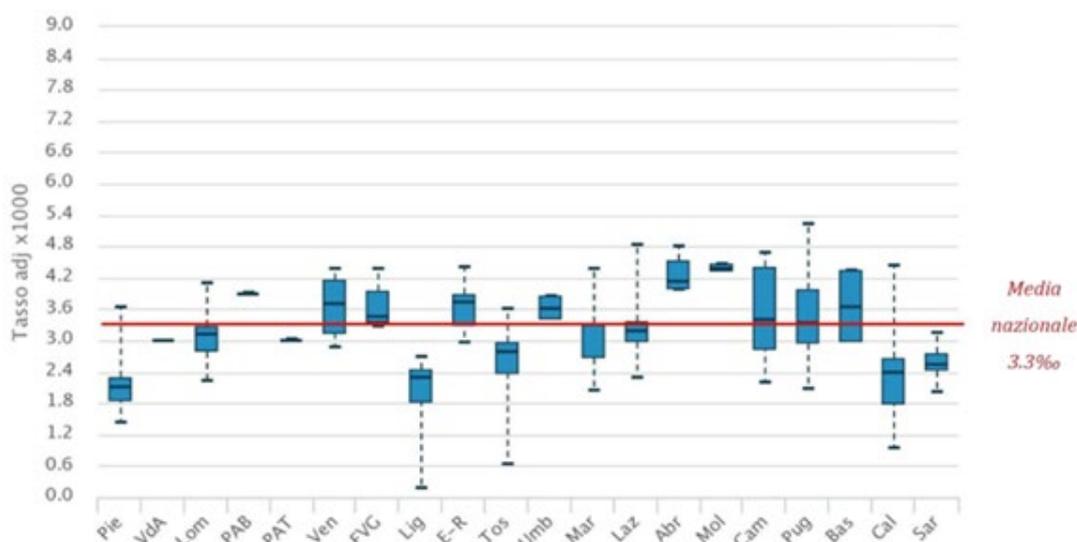
9 B.A.Steinberg,X.Zhao,PA.Heidenreich,etal.,Trends inpatient hospitalization with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes, Circulation 126 (2012) 65-75.

10 Ministero della Salute. Ricoveri ospedalieri (SDO). <http://www.salute.gov.it/ricoveriOspedalieri/ricoveriOspedalieri.jsp> [ultimo accesso 20 luglio 2012].



pari al 3,3 ogni 1000 abitanti¹¹ con alcune differenze tra le diverse realtà regionali italiane (fig 2). La mortalità intraospedaliera dello SC si attesta a valori tra il 6-7% racchiudendo però all'interno quadri clinici caratterizzati da mortalità ben più elevata quali lo shock cardiogeno che può anche superare valori del 40%. Analogo discorso per la mortalità ad un anno che si attesta tra il 25-28% con dei valori sensibilmente più elevati nei pazienti oltre i 75 anni o affetti da forme di scompenso cardiaco avanzato^{12, 13}. La storia naturale della malattia è caratterizzata da fasi di esacerbazione clinicamente evidenti, intervallate da periodi di stabilità clinica, con un progressivo scadimento della capacità funzionale e della qualità di vita, per tale motivo il carico assistenziale ed economico generato dallo SC è particolarmente elevato¹⁴. Nei paesi altamente sviluppati quali l'Italia, i costi legati alle ospedalizzazioni per SC incidono per oltre tre quarti della spesa legata alla sindrome e rappresentano una delle principali voci, pari a circa 1,5% della spesa sanitaria complessiva.

Tasso di ospedalizzazione per scompenso cardiaco. Italia 2018.



Programma Nazionale Esiti – PNE Edizione 2019

L'ingresso del paziente con scompenso cardiaco all'interno della rete

Un paziente con sintomi suggestivi di SC può entrare in vari modi all'interno della rete del sistema di cure: nel caso di assenza di storia di malattia, la percepita gravità del quadro clinico può indurre ad un accesso diretto al PS/DEA; ad esempio lo studio osservazionale ASCEND-HF ha mostrato che la modalità di accesso in ospedale più comune per lo SC acuto era l'autopresentazione¹⁵. Se il paziente non si reca spontaneamente al PS/DEA e coinvolge il MMG, quest'ultimo deve poter formulare rapidamente una diagnosi, che implica il ricorso a procedure diagnostiche da esperire in tempi brevissimi. In questo caso, la scelta tra invio al PS o percorso in regime d'urgenza dipende dalle caratteristiche cliniche e socio-familiari del paziente, ma anche da un contesto operativo che garantisca l'esecuzione degli accertamenti necessari, con il convenzionale codice d'urgenza ambulatoriale entro 72h¹⁶. Nel caso del paziente con diagnosi nota di scompenso e sintomi di riacutizzazione, il MMG deve cercare di individuare i fattori precipitanti e decidere se trattare a domicilio o inviare in PS/DEA eventualmente avvalendosi della consulenza, quando disponibile, dell'Ambulatorio SC (Figura 3).

11 Piano Nazionale Esiti. <http://95.110.213.190/PNEed14> [ultimo accesso 15 luglio 2016].

12 Norton C, Georgiopolou VV, Kalogeropoulos AP, Butler J. Epidemiology and cost of advanced heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:78-8.

13 Corrao G, Maggioni AP. Inquadramento epidemiologico dello scompenso cardiaco. *G Ital Cardiol* 2014;15(2 Suppl 2):10S-5.

14 Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014;171:368-76.

15 Ezekowitz JA, Podder M, Hernandez AF, et al. Arrival by ambulance in acute heart failure: insights into the mode of presentation from Acute Studies of Nesiritide in Decompensated Heart Failure [AS- CEND-HF]. *BMJ Open* 2016;6:e010201.

16 Aspromonte N, Gulizia MM, Di Lenarda A, Mortara A, Battistoni I, De Maria R, Gabriele M, Iacoviello M, Navazio A, Pini D, Di Tano G, Marini M, Ricci RP, Alunni G, Radini D, Metra M, Romeo F. Documento di consenso ANMCO/SIC. La rete cardiologica per la cura del malato con scompenso cardiaco: organizzazione dell'assistenza ambulatoriale [ANMCO/SIC Consensus document: The heart failure network: organization of outpatient care]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2016 Jul-Aug;17(7-8):570-93. Italian. doi: 10.1714/2330.25052. PMID: 27571334.

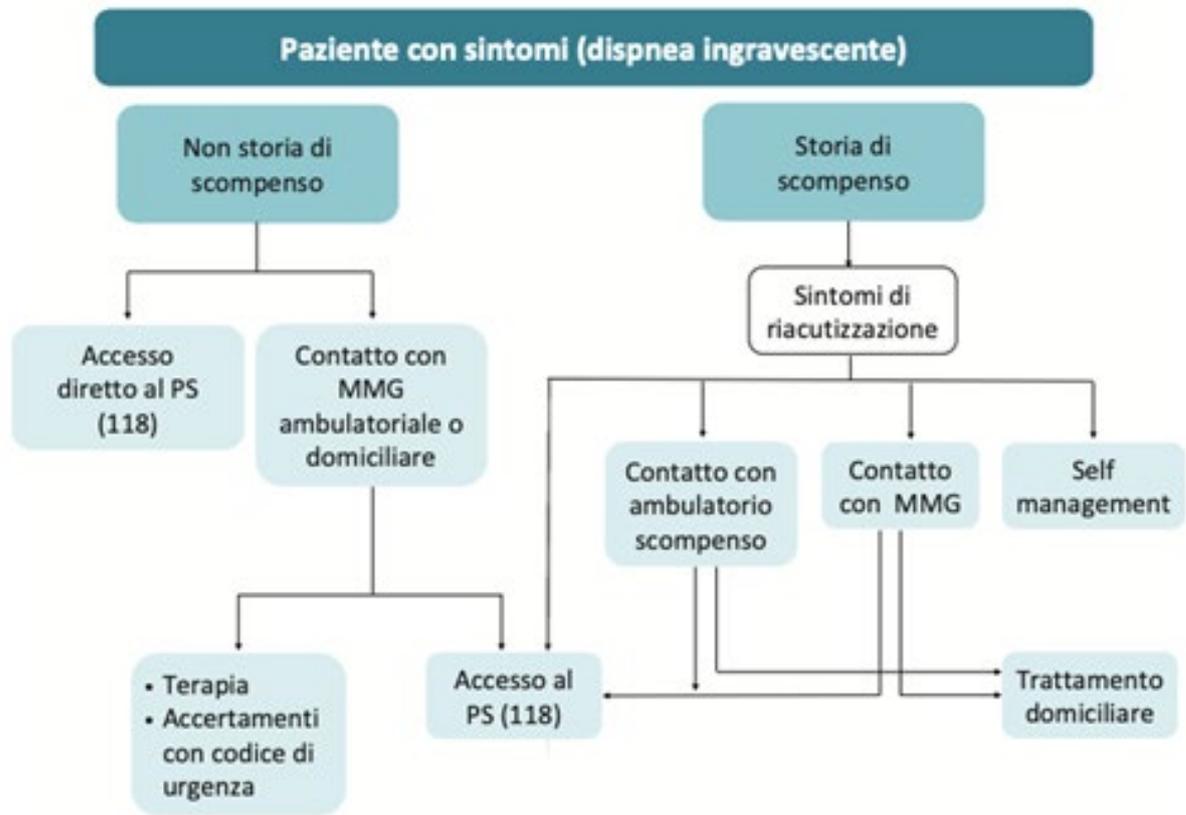


Figura 3 Il percorso del paziente con segni e sintomi di scompenso cardiaco al domicilio. MMG, medico di medicina generale; PS, Pronto Soccorso.

La maggior parte dei pazienti che afferiscono al PS presenta un quadro clinico caratterizzato da emodinamica stabile con segni e sintomi di congestione mentre solo una piccola parte di pazienti presenta un quadro clinico critico, che condiziona fortemente la mortalità a breve termine¹⁷, con compromissione di una o più funzioni vitali. Un recente lavoro inter-societario¹⁸, promosso da ANMCO (associazione nazionale medici cardiologi ospedalieri) sottolinea come un approccio a step nella gestione di questi malati critici possa essere utile per favorire il riconoscimento immediato delle condizioni di criticità che richiedono l'attuazione di percorsi specifici (figura 4). Per l'estrema eterogeneità dei quadri clinici e modalità di presentazione, i malati critici vengono gestiti nelle fasi iniziali da personale medico avente competenze e formazione differenti (medico d'urgenza, cardiologo, intensivista) e pertanto l'applicazione di un percorso di diagnosi e trattamento condiviso è cruciale per accelerare la definizione eziologica, ridurre la mortalità e il tempo di ospedalizzazione^{19 20} migliorando la prognosi.

17 Zannad F, Mebazaa A, Juilliere Y, et al.; EFICA Investigators. Clinical profile, contemporary management and one-year mortality in patients with severe acute heart failure syndromes: the EFICA study. *Eur J Heart Fail* 2006;8:697-705.

18 Mortara A, Gabrielli D, Pugliese FR, Corcione A, Perticone F, Fontanella A, Mercurio G, Cricelli C, Iacoviello M, D'Ambrosio G, Guarracino F, Modesti PA, Vescovo G, De Maria R, Iacovoni A, Macera F, Palmieri V, Pasqualucci D, Battistoni I, Alunni G, Aspromonte N, Caldarella P, Campanini M, Caporale R, Casolo G, Cipriani M, Di Tano G, Domenicucci S, Murrone A, Nardi F, Navazio A, Oliva F, Parretti D, Urbinati S, Valente S, Valeriano V, Zuin G, Metra M, Sinagra G, Gulizia MM, Di Lenarda A. Documento di consenso ANMCO/FADOI/SIAARTI/SIC/SIMG/SIMI/SIMEU: Il percorso clinico-diagnostico e terapeutico del paziente con scompenso cardiaco acuto dal domicilio alla dimissione dal Pronto Soccorso/ Dipartimento di Emergenza-Accettazione [ANMCO/FADOI/SIAARTI/SIC/SIMG/SIMI/SIMEU consensus document: The clinical care pathway of acute heart failure patients from symptom onset to discharge from the emergency department]. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2019 May;20(5):289-334. Italian. doi: 10.1714/3151.31321. PMID: 31066371.

19 Wuerz RC, Meador SA. Effects of prehospital medications on mortality and length of stay in congestive heart failure. *Ann Emerg Med* 1992;21:669-74.

20 Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task Force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1795-815.

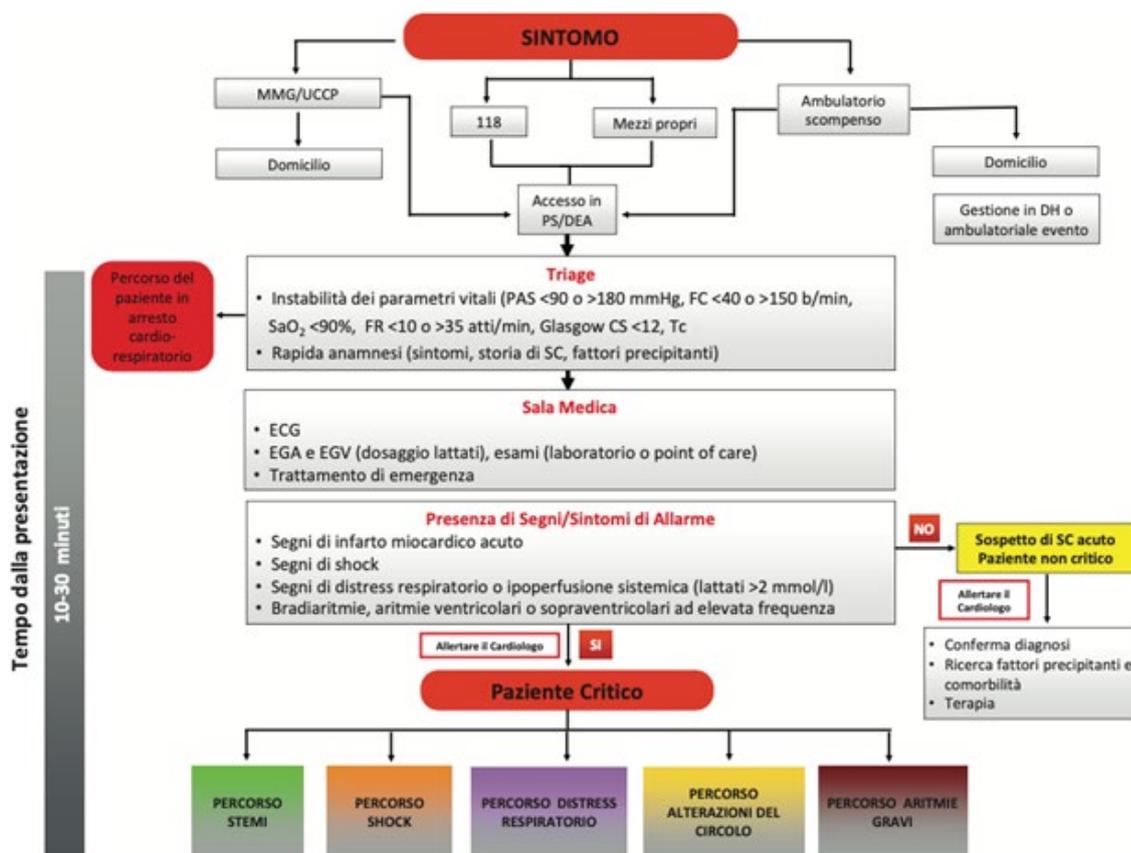


Figura 4. Flow-chart operativa del paziente che accede dal domicilio al Pronto Soccorso/Dipartimento di Emergenza-Accettazione (PS/DEA) con sintomi sospetti per scompenso cardiaco (SC) acuto.

CS, Coma Scale; DH, day-hospital; ECG, elettrocardiogramma; EGA, emogasanalisi arteriosa; EGV, emogasanalisi venosa; FC, frequenza cardiaca; FR, frequenza respiratoria; MMG, medico di medicina generale; PAS, pressione arteriosa sistolica; SaO₂, saturazione arteriosa di ossigeno; STEMI, infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST; Tc, temperatura corporea; UCCP, unità complessa di cure primarie.

Esclusi i quadri acuti che necessitano di un trattamento immediato è necessario gestire correttamente tutti i casi in cui il quadro di presentazione è di minor instabilità e la diagnosi di SC deve essere confermata. Sia nel caso in cui lo SC sia una prima manifestazione di malattia o nel caso di una riacutizzazione, è indispensabile procedere con un approccio metodologico ben definito per escludere quadri alternativi e inquadrare correttamente il paziente (tabella 1)

Valutazione clinica	Valutazione della storia clinica, di sintomi e segni → sospetto diagnostico, contesto di fattori di rischio e cardiopatie preesistenti, diagnosi differenziale o definitiva di scompenso cardiaco
Valutazione strumentale	Segni strumentali riconducibili allo scompenso cardiaco acuto → conferma della diagnosi, diagnosi differenziale, identificazione di comorbidità e fattori scatenanti
Valutazione laboratoristica	indicatori di laboratorio → accreditamento della diagnosi differenziale, identificazione di comorbidità e possibili fattori scatenanti

Tabella 1. I tre passaggi importanti per la corretta diagnosi di scompenso cardiaco acuto.

In particolar modo, i pazienti con SC non critico, possono essere sostanzialmente divisi in due gruppi: (a) SC a patologia cardiaca prevalente; (b) SC a comorbidità prevalente. (figura 5). Il riconoscimento delle comorbidità e soprattutto la valutazione del loro ruolo sull'insorgenza dei sintomi che hanno portato il paziente in PS/DEA è un processo spesso non semplice che richiede esperienza e competenza sia internistica che cardiologica. Nei pazienti con SC a patologia cardiaca prevalente, anche se di età avanzata, prestazioni terapeutiche anche complesse e costose, sono spesso appropriate in quanto possono determinare un miglioramento in termini di sopravvivenza e qualità della vita. Diverso invece è il caso dei pazienti con SC car-

2.1 INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA. INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA

diaco a comorbidità prevalente dove la sopravvivenza e qualità di vita potrebbero essere compromesse indipendentemente da eventuali terapie cardiologiche aggressive, e quindi il ricorso a trattamenti aggressivi va cautamente pesato.

La stratificazione del rischio in questa classe di pazienti è altresì indispensabile per individuare il percorso di cure e il contesto assistenziale più appropriato e può avvalersi dell'utilizzo di score specificamente designati (figura 6). In un recente lavoro²¹ gli score predittivi nei reparti di emergenza sono stati oggetto di una revisione sistematica e la conclusione degli autori è stata che nessuno score appare superiore agli altri, ma tutti in generale possono essere di aiuto nella predizione di eventi fatali nei pazienti potenzialmente dimissibili dal PS/DEA. La stratificazione del rischio, inoltre, non può prescindere dalla valutazione della fragilità del paziente oltre che da altri fattori meramente clinici e strumentali.

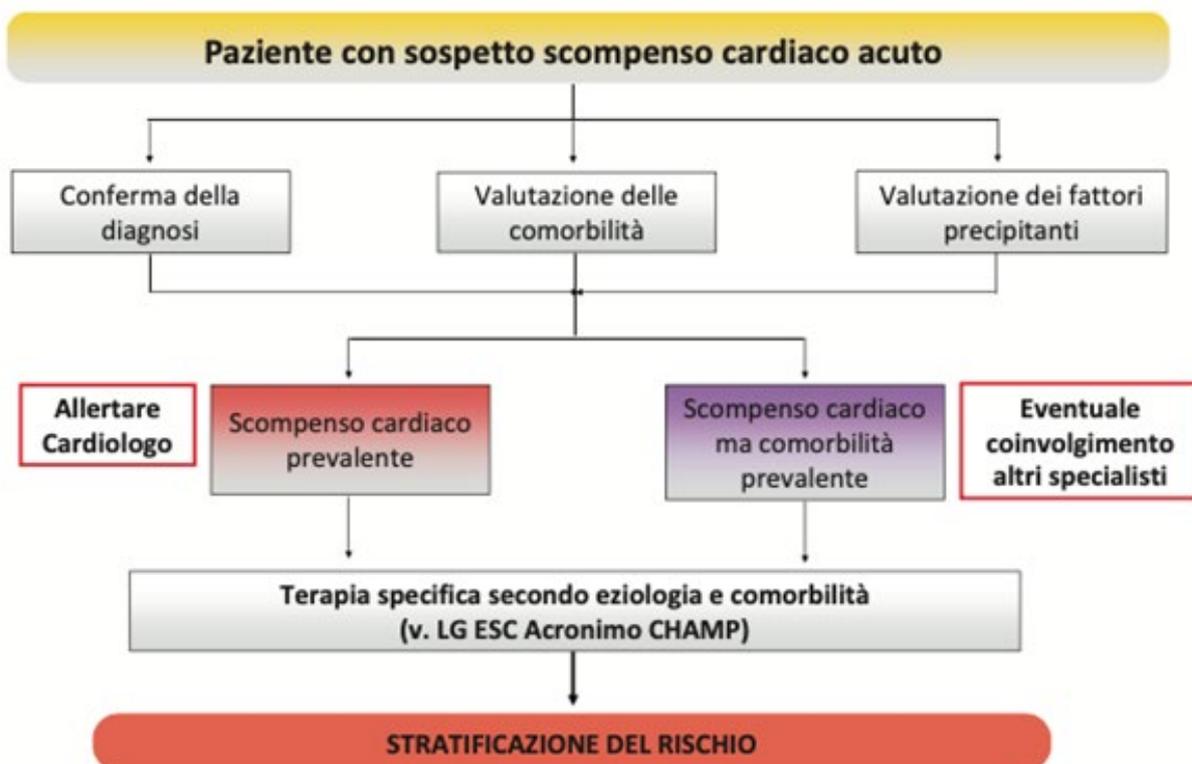


Figura 5. Il percorso diagnostico terapeutico del paziente non critico.

CHAMP, acute Coronary syndrome; Hypertension emergency; Arrhythmia; acute Mechanical cause; Pulmonary embolism; ESC, Società Europea di Cardiologia; LG, linee guida.

21 Michaud AM, Parker SIA, Ganshorn H, Ezekowitz JA, McRae AD. Prediction of early adverse events in emergency department patients with acute heart failure: a systematic review. *Can J Cardiol* 2018;34:168-79.

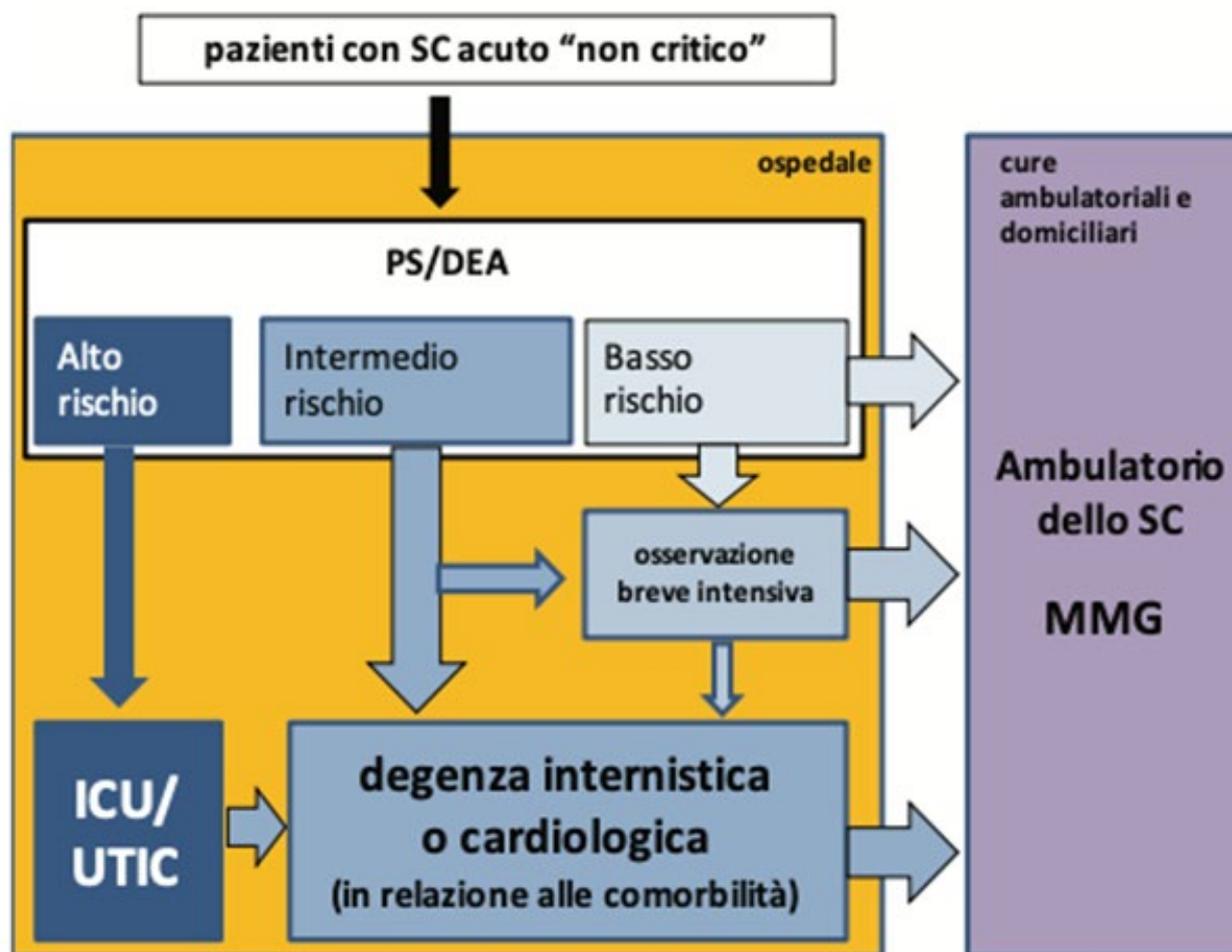


Figura 6: Il percorso dei pazienti con scompenso cardiaco (SC) acuto non critico ricoverati al Pronto Soccorso/Dipartimento di Emergenza-Accettazione (PS/DEA), individuato in base al profilo di rischio. ICU, unità di terapia intensiva; MMG, medico di medicina generale; UTIC, unità di terapia intensiva cardiologica.

La rete per lo scompenso cardiaco e ruolo degli ambulatori scompenso

La costruzione di una rete efficace per la cura dei malati con SC è quanto mai una priorità visto l'impatto in termini di numerosità e di spesa economica che tale sindrome comporta. Secondo quanto recentemente scritto da un documento Anmco²² gli scopi della rete sono sostanzialmente i seguenti:

1. garantire l'accoglienza, la valutazione del bisogno e l'avvio di un percorso clinico-assistenziale, assicurando la continuità delle cure, la tempestività della risposta e la flessibilità nell'individuazione del contesto assistenziale appropriato;
2. integrare l'assistenza in ospedale, l'assistenza ambulatoriale specialistica e l'assistenza della medicina generale, nonché l'intervento di altri specialisti e di operatori sanitari e sociali, secondo percorsi condivisi che definiscano ruoli e responsabilità dei diversi attori, ne identifichino la regia in rapporto alla fase di malattia, alla gravità e al peso assoluto e relativo della condizione cardiaca nel determinare l'aspettativa e la qualità di vita;
3. definire e utilizzare strumenti di valutazione e miglioramento della qualità delle cure, in termini di esiti, processo e rispondenza alle preferenze e ai bisogni del paziente;
4. promuovere la formazione continua di tutte le figure professionali operanti nella Rete, in rapporto all'evoluzione delle conoscenze e delle modalità di follow-up e cura via via disponibili, che possono richiedere adattamenti e cambiamenti dei contenuti e delle modalità d'erogazione dei servizi.

²² Vedi riferimento 16

2.1 INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA. INTRODUZIONE ALLA PATOLOGIA

Per poter procedere alla costruzione della rete è indispensabile in primis definire i nodi essenziali della Rete, la cui disponibilità deve essere garantita ad ogni paziente, in rapporto alle sue caratteristiche e ai suoi bisogni. Questi sono rappresentati da: 1) Medicina Generale territoriale; 2) Presidi territoriali per lo SC (nell'ambito di centri integrati per patologie croniche); 3) Centri cardiologici ospedalieri; 4) Centro medico-chirurgico con programma di terapia sostitutiva o centri trapianto (Figura 7). A seguire vanno definiti i bacini di utenza (Aree) nell'ambito del Comune, Provincia o Regione dove siano presenti, secondo il D.M. 70 del 2/4/2015, almeno uno o più Ospedali di base (presenza di PS con Osservazione Breve Intensiva e medicina senza cardiologia), uno o più ospedali di I livello (DEA e UTIC bacino di utenza 150-300.000 persone) e almeno un ospedale di II livello (dipartimento d'emergenza-accettazione [DEA], UTIC, Emodinamica h24, bacino di utenza 300 000-600 000 persone). Nella definizione dei bacini di utenza vanno considerate la posizione geografica, le caratteristiche di popolazione, le disponibilità quali-quantitative di risorse che possono condizionare la domanda e la conseguente organizzazione dell'offerta. Successivamente analizzare le caratteristiche dell'offerta specialistica territoriale e ospedaliera e le modalità organizzative della medicina generale in rapporto alla presenza di forme organizzative complesse (quali le aggregazioni funzionali territoriali e le unità complesse di cure primarie previste dal decreto legge Balduzzi n. 158 del 13/9/2012). L'analisi dell'offerta disponibile in una determinata Area porterà alla definizione delle modalità di interazione tra il nodo "MMG" e il nodo "Cardiologia di prossimità", ovvero la Cardiologia con accesso diretto dal territorio, preposta a garantire quando necessario cure ospedaliere nel livello di intensità di cura appropriato. Identificare, all'interno delle Aree, l'ospedale o gli ospedali dotati di competenze e risorse superspecialistiche, in grado fungere da riferimento per affrontare i casi complessi sotto il profilo diagnostico e terapeutico, e lo SC avanzato. Identificare e coinvolgere gli altri punti importanti della Rete, tra i quali le cure riabilitative, i programmi residenziali o domiciliari di cure palliative, i servizi psichiatrici e sociali, i servizi di degenza non medicalizzata (lungodegenza, residenze sanitario-assistenziali) e la disponibilità delle altre specialità mediche.

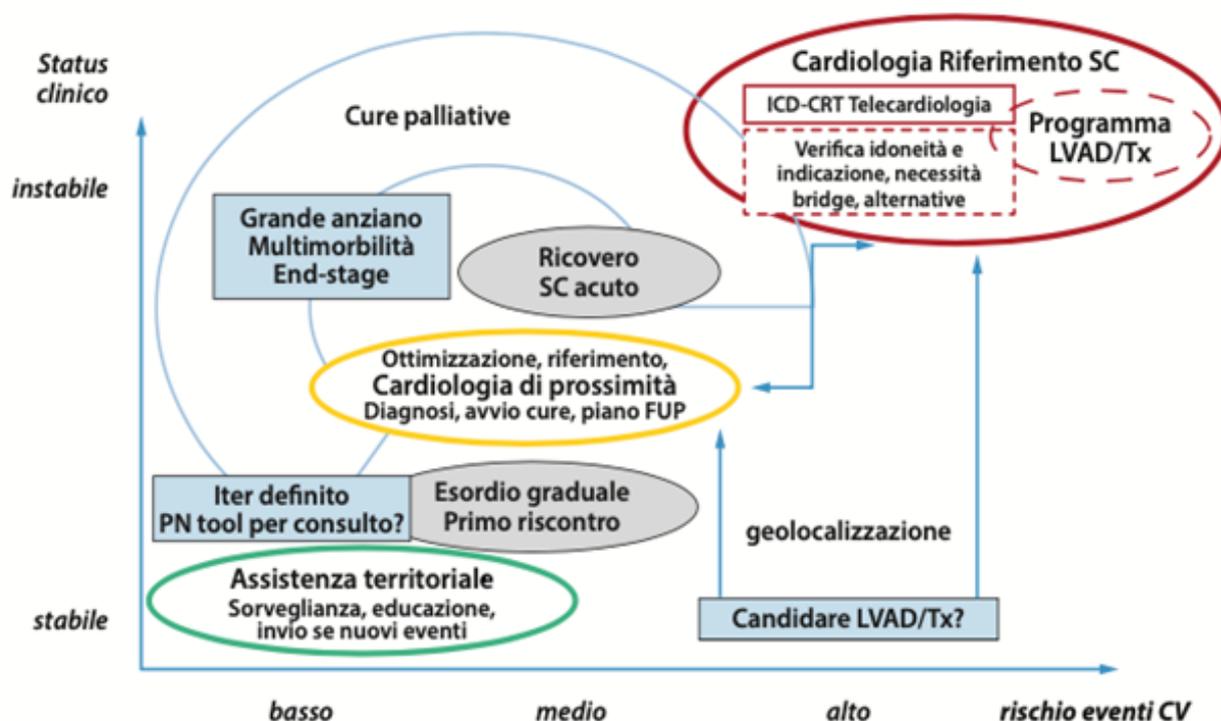


Figura 7. Ruoli e compiti dei nodi della Rete.

La figura contestualizza i riferimenti assistenziali della Rete in base al profilo clinico del paziente. L'assistenza territoriale (ellissi verde) deve farsi carico del paziente stabile a rischio medio-basso, nonché dell'anziano fragile con polipatologia, per la sorveglianza clinica e l'educazione del paziente. In presenza di instabilizzazioni o per approfondimento diagnostico di casi di prima diagnosi con esordio graduale dei sintomi predispone, attraverso protocolli predefiniti che utilizzino biomarcatori riconosciuti, l'invio alla cardiologia ospedaliera di riferimento per prossimità geografica. La cardiologia ospedaliera di prossimità (ellisse gialla) accoglie pazienti in regime di ricovero per scompenso acuto o per riferimento ambulatoriale dal territorio; si fa carico delle indagini diagnostiche necessarie, dell'avvio della terapia o della sua ottimizzazione e stende il piano di follow-up. La cardiologia di prossimità



accoglie inoltre per un follow-up condiviso i pazienti con scompenso avanzato che hanno indicazione o hanno eseguito terapie di sostituzione cardiaca. Le cardiologie di riferimento (ellisse rossa) ricevono, in funzione della localizzazione geografica, per l'implementazione di opzioni terapeutiche avanzate, pazienti con scompenso ad alto rischio, clinicamente labili, che vengono rinviati alle cardiologie di prossimità per la condivisione dell'iter diagnostico e il follow-up. Tutti i nodi dell'assistenza cardiologica devono attivare relazioni con la Rete delle cure palliative per la presa in carico congiunta dei pazienti con scompenso terminale.

CRT, terapia di resincronizzazione cardiaca; CV, cardiovascolare; FUP, follow-up; ICD, cardioverter-defibrillatore impiantabile; LVAD, dispositivo di assistenza ventricolare sinistra; SC, scompenso cardiaco; Tx, trapianto cardiaco.

Un'organizzazione efficace della rete ambulatoriale che consenta di porre al servizio di una vasta popolazione di pazienti le competenze cardiologiche e di interfacciarle in maniera sistematica e flessibile con altre professionalità, potrai puntare al miglioramento degli esiti clinici oltre che alla qualità delle cure e ad una corretta allocazione delle risorse. I compiti principali di un ambulatorio scompenso sono sottolineati nella tabella 2. Per i dettagli sulla classificazione dei vari presidi ambulatoriali (dotazione minima di personale e materiale, scopi ecc) si rimanda alla pubblicazione sull'argomento.

Azione	Strumento	Intervento
Individuare precocemente segni e sintomi di instabilizzazione emodinamica	Monitoraggio remoto o auto-valutazione del paziente	Modifica della terapia Visita urgente Ambulatorio SC/DH
Presa in carico dopo la dimissione insieme a MMG	Visita entro 10-30 giorni	Lettera di dimissione condivisa
Azione educativa sul paziente e sui caregiver	Colloqui con il personale infermieristico, materiale illustrativo	Telefonate periodiche Schede di valutazione Questionari
Controllo delle comorbidità e dei fattori precipitanti in ambito multispecialistico e in accordo con il MMG	Preparazione di uno schema dettagliato che definisca le comorbidità e i fattori precipitanti	Coordinare le visite specialistiche, preparare un programma concordato con MMG

Tabella 2: i compiti più importanti dell'ambulatorio scompenso cardiaco

2.2. LE LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO SULL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA

2.2. LE LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO SULL'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA

Marina Fratini, A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona; Giorgia Acquaviva, Alessandro Catalini, A.R.S. Marche

Il gruppo di lavoro ha effettuato una revisione sistematica dei principali siti di riferimento al fine di identificare le linee guida di riferimento per diagnosi, trattamento e riabilitazione dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, sia in fase acuta che cronica. Si è scelto di focalizzare l'attenzione sulle linee guida esistenti senza effettuare una revisione dell'enorme letteratura scientifica pubblicata, i cui contenuti sono già sintetizzati nelle LG prescelte.

Il materiale selezionato è stato quindi presentato per un consenso condiviso a tutto il gruppo di lavoro multidisciplinare e multi professionale presente nel percorso formativo HTA Operativo 2020-21, ed in particolare è stato validato dai clinici presenti.

In particolare quindi, a supporto delle attività del corso, sono state selezionate le seguenti LG ²³:

- 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for Management of Heart Failure
- 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure
- Chronic heart failure in adults: diagnosis and management – 2018 NICE guideline
- Acute heart failure: diagnosis and management – 2014 NICE guideline
- 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction

Il materiale selezionato è stato ritenuto adeguato come base per il futuro PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale) in preparazione in ambito regionale.

I paragrafi relativi ad aspetti clinici del presente report sono coerenti con quanto proposto dalle LG identificate.

²³ Nei primi giorni di settembre 2021 è uscito un nuovo aggiornamento delle linee guida "2021 ESC Guidelines for diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure". Sintesi delle novità introdotte è presentata in appendice al presente report



2.3. IL QUADRO EPIDEMIOLOGICO REGIONALE

Claudio Martini - Giorgia Acquaviva, Alessandro Catalini, A.R.S. Marche; Letizia Ferrara, I.N.R.C.A

Lo Scompenso Cardiaco (SC) è la grave e complessa, spesso finale, manifestazione clinica di una serie di patologie cardiache (prevalentemente la cardiopatia ischemica e l'ipertensione) e non cardiache, non di rado coesistenti, che causano alterazioni strutturali e funzionali del sistema cardiovascolare rendendo incapace il cuore a provvedere alle necessità metaboliche dei tessuti periferici. È una delle patologie croniche più diffuse nei paesi avanzati, con un elevato impatto sulla qualità della vita, la sopravvivenza (50-60% di mortalità annua secondo il grado di compromissione) e l'assorbimento di risorse. Le previsioni indicano un trend in progressivo aumento legato da una parte all'invecchiamento della popolazione e dall'altra al miglioramento della prognosi dei pazienti con patologie cardiovascolari in genere.

I dati ricavabili dalle casistiche dei paesi occidentali indicano una prevalenza dello SC dell'1-2% nella popolazione generale, tale percentuale sale al 6,4% nei soggetti con età >65 anni fino ad arrivare a ≥10% tra le persone di >70 anni di età. Il rischio di sviluppare uno scompenso cardiaco all'età di 55 anni è del 33% per gli uomini e del 28% per le donne. L'incidenza di nuovi casi di SC è di 0.2%/anno nella popolazione generale e cresce con l'età fino a raggiungere il 4% annuo negli ultra 85enni.

La percentuale di pazienti con frazione di eiezione (FE) preservata varia dal 22 al 73%, a seconda della definizione applicata, del contesto clinico, età e sesso della popolazione studiata e anamnesi di precedente infarto miocardico. Rispetto allo scompenso cardiaco con FE ridotta, i pazienti con FE preservata sono più anziani, più spesso donne e più comunemente hanno una storia di ipertensione e fibrillazione atriale (FA), mentre una storia di infarto miocardico è meno comune.

Negli ultimi 30 anni, i progressi nella ricerca di nuove o migliori opzioni terapeutiche e la loro implementazione hanno migliorato la sopravvivenza e ridotto il tasso di ospedalizzazione nei pazienti con scompenso cardiaco con FE ridotta, sebbene il risultato spesso rimanga insoddisfacente. I dati europei più recenti (studio pilota ESC-HF) dimostrano che i tassi di mortalità per tutte le cause a 12 mesi per i pazienti con scompenso cardiaco ospedalizzati e stabili/ambulatoriali sono stati rispettivamente del 17% e del 7%, mentre i tassi di ospedalizzazione a 12 mesi sono stati, rispettivamente, del 44% e del 32%. Nei pazienti con scompenso cardiaco (sia ospedalizzati che ambulatoriali), la maggior parte dei decessi è dovuta a cause cardiovascolari, principalmente morte improvvisa e aggravamento dello scompenso cardiaco. La mortalità per tutte le cause è generalmente più alta nello scompenso cardiaco con FE ridotta che nei casi con FE preservata. I ricoveri sono spesso dovuti a cause non cardiovascolari, in particolare nei pazienti con scompenso cardiaco con FE preservata.

Nell'ultimo decennio si è assistito ad un'evoluzione del profilo clinico del paziente con SC, caratterizzato da una crescente "complessità/fragilità" (molto più anziano, con frequenti comorbidità, ricoveri ospedalieri multipli, poli-trattato), tanto da richiedere un adeguamento delle modalità assistenziali da orientare verso un sistema di rete integrata-multidisciplinare.

Per poter identificare nella regione Marche i pazienti con Scompenso Cardiaco e definire quindi la coorte prevalente, sono stati utilizzati algoritmi basati esclusivamente sui flussi informativi relativi ai ricoveri ospedalieri (SDO). Come evidenziato nella circolare applicativa del 27 ottobre 2020, relativa al D.M. 12 marzo 2019 "Nuovo sistema di garanzia per il monitoraggio dell'assistenza sanitaria", gli algoritmi basati solo sull'utilizzo dei farmaci presentano infatti due principali criticità: (i) risentono negativamente della ridotta aderenza ai trattamenti riscontrata nella pratica clinica; (ii) i farmaci considerati trovano indicazione anche per altre patologie cardiovascolari.

I flussi utilizzati a livello regionale, per una valutazione descrittiva della prevalenza, sono quelli relativi a:

- Schede di dimissione ospedaliera con il codice diagnosi espresso secondo la codifica ICD-9-CM;
- Lanagrafe assistiti che contiene le informazioni anagrafiche di ciascun assistito, gli eventuali cambi di residenza, la data di decesso e il medico di medicina generale scelto.

Sono stati dunque considerati "casi prevalenti" i pazienti che hanno presentato almeno una delle seguenti condizioni:

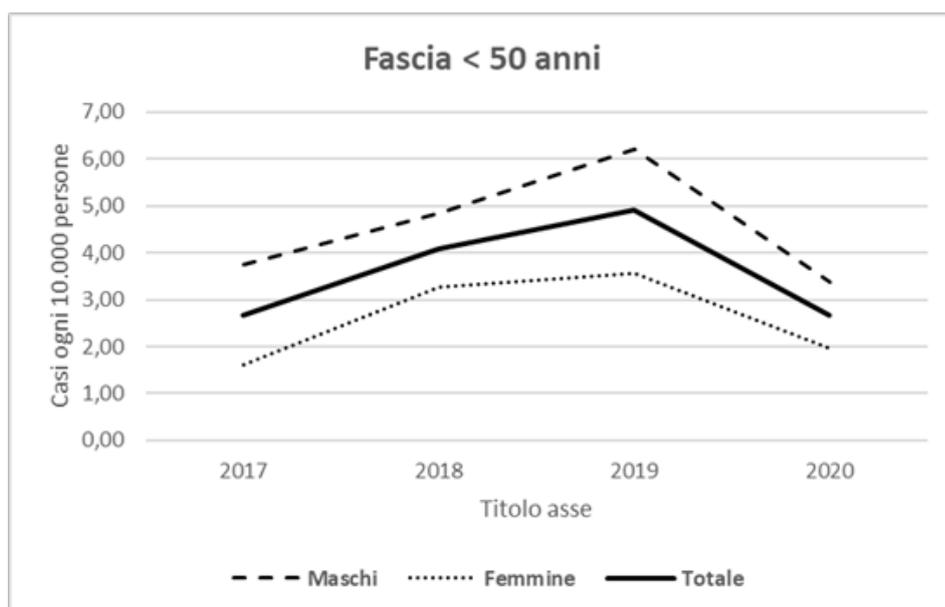
FLUSSO	CRITERIO
SDO	Presenza in una qualsiasi delle diagnosi di dimissione, principale o secondaria, di uno dei seguenti codici: 398.91, 402.01, 402.11, 402.91, 404.01, 404.03, 404.11, 404.13, 404.91, 404.93, 428.0, 428.1, 428.2, 428.3, 428.4, 428.9.

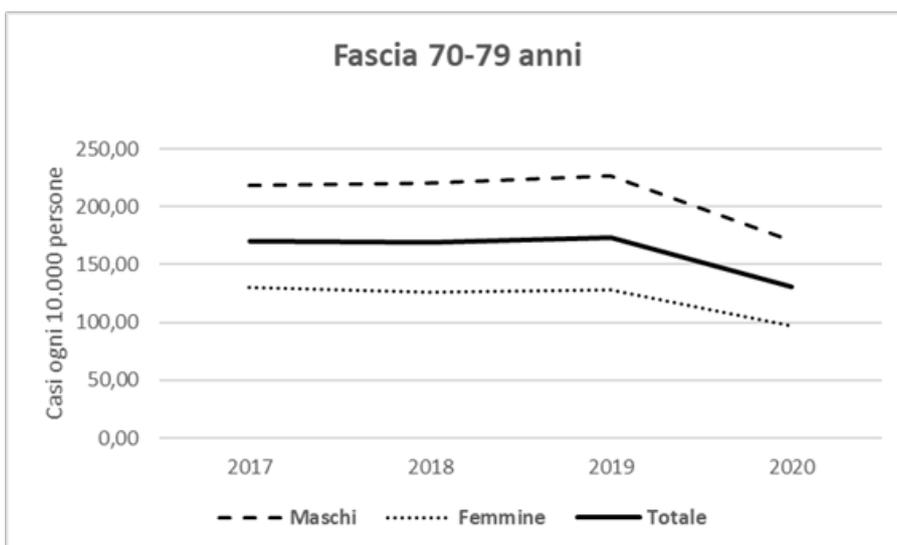
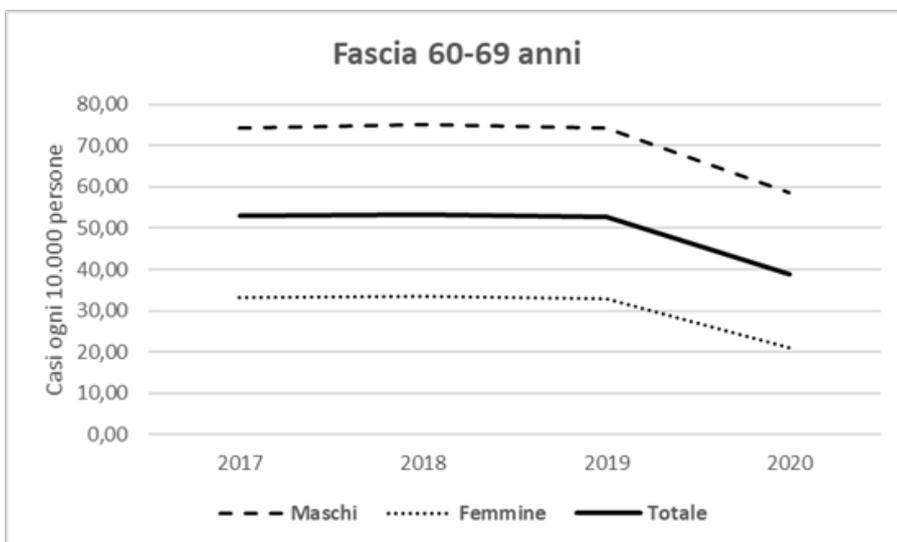
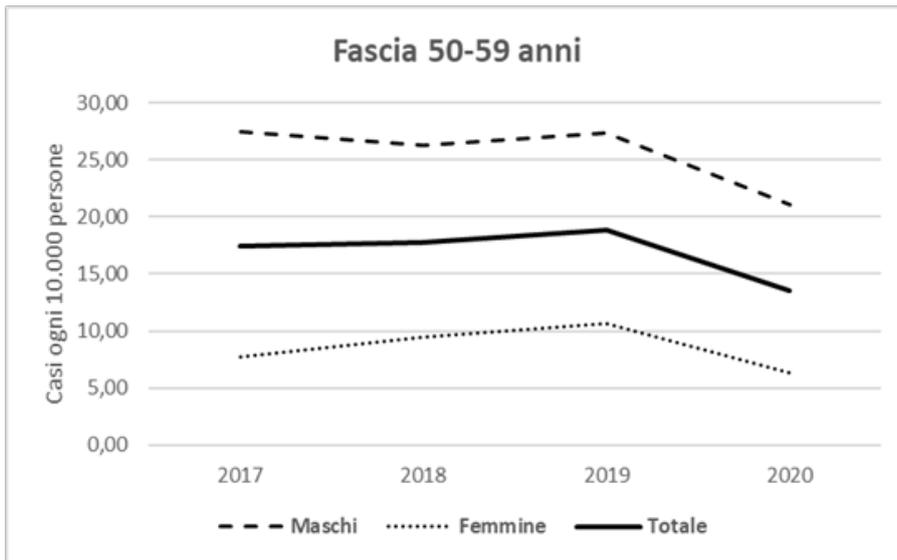
I casi prevalenti individuati sono quindi stati riassunti nelle seguenti tabelle:

2.3. IL QUADRO EPIDEMIOLOGICO REGIONALE

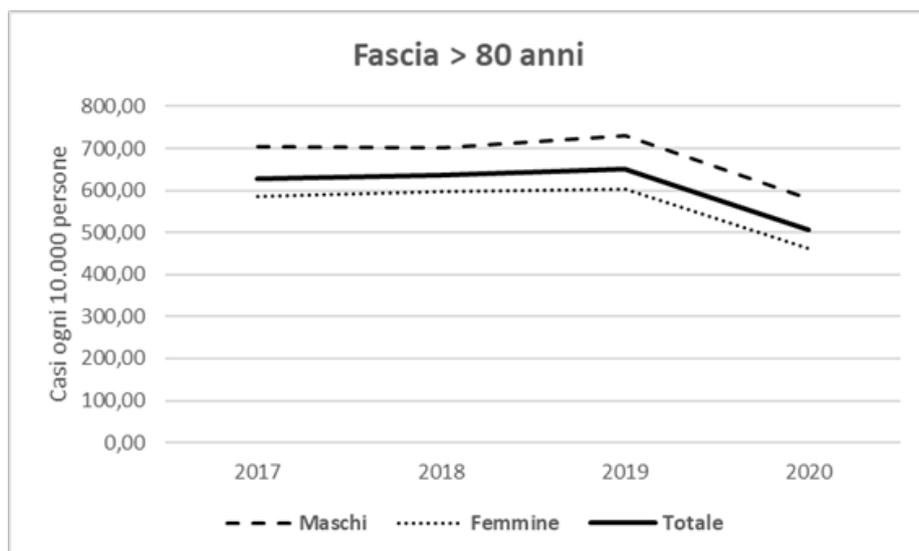
Prevalenza	Classi Età	Sesso	ANNO								
			2017		2018		2019		2020		
Casi ogni 10.000 persone	< 50	F	1,60	2,68	3,28	4,07	3,57	4,91	1,95	2,67	
		M	3,74		4,84		6,20		3,37		
	50 - 59	F	7,69	17,42	9,46	17,73	10,62	18,88	6,34	13,59	
		M	27,49		26,28		27,39		21,07		
	60 - 69	F	33,16	52,91	33,37	53,35	32,82	52,75	20,97	38,98	
		M	74,27		75,03		74,36		58,55		
	70 - 79	F	130,29	170,41	126,20	169,48	127,73	173,29	96,95	131,08	
		M	217,92		220,37		226,56		170,78		
	≥ 80	F	584,73	628,16	598,40	636,75	603,96	651,72	459,98	506,02	
		M	702,78		701,46		730,85		581,16		
	TOTALE COMPLESSIVO			79,28	81,70	85,82	66,62				

I risultati della rilevazione, effettuata in base ai criteri sopra descritti, evidenziano che il tasso di prevalenza dello scompenso cardiaco nella regione Marche risulta in leggero ma costante aumento negli ultimi anni: si passa, infatti, da una prevalenza di circa 79 casi ogni 10.000 abitanti nel 2017 a circa 85 casi ogni 10.000 abitanti nel 2019. L'aumento è sostanzialmente omogeneo per sesso e per distribuzione geografica nelle Aree Vaste (come descritto dalle successive tabelle). Per quanto riguarda le classi di età, l'aumento sembra essere più rilevante nelle fasce poste all'estremità (<50 anni e ≥80 anni), nelle quali si passa rispettivamente da 2,68 a 4,91 casi ogni 10.000 abitanti e da 628,16 a 651,72 casi ogni 10.000 abitanti, mentre in quelle intermedie (50-79 anni) la prevalenza sembra restare piuttosto costante. Tali dati rappresentano la naturale conseguenza dell'evoluzione demografica sia regionale che nazionale, in cui ad un costante invecchiamento della popolazione si frappono un minore ricambio generazionale. Per quanto riguarda il sesso, la prevalenza risulta sempre maggiore negli uomini. La ripartizione per classi di età evidenzia una prevalenza chiaramente maggiore nelle fasce di età più alte.





2.3. IL QUADRO EPIDEMIOLOGICO REGIONALE



È necessario contestualizzare i dati relativi all'anno 2020, che si presentano in evidente contrasto con il trend degli anni precedenti. Tali anomalie sono da attribuire principalmente a 2 fattori:

- Incompletezza dei dati: mentre per il triennio 2017-2019 si sono prese in considerazione sia le SDO di pazienti ricoverati nella regione Marche sia quelle di pazienti ricoverati in altre regioni (le quali rappresentano in media il 4% del totale), nel 2020, mancando il dato relativo alla mobilità passiva, si sono prese in considerazione solo le SDO di pazienti residenti e ricoverati nella regione Marche.
- Pandemia da SARS-CoV-2: la diffusione della COVID-19, il conseguente lock-down, il timore delle persone ad accedere alle strutture sanitarie e i decessi correlati hanno determinato una riduzione della prevalenza dei casi di scompenso cardiaco nella regione Marche.

Prevalenza	Classi Età	Sesso	Anno 2017						
			AV1	AV2	AV3	AV4	AV5	TOTALE	
Casi ogni 10.000 persone	< 50	F	1,73	1,57	1,40	2,15	1,26	1,60	2,68
		M	2,79	4,30	3,65	3,39	4,56	3,74	
	50 - 59	F	10,33	8,49	8,05	3,79	4,25	7,69	17,42
		M	34,03	26,02	31,54	20,89	18,86	27,49	
	60 - 69	F	46,05	32,28	29,18	25,45	26,50	33,16	52,91
		M	84,63	71,10	72,42	70,39	70,28	74,27	
	70 - 79	F	154,55	127,35	107,87	135,78	125,99	130,29	170,41
		M	233,08	225,72	206,98	213,56	195,18	217,92	
	≥ 80	F	683,73	654,31	449,28	576,73	477,40	584,73	628,16
		M	771,70	802,62	568,87	684,91	597,47	702,78	
	TOTALE COMPLESSIVO			86,96	86,49	67,27	78,95	68,33	79,28



Prevalenza	Classi Età	Sesso	Anno 2018					TOTALE	
			AV1	AV2	AV3	AV4	AV5		
Casi ogni 10.000 persone	< 50	F	3,11	4,24	2,63	3,07	2,57	3,28	4,07
		M	3,82	5,51	5,68	4,90	3,74	4,84	
	50 - 59	F	8,66	8,09	13,06	13,46	5,42	9,46	17,73
		M	26,30	26,53	25,18	38,96	16,66	26,28	
	60 - 69	F	41,43	28,50	36,23	28,00	31,29	33,37	53,35
		M	85,83	70,67	77,99	60,50	74,72	75,03	
	70 - 79	F	129,62	119,94	120,72	143,98	128,49	126,20	169,48
		M	255,32	222,59	201,07	192,04	207,27	220,37	
	≥ 80	F	621,41	726,86	440,61	550,09	545,32	598,40	636,75
		M	769,23	791,84	577,17	605,37	670,97	701,46	
	TOTALE COMPLESSIVO			84,34	91,47	70,04	77,05	76,57	81,70

Prevalenza	Classi Età	Sesso	Anno 2019					TOTALE	
			AV1	AV2	AV3	AV4	AV5		
Casi ogni 10.000 persone	< 50	F	2,95	4,56	3,78	3,80	1,88	3,57	4,91
		M	6,53	6,99	4,37	7,55	5,44	6,20	
	50 - 59	F	12,09	9,61	14,63	8,20	6,58	10,62	18,88
		M	33,00	22,70	27,89	30,40	24,58	27,39	
	60 - 69	F	32,42	34,19	29,92	38,12	30,35	32,82	52,75
		M	78,16	73,03	74,96	72,10	72,00	74,36	
	70 - 79	F	145,96	122,32	114,94	121,60	133,36	127,73	173,29
		M	254,14	229,55	219,49	217,88	190,04	226,56	
	≥ 80	F	662,88	705,52	472,54	532,81	536,42	603,96	651,72
		M	822,66	831,59	629,57	598,72	637,90	730,85	
	TOTALE COMPLESSIVO			91,42	94,70	75,78	78,87	76,99	85,82

2.3. IL QUADRO EPIDEMIOLOGICO REGIONALE

Prevalenza	Classi Età	Sesso	Anno 2020						TOTALE
			AV1	AV2	AV3	AV4	AV5		
Casi ogni 10.000 persone	< 50	F	1,51	2,65	1,87	0,46	2,49	1,95	2,67
		M	2,39	4,15	3,50	3,07	3,33	3,37	
	50 - 59	F	7,37	5,41	7,48	7,36	4,16	6,34	13,59
		M	21,62	19,53	25,51	19,69	18,14	21,07	
	60 - 69	F	26,81	23,51	13,03	18,81	19,48	20,97	38,98
		M	76,16	53,61	47,99	67,43	48,54	58,55	
	70 - 79	F	109,44	95,88	71,84	102,51	110,42	96,95	131,08
		M	207,90	167,44	151,01	131,82	174,70	170,78	
	≥ 80	F	483,50	555,19	355,42	411,81	405,07	459,98	506,02
		M	671,14	655,02	454,96	488,80	551,51	581,16	
	TOTALE COMPLESSIVO			71,87	74,19	54,83	60,38	63,35	66,62

Per quanto riguarda la distribuzione per area geografica si evidenziano: una prevalenza costante nel corso degli anni solo in AV4, mentre in tutte le altre Aree Vaste l'andamento in lieve ma costante aumento rispecchia quello regionale. Inoltre, si nota in tutti gli anni un gradiente nord-sud, con una maggior prevalenza in AV1 e AV2 rispetto alle altre AV (3-4-5).



2.4 LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO A FRAZIONE DI IEIEZIONE RIDOTTA

Domenico Gabrielli, A.S.U.R. Marche; Denitza Tinti

Negli ultimi 30 anni la terapia dei pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica ridotta (HFrEF) si è basata principalmente sul blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico, responsabili della progressione del rimodellamento cardiaco e della disfunzione ventricolare sinistra; le consolidate evidenze sull'efficacia dei farmaci che agiscono su questi meccanismi fisiopatologici hanno cambiato in modo drammatico la storia naturale dell'HFrEF e la prognosi dei pazienti, sia in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause che degli eventi avversi cardiovascolari, delle ospedalizzazioni e della capacità funzionale.

Le attuali linee guida indicano, per i pazienti con insufficienza cardiaca a funzione sistolica ridotta sintomatica, una terapia con inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE inibitori) e beta bloccanti alla massima dose tollerata e testata nei trial clinici²⁴.

Gli ACE inibitori, inizialmente sviluppati come farmaci anti-ipertensivi, inibiscono l'enzima che converte l'angiotensina I in angiotensina II, potente vasocostrittore, e contemporaneamente, degrada in frammenti inattivi le bradichinine, responsabili del rilascio di nitrossido e di prostaglandine vasodilatatrici. Sulla base di più trial randomizzati che hanno dimostrato un incremento della sopravvivenza e una riduzione delle ospedalizzazioni per riacutizzazione di scompenso cardiaco, molti ACE inibitori hanno ottenuto l'indicazione di classe IA nelle linee guida per lo scompenso cardiaco.

Il primo grande trial, il Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS I)²⁵, riportò una riduzione del 27% della mortalità nel braccio trattato con enalapril rispetto a placebo, in una coorte di pazienti con scompenso cardiaco in classe NYHA avanzata. Successivamente, il programma Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)²⁶, che comprendeva due trial randomizzati, con un braccio di trattamento in pazienti sintomatici, ed uno di "prevenzione", con pazienti con disfunzione ventricolare sinistra asintomatica, confermò i risultati di riduzione della mortalità nei pazienti sintomatici osservata nel CONSENSUS; inoltre, riportò una significativa riduzione delle ospedalizzazioni nel braccio prevenzione²⁷. Il V-HeFT II dimostrò l'efficacia nel ridurre la mortalità di enalapril rispetto alla combinazione di due vasodilatatori come isosorbide dinitrato e idralazina²⁸. Oltre ad enalapril, anche altri ACE inibitori si sono dimostrati efficaci nella prevenzione degli outcome cardiovascolari nei pazienti post- infarto miocardico e con disfunzione ventricolare sinistra, confermando come l'effetto degli ACE-i nello scompenso cardiaco sia un effetto "di classe"^{29 30 31}.

I bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB) bloccano il sistema renina angiotensina a livello del recettore 1 dell'angiotensina, senza interferire con la stimolazione dei recettori AT2 ed il suo effetto vasodilatativo, costituendo una valida alternativa agli ACE inibitori nei pazienti che non tollerano tale terapia; nello studio Candesartan Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM- Alternative), Candesartan ha ridotto significativamente rispetto a placebo la mortalità per tutte le cause, la morte cardiovascolare o il ricovero in pazienti con intolleranza all'ACE inibitore³². Risultati simili sono stati osservati con valsartan nel sottogruppo di pazienti che non ricevevano un ACE inibitore nel Valsartan Heart Failure Trial (Val-

24 Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution . Eur J Heart Fail [Internet] 2016 [cited 2021 Apr 11];18(8):891-975. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27207191/>

25 Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. N Engl J Med [Internet] 1987 [cited 2021 Apr 11];316(23):1429-35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2883575/>

26 Yusuf S. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. N Engl J Med [Internet] 1991 [cited 2021 Apr 11];325(5):293-302. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199108013250501>

27 S Y, B P, CE D, WB H, JN C. Effect of Enalapril on Mortality and the Development of Heart Failure in Asymptomatic Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions. N Engl J Med [Internet] 1992 [cited 2021 Apr 11];327(10):685-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1463530/>

28 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A Comparison of Enalapril with Hydralazine-Isosorbide Dinitrate in the Treatment of Chronic Congestive Heart Failure. N Engl J Med [Internet] 1991 [cited 2021 Apr 11];325(5):303-10. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199108013250502>

29 Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of Captopril on Mortality and Morbidity in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Engl J Med [Internet] 1992 [cited 2021 Apr 11];327(10):669-77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1386652/>

30 The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. Lancet [Internet] 1993 [cited 2021 Apr 11];342(8875):821-8. Available from: <http://www.thelancet.com/article/014067369392693N/fulltext>

31 Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A Clinical Trial of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Trandolapril in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. N Engl J Med [Internet] 1995 [cited 2021 Apr 11];333(25):1670-6. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199512213332503>

32 Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet [Internet] 2003;362(9386):759-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12500000/>

2.4 LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA

HeFT)³³. Nei pazienti con pregresso infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra o scompenso cardiaco, valsartan si è dimostrato non inferiore a captopril per quanto riguarda l'outcome di mortalità per tutte le cause nello studio Valsartan, Captopril, or Both in Myocardial Infarction Complicated by Heart Failure, Left Ventricular Dysfunction, or Both (VALIANT). Tuttavia, nella maggior parte dei trial condotti con ARB, la combinazione con ACE inibitori ha mostrato un incremento degli eventi avversi^{34 35 36}.

Nelle attuali linee guida gli ACE inibitori rimangono la terapia di scelta per il trattamento dello scompenso cardiaco, mentre gli ARB sono raccomandati per i pazienti intolleranti agli ACE inibitori³⁷.

Quando si introducono in terapia, gli ACE inibitori e gli ARB possono causare ipotensione, iniziale peggioramento della funzione renale e iperkaliemia; per gli ACE inibitori può essere presente tosse o angioedema; questi farmaci dovrebbero essere iniziati a basso dosaggio e successivamente titolati sino alla dose target in base alla tollerabilità.

L'attivazione del sistema nervoso simpatico è uno dei cardini fisiopatologici dello scompenso cardiaco, ed è noto – sin dagli anni 70- che un'elevata concentrazione di catecolamine sieriche è correlata a una prognosi sfavorevole in questi pazienti. Tuttavia, l'utilizzo dei beta-bloccanti ha rivoluzionato la terapia dello scompenso cardiaco solo a partire dagli anni 90, con la pubblicazione in rapida successione dei quattro grandi trial (US CARVEDILOL, CIBIS II, MERIT-HF, COPERNICUS), che dimostrano l'efficacia del carvedilolo, del bisoprololo e del metoprololo succinato nel ridurre la mortalità per tutte le cause dal 33% al 66% nei pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica ridotta^{38 39 40 41} 13-16. Inoltre, si osservava una significativa riduzione della mortalità per cause cardiovascolari e delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco. Questi effetti erano evidenti anche nei pazienti a più alto rischio, in classe NYHA IV, arruolati prevalentemente nello studio COPERNICUS, nonché in tutti i sottogruppi di pazienti (donne, pazienti affetti da insufficienza renale, cardiopatia ad eziologia ischemica e non ischemica).

Più recentemente, il SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure) ha valutato gli effetti del nebulolo, antagonista beta 1 con proprietà vasodilatatorie in pazienti con età > 70 anni, una popolazione meno rappresentata negli studi precedenti. Il nebulolo ha ridotto significativamente l'endpoint composito primario di morte o ospedalizzazioni per cause cardiovascolari (HR 0,86, IC 95% 0,74-0,99, P 0,039), ma non ha ridotto la mortalità, sebbene più della metà di questi pazienti avesse una FE compresa tra 35% e 50%⁴².

Sulla base di tali dati, i beta bloccanti sono stabilmente indicati nelle linee guida con indicazione di classe IA nel trattamento dei pazienti con sintomatici con disfunzione ventricolare sinistra e FE <35%. Particolarmente significativa in questi studi era la netta riduzione del rischio di morte improvvisa (tra il 41 e il 44% nel MERIT-HF e nel CIBIS II)⁴³.

I beta bloccanti dovrebbero essere iniziati in pazienti euvolemici, con incremento progressivo del dosaggio in base alla tollerabilità da parte del paziente. Gli effetti collaterali più frequenti comprendono ipotensione, bradicardia marcata, astenia; particolare attenzione deve essere destinata ai pazienti con arteriopatia obliterante degli arti inferiori o affetti da asma, per cui esiste una controindicazione relativa, e per i quali dovrebbero essere preferiti i beta-bloccanti selettivi.

Nei pazienti con FE < 35%, ancora sintomatici per scompenso cardiaco nonostante terapia con beta bloccanti ed ace inibitori,

33 Cohn JN, Tognoni G, Investigators VHFT. A Randomized Trial of the Angiotensin-Receptor Blocker Valsartan in Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet] 2001;345(23):1667-75. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa010713>

34 Cohn JN et al, già citato

35 McMurray JJV, Östergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: The CHARM-added trial. *Lancet* [Internet] 2003 [cited 2021 Apr 11];362(9386):767-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13678869/>

36 Pfeffer MA, McMurray JJ V, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* [Internet] 2003;349(20):1893-906. Available from: <papers3://publication/doi/10.1056/NEJMoa032292>

37 European Society of Cardiology (ESC) 2016, già citato

38 Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The Effect of Carvedilol on Morbidity and Mortality in Patients with Chronic Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet] 1996 [cited 2021 Apr 11];334(21):1349-55. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199605233342101>

39 Dargie HJ, Lechat P. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet* [Internet] 1999 [cited 2021 Apr 11];353(9146):9-13. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673698111819/fulltext>

40 Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* [Internet] 1999 [cited 2021 Apr 11];353(9169):2001-7. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673699044402/fulltext>

41 Packer M, Coats AJS, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* [Internet] 2001;344(22):1651-8. Available from: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/344/22/1651>

42 Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* [Internet] 2005;26(3):215-25. Available from: <papers3://publication/doi/10.1093/eurheartj/ehi115>

43 Oltre agli studi già citati si veda anche: investigators C-I, committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* [Internet] 1999;353(9146):9-13. Available from: <papers3://publication/uuid/C434330F-C2A3-46FD-A628-C28CB4F43BF6>



è indicata l'aggiunta alla terapia degli antialdosteronici (MRA).

Gli effetti dell'attivazione del RAAS sono infatti anche mediati dall'aldosterone, la cui secrezione è in parte indotta dall'azione dell'angiotensina II sul recettore AT1. Il recettore dei mineralcorticoidi media una vasta gamma di effetti avversi a livello miocardico, come fibrosi e infiammazione.

Lo studio Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), ha randomizzato a spironolattone o placebo pazienti con HFrEF in classe NYHA III o IV e $FE \leq 35\%$, già trattati con ACE inibitore; Lo spironolattone ha portato a una significativa riduzione del 30% della mortalità totale e del 35% delle ospedalizzazione per scompenso cardiaco⁴⁴. Risultati simili si sono osservati nello studio EPHEUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) in cui eplerenone ha ridotto la mortalità per tutte le cause del 15% rispetto a placebo in pazienti con infarto miocardico e disfunzione ventricolare sinistra e/o scompenso cardiaco⁴⁵.

Più recentemente, lo studio Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF), che è stato condotto in pazienti con HF classe II NYHA con $EF < 30\%$ (o 35% se la durata del QRS era superiore a 130 msec), ha dimostrato che l'eplerenone riduce significativamente del 37% l'outcome composito di morte per cause cardiovascolari e ricoveri per scompenso cardiaco; si osservava inoltre una significativa riduzione della mortalità per tutte le cause (24%)⁴⁶. È importante sottolineare che, trattandosi di un trial più recente, gran parte dei pazienti arruolati era in trattamento con ACE inibitori e beta-bloccanti, dimostrando un effetto additivo dell'eplerenone rispetto alla terapia standard.

Sulla base dei risultati di questi studi, gli MRA sono attualmente raccomandati per tutti i pazienti con sintomi persistenti e FE inferiore al 35%, nonostante il trattamento con un ACE inibitore (o un ARB) e un beta-bloccante. I MRA sono controindicati nei pazienti con iperkaliemia (>5.5 mmol/L) e insufficienza renale (creatinina $> 2,5$ mg/dl o eGFR < 30 ml/min).

Più recentemente, alla classica modulazione del sistema sistema renina-angiotensina-aldosterone e del sistema nervoso simpatico, si è aggiunto un nuovo bersaglio per la terapia.

I Peptidi Natriuretici (PN) contrastano gli effetti cardiovascolari e renali legati all'attivazione del RAAS e del SNS; legandosi ai recettori di tipo A (PNR-A) e B (PNR-B), attivano la guanilato ciclasi con produzione di cGMP, che media la maggior parte degli effetti biologici cardiaci e renali come la vasodilatazione, la natriuresi, l'inibizione della produzione di renina, la riduzione del tono simpatico.

I peptidi natriuretici vengono eliminati dalla circolazione tramite due meccanismi: il legame al recettore di tipo C (PNR-C) o l'inattivazione per degradazione enzimatica da parte della NEP (neprilisina). La NEP idrolizza, inoltre, altri peptidi vasoattivi come la sostanza P e la bradichinina -che hanno un'azione vasodilatatrice- l'endotelina 1 e l'angiotensina I e II ad azione vasoconstrictrice.

Nell'ultimo decennio si è arrivati allo sviluppo di una classe farmacologica, gli ARNI (inibitori della neprilesina/bloccanti recettoriali dell'angiotensina II), che agiscono potenziando il sistema dei peptidi natriuretici attraverso l'inibizione della NEP e bloccando selettivamente il recettore AT1 dell'angiotensina II da parte degli ARB.

Il capostipite della classe degli ARNI è il Sacubitril/Valsartan, generalmente ben tollerato, le cui reazioni avverse più comuni sono l'ipotensione, l'iperkaliemia, il peggioramento della funzione renale.

Sacubitril/valsartan è stato testato nel PARADIGM-HF (Prospective comparison of Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor [ARNI] with ACE-I to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure), uno studio multicentrico, prospettico, randomizzato in doppio cieco, di confronto tra sacubitril/valsartan ed enalapril, condotto su 8442 pazienti con HFrEF⁴⁷.

Dopo un follow-up mediano di 27 mesi, lo studio è stato interrotto precocemente al raggiungimento di un beneficio altamente significativo sia sull'endpoint composito primario sia sulla mortalità cardiovascolare: sacubitril/valsartan ha ridotto del 20% il rischio relativo di morte CV od ospedalizzazione per insufficienza cardiaca rispetto ad enalapril; anche il rischio relativo di morte per qualsiasi causa, endpoint secondario dello studio, è stato ridotto del 16%.

44 Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The Effect of Spironolactone on Morbidity and Mortality in Patients with Severe Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet] 1999 [cited 2021 Apr 11];341(10):709-17. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10471456/>

45 Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a Selective Aldosterone Blocker, in Patients with Left Ventricular Dysfunction after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* [Internet] 2003 [cited 2021 Apr 11];348(14):1309-21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa030207>

46 Zannad F, McMurray JJV, Krum H, et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med* [Internet] 2011 [cited 2021 Apr 11];364(1):11-21. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1009492>

47 McMurray JJ V, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet] 2014;140830040023009. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa1409077>

2.4 LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA

La maggiore efficacia di sacubitril/valsartan versus enalapril si è mantenuta in tutti i sottogruppi esaminati suddivisi per età, sesso, peso, razza, classe NYHA, frazione di eiezione, funzione renale, diabete mellito, fibrillazione atriale, ipertensione, trattamenti concomitanti con farmaci cardiovascolari, pregressa ospedalizzazione per insufficienza cardiaca.

A seguito dei risultati dello studio PARADIGM-HF, le Linee Guida ESC 2016 hanno incluso sacubitril/valsartan nell'algoritmo del trattamento dell'insufficienza cardiaca, con un livello di raccomandazione IB in sostituzione dell'ACE-inibitore/sartano per ridurre ulteriormente il rischio di morte e di ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con frazione di eiezione ridotta ($FE \leq 35\%$) che nonostante terapia ottimale con inibitori del RAAS, beta-bloccanti ed antagonisti dell'aldosterone rimangono sintomatici. Il livello di raccomandazione diventa IA nei pazienti con insufficienza cardiaca, frazione di eiezione ridotta e aritmie ventricolari per la significativa riduzione del rischio di morte improvvisa, da attribuire verosimilmente alla riduzione della fibrosi miocardica e del substrato aritmogeno.

Nel 2019 sono stati pubblicati i risultati dello studio PIONEER-HF⁴⁸, che ha indagato l'introduzione della terapia con sacubitril/valsartan in pazienti ospedalizzati per scompenso cardiaco con ridotta frazione di eiezione ($\leq 40\%$, HFrEF), evidenziando una maggiore riduzione dei livelli di NT-proBNP a 8 settimane rispetto alla terapia con enalapril ($-46,7\%$ vs. $-25,3\%$; rapporto della variazione sacubitril/valsartan vs enalapril, 0,71; IC 95% da 0,63 a 0,81; $P < 0,001$).

Successivamente, l'efficacia e la tollerabilità del sacubitril /valsartan sono state ulteriormente valutate in un trial, il TRANSITION, nell'immediata fase di stabilizzazione a seguito di un episodio di insufficienza cardiaca acuta. I pazienti sono stati randomizzati ad iniziare la terapia pre-dimissione o post-dimissione⁴⁹.

Gli endpoint primario e secondario sono stati: il numero di pazienti che raggiungevano la dose target di 200 mg due volte al giorno alla settimana 10 (indipendentemente dalla precedente interruzione o riduzione della dose) e il numero di pazienti che mantenevano 100 mg o 200 mg per almeno due settimane dopo la randomizzazione. A 10 settimane, oltre l'86% dei pazienti ha ricevuto la combinazione per 2 settimane o più senza interruzione e circa la metà dei pazienti nello studio ha raggiunto l'endpoint primario. Il numero di soggetti che hanno raggiunto l'endpoint primario e secondario era simile in ambedue i bracci di trattamento. Anche l'incidenza di eventi avversi e le interruzioni del trattamento a causa di eventi avversi è stata simile sia nel contesto ospedaliero che in quello ambulatoriale, dati che ci devono portare a implementare l'utilizzo di questo farmaco anche in una fase precoce pre-dimissione. Si ritiene infatti che, alla luce dei dati della letteratura e del real world, il sacubitril/valsartan debba essere usato il più precocemente possibile in fase ospedaliera, ove indicato, per ottenere il massimo beneficio clinico, e che debba essere fatto uno sforzo regolatorio per consentire la precoce prescrivibilità intraospedaliera.

Le attuali linee guida ESC indicano, per la terapia dello scompenso cardiaco, un algoritmo con step progressivi, che raccomanda l'introduzione dell'ARNI in sostituzione degli ACE I o degli ARB per ridurre il rischio di ospedalizzazione e la mortalità nei pazienti ambulatoriali che rimangono sintomatici nonostante terapia medica ottimale. Tuttavia, come già indicato nell'update clinico pratico emesso dall'Heart Failure Association nel 2019⁵⁰, l'introduzione dell'ARNI piuttosto che un ACE-I o un ARB può essere presa in considerazione per i pazienti ospedalizzati con HF, sia "de novo" che con riacutizzazione, per ridurre il rischio a breve termine di eventi avversi cardiovascolari e per semplificarne la gestione, evitando cioè la necessità di titolare prima ACE-I e di controllare le concentrazioni plasmatiche di peptidi natriuretici, in quanto già ad alto rischio.

Sulla base di queste evidenze e anche degli aggiornamenti delle linee guida ACC⁵¹, per cui l'ARNI è l'antagonista di scelta del sistema renina angiotensina, è lecito attendersi un orientamento simile delle future raccomandazioni.

Più recentemente sono stati introdotti nella terapia dello scompenso a funzione sistolica ridotta anche gli inibitori del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2 (SGLT2i); questi farmaci nascono come antidiabetici orali, in grado di ridurre il riassorbimento del glucosio a livello del tubulo contorto prossimale del nefrone. Negli studi di "safety" commissionati dagli organi di farmacovigilanza si è osservato un significativo effetto sulla riduzione degli outcome cardiovascolari, come morte per cause

48 Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet] 2019 [cited 2021 Apr 20];380(6):539–48. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812851>

49 Wachter R, Senni M, Belohlavek J, et al. Initiation of sacubitril/valsartan in haemodynamically stabilised heart failure patients in hospital or early after discharge: primary results of the randomised TRANSITION study. *Eur J Heart Fail* [Internet] 2019 [cited 2021 Apr 11];21(8):998–1007. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31134724/>

50 Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology [Internet]. In: *European Journal of Heart Failure*. John Wiley and Sons Ltd; 2019 [cited 2021 Apr 20]. p. 1169–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31129923/>

51 Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* [Internet] 2021 [cited 2021 Apr 20];77(6):772–810. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33446410/>



cardiovascolari e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco.

Il primo di questi studi, l'EMPA-REG OUTCOME, ha dimostrato che, nei pazienti diabetici e con malattia aterosclerotica diagnosticata precedentemente, empagliflozin riduce, rispetto a placebo, l'incidenza di eventi cardiovascolari maggiori, della mortalità totale e dei ricoveri per scompenso cardiaco⁵².

Similmente lo studio CANVAS – che arruolava tuttavia un numero inferiore di pazienti con eventi cardiovascolari precedenti – ha dimostrato una riduzione significativa dell'end-point composito primario di morte cardiovascolare, ictus ed infarto miocardico con canagliflozin rispetto a placebo, nonché una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco acuto⁵³.

Successivamente, nello studio DECLARE-TIMI 58, che ha arruolato una popolazione prevalentemente in prevenzione primaria e a più basso rischio, non si è osservata una riduzione significativa di MACE, ma una ridotta incidenza dell'outcome composito di morte per cause cardiovascolari e ospedalizzazioni per scompenso cardiaco, prevalentemente da attribuire all'effetto sui ricoveri⁵⁴.

Infine, anche gli studi VERTIS e CREDENCE hanno confermato – rispettivamente per ertugliflozin e canagliflozin, una riduzione delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco^{55 56}.

Sulla base di queste evidenze, le linee guida europee hanno suggerito gli SGLT2-i come farmaci di scelta nei pazienti con diabete e malattia cardiovascolare nota o ad alto rischio cardiovascolare⁵⁷, e introdotto al programma di sperimentazioni di queste molecole nei pazienti effetti da scompenso cardiaco.

Il DAPA-HF è stato il primo trial a valutare l'efficacia del dapagliflozin nei pazienti con scompenso cardiaco a funzione sistolica ridotta (FE <40%), a prescindere dalla presenza o meno di diabete mellito (presente in solo il 58% della popolazione arruolata). L'endpoint primario di morte cardiovascolare o peggioramento dello scompenso cardiaco si è verificato nel 16,3% dei pazienti in terapia con dapagliflozin e nel 21,2% di quelli nel gruppo placebo, con una significativa riduzione del 26% del rischio relativo. Si osservava inoltre anche una riduzione della mortalità per cause cardiovascolari e un miglioramento della qualità della vita percepita nei pazienti trattati con dapagliflozin. Tali risultati si osservavano in tutti i sottogruppi, in particolare in quello dei pazienti non affetti da diabete, suggerendo pertanto che gli effetti del farmaco sullo scompenso non siano da imputare agli effetti ipoglicemizzanti "per sé"⁵⁸.

Più recentemente, la pubblicazione dei risultati dell'EMPEROR-REDUCED ha confermato tali evidenze, con una simile riduzione degli eventi avversi nel braccio empagliflozin (19,4% vs 24,7%; HR 0,75; IC 95% 0,65-0,86; p<0,001), prevalentemente per la riduzione delle ospedalizzazioni, mentre la mortalità non si è ridotta in modo significativo⁵⁹.

I meccanismi ipotizzati per l'effetto degli SGLT2i nello scompenso cardiaco sono numerosi; all'azione glicosurica si associa infatti un effetto diuretico non legato alla natriuresi, e riducono l'insulino-resistenza, il peso corporeo e il tessuto adiposo, responsabile di una riduzione dello stato infiammatorio. Gli SGLT2i migliorerebbero inoltre l'efficienza energetica dei cardiomiociti potenziandone l'utilizzo dei corpi chetonici e modulando lo scambiatore sodio/idrogeno a livello cardiaco, con riduzione delle concentrazioni intracellulari di sodio e calcio. Gran parte dell'effetto nefroprotettivo – uno degli effetti peculiari di questa classe di farmaci – sembra essere da imputare alla vasocostrizione dell'arteriola afferente, con ridotta iperfiltrazione e glomerulosclerosi.

Il recente position paper ESC/HFA sul ruolo degli SGLT2i nel trattamento del HF rEF ha esplicitato la necessità di introdurre

52 Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet] 2015 [cited 2021 Apr 11];373(22):2117–28. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504720>

53 Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet] 2017 [cited 2021 Apr 11];377(7):644–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611925>

54 Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet] 2019 [cited 2021 Apr 11];380(4):347–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1812389>

55 Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2021 Apr 11];383(15):1425–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2004967>

56 Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* [Internet] 2019 [cited 2021 Apr 11];380(24):2295–306. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30990260/>

57 Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* [Internet] 2020 [cited 2021 Apr 12];41(2):255–323. Available from: www.escardio.org/guidelines

58 McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* [Internet] 2019 [cited 2021 Apr 12];381(21):1995–2008. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303>

59 Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet] 2020 [cited 2021 Apr 12];383(15):1413–24. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2022190>

2.4 LA TERAPIA FARMACOLOGICA DELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA

gli SGLT2i nella terapia dei pazienti con HFrEF in aggiunta a ACE-inibitori/ARB betabloccanti, MRA e ARNI⁶⁰. Gli SGLT2i sono farmaci con pochi effetti collaterali; nei pazienti con HFrEF il rischio di chetoacidosi ed ipoglicemia non era più alto rispetto al placebo. Altri effetti collaterali molto rari degli SGLT2i comprendono le infezioni genito-urinarie.

La terapia dello scompenso cardiaco si completa con altri due farmaci che agiscono sulla frequenza cardiaca.

Livabradina è un agente bradicardizzante che blocca selettivamente i canali If nel nodo seno-atriale. Originariamente studiata nella cardiopatia ischemica, è stata testata nello scompenso cardiaco nello studio Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study (SHIFT)⁶¹, dimostrando che, in pazienti sintomatici con disfunzione ventricolare sinistra (FE < 35%), in ritmo sinusale e con frequenza cardiaca > 70, già in terapia medica ottimale, si osservava una significativa riduzione dell'end-point composito di morte cardiovascolare e riospedalizzazioni per scompenso cardiaco, effetto prevalentemente dovuto a quest'ultimo end-point. Tale effetto si osservava precocemente nel follow-up ed era coerente con la riduzione della frequenza cardiaca. Per tale motivo le linee guida ESC indicano ivabradina nei pazienti con scompenso cardiaco e funzione sistolica ridotta (FE ≤ 35%) sintomatici e con frequenza cardiaca > 70 nonostante terapia medica ottimale, oppure nei pazienti con controindicazione a terapia con beta bloccante, per ridurre il rischio di ospedalizzazione (IIa).

Da ultimo, la digitale costituisce uno dei primi farmaci ad essere stato utilizzato nei pazienti con scompenso cardiaco; i glicosidi cardiaci alterano il potenziale di membrana a riposo nei cardiomiociti inibendo la sodio-potassio adenosintrifosfatasi, effetto particolarmente evidente in corso di concomitanti disonie. Inoltre possiedono un effetto vagomimetico, contribuendo a ridurre l'attività simpatica. L'ultimo e più significativo trial randomizzato sulla digitale, il DIG (Digitalis Investigation Group), iniziò il reclutamento nel 1991; la coorte di pazienti arruolati era prevalentemente trattata con la terapia disponibile all'epoca, diuretici ed ACE inibitori, ma solo raramente con beta bloccanti o anti-aldosteronici. Lo studio DIG non mostrò benefici in termini di riduzione della mortalità per tutte le cause, ma un effetto significativo sulle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco (HR = 0.72, P < .001)⁶². Ulteriori studi osservazionali, di epoca più recente, hanno valutato l'efficacia della digossina, con risultati incerti, per cui nelle linee guida ESC la digitale è indicata nei pazienti in ritmo sinusale già trattati con ACE inibitori, beta bloccanti e MRA per ridurre il rischio di ricovero, con livello di evidenza IIb.

Molte delle manifestazioni cliniche dello scompenso cardiaco derivano da un'eccessiva ritenzione di sale e acqua che porta a un'espansione volumetrica inappropriata. La maggior parte dei pazienti con scompenso cardiaco richiede quindi una terapia diuretica per mantenere uno stato euvolemico e per controllare la sintomatologia.

I diuretici dell'ansa sono i diuretici più utilizzati; gli agenti di questa classe, che includono farmaci come furosemide e torasemide, inibiscono in modo reversibile il cotrasportatore Na⁺/K⁺/2Cl⁻ nell'ansa ascendente di Henle, con conseguente natriuresi e diuresi. L'aumento del rilascio di Na⁺ e acqua ai segmenti del nefrone distale aumenta anche l'escrezione di potassio.

I diuretici tiazidici inibiscono il cotrasportatore Na/Cl nel tubulo distale, bloccando così il riassorbimento del sodio. I farmaci comunemente usati in questa classe includono idroclorotiazide, clortalidone e metolazone (che non è propriamente un tiazidico ma ne è assimilabile per il suo meccanismo d'azione). I tiazidici hanno un effetto sinergico a quello dei diuretici dell'ansa, specialmente nei pazienti che mostrano un grado sostanziale di resistenza ai diuretici, nel cosiddetto "blocco sequenziale del nefrone".

I pazienti con HFrEF che ricevono diuretici devono essere monitorati regolarmente; gli effetti collaterali più frequenti includono, oltre a un'eccessiva deplezione di volume, disturbi elettrolitici e peggioramento della funzione renale.

Una limitazione intrinseca dei diuretici è una serie di meccanismi omeostatici che alla fine ne limitano l'efficacia. Il termine resistenza ai diuretici definisce tipicamente uno scenario clinico con una risposta progressivamente ridotta ai diuretici; una causa comune di resistenza ai diuretici è il cosiddetto fenomeno del "breaking", che deriva da cambiamenti emodinamici a livello del glomerulo mediati dal RAAS, dal sistema nervoso simpatico e da cambiamenti adattativi nel nefrone distale. La gestione dei pazienti con resistenza progressiva ai diuretici richiede un'attenta considerazione delle potenziali cause. Un metodo comune per il trattamento della resistenza ai diuretici è la somministrazione contemporanea di più classi di diuretici ("blocco sequenziale del nefrone") che agiscono a livelli diversi del nefrone, aggirando quindi la progressiva riduzione della

60 Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* [Internet] 2020 [cited 2021 Apr 12];22(9):1495-503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32618086/>

61 Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): A randomised placebo-controlled study. *Lancet* [Internet] 2010 [cited 2021 Apr 12];376(9744):875-85. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673610611981/fulltext>

62 He T, Igitidis D, Investigation I, Roup G. The Effect of Digoxin on Mortality and Morbidity in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet] 1997 [cited 2021 Apr 12];336(8):525-33. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199702203360801>



risposta diuretica⁶³. Nelle linee guida ESC i diuretici sono indicati per migliorare i sintomi e la capacità dei pazienti (classe di raccomandazione I, livello di evidenza B) e per ridurre il rischio di ricovero in pazienti con segni o sintomi di congestione (classe di raccomandazione IIa, livello di evidenza B).

La terapia con la combinazione di idralazina, un efficace scavenger di ROS, che impedisce lo sviluppo della tolleranza ai nitrati, e isosorbide dinitrato (H-ISDN) ha dimostrato di ridurre la mortalità e la morbilità per tutte le cause negli afroamericani.

Nello studio Vasodilator-Heart Failure Trial II (V-HeFT-II), pazienti affetti da scompenso cardiaco sono stati randomizzati a enalapril o H-ISDN; enalapril ha prodotto risultati più favorevoli sulla sopravvivenza, ma un'analisi post hoc di questi studi sui vasodilatatori ha dimostrato una particolare efficacia dell'associazione H-ISDN nei soggetti afroamericani⁶⁴, poi confermato nell'African-American Heart Failure Trial (A-HeFT); nell'A-HeFT, soggetti afroamericani con HFrEF di classe III o IV NYHA sono stati randomizzati a placebo o a H-ISDN. Pubblicato in un'epoca più recente rispetto ai precedenti studi, arruolò pazienti che erano trattati con ACE inibitori, ARB, β -bloccanti e spironolattone. Lo studio è stato interrotto prematuramente a causa di una significativa riduzione della mortalità con H-ISDN⁶⁵. Sulla base di tali evidenze idralazina e isosorbide dinitrato sono indicati, nelle linee guida ESC, nei pazienti che si autoidentificano come di colore, con funzione sistolica globale del ventricolo sinistro ridotta <35% o dilatazione ventricolare sinistra in classe NYHA III-IV già trattati con ACEi, beta bloccanti e MRA (IIa), oppure in alternativa agli Ace I o agli ARB qualora questi non siano tollerati o controindicati).

63 Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review [Internet]. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 [cited 2021 Apr 12];75(10):1178–95. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.059>

64 Cohn JN, Johnson G, Ziesche S. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure [Internet]. *Ann. Intern. Med.* 1991 [cited 2021 Apr 12];115(SUPPL.3):68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2057035/>

65 Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet] 2004 [cited 2021 Apr 12];351(20):2049–57. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa042934>

2.5 I FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: L'ESPERIENZA DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

Antea Maria Pia Mangano, Elisa Antonicelli, ARS Marche

TERAPIA FARMACOLOGIA NELLA REGIONE MARCHE - ENTRESTO

Il trattamento farmacologico per l'insufficienza cardiaca comprende:

- sollievo dei sintomi: diuretici, nitrati, o digossina;
- gestione a lungo termine e un miglioramento della sopravvivenza: ACE-inibitori, beta-bloccanti, antagonisti dell'aldosterone, inibitori dei recettori dell'angiotensina II, inibitori del recettore dell'angiotensina e della neprilisina, inibitori del co-transportatore sodio-glucosio di tipo 2, o inibitori del nodo sinusale.

Gli inibitori del recettore dell'angiotensina/inibitore della neprilisina sono una nuova combinazione di farmaci per il trattamento dell'insufficienza cardiaca, attualmente rappresentata solo dal medicinale ENTRESTO® (sacubitril/valsartan). Inibendo la degradazione del peptide natriuretico di tipo B e di altri peptidi vasoattivi benefici, mediata dalla neprilisina, questi farmaci abbassano la pressione sanguigna, diminuiscono il postcarico e migliorano la natriuresi. ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) è un medicinale con ricetta limitativa ripetibile, prescrivibile da cardiologo, geriatra e internista, soggetto a registro di monitoraggio AIFA.

Così come predisposto dalla Determina AIFA di autorizzazione all'immissione in commercio di ENTRESTO® (sacubitril/valsartan), ai fini delle prescrizioni a carico del Servizio sanitario nazionale, i centri utilizzatori specificatamente individuati dalle regioni, dovranno compilare la scheda raccolta dati informatizzata di arruolamento che indica i pazienti eleggibili. La scheda di eleggibilità AIFA fissa i seguenti criteri di prescrizione:

- insufficienza cardiaca sintomatica cronica di classe NYHA II - III
- frazione di eiezione < 35%
- marker (BNP o NT-proBNP)
- precedente trattamento farmacologico con ACEI (ACE inhibitors) o ARB (angiotensin II receptor blockers) per almeno 6 mesi
- sospensione >36 h da ACEI
- possibile associazione con ARB (da evitare associazione con ACEI o Aliskiren)
- livelli sierici di potassio <5,4 mmol/l
- pressione arteriosa sistolica (PAS) >100 mmHg
- da evitare con compromissione renale grave o terminale
- da evitare con compromissione epatica grave
- da evitare con angioedema da ACEI o ARB
- da evitare in gravidanza o allattamento.

La Regione Marche ha individuato, alla data del 23/10/2020, 29 centri prescrittori (cardiologia, geriatria, medicina interna) afferenti a 20 strutture ospedaliere e territoriali del Sistema Sanitario Regionale.

ASL	STRUTTURA	REPARTO
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	OSPEDALE PESARO	CARDIOLOGIA
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	OSPEDALE FANO	CARDIOLOGIA
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	OSPEDALE FANO	GERIATRIA
A.O.U. OSPEDALI RIUNITI - ANCONA	P.O. G.M. LANCISI	CARDIOLOGIA
ASUR	OSPEDALE URBINO	CARDIOLOGIA
ASUR	OSPEDALE JESI	CARDIOLOGIA
ASUR	OSPEDALE JESI	MEDICINA INTERNA
ASUR	OSPEDALE FABRIANO	CARDIOLOGIA

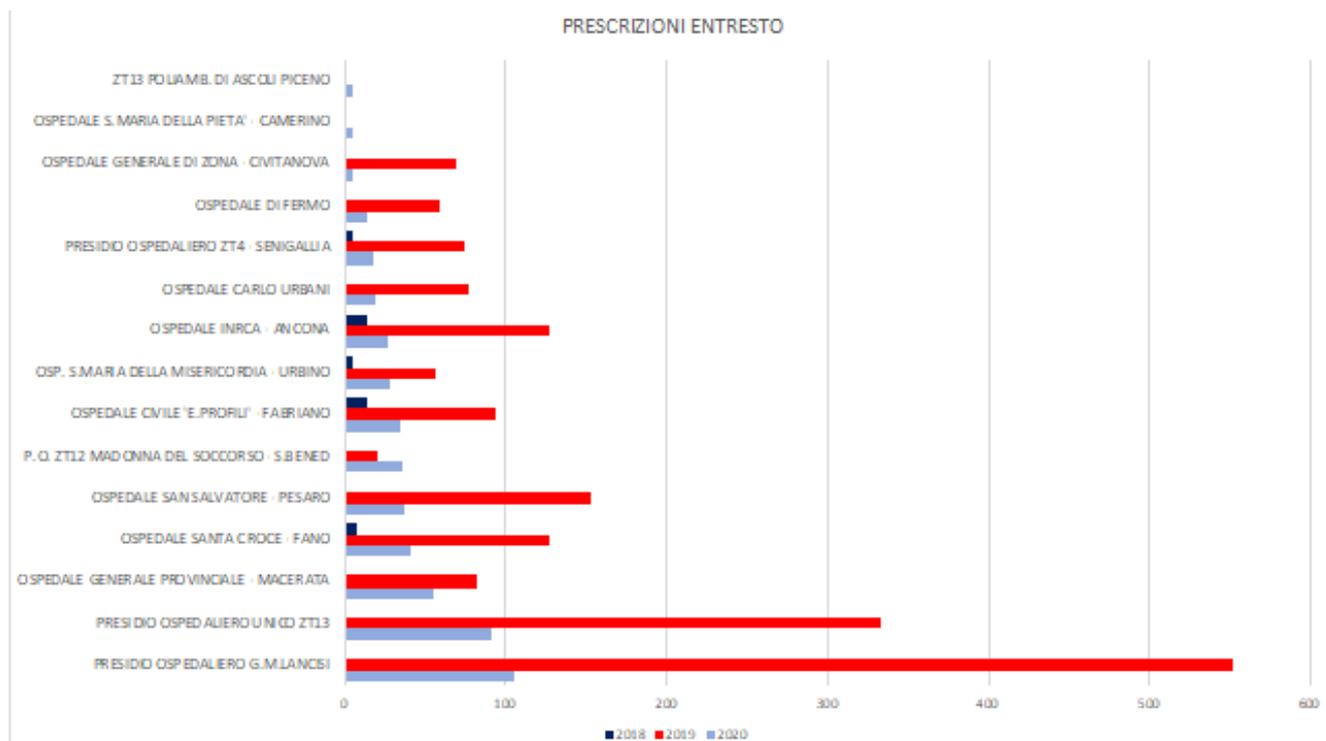


ASUR	OSPEDALE FABRIANO	MED. INTERNA
ASUR	OSPEDALE FERMO	CARDIOLOGIA
ASUR	OSPEDALE FERMO	MEDICINA INTERNA
ASUR	OSPEDALE CIVITANOVA	CARDIOLOGIA
ASUR	OSPEDALE MACERATA	CARDIOLOGIA
ASUR	OSPEDALE MACERATA	MEDICINA
ASUR	OSPEDALE CAMERINO	CARDIOLOGIA
ASUR	OSPEDALE S. SEVERINO MARCHE	MEDICINA
ASUR	OSPEDALE AMANDOLA	MEDICINA
ASUR	P.O. S. BENEDEDETTO DEL TRONTO	CARDIOLOGIA
ASUR	P.O. S. BENEDEDETTO DEL TRONTO	MEDICINA INTERNA
ASUR	P.O. ASCOLI PICENO	CARDIOLOGIA
ASUR	P.O. SENIGALLIA	CARDIOLOGIA
ASUR	P.O. SENIGALLIA	MED. INTERNA
ASUR	ZT07 PRES.SAN. VIALE DELLA VITTORIA	CARDIOLOGIA
ASUR	ZT08 POLIAMBULATORIO CIVITANOVA	CARDIOLOGIA
ASUR	ZT09 DISTR. MC - SEDE DI MACERATA	CARDIOLOGIA
ASUR	ZT13 POLIAMB. DI ASCOLI PICENO	CARDIOLOGIA
INRCA MARCHE	OSPEDALE INRCA - ANCONA	CARDIOLOGIA
INRCA MARCHE	OSPEDALE INRCA - ANCONA	GERIATRIA
INRCA MARCHE	OSPEDALE INRCA - ANCONA	MEDICINA INTERNA

Analizzando i dati di ENTRESTO[®] (sacubitril/valsartan) disponibili sulla piattaforma di reportistica SAS dei Registri di Monitoraggio AIFA emerge che:

1. il numero di trattamenti avviati complessivamente è 797 nel 2019 e 426 nel 2020 (dato aggiornato al 30/09/2020), con un maggior utilizzo presso l'A.O.U. OSPEDALI RIUNITI - ANCONA e il P.O. di ASCOLI PICENO. Se venisse confermato il trend attuale nel 2020 ci sarebbe una riduzione del 29% di trattamenti avviati rispetto all'anno precedente.
2. il numero di prescrizioni complessivamente è 1824 nel 2019 e 513 nel 2020 (dato aggiornato al 30/09/2020), con un maggior utilizzo presso l'A.O.U. OSPEDALI RIUNITI - ANCONA e il P.O. di ASCOLI PICENO. Se venisse confermato il trend attuale nel 2020 ci sarebbe una riduzione del 63% di prescrizioni.

2.5 I FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: L'ESPERIENZA DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

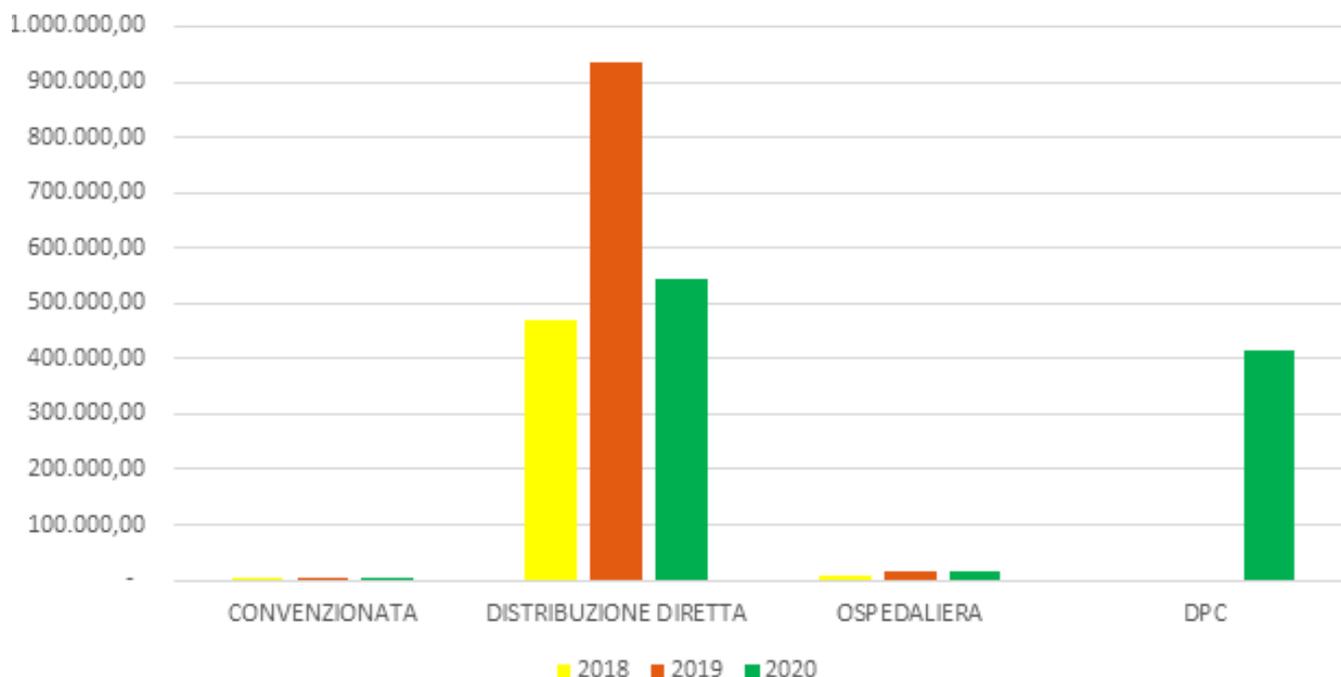


- Tuttavia è bene sottolineare che l'anno in corso non è staticamente rappresentativo poiché soggetto alle distorsioni conseguenti all'epidemia da COVID-19. In questo caso il numero di trattamenti e il numero di prescrizioni registrati in AIFA potrebbe non corrispondere al numero reale a causa del rinnovo automatico dei piani terapeutici e dei registri AIFA previsto per ridurre l'accesso dei pazienti in ospedale.
- Analizzando i flussi regionali sanitari alla data del 31/08/2020 degli ultimi 3 anni, emerge che ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) è stato erogato attraverso il canale della distribuzione diretta con una spesa di 936 mila euro nel 2019 e di 545 mila euro nel 2020. Tuttavia nel 2020 si registra una spesa di 414 mila euro in distribuzione per conto, dovuta all'inserimento del farmaco nel canale DPC a partire dal mese di aprile per emergenza COVID-19, come da comunicazione regionale (nota prot. n. 3718|ARS|ASF|P del 30/03/2020).

	2018			2019			2020		
	Assistiti	Confezioni	Costo	Assistiti	Confezioni	Costo	Assistiti	Confezioni	Costo
CONVENZIONATA	4	11	1.534,78	1	3	403,90	6	10	1.514,60
DISTRIBUZIONE DIRETTA	554	5.733	469.613,15	970	11.138	936.674,57	1.036	6.348	544.578,69
OSPEDALIERA	-	122	7.508,67	1	346	14.113,74	-	372	14.333,72
DPC	-	-	-	-	-	-	1.036	4.457	413.752,93
Totali	554	5.866	478.656,60	970	11.487	951.192,21	1.165	11.187	974.179,94



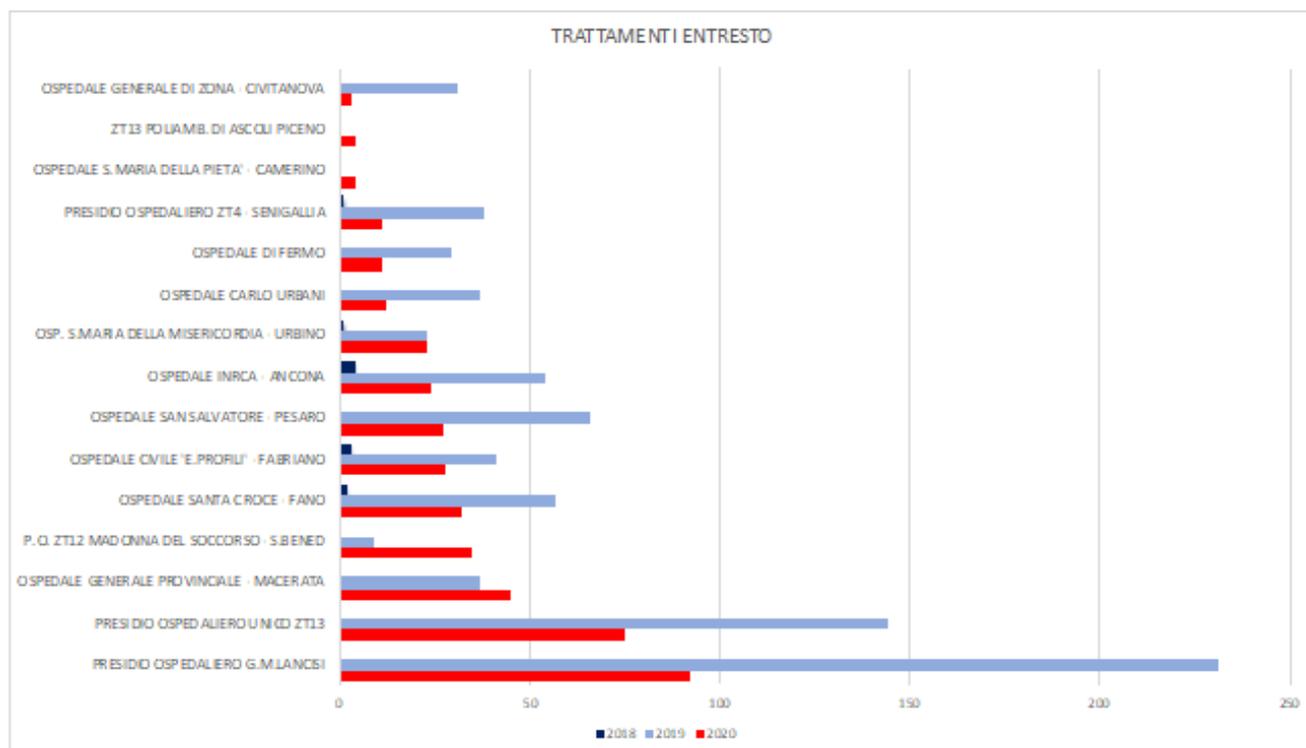
COSTO TERAPIA ENTRESTO per canale distributivo



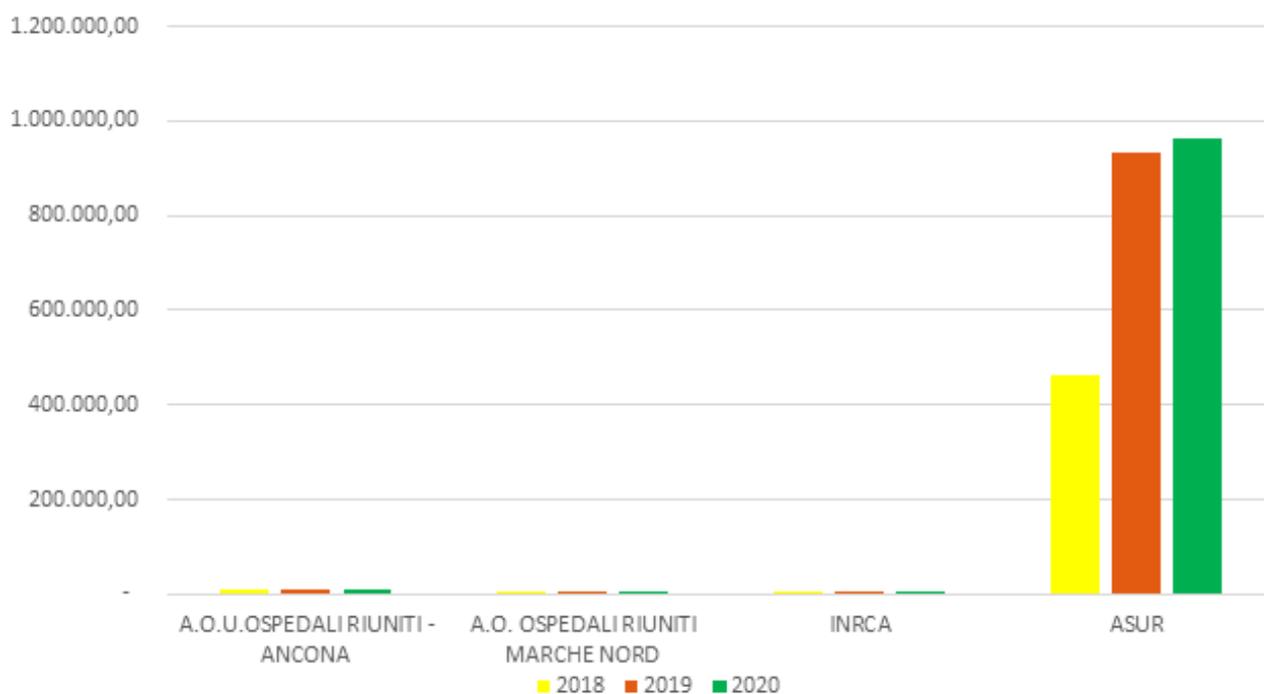
5. Analizzando i flussi regionali sanitari alla data del 31/08/2020 degli ultimi 3 anni, emerge che il numero di assistiti trattati con ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) in carico alle strutture ospedaliere (A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona, A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord, INRCA) è diminuito nel 2020 rispetto all'anno precedente probabilmente a riconferma della riorganizzazione del servizio sanitario conseguente all'emergenza COVID-19. Si registra una spesa maggiore a carico dell'ASUR rispetto agli altri enti, in particolare in Area Vasta 2 e Area Vasta 1. Contrariamente a quanto precedentemente osservato nell'analisi dei dati AIFA, per il dato dei flussi NSIS se venisse confermato il trend attuale, nel 2020 ci sarebbe un aumento del 36% dei costi a carico del SSR.

	2018			2019			2020		
	Assistiti	Confezioni	Costo	Assistiti	Confezioni	Costo	Assistiti	Confezioni	Costo
ASUR	536	5.628	461.785,36	954	11.065	931.591,91	1.160	10.840	961.424,54
Area Vasta 1	77	726	63.624,32	177	1.878	164.167,94	242	2.201	201.461,63
Area Vasta 2	177	1.978	148.573,42	341	4.003	324.046,24	423	3.797	334.736,10
Area Vasta 3	83	876	68.255,45	121	1.381	113.743,74	164	1.480	127.837,27
Area Vasta 4	67	814	73.388,64	107	1.298	113.967,64	123	1.260	110.241,80
Area Vasta 5	142	1.234	107.943,53	216	2.505	215.666,35	230	2.102	187.147,74
A.O.U. OSPEDALI RIUNITI - ANCONA	71	128	10.304,64	73	155	11.435,94	24	103	8.172,68
A.O. OSPEDALI RIUNITI MARCHE NORD	26	81	6.449,54	35	77	6.540,20	8	18	1.328,17
INRCA	2	57	183,22	19	190	1.624,16	5	203	829,71
Totali	555	5.894	478.722,76	970	11.487	951.192,21	1.165	11.163	971.755,10

2.5 I FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: L'ESPERIENZA DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

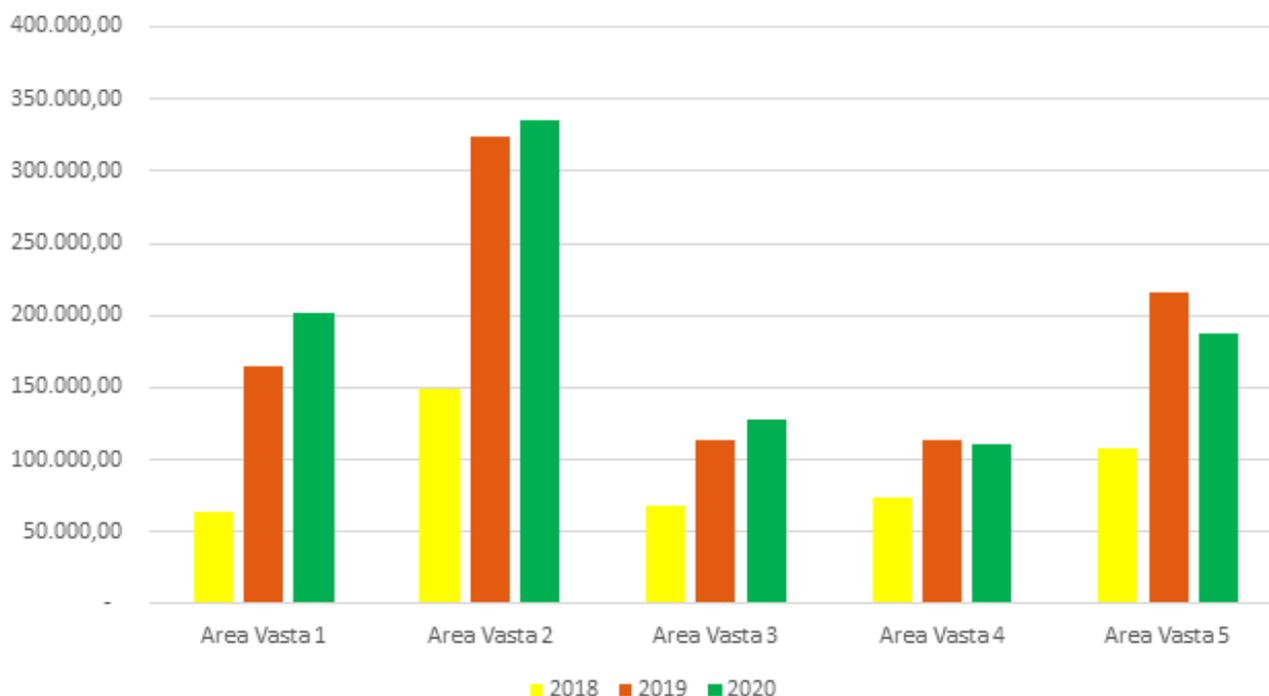


COSTO TERAPIA ENTRESTO per ENTE SSR





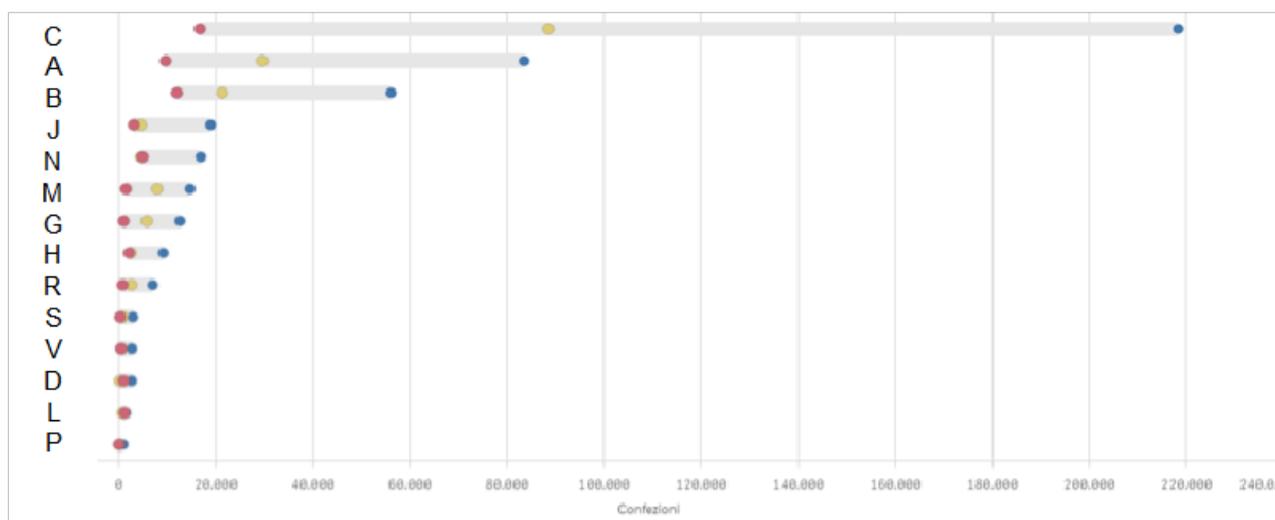
COSTO TERAPIA ENTRESTO per AREA VASTA



APPROPRIATEZZA PRESCRITTIVA

Sono stati estrapolati dai flussi farmaceutici relativi ai pazienti trattati con ENTRESTO® (sacubitril/valsartan), i farmaci assunti prima, durante e dopo la terapia al fine di valutare l'appropriatezza terapeutica e le potenziali interazioni farmacologiche.

Dall'analisi per ATC di I livello, è emerso che i pazienti con scompenso cardiaco utilizzano farmaci per l'apparato cardiovascolare (C = diuretici, antagonisti renina-angiotensina, beta-bloccanti), farmaci per l'apparato gastrointestinale e metabolismo (A = antiacidi, ipoglicemizzanti) e farmaci per il sangue e il sistema emopoietico (B = antitrombotici.)

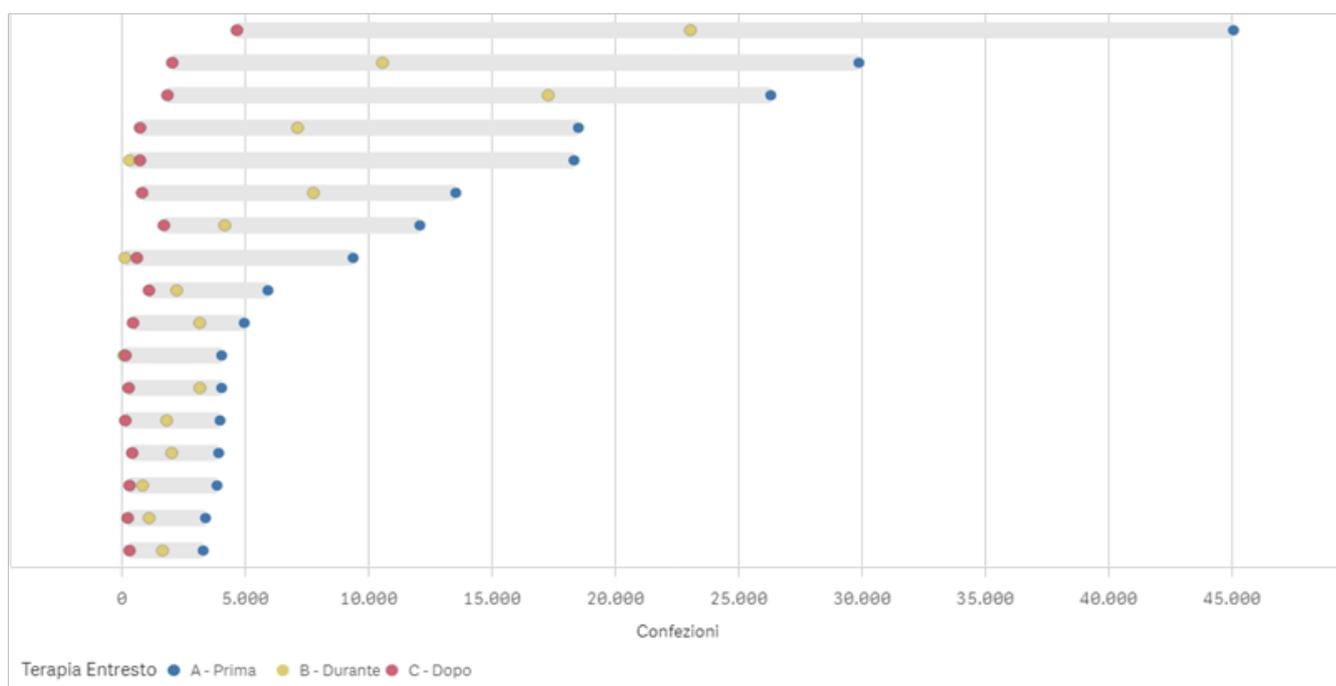


- Consumati prima della terapia di Entresto dove la data d'erogazione è precedente alla prima data d'erogazione di Entresto
- Consumati durante la terapia di Entresto dove la data d'erogazione è compresa tra la prima e l'ultima data d'erogazione di Entresto
- Consumati dopo la terapia di Entresto dove la data d'erogazione è successiva all'ultima data d'erogazione di Entresto

2.5 I FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: L'ESPERIENZA DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

Dall'analisi per ATC di V livello è emerso che:

1. I diuretici (es. furosemide) sono utilizzati prima, dopo e durante la terapia con ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) in quanto farmaci di prima linea per i quali non si consiglia la sospensione, coerentemente con quanto stabilito dalle linee guida internazionali;
2. Gli ACE-inibitori, i beta-bloccanti e i sartani (es. ramipril, valsartan, losartan, bisoprololo, metoprololo) sono stati utilizzati prevalentemente prima di intraprendere la terapia con ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) in quanto ridotti o eliminati del tutto durante la terapia coerentemente con quanto stabilito dalla scheda di eleggibilità AIFA. In particolare il consumo di ACE-inibitori si azzerava in concomitanza con la somministrazione di ENTRESTO® (sacubitril/valsartan).



La scheda tecnica di Entresto⁶⁶, rinnovata a giugno 2020, contiene la lista di controindicazioni all'utilizzo, di seguito riportata:

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Uso concomitante di ACE inibitori (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). Entresto non deve essere somministrato fino a 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE inibitore.
- Storia nota di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitore o ARB (vedere paragrafo 4.4).
- Angioedema ereditario o idiopatico (vedere paragrafo 4.4).
- Uso concomitante di medicinali contenenti aliskiren in pazienti con diabete mellito o in pazienti con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).
- Grave compromissione epatica, cirrosi biliare e colestasi (vedere paragrafo 4.2).
- Secondo e terzo trimestre di gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

E' stata effettuata anche una verifica attraverso il database dell'Istituto di ricerche farmacologiche Mario Negri che riporta le interazioni di ENTRESTO® (sacubitril/valsartan)⁶⁷.

La tabella di seguito riporta evidenziati i principi attivi segnalati dal Mario Negri, che coincidono sostanzialmente con quanto

⁶⁶ <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco?farmaco=044558>

⁶⁷ Database con accesso a pagamento, riservato ai sanitari



riportato in scheda tecnica pur usando una terminologia diversa.

In particolare si registrano una interazione controindicata molto grave tra ENTRESTO® (sacubitril/valsartan) e ACE-inibitori (ramipril, enalapril) e interazioni di rilevanza clinica maggiore con statine (atorvastatina, rosuvastatina ⁶⁸) e antialdosteronici (spironolattone, potassio carnenoato). Queste interazioni sono, come già detto, segnalate nella scheda tecnica del prodotto e le modalità per ridurre i rischi legati alle interazioni sono esplicitamente segnalate nella scheda tecnica e comunque note ai cardiologi.



Interazioni con SACUBITRIL VALSARTAN COMPLESSO DI SALE SODICO

Rilevanza Clinica D (Controindicata o Molto Grave)

ALISKIREN
CILAZAPRIL
FOSINOPRIL
MA HUANG
QUINAPRIL
ZOFENOPRIL

BENAZEPRIL
DELAPRIL
LIQUIRIZIA
MOEXIPRIL
RAMIPRIL

CAPTOPRIL
ENALAPRIL
LISINOPRIL
PERINDOPRIL
TRANDOLAPRIL

Rilevanza Clinica C (Maggiore)

ATORVASTATINA
POTASSIO (ELETTROLITI IN SOLUZIONE)
SPIRONOLATTONE

LITIO CARBONATO
POTASSIO CANRENOATO
SULFAMETOXAZOLO

POTASSIO
ROSUVASTATINA

POLITERAPIA NEL PAZIENTE GERIATRICO

La gestione della terapia farmacologica nel paziente geriatrico è un aspetto che presenta criticità sempre più rilevanti in quanto il fisiologico processo di invecchiamento è caratterizzato da cambiamenti strutturali e funzionali che riguardano tutti gli apparati e si traduce in una minore capacità nel mantenere l'omeostasi e in una maggiore vulnerabilità agli insulti esterni. Inoltre la complessa fisiopatologia dell'anziano, le patologie croniche e le comorbilità, spesso presenti, impongono frequentemente un regime di poli-prescrizione, che rende i pazienti più sensibili allo sviluppo di interazioni e reazioni avverse ai farmaci.

In passato si riteneva che la politerapia nell'anziano fosse un intervento scorretto. Attualmente questa credenza è stata modificata nel tentativo di applicare l'Evidence-Based Medicine (EBM) ad ogni singola patologia, tuttavia con l'obiettivo di aderire alle linee guida evidence-based si rischia di semplificare un quadro organico, psicologico e sociale complesso. Inoltre i vari schemi terapeutici, pur legittimati dall'EBM, rischiano di sommare in maniera esponenziale gli effetti avversi nella popolazione anziana e non offrire, per contro, i vantati effetti benefici che ogni evidenza promette a livello probabilistico.

Considerando che la gran parte degli eventi avversi ai farmaci è prevenibile, uno strumento di rilevazione delle inapproprietezze prescrittive nell'anziano è fondamentale per migliorare la qualità di assistenza al paziente. Nello specifico esistono varie metodologie che consentono di valutare tale aspetto:

⁶⁸ La scheda tecnica inserisce le statine tra i principi attivi con "interazioni che richiedono precauzioni" ponendo particolare accento su atorvastatina. La somministrazione non è comunque sconsigliata ma si deve prestare cautela, come già noto tra gli specialisti cardiologi

2.5 I FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: L'ESPERIENZA DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

CRITERI DI BEERS: Tali criteri comprendono i singoli farmaci o i gruppi di farmaci da prescriversi con la massima cautela perché potenzialmente inappropriati e i farmaci la cui prescrizione è potenzialmente inappropriata in specifiche situazioni cliniche (es. acido acetilsalicilico, digossina)

Principio Attivo	Razionale inapproprietezza	Raccomandazioni
Acido acetilsalicilico	Il rischio di emorragie gravi da ASA aumenta considerevolmente nei soggetti più anziani. Molti studi suggeriscono assenza di benefici nella prevenzione primaria di eventi cardiaci e del cancro del colon retto nei soggetti anziani con fattori di rischio cardiovascolari. L'ASA è generalmente indicata in prevenzine secondaria negli anziani con malattia cardiovascolare nota.	Usare con cautela nei soggetti con età ≥ 70 anni.
Digossina	<ul style="list-style-type: none"> - Fibrillazione atriale non dovrebbe essere usata come farmaco di prima linea, perchè evidenze di alta qualità supportano l'utilizzo di alternative più efficaci e sicure nel controllo della frequenza. - Scompenso cardiaco: le evidenze su benefici e rischi sono discordanti e di bassa qualità; la maggior parte delle prove disponibili riguardano l'uso in soggetti con frazione di eiezione ridotta (HFrEF). Ci sono solide evidenza a favore dell'utilizzo di altri farmaci di prima linea per ridurre ospedalizzazione e mortalità in soggetti adulti con HFrEF. Alte dosi non offrono benefici aggiuntivi e potrebbero aumentare il rischio di tossicità. 	L'uso dovrebbe essere evitato come terapia di prima linea per il controllo della frequenza nella fibrillazione atriale e come agente di prima linea per lo scompenso cardiaco. Se usata per la fibrillazione atriale o per lo scompenso cardiaco, evitare dosaggi > 0.125 mg/d.

CRITERI DI START AND STOPP: Tali criteri consentono una valutazione dell'inappropriatezza prescrittiva in base a due tipologie di parametri:

- Classi di farmaci che si possono prescrivere nel paziente anziano (START: Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment)

SISTEMA CARDIOVASCOLARE
Warfarina in presenza di fibrillazione atriale cronica
Acido acetilsalicilico nelle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • fibrillazione atriale cronica quando nel caso in cui la warfarina sia controindicata • soggetti con rirmo sinusale e documentata storia di aterosclerosi coronarica o patologia vascolare cerebrale o periferica (in alternativa può essere usato il clopidogrel)
Terapia antiipertensiva in soggetti con pressione sistolica ripetutamente > 160 mmHg
Statine in soggetti con documentata storia di patologia vascolare coronarica, cerebrale o periferica e che siano indipendenti nelle attività della vita quotidiana e con aspettative di vita superiore a 5 anni
ACE inibitori nelle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • soggetti con scompenso cardiaco cronico • in seguito ad un infarto miocardico acuto
Betabloccanti in soggetti con angina cronica stabile

- Classi di farmaci da non prescrivere nel paziente anziano (STOPP: Screening Tool of Older Person's Prescriptions)



SISTEMA CARDIOVASCOLARE	
1	L'uso della digossina in pazienti con scompenso cardiaco e funzionalità sistolica ventricolare normale dovrebbe essere evitato perchè non ci sono prove chiare sui benefici.
2	L'uso dei diuretici dell'ansa dovrebbe essere evitato: <ul style="list-style-type: none"> • in caso di edema localizzato alle caviglie senza segni clinici di scompenso cardiaco, insufficienza epatica, sindrome nefrosica o insufficienza renale. Mancano evidenze di efficacia, la terapia compressiva è più appropriata. • come monoterapia di prima scelta per l'ipertensione, poichè sono disponibili alternative più sicure e più efficaci • nel trattamento dell'ipertensione con presenza di incontinenza urinaria, perchè potrebbe peggiorare l'incontinenza
3	L'uso dei diuretici tiazidici dovrebbe essere evitato, per il rischio di peggioramento del quadro clinico nelle seguenti condizioni: <ul style="list-style-type: none"> • storia clinica di gotta • grave ipopotassiemia (K sierico < 3.0 mmol/L) • grave iponatremia (Na sierico < 130 mmol/L) • grave ipercalcemia (Ca sierico > 2.65 mmol/L)
4	L'uso di betabloccanti dovrebbe essere evitato in caso di bradicardia (<50/min), blocco cardiaco di tipo II o blocco cardiaco completo, a causa dell'aumento di rischio di blocco cardiaco completo e asistole
5	L'uso di diltiazem o verapamil dovrebbe essere evitato in soggetti con scompenso cardiaco di classe NHA III o IV per il rischio di aggravamento
6	Gli antipertensivi ad azione centrale sono in genere meno tolleranti dagli anziani; sarebbe meglio evitarli, ad eccezione di una chiara intolleranza o di una mancanza di efficacia di altri antipertensivi
7	L'uso dovrebbe essere evitato in concomitanza con farmaci che aumentano la potassiemia (ACEi, sartani, diuretici risparmiatori di potassio) senza il monitoraggio della concentrazione sierica di K, per il rischio di grave iperpotassiemia (>6.0 mmol/L) - monitorare la potassiemia ogni 6 mesi

RETE NAZIONALE DI FARMACOVIGILANZA

La Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF), accessibile dal sito AIFA, rappresenta un valido strumento nella valutazione delle potenziali reazioni avverse a farmaci e, in ultima analisi, in termini di appropriatezza prescrittiva.

Difatti, eseguendo un approfondimento sulle schede di segnalazione di sospetta reazione avversa inserite in RNF durante il periodo 01.01.2017 - 31.08.2020, emergono dati significativi in relazione ai farmaci di interesse (Entresto, ACE inibitori, sartani) in quanto si rilevano:

- n. 1 scheda a carico di sacubitril/valsartan indicato come farmaco sospetto;
- n. 57 schede a carico di ACE inibitori e sartani delle quali n. 11 (farmaci sospetti) e n. 46 (farmaci concomitanti).

La differenza nella numerosità delle schede di segnalazione è già rappresentativa di un elevato profilo di sicurezza di sacubitril/valsartan.

Da una analisi più approfondita delle suddette schede emerge quanto segue:

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA ENTRESTO

Pur considerando, contestualmente al presente approfondimento, il fenomeno non indifferente dell'under-reporting, ovvero della mancata o scarsa attività di segnalazione da parte di operatori sanitari e cittadini, l'inserimento in RNF di una sola scheda in un periodo di quasi quattro anni sembra supportare quanto dimostrato dai summenzionati studi clinici relativamente alla sicurezza ed efficacia del farmaco Entresto.

La sospetta reazione avversa segnalata si colloca in un contesto di gravità (insufficienza renale) tuttavia il paziente presentava un quadro clinico estremamente complicato e una condizione pregressa di insufficienza renale potenzialmente predisponente all'aggravarsi del proprio stato di salute anche evitando il ricorso al farmaco. Inoltre, dalla valutazione dei farmaci assunti in concomitanza (cardioaspirina, furosemide) si riporta quanto specificato nel Riassunto Caratteristiche del

2.5 I FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: L'ESPERIENZA DELL'AGENZIA REGIONALE SANITARIA

Prodotto (RCP) di Entresto: «in pazienti anziani (inclusi quelli in terapia con diuretici) o in pazienti con funzione renale già compromessa, l'uso concomitante di sacubitril/valsartan e FANS può portare a un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale» - appare, pertanto, evidente che la reazione possa essere stata potenzialmente causata non dal singolo farmaco (Entresto) ma da un regime di poli-prescrizione e di conseguenti fenomeni di interazione farmacologica.

SCHEDA DI SEGNALAZIONE DI SOSPETTA REAZIONE AVVERSA ACE INIBITORI/SARTANI

Stante la numerosità delle schede di segnalazione inserite in RNF è stato eseguito un approfondimento a livello delle n. 11 schede dove ACE inibitori e sartani risultano «sospetti» di aver provocato la reazione avversa. Nonostante 10 schede su 11 riportino reazioni avverse classificate come non gravi (es. cefalea, prurito, cute arrossata, tosse, astenia) si sottolinea che le suddette potrebbero essere state causate unicamente dai suddetti farmaci in quanto i pazienti non avevano storie cliniche potenzialmente predisponenti al verificarsi di reazioni avverse né assumevano altri farmaci in concomitanza.

In un unico caso il paziente assumeva, unitamente ad un sartano, un farmaco a base di ibuprofene: esaminando i RCP si evince che l'assunzione congiunta dei due farmaci comporta un potenziale aumento del rischio di peggioramento della funzionalità renale. Questo rischio emerge anche dal database dell'Istituto Mario Negri dove si segnala che l'associazione sartano-ibuprofene è considerata un'interazione con rilevanza maggiore (C) che andrebbe, di conseguenza, scongiurata.

In conclusione, per quanto sopra espresso, la figura del farmacista ospedaliero risulta cruciale nel rispondere all'esigenza di garantire la sostenibilità dell'innovazione da parte del Sistema Sanitario Nazionale e, contestualmente, la sicurezza del paziente. Tali obiettivi risultano comuni a tutti i professionisti del settore sanitario pertanto appare evidente che unicamente lavorando in team è possibile raggiungere e consolidare tali risultati, tramite l'acquisizione di nuovi modelli gestionali che prevedano scambi di competenze ed esperienze, nonché lo sviluppo delle migliori pratiche cliniche.

Il farmacista ospedaliero deve essere una figura di supporto al medico nel momento della scelta della terapia farmacologica giornaliera fornendo informazioni adeguate in riferimento agli schemi posologici, alle eventuali co-morbidità, alle interazioni farmacologiche e ai potenziali fenomeni di tossicità e comunicando, al contempo, le dovute indicazioni riguardo i vari aspetti legislativi, di appropriatezza ed economicità dei trattamenti.

Per raggiungere standard di questo livello il punto di partenza dovrebbe essere l'informatizzazione della cartella clinica del paziente consentendo, contestualmente, la possibilità di intervenire nella terapia personalizzata. Tuttavia, nella consapevolezza della complessità di attuazione del suddetto strumento operativo, il farmacista ospedaliero potrebbe avere il compito di costruire report dedicati ad un determinato reparto e/o unità operativa con la finalità ultima di condividere con il medico tematiche riguardanti sia il reale impiego dei medicinali nella pratica clinica sia approfondimenti relativi all'appropriatezza d'uso, alla farmacovigilanza e al continuo monitoraggio della qualità, efficacia e sicurezza dei farmaci.



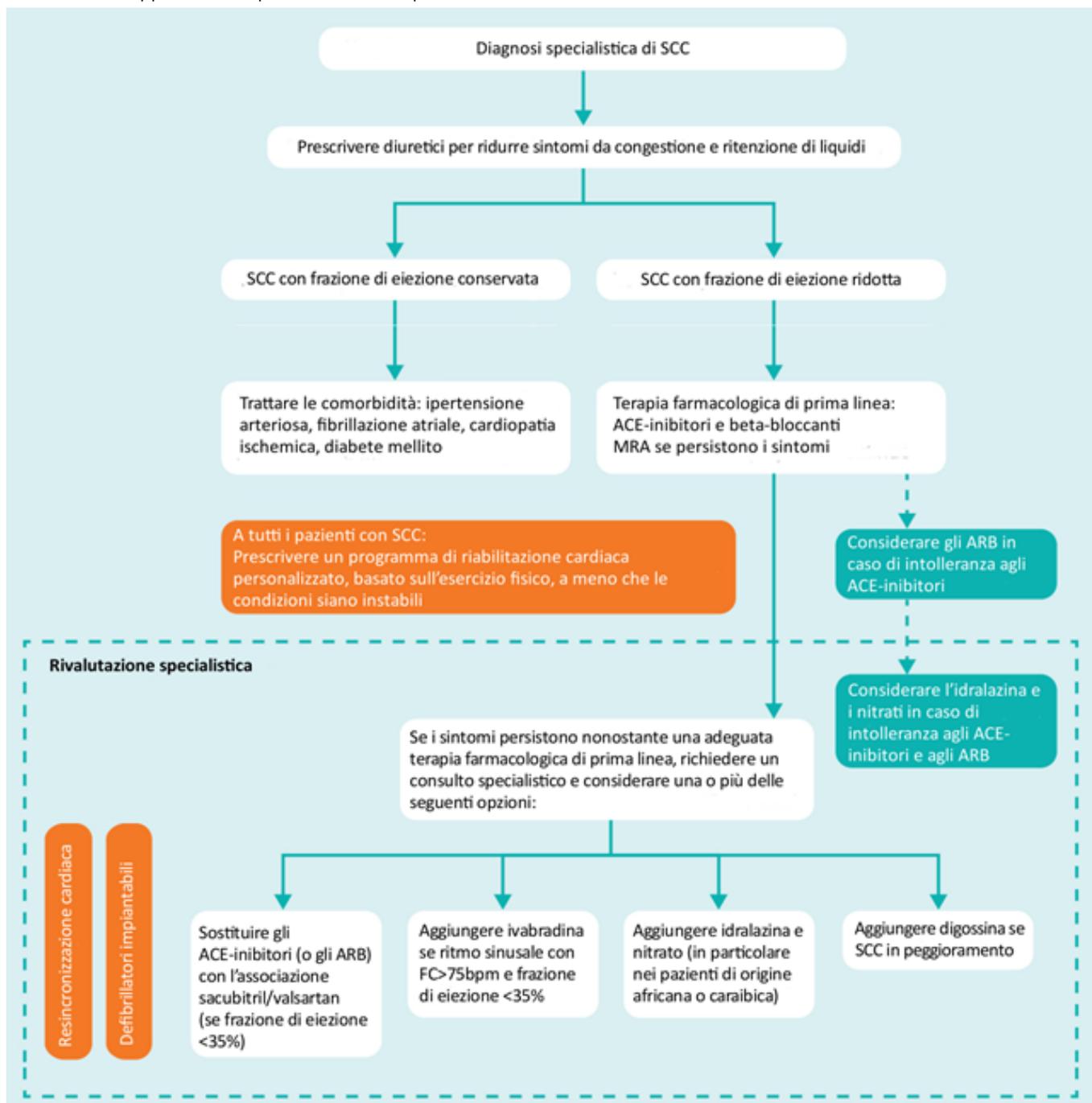
2.6 I FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: L'ESPERIENZA DI ASUR MARCHE

Chiara Rossi - Francesco Cirella, A.S.U.R. Marche

La terapia farmacologica per l'insufficienza cardiaca cronica sta conoscendo negli ultimi anni una rapida evoluzione, grazie all'entrata in commercio di nuovi farmaci che stanno progressivamente integrando e/o sostituendo i prodotti tradizionalmente in uso.

Questa evoluzione trova progressivo riscontro nelle linee guida nazionali ed internazionali sul tema dello scompenso.

Per quanto riguarda le linee guida nazionali si può fare riferimento alla recente pubblicazione del Gimbe⁶⁹ da cui si riporta lo schema dell'approccio terapeutico allo scompenso cardiaco.



69 Fondazione Gimbe Linee guida per la diagnosi e la terapia dello scompenso cardiaco cronico negli adulti Evidence 2019;1(4): e1000196 (12 aprile 2019), disponibile online <https://www.evidence.it/articolodettaglio/209/it/548/linee-guida-per-la-diagnosi-e-la-terapia-dello-scompenso-cardiac/articolo>

2.6 I FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: L'ESPERIENZA DI ASUR MARCHE

Secondo questo schema dunque l'approccio di prima linea è basato su farmaci tradizionali (primi fra tutti gli ACE-inibitori) che sono già stati presentati nei paragrafi precedenti di questo report.

In seconda linea viene invece proposta la nuova associazione sacubitril/valsartan, farmaco che si sta progressivamente affermando per i buoni risultati clinici tracciati da numerosi studi, anche questi già presentati nei paragrafi precedenti.

Analogo approccio era già presente anche nelle già citate linee guida ESC 2016, il cui prossimo aggiornamento dovrebbe ulteriormente ampliare il ricorso all'associazione sacubitril/valsartan, anticipandone l'accesso per i pazienti.

La posologia dei vari farmaci previsti dalle linee guida ESC 2016 può essere riassunta nella seguente tabella.

	Dose iniziale (mg)	Frequenza	Dose di mantenimento (mg)	Frequenza
ACE inibitori				
Captopril	6,25	3 cpr/die	50	3 cpr/die
Enalapril	2,5	2 cpr/die	20	2 cpr/die
Lisinopril	2,5-5	1 cpr/die	20-35	1 cpr/die
Ramipril	2,5	1 cpr/die	10	1 cpr/die
Trandolapril	0,5	1 cpr/die	4	1 cpr/die
Beta Bloccanti				
Bisoprololo	1,25	1 cpr/die	10	1 cpr/die
Carvedilolo	3,125	2 cpr/die	25	2 cpr/die
Metoprololo	12,5-25	1 cpr/die	200	1 cpr/die
Nebivololo	1,25	1 cpr/die	10	1 cpr/die
ARB - Farmaci bloccanti i recettori dell'angiotensina II (ARB - sartani)				
Candesatan	4-8	1 cpr/die	32	1 cpr/die
Valsartan	50	2 cpr/die	160	2 cpr/die
Losartan	2,5-5	1 cpr/die	150	1 cpr/die
Antagonisti del recettore dei Mineralcorticoidi				
Eplerenone	25	1 cpr/die	50	1 cpr/die
Spironolattone	25	1 cpr/die	50	1 cpr/die
ARNI - Farmaco inibitore dei recettori dell'angiotensina (ARB) in associazione con inibitore della neprilisina				
Sacubitril/valsartan	49/51	2 cpr/die	97/103	2 cpr/die
Farmaci inibitori dei canali ionici If del nodo seno-atriale				
Ivabradina	5	2 cpr/die	7,5	2 cpr/die

L'ampliamento di utilizzo dell'associazione sacubitril/valsartan ha reso utile un più attento monitoraggio del suo utilizzo, sia dal punto di vista nazionale, con i meccanismi di controllo tipicamente attivati da AIFA, in questo caso la necessità di Piano Terapeutico per la prescrizione del farmaco, sia a livello di ASUR con la verifica di quanto sia effettivamente il consumo di questa specialità farmaceutica.

Per quanto riguarda il Piano Terapeutico, attualmente esistono alcuni blocchi automatici che impediscono la prescrizione se non sono rispettate le condizioni previste.

In particolare:

- Prescrivibilità solo per pazienti NYHA II o III
- Frazione di eiezione <35



- Somministrazione precedente per almeno 6 mesi di ACE inibitore o betabloccante
- Monitoraggio del potassio >5,4 mmol/l
- Ipotensione (PAS <100)
- Grave compromissione epatica
- Storia di angioedema
- Gravidanza

2- Eleggibilità e Dati Clinici (EDC)			
Entresto è indicato in pazienti adulti per il trattamento dell'insufficienza cardiaca sintomatica cronica con ridotta frazione di eiezione			
Per i pazienti già in trattamento (risposta 'Sì' alla domanda 'Paziente già in trattamento con sacubitril valsartan ed eleggibile secondo i criteri specificatamente individuati in questa scheda AIFA di monitoraggio?') l'eleggibilità è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni stato di malattia obbligatorie) a carico SSN.			
Si prega di prendere visione di RCP per le informazioni complete sull'utilizzo di Entresto.			
E	Insufficienza cardiaca sintomatica cronica di classe NYHA:	I II III IV	blocco
E	Frazione di eiezione ventricolare (%)	...	blocco blocco se >35%
O	Marker dello scompenso cardiaco:	Peptide natriuretico tipo B (BNP) Pro-BNP (NT-proBNP)	scelta multipla. È sufficiente uno dei due markers
O	Per ognuno indicare il valore in pg/mL	...	
O	Il paziente è portatore di defibrillatore impiantabile	Sì No	
E	Il paziente è stato sottoposto al miglior trattamento farmacologico tollerato che comprende un ACE inibitore o un bloccante del recettore dell'angiotensina II a dose terapeutica e somministrato per almeno 6 mesi?	Sì No	blocco

E	Se 'sì' alla precedente domanda: Indicare:	ACE-inibitore (1) Bloccante del recettore dell'angiotensina II (sartano) (2) Beta bloccante (3) Diuretico (4) Antialdosteronico (5)	Scelta multipla. Deve essere indicata ALMENO una delle scelte: 1 OR 2 AND Deve essere indicata ALMENO una delle scelte: 3 OR 4 OR 5
E	Se indicato ACE-inibitore (1): Entresto sarà iniziato almeno 36 ore dopo la sospensione della terapia con ACE-inibitore?	Sì No	blocco
E	Entresto sarà somministrato in associazione con: - Un ACE inibitore (1) oppure - Un bloccante del recettore dell'angiotensina II (sartano) (2) oppure - Aliskiren in pazienti con diabete mellito oppure con compromissione renale (eGFR <60 ml/min/1,73 m2)	Sì No	blocco
O	Entresto sarà somministrato in associazione con aliskiren?	Sì No	L'associazione di Entresto con inibitori diretti della renina come aliskiren non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
E	I livelli sierici di potassio sono >5,4 mmol/l?	Sì No	blocco

2.6 I FARMACI PER L'INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: L'ESPERIENZA DI ASUR MARCHE

E	Pressione arteriosa sistolica (PAS) (mmHg)	... (valore numerico intero max 3 cifre)	blocco se <100 mmHg Una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno deve essere considerata per i pazienti con PAS da ≥100 a 110 mmHg (vedi RCP)
O	Pressione arteriosa diastolica (PAD) (mmHg)	... (valore numerico intero max 3 cifre)	
O	Funzionalità renale:	Normale Compromessa	
E	Se compromessa, indicare il grado di compromissione funzionalità renale (eGFR) (vedi RCP):	Lieve (eGFR 60-90 ml/min/1,73 m ²)	Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con lieve compromissione renale (vedi RCP)
		Moderata (eGFR 30-60 ml/min/1,73 m ²)	Una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno deve essere considerata nei pazienti con moderata compromissione renale (vedi RCP)
		Grave (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)	C'è una esperienza clinica molto limitata in pazienti con grave compromissione renale. Entresto deve essere usato con cautela e si raccomanda una dose iniziale di 24 mg/26 mg due volte al giorno (vedi RCP)
		Malattia renale allo stadio terminale	blocco Non vi è esperienza in pazienti con malattia renale allo stadio terminale e l'uso di Entresto non è raccomandato (vedi RCP)
O	Funzionalità epatica	Normale Compromessa	

E	Se compromessa indicare, il grado (vedi RCP):	Lieve (Child-Pugh A)	Non è richiesto un aggiustamento della dose quando Entresto è somministrato a pazienti con lieve compromissione epatica (vedi RCP).
		Moderato (Child-Pugh B) o valori di AST/ALT più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità	Vi è una limitata esperienza clinica in pazienti con compromissione epatica moderata (classificazione Child-Pugh B) o con valori di AST/ALT più di due volte il limite superiore dell'intervallo di normalità. Entresto deve essere usato con cautela in questi pazienti e la dose iniziale raccomandata è 24 mg/26 mg due volte al giorno (vedi RCP).
		Grave compromissione epatica, cirrosi biliare o colestasi (Child-Pugh C)	blocco
E	Storia nota di angioedema correlato a precedente terapia con ACE inibitore (1) o bloccante del recettore dell'angiotensina II (sartano) (2) (vedi RCP)?	Si No	blocco
E	Angioedema ereditario o idiopatico (vedi RCP)?	Si No	blocco
Solo per paziente donna:			
E	Gravidanza o allattamento (vedi RCP):	Si No	blocca
Sezione relativa al 'Paziente già in trattamento' secondo: - DM 08/05/2003 o - Legge 648/96 (senza monitoraggio tramite i registri AIFA) o - Legge 326/2003 Art. 48 o - Studi clinici.			Titolo per la sezione sottostante
NOTA: L'eleggibilità per questi pazienti (risposta 'Si' alla domanda 'Paziente già in trattamento...') è riferita all'inizio reale del trattamento con il medicinale. La raccolta delle informazioni è necessaria ai fini del proseguimento del trattamento e follow up (inserimento delle Rivalutazioni stato di malattia obbligatorie) a carico SSN.			
O	Paziente già in trattamento con sacubitril valsartan ed eleggibile secondo i criteri specificatamente individuati in questa scheda AIFA di monitoraggio?	Si No	
O	Data inizio trattamento	.././....	gg/mm/aaaa. Questo campo si apre se selezionato "Si" al campo precedente

Tutte queste indicazioni sono riportate (insieme ad altre) nella scheda tecnica del prodotto.

Rimane controversa la necessità dei 6 mesi di precedente terapia con farmaci di prima linea. Le evidenze cliniche infatti sembrano suggerire l'opportunità di anticipare l'utilizzo dell'associazione sacubitril/valsartan⁷⁰.

Rispetto a questo quadro generale è stato effettuato un monitoraggio della situazione "real world" nel territorio della regione Marche e più precisamente nell'area vasta 2 di ASUR Marche. Sono state prese in esame le prescrizioni di sacubitril/valsartan nel periodo da aprile 2017 e aprile 2020 (da questo mese è iniziata la distribuzione per conto, introducendo una

70 Germania (dal 2016) e Lussemburgo (dal 2020) permettono l'utilizzo senza restrizioni di Entresto, nel rispetto delle indicazioni della scheda tecnica



importante innovazione organizzativa. Inoltre nello stesso periodo si è andata diffondendo l'epidemia di COVID, che rende più difficile confronti su serie storiche].

Nel periodo in esame sono risultate in tutto 4.187 prescrizioni.

La tabella seguente riporta il n° di pazienti in trattamento con l'età media e la distribuzione per sesso.

N° pazienti	Sesso Maschile	Sesso Femminile	Età media
440	336	104	72,33

Le prescrizioni hanno riguardato in maniera quasi uniforme i tre dosaggi in commercio

DOSAGGIO	N. PRESCRIZIONI	% SUL TOTALE
24MG/26MG	1.541	36,81 %
49MG/51MG	1.527	36,49 %
97MG/103MG	1.118	26,73 %

La distribuzione delle prescrizioni per singolo anno mostra un progressivo aumento. Va però tenuto presente che i dati 2020 si riferiscono ai primi quattro mesi dell'anno ed andranno rilette a fine anno anche sulla base dell'impatto dell'epidemia di COVID. In proiezione comunque sarebbero attese per fine 2020 circa 2.820 prescrizioni.

ANNO	2017 (63 pz)		2018 (178 pz)		2019 (343 pz)		2020 (347 pz)	
DOSAGGIO	n° prescrizioni	% sul totale						
24mg/26mg	113	52,80%	341	35,15%	772	37,40%	316	33,60%
49mg/51mg	80	37,38%	390	40,21%	708	34,30%	351	37,40%
97mg/103mg	21	9,81%	239	24,64%	583	28%	273	29%
PRESCR. TOT.	214		970		2063		940	

Sono state effettuate alcune analisi sulla spesa per il farmaco negli anni osservati.

In particolare si può assumere che la spesa annua pro capite attesa, per un paziente che sia in regime di piena aderenza terapeutica, sia di 1.618,69 euro (valore medio tra le confezioni da 28 e da 56 compresse). Rispetto a tale valore atteso le elaborazioni effettuate (vedi tabella di seguito) mostrano che la spesa reale è significativamente più bassa, anche se si va alzando negli anni.

ANNO	SPESA	N°PAZIENTI	SPESA MEDIA PZ
2017 (8 mesi)	€ 30.907,89	63	€ 735,88
2018	€ 156.047,77	178	€ 876,67
2019	€ 348.662,38	343	€ 1.016,5
2020 (proiezione)	€ 517.379,55	347	€ 1.491,00

Complessivamente nell'intervallo 2017-2020 la spesa media pro capite calcolata risulta pari a 1.030,1 euro. Rimane da stabilire se si tratti di un fenomeno di aderenza non ottimale o di un problema di accesso al farmaco, cui probabilmente l'inizio della distribuzione per conto può dare una parziale risposta.

Un ulteriore confronto è stato effettuato, in riferimento allo stesso intervallo di tempo, tra i diversi percorsi terapeutici a cui sono avviati i pazienti (prendendo in considerazione una finestra temporale più ampia, a partire dal 2015, per comprendere anche eventuali pazienti che avevano iniziato prima la terapia con Ace inibitori o sartani)

N° PZ. ENTRESTO	N° PZ. ACE INIB.	N° PZ. SARTANI	N° PZ. ACE INIB. + SARTANI	N° PZ. Senza prescrizioni di ACE INIB. o SARTANI
440	128	144	59	168

Alcune criticità sono emerse in relazione alla titolazione del farmaco in distribuzione diretta, visto che il dosaggio può essere cambiato, anche dal MMG, senza modificare il piano terapeutico. Ci si interroga in particolare circa la possibilità di ottenere il pieno rimborso del farmaco, anche in caso di modifica dei dosaggi.

In relazione al percorso di titolazione, un attento esame della letteratura porta a concludere che:

1. È possibile abbreviare la up-titration. In proposito già lo studio PARADIGM-HF (discusso nel capitolo 2) non riscontra differenze tra una strategia di titolazione lenta su 6 settimane piuttosto che veloce su 3 settimane
2. È possibile iniziare la terapia nei pazienti ricoverati senza attendere la dimissione. In proposito lo studio TRANSITION (discusso nel capitolo 2) non ha riscontrato differenze negli endpoint e negli effetti collaterali nei diversi gruppi oggetto di studio
3. Sembra possibile iniziare subito la terapia anche nei pazienti non precedentemente trattati con ACE inibitori o SARTANI. In questo caso non sono stati effettuati studi ad hoc, ma negli studi Titration, Transition e Pioneer sono stati arruolati oltre 250 pazienti naive che non hanno avuto problemi di sicurezza e tollerabilità. In questo caso dunque il problema non sarebbe di natura clinica, ma legato alla rimborsabilità, ad oggi non riconosciuta in Italia

In relazione alla sostenibilità economica dell'aumento dei costi legati alla maggiore diffusione dell'associazione sacubitril/valsartan si rimanda al capitolo sul budget impact di Entresto, dove si discute come i costi farmaceutici siano compensati dai risparmi sui ricoveri ospedalieri e altre voci di costo. Una recente pubblicazione italiana ha approfondito questo tema sottolineando le opportunità offerte dal più ampio ricorso al farmaco⁷¹.

Dal punto di vista strettamente clinico c'è attesa per l'aggiornamento delle linee guida per il trattamento che saranno prossimamente proposte dalla European Society of Cardiology in revisione di quelle pubblicate nel 2016.

⁷¹ Correale M., Monaco I., Ferraretti A., Tricarico L., Padovano G., Formica E.S., Tozzi V., Grazioli D., Di Biase M., Brunetti N.D., Hospitalization cost reduction with sacubitril/valsartan implementation in a cohort of patients from Daunia Heart Failure Registry IJC Heart & Vasculature Volume 22, March 2019, Pages 102-104



2.7 I DATI DELLA MEDICINA GENERALE

Guido Sampaolo, Medico di Medicina Generale⁷²

Qual è l'identikit del paziente affetto da scompenso cardiaco nella pratica della Medicina Generale (MG)? Sovente non è quello che viene adoperato per i Trials Clinici Randomizzati (RCT), dai quali vengono ricavate le metanalisi e le linee guida (LG).

Spesso è una persona anziana (età 75 > anni), affetta da comorbidità (CAD, Obesità, Ipertensione, Diabete, Demenza, BPCO, Neoplasie etc.), che presenta compliance "variabile", ma comunque scarsa e che richiede un approccio multidisciplinare.

Le più frequenti comorbidità [1]⁷³ presenti nei pazienti affetto da scompenso sono: Insufficienza Renale Cronica (dal 26 al 55%); Anemia (22-33%); Diabete Mellito (28-45%); BPCO (22-38%). La presenza delle comorbidità è importante perché: 1) possono interferire con la diagnosi di scompenso; 2) aggravano la sintomatologia e peggiorano la qualità della vita; 3) contribuiscono al tasso di ospedalizzazione e alla mortalità; 4) vi è la possibilità di interazioni farmacologiche che possono peggiorare il quadro di scompenso, la comparsa di effetti collaterali e riduzione di efficacia del trattamento.

Le evidenze che derivano dagli RCT e dalle LG da essi generate pertanto non risultano sempre e comunque applicabili a popolazioni con caratteristiche diverse (pazienti in condizioni cliniche più gravi o meno gravi, comorbidità, multiterapia, compliance variabile, setting differenti).

I dati della Medicina Generale che vengono presentati sono stati elaborati sulla base della cosiddetta Real World Evidence (RWE), che permette di attingere ad analisi Real-Life, in contesti sperimentali meno precisi e controllati rispetto agli RCT, ma con la forza dei grandi numeri⁷⁴.

L'analisi Real-Life mostra uno scostamento tra quanto indicato dalle LG e quanto viene messo in pratica nelle condizioni reali in cui il paziente vive, lavora e riceve una assistenza differenziata alla luce del contesto economico, sociale e culturale che varia da persona a persona, a parità di condizioni e diagnosi clinica e funzionale. Altra variabile importante per definire il raggiungimento dei target ed il successo terapeutico è l'organizzazione dei sistemi sanitari (dalle Cure Primarie al livello Specialistico) la cui efficienza può essere determinante per la prognosi.

Per una analisi dei dati della Medicina Generale si parte dall'analisi dei cosiddetti "Big Data": termine generico che descrive grandi data-sets; a tale scopo sono stati adoperati dati del XIII Rapporto "Health Search"⁷⁵ della Società Italiana di Medicina Generale (SIMG). Tale Rapporto contiene una analisi dei fenomeni sanitari in relazione all'organizzazione sanitaria; nasce non solo per valutare i dati epidemiologici e l'intervento terapeutico della Medicina Generale, ma anche per tracciare l'efficienza dei servizi sanitari, con l'obiettivo ultimo di ottimizzazione i processi professionali della Medicina Generale e valutarne l'efficacia attraverso la pesatura degli "outcome" clinici. L'analisi dei dati pubblicati da Health Search sullo scompenso cardiaco permette di arrivare ad osservare la "Real World Evidence" (RWE), cioè come si presenta, come si manifesta nelle condizioni cliniche reali (al di fuori del contesto di un RCT) una determinata patologia nella popolazione oggetto dello studio.

I dati della RWE contribuiscono in sintesi a fornire evidenze su: 1) epidemiologia (storia naturale, classe funzionale); 2) impatto socioeconomico; 3) pattern dei trattamenti (reale utilizzo dei farmaci nella popolazione); 4) efficacia clinica degli interventi sanitari (farmaci, procedure, interventi chirurgici, uso di devices, etc.); 5) Misurare/monitorare la sicurezza; 6) Misurare la qualità della cura; 7) Valutazione di terapie innovative.

I dati della RWE permettono di colmare importanti lacune nel panorama scientifico; perché i risultati siano affidabili, la RWE deve essere condotta con rigore scientifico e accurato controllo della qualità dei dati; per questo motivo gli studi di RWE possono essere considerati complementari e non sostitutivi degli RCT.

Nel Rapporto Health Search, i dati raccolti dai medici di medicina generale (MMG) sono continuamente sottoposti a un processo di validazione, al fine di garantire una numerosità campionaria e un'affidabilità sufficiente per condurre studi epidemiologici. Tale processo prevede sia la verifica della sovrapposibilità tra la popolazione contenuta nel database con quella generale descritta dall'ISTAT, sia il calcolo di un indice complessivo di qualità della registrazione. Tale indice, definito "Indice

72 Specialista in Medicina Interna; Specialista in Cardiologia; Referente Formazione Medicina Generale AV2 - Asur Marche; Responsabile Formazione Medicina Generale - Fimmg Marche

73 Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction Mentz et al. J Am Coll Cardiol. 2014 Dec 2;64(21):2281-93. - 10.1016/j.jacc.2014.08.036

74 Good Practices for Real World Data Studies of Treatment and/or Comparative Effectiveness: Recommendations from the Joint ISPOR ISPE Special Task Force on Real World Evidence in Health Care Decision Making Berger, Harold et al. Value in Health, September 14, 2017 <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.3019>

75 XIII Report Health Search Istituto di ricerca della SIMG: Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie https://report.healthsearch.it/Report_XIII.pdf?anno=2021

2.7 I DATI DELLA MEDICINA GENERALE

complessivo di qualità della registrazione (ITOT)" valuta la completezza, la correttezza e la stabilità dei dati registrati dal MMG partecipante al progetto Health Search / IQVIA Health LPD sulla propria cartella informatica ⁷⁶. Sul totale dei 830 MMG partecipanti, ne sono stati validati 800, ovvero coloro che assicuravano sia un dato affidabile sia una rappresentatività geografica su base regionale. Ciò permette di considerare la popolazione esaminata da Health Search sovrapponibile alla popolazione italiana esaminata dall'ISTAT. La popolazione di soggetti adulti, in carico agli 800 MMG "validati", è pari a 1.014.016 pazienti.

In Health Search lo SCOMPENSO CARDIACO CONGESTIZIO viene considerato tra le "patologie a maggior impatto sociale". L'analisi dei dati dimostra:

Prevalenza (2018): 1,3%, con una tendenza in crescita che passa dall'1,0% del 2009 all'1,3% del 2018.

Alcune differenze geografiche: valori più elevati nelle regioni del Centro-Nord: Toscana, Umbria, Liguria e Emilia-Romagna (1,5%, ciascuna), nonché in Sicilia (1,6%).

Non esistono differenze di genere: la prevalenza è analoga sia negli uomini sia nelle donne.

Differenze di età: la prevalenza aumenta notevolmente all'aumentare dell'età per entrambi i generi: tra i 75-84enni (5,2% tra i maschi vs. 4,1% tra le femmine), e tra gli ultra ottantacinquenni (11,4% tra i maschi vs. 9,9% tra le femmine).

Prevalenza nell'uso dei farmaci: tra il 2009 e il 2018 diuretici e beta bloccanti sono risultati in crescita, mentre glicosidi e ACE inibitori sono in costante calo. L'uso dei Sartani si è mantenuto costante. La classe di farmaci maggiormente impiegata è stata quella dei diuretici (70,6%), seguiti dai beta bloccanti (63,7%), dagli ACE inibitori (39,5%). Sartani e glicosidi, invece, vengono prescritti a una quota minore di pazienti: rispettivamente al 28,4% e 11,5% dei pazienti.

Quota generici: nel 2018 è stata del 40,8% per i beta bloccanti, seguita dal 33,5% per gli ACE inibitori, dal 20,2% per i diuretici e dal 22,4% per i Sartani; per i glicosidi cardiaci non sono disponibili farmaci generici.

Come viene gestito il paziente affetto da scompenso cardiaco in Medicina Generale? In condizioni ideali la MG dovrebbe poter lavorare insieme ad altri professionisti in un team di primo livello, composto dal MMG, Infermiere, Segreteria, Assistente Sociale. Compiti ⁷⁷ di tale team:

- 1) Intercettare e trattare i fattori di rischio;
- 2) Diagnostica strumentale 1° livello (ECG, ABPM, Holter ECG) anche in tele refertazione;
- 3) Inviare quando necessario il paziente al livello specialistico, con le priorità cliniche RAO, tramite attraverso l'accesso al sistema di prenotazione CUP con slot dedicati;
- 4) Follow-up clinico, laboratoristico e terapeutico;
- 5) Stabilire connessioni efficaci tra i diversi livelli assistenziali e servizi clinici (data base, EHR, teleconsulto).
- 6) Stabilire una «alleanza terapeutica» col paziente assicurando che abbia compreso e segua il PDTA condiviso con lo specialista;
- 7) Effettuare la gestione di routine dell'insufficienza cardiaca stabilizzata;

Particolare importanza nell'assistenza al paziente affetto da Scompenso riveste l'informazione e l'educazione del paziente e dei suoi caregivers; risulta infatti fondamentale che il paziente sappia:

- 1) Comprendere le cause, riconoscere i sintomi, condividere le decisioni terapeutiche
- 2) Come e quando contattare il proprio MMG, l'Infermiere, il Cardiologo, l'Ospedale.
- 3) Comprendere indicazioni, dosaggio, reazioni avverse dei farmaci; riconoscere gli effetti collaterali e riferirli

Compito del team di primo livello (ma anche di quello del secondo livello) effettuare un'azione di counselling sul paziente al fine di ottenere consapevolezza della propria condizione, condivisione e collaborazione al percorso terapeutico. Al fine di ottimizzare l'efficacia del trattamento il team di primo livello delle Cure primarie dovrà fornire indicazioni per il follow up clinico e strumentale, completo di prescrizione e data per le visite di follow up, fornendo informazioni comprensibili e scritte su diagnosi, prognosi e educare all'auto gestione della terapia (es: diuretici).

⁷⁶ La creazione di un campione validato di medici di medicina generale nel database di Health Search. Sessa A. et al. SIMG 2004; 3; 10-14; https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2004/03_2004/3.pdf

⁷⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ng106/chapter/Recommendations#team-working-in-the-management-of-heart-failure>



2.8 IL RUOLO DELLA CARDIOLOGIA TERRITORIALE NELL'AMBITO DELLA RETE ASSISTENZIALE PER LO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

Maura Nataloni, A.S.U.R. Marche

Lo Scompensamento cardiaco cronico (SCC) è una sindrome complessa, caratterizzata da fasi acute, che necessitano di diagnostica avanzata e terapia intensiva, e fasi croniche di relativa stabilità che richiedono terapie adeguate per mantenere uno stato di compenso con una discreta qualità di vita e per prevenire le successive riacutizzazioni, che trovano appropriata risposta assistenziale fuori dall'ospedale.

Il numero sempre crescente di pazienti con SCC consente alle strutture ospedaliere di farsi carico solo dei casi più gravi, generalmente candidati a percorsi o procedure di elevata complessità. Poiché le esigenze organizzative ospedaliere e l'indirizzo al contenimento dei costi mirano alla riduzione del numero e della durata delle degenze, il sistema di cura extraospedaliero dovrebbe accogliere il paziente anziano complesso con SCC in un percorso strutturato, conciliando le proprie offerte assistenziali con i bisogni legati alla cronicità, per minimizzare il rischio di discontinuità delle cure, di errori gestionali e ridurre quindi il numero di ospedalizzazioni.

Un modello ottimale di gestione dello SCC, in particolar modo per il paziente in età avanzata, con comorbidità e basso stato funzionale dovrebbe pertanto prevedere una rete organizzativa che raccordi la terapia in acuto con quella a lungo termine, assicuri il follow-up, la rivalutazione dei malati ed avvii programmi di continuità assistenziale tra ospedale e territorio.

Funzioni della rete

La Rete dei Centri SC dovrebbe assolvere alle seguenti funzioni:

1. garantire l'accoglienza, la valutazione del bisogno e l'avvio di un percorso clinico-assistenziale, assicurando continuità delle cure, tempestività della risposta e flessibilità nell'individuazione del contesto assistenziale appropriato;
2. integrare l'assistenza in ospedale, l'assistenza ambulatoriale specialistica e l'assistenza della medicina generale, nonché l'intervento di altri specialisti e di operatori sanitari e sociali, secondo percorsi condivisi che definiscano ruoli e responsabilità delle diverse figure professionali in rapporto alla fase di malattia, alla gravità e al peso assoluto e relativo della condizione cardiaca nel determinare l'aspettativa e la qualità di vita⁷⁸.

Nell'architettura della Rete, i Centri SC, di prossimità, di riferimento e con programma di terapia sostitutiva cardiaca, rappresentano l'offerta di prestazioni specialistiche e superspecialistiche.

La fase di inquadramento diagnostico e di impostazione iniziale della terapia è determinante per il decorso successivo; tutti i pazienti con nuovo sospetto diagnostico o prima diagnosi di SC, anche se degenti presso reparti di medicina interna o gestiti a livello territoriale dalla medicina generale, dovrebbero ricevere una valutazione cardiologica, in accordo con quanto delineato nelle linee guida europee e nordamericane. È ben documentato in letteratura che l'apporto specialistico alla gestione dei pazienti con SC si traduce in esiti migliori, sia in termini di sopravvivenza che di nuove ospedalizzazioni in particolare quando sono attivati percorsi di cure condivisi o multidisciplinari⁷⁹. Il Presidio Territoriale è la sede naturale per il primo inquadramento in pazienti con esordio graduale o con riscontro di disfunzione ventricolare asintomatica, fatte salve condizioni particolari per difficoltà diagnostica o esordio acuto che necessitano di ricovero ospedaliero.

L'importanza imprescindibile del livello territoriale dipende dalla realizzazione di una rete territoriale tra medici di famiglia e specialisti ambulatoriali di riferimento (cardiologi, geriatri, ecc.), che lavori intercettando tutte le afferenze sanitarie extraospedaliere e costituisca il cardine per la realizzazione della cosiddetta continuità assistenziale.

78 Aspromonte N, Gulizia M M, Di Lenarda A, et al. Documento di Consenso ANMCO/SIC. La rete cardiologica per la cura del malato con scompenso cardiaco: organizzazione dell'assistenza ambulatoriale. *G Ital Cardiol/Vol 17/Luglio-agosto 2016*

79 Go AS, Rao RK, Dauterman KW, Massie BM. A systematic review of the effects of physician specialty on the treatment of coronary disease and heart failure in the United States. *Am J Med 2000;108:216-26.*

Jong P, Gong Y, Liu PP, Austin PC, Lee DS, Tu JV. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation 2003;108:184-91.*

Lee DS, Stukel TA, Austin PC, et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. *Circulation 2010;122:1806-14.*

McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJ. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol 2004;44:810-9.*

2.8 IL RUOLO DELLA CARDIOLOGIA TERRITORIALE NELL'AMBITO DELLA RETE ASSISTENZIALE PER LO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

La continuità assistenziale va intesa come un sistema integrato di accoglienza del malato prima, durante e dopo l'accesso in ospedale e, al tempo stesso, come un progetto organico di cura del paziente che ha come requisiti fondamentali la personalizzazione della cura e la multidisciplinarietà.

Un percorso-guida attraverso il quale sia assicurata continuità assistenziale dovrebbe rispondere ad alcuni indispensabili presupposti:

- a) ottimizzazione e gestione del trattamento farmacologico e non farmacologico, promuovendo l'aderenza alle linee guida rapportata alle singole realtà sanitarie ed alle risorse organizzative ed economiche disponibili;
- b) inserimento del paziente cronico nella rete assistenziale attraverso la definizione del case manager, preferibilmente il medico di medicina generale, che ha il compito di coordinare le differenti figure specialistiche nelle diverse tipologie di pazienti e nelle varie fasi di malattia, e di pianificare la cronologia dei controlli;
- c) informazione ed educazione dei pazienti e dei familiari, mirate all'autogestione e all'aderenza ai programmi stabiliti;
- d) organizzazione adeguata a garantire un pronto ed efficace intervento domiciliare ed eventualmente ospedaliero in caso di peggioramenti del quadro clinico ⁸⁰.

Anche altri fattori possono tuttavia influenzare la storia naturale dei pazienti con SCC: lo stadio della malattia, la situazione socio-economica e familiare, l'informazione e l'aderenza al trattamento.

Studi pubblicati in riferimento alla realtà territoriale italiana, hanno focalizzato l'attenzione sul ruolo dei cardiologi ambulatoriali quali protagonisti della gestione territoriale dei pazienti affetti da SCC⁸¹. Il miglioramento dell'assistenza territoriale potrebbe contribuire a ridurre ricoveri incongrui e rappresentare una modalità per migliorare la qualità della vita e la prognosi con un contenimento dei costi.

Ruolo dell'ambulatorio cardiologico territoriale

All'ambulatorio cardiologico territoriale, non dedicato allo scompenso, afferiscono pazienti prenotati secondo i codici di priorità CUP, con patologie cardiovascolari diverse, non selezionati, o comunque non già identificati come affetti da scompenso ed inseriti in un percorso definito. Pertanto è in questa sede che deve iniziare la fase di inquadramento diagnostico e di impostazione iniziale dell'iter diagnostico terapeutico successivo.

Per poter essere inserito nella rete scompenso l'ambulatorio territoriale deve rispondere a requisiti minimi strutturali riguardo a volume di attività, competenze professionali riconosciute degli operatori, dotazioni di apparecchiature strumentali tecnologicamente aggiornate e presenza di un Ecocardiografo. Gli esami da eseguire per la valutazione di base dovrebbero comprendere: Ecg basale, Test ergometrico, Monitoraggio Ecg Holter, Monitoraggio pressorio ed Ecocardiografia doppler.

80 Zito G B, Oliviero U. La rete assistenziale per lo scompenso cardiaco cronico. *G Ital Cardiol* 2013; 14 (3 Suppl 1):57S-59S

81 Soreca S, Aprile S, Cardone A, et al. Management of chronic heart failure: role of home echocardiography in monitoring care programs. *World J Cardiol* 2012;4-72-6.



Table 3.1 Definition of heart failure with preserved (HFpEF), mid-range (HFmrEF) and reduced ejection fraction

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF <40%	LVEF 40-49%
	3	-	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b 2. At least one additional criterion a. relevant structural heart disease (LVH adn/ or LAE) b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2)
			LVEF ≥ 50%
			1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b 2. At least one additional criterion a. relevant structural heart disease (LVH adn/ or LAE) b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2)

Tabella 1 Classificazione dello scompenso cardiaco secondo la frazione di eiezione

- I grandi registri europei, statunitensi e asiatici hanno costantemente dimostrato che il 40-50% dei pazienti ospedalizzati per SC acuto hanno una Frazione di eiezione preservata (HFpEF) ⁸².
- La "reale" prevalenza globale dello HFpEF nella popolazione generale è stata stimata attorno all'1,1-5,5%.

Entrambe le forme di scompenso cardiaco, a frazione di eiezione ridotta (HFrEF, HFmrEF) o frazione di eiezione preservata (HFpEF) (Tabella 1), sono associate ad elevati livelli di mortalità. Ad un follow-up di tre anni tutti i pazienti con SC cronico hanno un elevato rischio di esito fatale, 34%, compresi quelli considerati asintomatici, (Classe NYHA I) o con sintomi lievi (classe NYHA II). La percentuale sale al 42% per le classi più elevate (NYHA III e IV). A 5 anni il rischio di mortalità è di circa il 50%. Nei pazienti con SC cronico una proporzione elevata dei decessi si verifica improvvisamente e inaspettatamente, varia in funzione della classe NYHA ed è maggiore nei pazienti con sintomi da lievi a moderati (classi NYHA II-III) ⁸³.

Schema decisionale nella gestione dello scompenso cardiaco

La valutazione cardiologica territoriale nel percorso diagnostico/terapeutico dello scompenso deve rispondere ai seguenti obiettivi:

- stabilire che il paziente ha uno scompenso cardiaco
- determinare la causa dello scompenso
- identificare eventuali fattori precipitanti o aggravanti
- stabilire la gravità del quadro clinico
- scegliere il trattamento ed il percorso diagnostico/terapeutico appropriato
- predire la prognosi

Lo Scompenso Cardiaco (HF) è una sindrome clinica:

- caratterizzata da sintomi tipici (mancanza di respiro, gonfiore alle caviglie ed affaticamento cronico),
- che può essere accompagnata da segni (elevata pressione venosa giugulare, crepitii o rantoli polmonari ed edema periferico),
- causata da una anomalia cardiaca strutturale e/o funzionale,
- con conseguente riduzione della gittata cardiaca e/o incremento delle pressioni intracardiache a riposo o durante l'at-

⁸² VBLenzen et al. Eur Heart J 2004; 25:1214-1220

Yancy et al. J Am Coll Cardiol 2006; 47:76-84

Tsuchihashi-Makaya et al. Circ J 2009; 73:1893-1900; 4. Owan, Redfield. Prog Cardiovasc Dis 2005; 47:320-332

⁸³ McMurray et al. Eur Heart J 2012;33:1787-847.

MERIT-HF. Lancet 1999;353:2001-7.

Desai et al. Eur Heart J 2015;36:1990-7.

tività⁸⁴

Nella valutazione di un paziente sintomatico il sospetto clinico di scompenso può essere basato su sintomi, segni clinici e risultati delle indagini; deve essere prestata attenzione a potenziali fattori di rischio come Infarto miocardico precedente, Iperensione o Fibrillazione Atriale.

La diagnosi definitiva viene effettuata utilizzando l'Ecocardiografia che fornisce una prova oggettiva di un'anomalia cardiaca strutturale o funzionale che si ritiene possa giustificare i sintomi e i segni del paziente ⁸⁵.

Gli esami strumentali di base sono rappresentati da Ecg, Biomarcatori (BNP o NT-proBNP), Ecocardiogramma, Rx torace.

I test diagnostici raccomandati per la valutazione iniziale di un paziente con HF di nuova diagnosi sono: Emoglobina e globuli bianchi, sodio, potassio, urea, creatinina (con eGFR), Test di funzionalità epatica (bilirubina, AST, ALT, GGTP), Glucosio. HbA1c, Profilo lipidico, TSH, Ferritina; TSAT: transferrin saturation; TSH: thyroid-stimulating hormone ⁸⁶.

L'algoritmo diagnostico per definire la diagnosi dello scompenso cardiaco cronico è definito dalle Linee Guida ESC 2016 (Tabella 2):

Diagnostic algorithm for a diagnosis of heart failure of non-acute onset

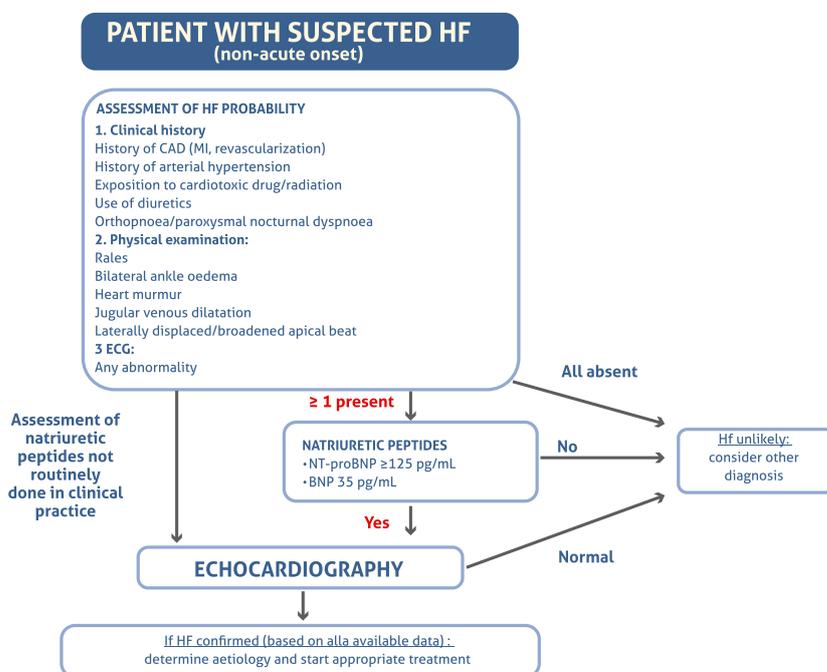


Tabella 2: Algoritmo diagnostico per lo scompenso cardiaco

L'Ecocardiogramma rappresenta quindi, in aggiunta alla valutazione clinica, il test fondamentale per la diagnosi di scompenso cardiaco (HF), l'elemento essenziale per determinarne l'eziologia ed iniziare il trattamento appropriato. È l'esame indispensabile per distinguere tra scompenso sistolico e diastolico.

Secondo le Linee Guida ESC per lo scompenso l'Ecocardiografia è un test raccomandato con classe di evidenza I, per: (Tabella 3)

84 Ponikowski P, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology [ESC]. Eur Heart J 2016; 37(27):2129-200.

85 McMurray et al, già citato

86 Ponikowsky et al già citato



- Valutazione della struttura e della funzione miocardica in soggetti con sospetto di HF allo scopo di stabilire la diagnosi di HFrEF, HFmEF, HFpEF.
- Valutazione della frazione di eiezione (EF) al fine di identificare i pazienti con HF candidabili per terapia farmacologica associata a devices (ICD, CRT), raccomandati in HFrEF.
- Valutazione di valvulopatie, funzione ventricolare destra e pressione sistolica polmonare stimata in pazienti già noti per scompenso, per individuare i soggetti candidabili ad intervento di correzione della valvulopatia.
- Valutazione della struttura e della funzione miocardica in soggetti esposti a trattamenti potenzialmente dannosi per il miocardio (es chemioterapia).

Cardiac imaging in patients with suspected or established heart failure (1)

Recommendations	Class	Level
TTE is recommended for the assessment of myocardial structure and function in subjects with suspected HF in order to establish a diagnosis of either HFrEF, HFmEF or HFpEF.	I	C
TTE is recommended to assess LVEF in order to identify patients with HF who would be suitable for evidence-based pharmacological and device (ICD, CRT) treatment recommended for HFrEF.	I	C
TTE is recommended for the assessment of valve disease, right ventricular function and pulmonary arterial pressure in patients with an already established diagnosis of either HFrEF, HFmEF or HFpEF in order to identify those suitable for correction of valve disease.	I	C
TTE is recommended for the assessment of myocardial structure and function in subjects to be exposed to treatment which potentially can damage myocardium (e.g. chemotherapy).	I	C
Other techniques (including systolic tissue Doppler velocities and deformation indices, i.e. strain and strain rate), should be considered in a TTE protocol in subjects at risk of developing HF in order to identify myocardial dysfunction at the prediagnosed stage.	IIa	C
CMR is recommended for the assessment of myocardial structure and function (including right heart) in subjects with poor acoustic window and patients with complex congenital heart diseases (taking account of cautions/contraindications to CMR).	I	C
CMR with LGE should be considered in patients with dilated cardiomyopathy in order to distinguish between ischaemic and nonischaemic myocardial damage in case of equivocal clinical and other imaging data (taking account of cautions/contraindications to CMR).	IIa	C
CMR is recommended for the characterization of myocardial tissue in case of suspected myocarditis, amyloidosis, sarcoidosis, Chagas disease, Fabry disease non-compaction cardiomyopathy, and haemochromatosis (taking account of cautions/contraindications to CMR).	I	C

Tabella 3: raccomandazioni per test ecografico

Un esame ecocardiografico deve essere effettuato al massimo della completezza e del rispetto dei requisiti minimi di analisi e refertazione, come già previsto sia da documenti prodotti da commissioni SIECVI (Minimal Data Set, requisiti per l'Accreditamento), che dalle Linee Guida Internazionali (ESC/AHA). Rimane valida la possibilità di utilizzare gli Ecocardiografi come "Ecoscopi" in particolari situazioni, quali ad esempio in urgenza, senza tuttavia riconoscerne una qualificazione di "Ecocardiogramma".

Nel referto ecocardiografico devono essere sempre riportati i valori dei volumi e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro per la valutazione della funzione sistolica; deve essere descritta la funzione diastolica indicando se normale o precisando la classe di disfunzione: classe I, disfunzione lieve con normali pressioni di riempimento, classe II, aumento moderato delle pressioni di riempimento, classe III, aumento di grado severo che identifica pazienti con prognosi sfavorevole a più alto rischio di eventi cardiovascolari o mortalità cardiaca (Tabella 4).

La diagnosi di scompenso viene quindi definita da: ridotta capacità espulsiva, HFrEF, ma anche da aumentate pressioni di

2.8 IL RUOLO DELLA CARDIOLOGIA TERRITORIALE NELL'AMBITO DELLA RETE ASSISTENZIALE PER LO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

riempimento ventricolare con congestione polmonare, HFpEF⁸⁷.

La frazione di eiezione esprime la funzione sistolica ventricolare sinistra e rappresenta la percentuale del volume di eiezione espulso durante la sistole, rispetto al volume telediastolico e viene espressa in percentuale, %. La misurazione dei volumi ventricolari telediastolico e telesistolico, necessari per calcolare la EF, può essere effettuata secondo vari metodi, tuttavia il più accreditato ed usato è il metodo di Simpson. Non sono considerati attendibili volumi ottenuti da dimensioni lineari (es metodo di Teicholds).

La funzione diastolica normale è la capacità del ventricolo sinistro di ricevere un riempimento adeguato per garantire una normale gittata sistolica mantenendo una bassa pressione di riempimento. Il termine di disfunzione diastolica (DD) si riferisce ad una alterazione del rilasciamento e/o della distensibilità con conseguente anomalo riempimento ventricolare sinistro, incremento della pressione telediastolica del ventricolo sinistro (VS) e, di riflesso, un aumento della pressione atriale sinistra e venosa polmonare. Sebbene in passato poco considerato (anche perché era più difficile diagnosticarlo), è oggi ben noto che un alterato riempimento del VS può causare sin dall'inizio importanti sintomi quali dispnea da sforzo e aritmie sopraventricolari, tanto che la disfunzione diastolica è divenuta recentemente un'entità clinica distinta. E' possibile parlare di scompenso diastolico se la DD si associa ad una ridotta tolleranza allo sforzo e dispnea. Una disfunzione diastolica non può essere diagnosticata sul solo piano clinico (anamnesi, obiettività, Ecg, Rx torace). Il cateterismo cardiaco è ancora il gold standard per misurare le proprietà diastoliche e la pressione di riempimento VS, ma per la sua invasività è poco utilizzabile in ambito clinico-diagnostico. L'ecocardiografia doppler è a tutt'oggi la tecnica scelta per la sua affidabilità, riproducibilità e praticità d'uso.

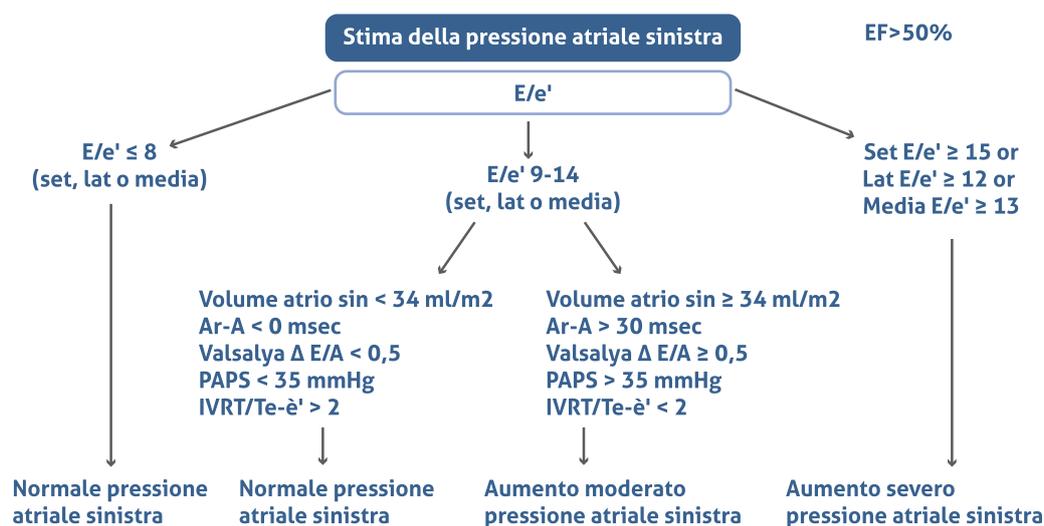


Tabella 4

L'esame ecocardiografico completo fornisce gli elementi morfologici e funzionali necessari per definire la diagnosi e l'eziologia dello scompenso, derivare informazioni prognostiche ed indirizzare il paziente verso l'iter diagnostico terapeutico adeguato.

La valutazione clinica e strumentale come indicato dalle Linee Guida ESC effettuata nell'ambulatorio cardiologico territoriale risponde agli obiettivi richiesti nella valutazione di base per collocare il paziente nel percorso di rete.



2.9 CONDIVISIONE DI UN PERCORSO INTRAOSPEDALIERO DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

Marco Candela, A.S.U.R. Marche

La costruzione di un PDTA non può prescindere dalla formulazione di documenti operativi snelli e di semplice applicazione che possano favorire un management appropriato per la gran parte dei pazienti ed una adozione omogenea nelle varie strutture assistenziali. In questo capitolo verranno quindi trattati quegli adempimenti necessari a questo scopo, ripercorrendo idealmente il percorso del paziente con SC in ambito intraospedaliero a partire appunto dal Pronto Soccorso. L'esperienza sul campo insegna che le prime "discrasie" gestionali iniziano al momento di decidere quale reparto di destinazione attivare con frequenti contrapposizioni tra le discipline coinvolte. Il presente PDTA, come riportato nella successiva tabella, intende sottolineare il ruolo decisionale in questa scelta che può essere assunto da alcuni parametri enfatizzando in particolare le strategie terapeutiche da adottare, la tipologia dei fattori scatenanti o aggravanti alla base dell'episodio acuto e, non ultimo, quanto la prognosi sia legata alla cardiopatia di base esitata in uno scompenso funzionale oppure allo stato generale in base alle comorbilità presenti.

	Medicina Interna / Geriatria	Cardiologia
Necessità di...	Monitor, Inotropi	Monitor, Inotropi, ICD/CRT ecc...
Fattori aggravanti / scatenanti	Anemia, polmonite, IVU...	Ischemia, Aritmia
Malattia	Cronica	Recente
Età	>75 anni	≤75
Prognosi correlata a	Stato generale	Cardiopatia

Tabella 1: Destinazioni preferenziali dei pazienti con SC

Una volta che il paziente sia stato inviato nel Reparto appropriato diventa cogente delineare un cronoprogramma secondo matrici di responsabilità che possa attribuire ad ogni figura professionale e nella tempistica ritenuta più idonea quegli adempimenti e quelle attività cruciali nel management dello scompenso cardiaco. Lo schema successivo discerne in base ad un ipotetico periodo di degenza di una settimana le figure professionali coinvolte, le attività specifiche ad ognuna assegnate ed il relativo timing di esecuzione.

2.9 CONDIVISIONE DI UN PERCORSO INTRAOSPEDALIERO DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

	1° gg	2° gg	3° gg	4°gg	5°gg	6°gg	Dimissione
INFERMIERE	Peso	Peso	Peso	Peso	Peso	Peso	Peso
	Altezza		Verticalizzazione				
	FC x 4 (ore 6-12-18-23)		PA x 3 (ore 8-13-18)				
	PA x 4 (ore 6-12-18-23)		FC x 3 (ore 8-13-18)				
	Monitor SO2 (ore 6-12-18-23)		SO2 8-20				
	Diuresi (ore 6-12-18-23)		Diuresi 8-20				
	ECG (ore 8-16)		ECG 8-16				ECG+copia
	Monitor ECG	Monitor ECG	Sospende				
	CV (se necessario)	Controllo evacuazione	Controllo evacuazione				
Accesso venoso ago-cannula eparinizzata o sol. polarizzante	Eparinizzazione Ago-cannula	Eparinizzazione Ago-cannula	Eparinizzazione Ago-cannula	Eparinizzazione Ago-cannula	Eparinizzazione Ago-cannula	Rimozione Ago-cannula	
MEDICO	Anamnesi						
	Esame Obiettivo						
	Assessment clinico						Relazione dimissione
	Valutazione clinica x 4	Valutazione clinica AM e PM	Educazione paziente e caregiver Consegna opuscolo				
FISIATRA	No	No	No	Consulenza Fisiatrica	FKT	FKT	6MWT Programma riabilitativo Post-dimissione
DIETA	Standard	Consulenza dietologica	Ad Personam			Consegna dieta domicilio	

Tabella 2: Attività principali nel corso del ricovero, per professione coinvolta

A questo punto può risultare utile approfondire cosa il PDTA intende per assessment clinico, in quanto anche quest'ultimo meritevole di una omogeneizzazione. Il Gruppo di lavoro a questo proposito ritiene fondamentale un inquadramento del paziente sia in base alle canoniche classi NYHA sia in base agli stadi clinici AHA/ACC come riportato nella figura successiva. Si è inoltre convenuto che ulteriori adempimenti ritenuti indispensabili siano da una parte l'individuazione dei fattori scatenanti (fondamentale per "rimuovere" quelle cause per cui il cuore costituisce una "vittima" piuttosto che un "carnefice" costituendo la manifestazione di insufficienza cardiaca un sintomo di un differente quadro clinico alla base) dall'altra la definizione di quella nota variabilità "fenotipica" del paziente scompensato in base ai differenti gradi di commistione tra sintomi da congestione e sintomi da ipoperfusione. Commistione tra paziente warm, cold, wet e dry infatti di peculiare importanza in termini di confer-



ma diagnostica della condizione di scompenso e di successiva scelta del trattamento farmacologico, basti considerare ad esempio le diverse modalità di utilizzo della terapia diuretica nelle differenti tipologie di pazienti.

Assesmetn clinico

Classi NYHA

- I. Nessuna limitazione: Asintomatico nelle abituali attività quotidiane.
- II. Limitazione lieve: Sintomi lievi nelle abituali attività quotidiane.
- III. Limitazione moderata: Sintomi avvertiti per attività minime.
- IV. Limitazione severa: Sintomi anche a riposo

Stadio A: pazienti ad alto rischio di sviluppare la malattia senza alterazioni del miocardio

Stadio B: pazienti con alterazioni del miocardio, ma senza sintomi di scompenso cardiaco durante la normale attività giornaliera

Stadio C: pazienti con sintomi presenti o passati di insufficienza associati ad una malattia del muscolo cardiaco

Stadio D: pazienti con grave scompenso cardiaco che necessitano di un trattamento altamente specializzato

Stratificazione del rischio

(2 min bedside assessment)

Evidenza di congestione
(elevate pressioni di riempimento)

- Ortopnea
- Elevata pressione venosa giugulare
- S3
- P2 di intensità ↑
- Edema
- Ascite
- Rantoli
- Reflusso epato-giugulare
- Onda quadra alla manovra di Valsalva

Individuazione dei fattori scatenanti

- Anemia
- Febbre
- Infezioni urinarie e respiratorie
- Aritmie (fibrillazione atriale)
- Ischemia miocardica
- Crisi ipertensive
- Ipossie in corso di broncopneumopatie croniche
- Ritardo terapeutico se sintomi di allarme
- Introduzione eccessiva di sodio
- Scarsa adesione a terapia e dieta
- Farmaci (FANS e cortisonici)

Evidenza di ridotta perfusione

- Pressione differenziale ↓
- Polsi iposfigmici
- Avambracci e gambe fredde
- Sonnolenza, obnubilamento
- Ipotensione sintomatica (legata o meno ad ACE inibitori)
- Livelli di sodiemia ↓
- Peggioramento della funzionalità renale

	Congestione e riposo?	
	No	Sì
Ridotta perfusione a riposo?	No	Warm & Dry
	Sì	Cold & Dry
		Warm & Wet
		Cold & Wet

Figura 1: Schema di riferimento per l'inquadramento del paziente

Ovviamente il percorso intraospedaliero non può prescindere da una accurata check list di indagini ematochimiche e strumentali al fine di confermare la diagnosi di SC, effettuare screening sull'eventuale coesistenza di altre cardiopatie sottostanti, approfondire lo stato funzionale dei principali apparati, respiratorio in primis, monitorare i livelli plasmatici di farmaci di indicazione cardiologica, valutare il bilancio marziale (fortemente enfatizzato di recente anche a fini terapeutici). Nell'obiettivo già dichiarato inoltre di uniformare i comportamenti assistenziali in corso di SC, il presente PDTA costituisce una eccellente occasione per cercare di dirimere un altro frequente motivo di "discordia" preliminare alla destinazione del paziente tra le discipline coinvolte: quando eseguire l'ecocardiogramma. Il gruppo di lavoro ha optato per un non sibillino "appena possibile" volendo appunto sottolineare la possibilità di dilazionare l'accertamento nei giorni successivi nel paziente stabile con SC noto, al contrario accelerandone l'esecuzione nello SC "de novo" o nel sospetto di condizioni ischemiche o di patologie "traumatiche" a livello parietale cardiaco o valvolare.

2.9 CONDIVISIONE DI UN PERCORSO INTRAOSPEDALIERO DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

1° gg	2° gg	3° gg	4°gg	5°gg	6°gg	Dimissione
Emocromo Glicemia/Hb glicata			Creatina		BNP o pro BNP o NT-proBNP Emogasanalisi Digox. se in tp	Azotemia
Azotemia Uricemia			Azotemia			Creatinina
Creatinina+Clearance AST, ALT, ALP, gammaGT, LDH			Sodio			Sodio
Sodio Potassio			Potassio			Potassio
Ferritinemia Saturazione transferrina			INR se TAO			
PCR						
BNP o pro-BNP o NT-proBNP	Routine+ EGA, Troponina, TSH, Albumina, Cole- sterolo LDL	BNP o pro-B- NP o -NT proBNP				INR se TAO
CKMB						
Curva Troponina						
INR/PT						
Digossina (se in terapia)						
D-dimero						
Emogasanalisi						
Rx torace urgente	Ecocardio (se non eseguito giorno 1)			E.C.G. dina- mico se indi- cato	RX Torace se in- dicato	
Ecocardiogramma (appena pos- sibile)						
Es: sospetto di embolia polmo- nare sospetto di tamp. cardiaco shock cardiogeno						
SCA						

Tabella 3: Check list delle indagini ematochimiche e strumentali

La scelta di strutturare il percorso intraospedaliero in forma di cronoprogramma non poteva essere disattesa anche in ambito di terapia farmacologica. Nello schema successivo sono riportate le classi farmacologiche di principale impiego nel paziente ospedalizzato con SC individuando per ciascuna le indicazioni, il timing di inizio, il dosaggio iniziale con eventuale tapering sino alla sospensione o switch ad altra modalità di assunzione. Considerando inoltre che le principali linee guida terapeutiche promosse dalle Società Scientifiche di livello internazionale datano alcuni anni di contro ad una quotidiana e massiccia produzione di evidenze della letteratura in merito, il gruppo di lavoro ha stabilito di inserire già dal percorso ospedaliero due importanti classi di farmaci che stanno letteralmente rivoluzionando il trattamento dello scompenso cardiaco. In primis l'inibitore della neprilisina sacubitril-valsartan già approvato dall'AIFA in pazienti adulti con scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta che rimangano sintomatici nonostante trattamento con ACE inibitori o sartani, a favore del quale recenti e robuste evidenze in letteratura ne indicherebbero un sollecito impiego in fase di dimissione o di immediata post-dimissione, utilizzo tuttavia non ancora contemplato dalle indicazioni ministeriali. In seconda battuta gli inibitori del cotrasportatore 2 sodio-glucosio (SGLT2), una recente classe di ipoglicemizzanti orali in grado di ridurre il riassorbimento tubulare di glucosio a livello renale, ormai emersi come indicati nel trattamento dello scompenso cardiaco alla luce dell'interazione funzionale con lo scambiatore sodio-idrogeno, responsabile della maggior parte della reuptake tubulare di sodio



dopo la filtrazione nonché della resistenza sia ai diuretici sia ai peptidi natriuretici endogeni. Inoltre l'effetto cardioprotettivo dell'SGLT2 sullo scambio sodio-idrogeno si esplicherebbe anche a livello renale con aumentata escrezione renale, riduzione del peso corporeo, ridotta pressione arteriosa e pertanto e ridotto stress della parete cardiaca. Anche per questi farmaci si è comunque in attesa dell'autorizzazione AIFA all'impiego in pazienti con SC.

1° gg	2° gg	3° gg	4° gg	5° gg	6° gg	Dimissione
Furosemide e.v. Scompensato severo da 40 a 100 quindi 5-40 mg/h Scompensato moderato da 20 a 40 mg/die Dose domiciliare per 2.5 ev		Sospende e.v. Furosemide 25-150 mg/die in dosi fraz.		Riduzione dosaggio (se consentito)	Dose domiciliare	
Canrenoato di K 200 mk/ Canrenone 200 mg e.v. o p.p. Spironolattone 25-50 mg o.d. (no insufficienza renale) Acetazolamide 250-500 mg (alcalosi metabolica) Epiereone 25-50 mg/die Ultrafiltrazione Dialisi (insufficienza renale)		Canrenone 50 mg o Canrenoato di K 50 o Idem Idem Idem Metolazone 5 mg ^{1/2} a gg alterni se resistenza ai diuretici dell'ansa con dose da implementare	Idem 25-50 mg Idem 25-50 mg Idem Idem Idem			
DIGITALE controllo FC. in FA. Digossina (Lanoxin) 1 fiala 0.5 mg in soluz. fisiol. 100 cc si può ripetere mezza fiala dopo alcune ore fino ad un massimo di 2 fiale nelle 24 ore (creatinina normale)		Lanoxin 0.065-0.250 mg per os (digossinemia max 1 ng/dL o in base FC)				
INOTROPI PAS < 85 mm/Hg o ipoperfusione Shock cardiogeno, scompenso a bassa portata o refrattario						
Dobutamina: 2-20 gamma/Kg/min in infusione						
Dopamina 1-3 gamma/Kg/min (effetto renale) 3-5 gamma/Kg/min (effetto cardiaco) > 5 effetto vasopressorio		Sospende Inotropi				
NITROGLICERINA Scompensato acuto con Pa sistolica > 110 mmHg inizio con 20 gamma/min ed incremento fino a un max 200 gamma	Riduzione velocità infusione	Sospende infusione Preparazione transdermica 10 mg/die				
ACE INIBITORI se FE < 40% SARTANI se intolleranza dopo iniziale stabilizzazione (circa 48 ore)						

2.9 CONDIVISIONE DI UN PERCORSO INTRAOSPEDALIERO DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

BETA-BLOCCANTI se FE < 40% da iniziare dopo riduzione della congestione				Carvedilolo 6.25 ½ x 2 Bisoprololo 1.25 mg Metoprololo 100 ½ x 2		
IVRABRADINA 5mg x 2 Se NYHA II-IV in RS con FC > 75 bpm o se beta blocco inattuabile						
Enoxaparina 4000 u.i.s.c. o ½ dose se insuff. renale Fondaparinux 2.5 mg s.c. Se FA a dosi anticoagulanti + ev. inizio TAO/NAO ma/min						
MORFINA 10 mg in 9 cc di iniziando con 1/3 della soluzione fino a 10 cc.	BDX ore 20 o al bisogno					
OSSIGENOTERAPIA in maschera Venturi mantenendo SO ₂ >95% Se insufficienza respiratoria severa C-PAP o NIPP o IOT		Se necessario				
SACUBITRIL VALSARTAN Sospensione della terapia ACE inibitore almeno da 36 ore Dose iniziale 49 mg/51 mg x due/die In pazienti che non stanno assumendo ACE inibitore o ARB o a basse dosi, nonché eGFR < 60ml/min/1.73 m ² dose iniziale di 24 mg/26 x due/die e se eGFR < 30ml/min/1.73 m ² raddoppio della dose ogni 3-4 settimane Rimodulazione diuretici						
INIBITORI SGLT2						

Tabella 4: la terapia farmacologica intra ospedaliera

Infine, quali cardini fondamentali di una protezione della dimissione, necessario procedere ad almeno due step di cruciale importanza. Innanzitutto un counseling del paziente volto ad una autogestione della patologia e del trattamento e ad un empowerment che consenta un diretto contatto con le figure assistenziali di riferimento nel caso di perplessità gestionali o di prodromi evocativi di una riacutizzazione di malattia. In seconda battuta, quale concreto passaggio del testimone, una relazione di dimissione che pur nella sua sinteticità ripercorra fedelmente quanto necessario a garantire una consapevole ed appropriata gestione a livello territoriale.



Educazione sanitaria (paziente e familiari)

Misure non farmacologiche

Gestione dei farmaci (implementazione dosi farmaci, auto-modulazione diuretici)

Percorso post-dimissione (controlli 'fast track', comunicazione telefonica, ecc)

Standard lettera di dimissione

motivo del ricovero

cause di instabilizzazione

modalità di presenza clinica

diagnosi eziologica

presenza di comorbidità

stratificazione del rischio (Score MAGGIC per FE preservata e Seattle per forme avanzate con FE ridotta)

dati di laboratorio (peptidi natriuretici all'ammissione ed alla dimissione)

esami strumentali

consulenze specialistiche

terapie farmacologiche durante il ricovero

terapie farmacologiche alla dimissione

'peso secco', FC, PA alla dimissione classe NYHA o Intermacs forme avanzate

programma di follow-up a breve (entro 7-10 giorni) e medio-lungo termine

supporto infermieristico ed assistenza sociale a domicilio

contatti telefonici

educazione sanitaria del paziente e familiari per autogestione

2.10 LA GESTIONE DEL PAZIENTE CON INSUFFICIENZA CARDIACA CRONICA: IL PUNTO DI VISTA DELL'INFERMIERE

Martina Bernabucci ⁸⁸, A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord

Lo Scompenso cardiaco è una patologia cronica e invalidante che riduce l'aspettativa e la qualità di vita.

Le evidenze scientifiche attualmente disponibili documentano che sebbene il trattamento farmacologico rivesta un ruolo di rilievo, appare sempre più importante l'aspetto assistenziale.

Questa relazione intende dimostrare come la creazione di percorsi specifici affidati ad infermieri contribuisca al miglioramento della qualità di vita ed assicuri l'adesione al trattamento, riducendo gli accessi per riacutizzazione della patologia e quindi i costi sanitari.

In questa nuova dimensione l'infermiere detiene un ruolo fondamentale come sancito da riferimenti legislativi ed etici della professione infermieristica nella pianificazione del percorso assistenziale, nella cura ambulatoriale e domiciliare **al fine di favorire quell'integrazione necessaria per garantire la continuità delle cure.**

Nello scompenso cardiaco la continuità assistenziale è di fondamentale importanza per garantire il mantenimento dello stato di salute del paziente.

Nella realtà attuale del nostro paese, un paziente con SC dimesso dall'ospedale ha a sua disposizione quattro possibilità di proseguimento delle cure:

- **i MMG**
- **lo specialista ambulatoriale**
- **l'ambulatorio ospedaliero**
- **il cardiologo personale**

Ognuna di queste soluzioni propone non una cura, ma una semplice consulenza, spesso nemmeno fornita al momento del bisogno reale, ma dopo un'attesa di giorni, settimane o persino di mesi.

Da questa realtà scaturisce il binomio: continuità assistenziale/ infermiere esperto.

Al tal proposito, si è osservato che la presa in carico del paziente con SC da parte dell'infermiere esperto, colloca il paziente all'interno di un percorso assistenziale personalizzato, caratterizzato dalla continuità assistenziale necessaria per il controllo della progressione della malattia.

Nella maggior parte degli studi clinici condotti in questo ambito, l'educazione igienico-sanitaria del paziente sul significato della patologia di cui egli è affetto **costituisce lo scopo principale dell'attività dell'infermiere nell'ambito dei servizi ambulatoriali e di Day Hospital.** L'educazione è essenziale perché è indispensabile che l'utente e/o i familiari o in ogni caso il care-giver comprendano la gravità della patologia, imparino a percepire precocemente i sintomi e/o i segni di aggravamento ed imparino a monitorare quotidianamente la situazione clinica per evitare crolli di un equilibrio già così delicato. Componente chiave per il successo del care-nursing dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca è, inoltre, il rilevamento precoce dei segni e/o sintomi di peggioramento della patologia e la continua modulazione della terapia attraverso regolari contatti con il paziente. Utenti o care-givers dovrebbero essere istruiti adeguatamente non solo verbalmente, ma anche con l'ausilio di opuscoli informativi chiari e colorati in modo da attirare l'attenzione e permetterne una lettura più piacevole. Il materiale informativo non dovrebbe, però, essere solo consegnato: dovrebbe essere discusso con il paziente ed i suoi familiari per far loro comprendere al paziente l'importanza di far propria la malattia. La durata delle ospedalizzazioni per scompenso cardiaco è divenuta, per molteplici motivi, sempre più breve e quindi è sempre più difficile far comprendere ai pazienti la importanza della patologia di cui essi sono affetti. È, inoltre, indispensabile personalizzare lo schema di assunzione della terapia fornendo, quando necessario, un distributore orario dei farmaci con autonoma settimanale, promuovere una attività fisica controllata e tranquilla, raccomandare il controllo quotidiano dei parametri vitali e del peso corporeo ed istruire, quando possibile, sulla gestione autonoma del dosaggio dei diuretici, segnalando al medico cardiologo referente quando queste

88 Infermiera Case Manager dello scompenso cardiaco



modifiche si verificano molto frequentemente. Un regime dietetico a introduzione controllata del sodio associato alla eliminazione totale degli alcolici dovrebbe far parte delle istruzioni da fornire alla famiglia così come un controllo della quantità di liquidi da introdurre quotidianamente soprattutto nei pazienti che necessitano di elevate dosi di diuretici.

Gli interventi dell'infermiere esperto saranno quindi di:

- follow-up per:
 - il controllo clinico,
 - il controllo dell'efficacia e della tollerabilità del programma terapeutico farmacologico,
 - l'aderenza del paziente al trattamento,
 - l'educazione terapeutica,
 - la prevenzione delle instabilizzazioni.
- Somministrazione di farmaci secondo prescrizione medica
- Sedute di educazione terapeutica individuali
- Coordinamento delle problematiche insorte al pz preso in carico
- Richiesta di valutazione medica urgente o programmata (sia del cardiologo che di altri specialisti)
- Visita medico-infermiere urgente o di controllo

Il case manager, una figura chiave per la continuità assistenziale

Il case manager è un professionista che gestisce un caso o più casi a lui affidati on un percorso predefinito in un contesto spazio-temporale definito (P. Chiari).

L'infermiere case manager nasce come figura negli Stati Uniti d'America negli anni novanta in risposta all'esigenza dei sistemi assicurativi privati e nazionale per homeless con identificazione dei profili di cura oltre i quali le assicurazioni non compensavano le prestazioni sanitarie erogate dalle strutture sanitarie; l'infermiere case manager aveva il compito di garantire che le prestazioni effettuate rimasero all'interno di un profilo o percorso clinico-assistenziale standardizzato. Sulla base di questo input nasce il programma di case management in uso nella nostra realtà che ha lo scopo di incrementare il livello di informazione professionisti – paziente/famiglia per la realizzazione di un programma di pianificazione assistenziale e di educazione sanitaria al paziente e/o ai familiari.

Gli effetti di un programma di case management consentono una efficace comunicazione con i pazienti e le famiglie, una efficiente educazione del malato e/o del care giver, una pronta identificazione dei bisogni di assistenza del paziente, un piano per la riduzione delle barriere reali e potenziali per la dimissione del paziente, una rapida identificazione dei problemi dei pazienti in modo anticipato, una riduzione o eliminazione dei duplicati di assistenza, di trattamenti e di test per la presenza di una sequenza coordinata di attività, una minimizzazione o eliminazione degli errori di trattamento e test, una più accurata attenzione ai bisogni del paziente con assistenza individuale efficace ed efficiente in quanto adeguata sui livelli del malato stesso.

Contestualizzando questi concetti nella diagnosi e cura dell'insufficienza cardiaca, il ruolo dell'ICM corrisponde al professionista che prende in carico il paziente scompensato ancor prima della dimissione dall'U.O. di degenza e segue il malato fino all'exitus, pianificando una assistenza personalizzata e rimodellabile a seconda delle variabili clinico-assistenziali che si modificano con il variare del quadro di salute del paziente.

2.11 ASSISTENZA INTEGRATA E MULTIDISCIPLINARE ALLO SCOMPENSO CARDIACO: IL RUOLO DELLE HEART FAILURE UNIT (HFU)

Roberto Papa, Ilaria Battistoni, Marco Marini – A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona

Obiettivo e rationale della valutazione

L'obiettivo del presente capitolo è quello di

1. Presentare lo stato delle evidenze sulla gestione multidisciplinare dei pazienti con scompenso cardiaco
2. Presentare una possibile proposta per il management integrato dei pazienti affetti da scompenso cardiaco

Rispetto al punto 1 è stata condotta una breve revisione della letteratura sullo stato delle evidenze scientifiche relativamente ai due punti appena presentati. Gli autori della revisione hanno quindi definito la seguente query: **La gestione multidisciplinare dei pazienti affetti da scompenso cardiaco migliora gli esiti di salute?**

In particolare, il gruppo di lavoro ha valutato l'efficacia dell'approccio multidisciplinare (**Intervento**) nel paziente affetto da scompenso cardiaco (**Popolazione**). I principali esiti analizzati hanno incluso: mortalità (per tutte le cause e cardiovascolare), ospedalizzazione (**Outcome**).

Rispetto al punto 2 gli autori nella discussione della presente sezione propongono un possibile modello organizzativo per il management multidisciplinare del paziente con scompenso cardiaco

2.11.1 EFFECTIVENES DELL'HEART FAILURE UNIT (HFU)

Descrizione dell'intervento

A seguito di una breve revisione della letteratura sono state reperite due LG

- Ponikowski P. et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200
- Linee guida per la diagnosi e la terapia dello scompenso cardiaco cronico negli adulti. Fondazione GIMBE Aprile 2019 | Volume 11 | Issue 4 Dal NICE. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. September 2018. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng106.

Risultati

L'European Society of Cardiology (ESC)⁸⁹ ha evidenziato che mentre non vi sono ancora prove di efficacia che gli interventi non farmacologici da soli migliorino la mortalità e la morbilità o la qualità della vita l'unica eccezione è data dall'implementazione di un approccio clinico assistenziale in un quadro di tipo multidisciplinare insieme al monitoraggio clinico e ad un dettagliato programma di esercizio fisico.

Rispetto all'approccio multidisciplinare l'ESC ha quindi prodotto la seguente raccomandazione: ***It is recommended that patients with HF are enrolled in a multidisciplinary care management programme to reduce the risk of HF hospitalization and mortality.***

In tabella 1 viene mostrato lo schema proposto dall'ESC.

Caratteristiche
Dovrebbe essere impiegato un approccio multidisciplinare con il coinvolgimento di cardiologi, medici di medicina generale, infermieri, farmacisti, fisioterapisti, dietisti, assistenti sociali, chirurghi, psicologi, ecc.).
Il servizio dovrebbe essere rivolto a pazienti sintomatici ad alto rischio.
Dovrebbe essere incluso personale adeguatamente formato, competente e professionale.

89 Ponikowski P. et al 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure; European Heart Journal (2016) 37, 2129–2200



Gestione ottimizzata di dispositivi medici e dispositivi.
Adeguate educazione del paziente, con particolare enfasi sull'aderenza e sulla preparazione alla self care.
Coinvolgimento del paziente nel monitoraggio dei sintomi e dell'uso dei diuretici
Follow-up dopo la dimissione (programmazione di visite domiciliari e/o ambulatoriali con possibile supporto telefonico o monitoraggio remoto).
Maggiore accesso all'assistenza sanitaria (tramite follow-up e tramite contatto telefonico; possibilmente tramite monitoraggio remoto).
Accesso facilitato alle cure durante gli episodi di decompensazione.
Valutazione di (e interventi appropriati in risposta) un inspiegabile: cambiamento di peso, stato nutrizionale, stato funzionale, qualità della vita, o risultati di laboratorio.
Accesso a opzioni di trattamento avanzate.
Fornitura di supporto psicosociale a pazienti e familiari e/o caregivers.

Tabella 1. Caratteristiche e componenti di una HFU

Riguardo ai contenuti dell'assistenza delle HFU, in Tabella 2 sono riportate le indicazioni fornite dall'ESC.

Argomenti educativi/informativi	Competenze apprese dai pazienti	Comportamenti professionali
Definizione, eziologia e evoluzione dello scompenso cardiaco (inclusa la prognosi).	Comprensione della causa dello scompenso cardiaco, dei sintomi e della evoluzione della malattia. Prendere decisioni realistiche, comprese decisioni in merito alla gestione del fine vita.	Fornire informazioni orali e scritte che tengano conto dell'istruzione e del grado di alfabetizzazione sanitaria. Riconoscere le barriere alla comunicazione della malattia da SC e fornire informazioni a intervalli di tempo regolari. Comunicare in modo accurato le informazioni sulla prognosi al momento della diagnosi, durante il processo decisionale sulle opzioni di trattamento, quando c'è un cambiamento delle condizioni cliniche e ogni qualvolta il paziente lo richieda.
Monitoraggio dei sintomi e self-care.	Monitorare e riconoscere il cambiamento di segni e sintomi. Sapere come e quando contattare un operatore sanitario. In aderenza alle indicazioni cliniche, sapere come autogestire il trattamento con diuretici e l'assunzione di liquidi	Fornire informazioni personalizzate per supportare l'autogestione come: <ul style="list-style-type: none"> • In caso di aumento della dispnea o edema o improvvisa • aumento di peso inaspettato di > 2 kg in 3 giorni, i pazienti possono aumentare la loro dose diuretici e/o avvisare il proprio team sanitario. • Impiego di un regime diuretici flessibile • Assistenza al self care, come corretto uso di dosette box, se appropriato.
Trattamento farmacologico	Comprendere le indicazioni, il dosaggio e gli effetti collaterali dei farmaci. Riconoscere gli effetti collaterali comuni e sapere quando avvisare un operatore sanitario	Fornire informazioni scritte e orali su dosaggio, e effetti collaterali
Dispositivi impiantati e interventi chirurgici percutanei	Comprendere le indicazioni e gli obiettivi delle procedure/dispositivi impiantati. Riconoscere le comuni complicazioni e sapere quando avvisare un operatore sanitario. Riconoscere l'importanza e i benefici delle procedure/dispositivi impiantati.	Fornire informazioni scritte e orali su benefici ed effetti collaterali Fornire informazioni scritte e orali sul controllo regolare del funzionamento del dispositivo, unitamente alla documentazione del controllo periodico.

2.11 ASSISTENZA INTEGRATA E MULTIDISCIPLINARE ALLO SCOMPENSO CARDIACO: IL RUOLO DELLE HEART FAILURE UNIT (HFU)

Vaccinazioni	Ricevere vaccinazioni contro influenza e infezioni da pneumococco	Fornire consulenze su indicazioni locali a livello locale e sulle vaccinazioni
Dieta e alcol	<p>Evitare l'eccessiva assunzione di liquidi</p> <p>Riconoscere i bisogni da alterata assunzione di liquidi come:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aumentare l'assunzione durante i periodi di calore elevato e umidità, nausea / vomito • Si può prendere in considerazione una restrizione di liquidi di 1,5-2 L / giorno nei pazienti con scompenso cardiaco grave per alleviare i sintomi e la congestione. <p>Monitorare il peso corporeo e prevenire la malnutrizione.</p> <p>Mangiare sano, evitare un'eccessiva assunzione di sale (> 6 g / giorno) e mantenere un peso corporeo salutare.</p> <p>Astenersi o evitare un'assunzione eccessiva di alcol, in particolare in caso di cardiomiopatia indotta da alcol.</p>	<p>Informazioni individualizzate sull'assunzione di liquidi e sul mantenimento di un'adeguata gestione del peso corporeo e dei periodi di calore e umidità elevati. Calibrare i consigli durante periodi di scompenso acuto e valutare la possibilità di modificare le restrizioni verso la fine del ciclo di vita.</p> <p>Adattare la consulenza sull'alcol all'eziologia dello SC; per esempio. astinenza in cardiomiopatia alcolica.</p> <p>Si applicano le normali linee guida sull'alcol (2 unità al giorno negli uomini o 1 unità per giorno nelle donne). 1 unità è 10 mL di alcool puro (ad es. 1 bicchiere di vino, ½ pinta di birra, 1 misurino di spirito).</p>
Fumo e uso di sostanze stupefacenti.	Smetti di fumare e di assumere sostanze stupefacenti.	<p>Fare riferimento a consulenze specialistiche per la cessazione del fumo, sospensione dei farmaci e terapia sostitutiva.</p> <p>Considerare l'invio a terapie cognitive comportamentali e all'attivazione del supporto psicologico se il paziente desidera smettere di fumare.</p>
Esercizio fisico	Intraprendere esercizio regolare sufficiente a provocare una lieve o moderata dispnea	<p>Fornire consigli sull'esercizi che riconoscono limiti fisici e funzionali, come fragilità e comorbidità.</p> <p>Avvio del programma di esercizi quando appropriato</p>
Viaggi e tempo libero	<p>Preparare viaggi e attività ricreative in base alle capacità fisiche.</p> <p>Monitorare e calibrare l'assunzione di liquidi in base all'umidità</p> <p>Essere consapevoli delle reazioni avverse all'esposizione al sole con alcuni farmaci (come l'amiodarone).</p> <p>Considerare l'effetto dell'altitudine elevata sull'ossigenazione.</p> <p>Portare medicine nel bagaglio a mano in aereo, fare una lista con voi dei trattamenti farmacologici e del dosaggio con il nome generico.</p>	<p>Far riferimento a normative locali sulla guida per chi ha defibrillatori automatici impiantabili</p> <p>Fornire informazioni riguardanti dispositivi di sicurezza in volo in presenza di defibrillatori automatici impiantabili</p>
Sonno e respirazione	Riconosci i problemi con il sonno, il suo rapporto con lo scompenso cardiaco e come ottimizzarlo	<p>Fornire consigli come la tempistica dei diuretici, l'ambiente ideale per la qualità del sonno, dispositivi di supporto.</p> <p>In presenza di disturbi respiratori nel sonno fornire consigli sulla riduzione/controllo del peso.</p>
Attività sessuale	<p>Sii rassicurato sul fatto di fare sesso, purché l'attività sessuale non provoca sintomi indebiti.</p> <p>Riconoscere i problemi attinenti con l'attività sessuale, la loro relazione con lo scompenso cardiaco e i trattamenti applicati e come trattare le disfunzioni dell'erezione.</p>	<p>Fornire consigli su come eliminare i fattori che predispongono alla disfunzione dell'erezione e sui trattamenti farmacologici disponibili</p> <p>Rivolgersi a un consulente sessuologo quando necessario.</p>



Aspetti psi-co-sociali	<p>Comprendere che i sintomi depressivi e le disfunzioni cognitive si riscontrano più frequentemente nelle persone con scompenso cardiaco, e che possano influire sull'aderenza alle terapie.</p> <p>Riconoscere i problemi psicologici che possono verificarsi nel corso della malattia, in relazione al cambiamento dello stile di vita, farmacoterapia, dispositivi impiantati e altre procedure (compreso il supporto meccanico e il trapianto cardiaco).</p>	<p>Comunicare regolarmente informazioni su malattie, opzioni di trattamento e autogestione.</p> <p>Coinvolgere la famiglia e i caregivers nella gestione dello scompenso cardiaco e nel self care.</p> <p>Rivolgersi a uno specialista per il supporto psicologico quando necessario</p>
------------------------	---	--

Tabella 2. Argomenti chiave e abilità rispetto al self care da includere nell'educazione del paziente e nei comportamenti professionali al fine di ottimizzare e facilitare la condivisione del processo decisionale. Estratto da ESC 2016

La fondazione GIMBE successivamente alla pubblicazione della Linee guida ESC ha tradotto le Linee Guida NICE sullo scompenso cardiaco cronico negli adulti⁹⁰. Nel documento Inglese viene enfatizzato il ruolo dell'approccio multidisciplinare definendo contestualmente le competenze del team multidisciplinare (sia nell'ambito dell'assistenza primaria che specialistica) come descritto nei box seguenti.

Il TMD specializzato nel management dello scompenso cardiaco dovrebbe collaborare con il team delle cure primarie e dovrebbe includere:

- cardiologo esperto in SCC responsabile della formulazione della diagnosi clinica
- infermiere esperto di SCC
- medico con esperienza nella prescrizione di interventi specialistici per lo SCC.

Il TMD, se necessario, dovrebbe coinvolgere direttamente o indirizzare i pazienti verso altri servizi quali riabilitazione, servizi socio-assistenziali per anziani e cure palliative.

- Il team di cure primarie dovrebbe essere responsabile della gestione ordinaria dello SCC, appena il paziente è stabile e il trattamento è stato ottimizzato.

Box 1 Composizione del Team multidisciplinare. Estratto dal NICE (Traduzione GIMBE 2019) [Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa ad alta da trial randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Rispetto al piano assistenziale, come mostrato nel Box 2, il NICE richiede la predisposizione di una breve relazione per ogni paziente gestito dal Team multidisciplinare con specifiche caratteristiche.

Il TMD specializzato nello SCC dovrebbe redigere una breve relazione per ogni paziente. Tale relazione dovrebbe essere la base per un piano assistenziale personalizzato. Fornire una copia del piano assistenziale al paziente, ai familiari e caregiver se opportuno, e a tutti i professionisti sanitari e socio-sanitari coinvolti nell'assistenza.

Box 2 Piano Assistenziale [Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Le informazioni da fornire ai pazienti con scompenso cardiaco cronico alla prima visita, raccomandati dal NICE, sono riportate a seguire nel Box 3.

90 Linee guida per la diagnosi e la terapia dello scompenso cardiaco cronico negli adulti. Fondazione GIMBE Aprile 2019 | Volume 11 | Issue 4 Dal NICE. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. September 2018. Disponibile a: www.nice.org.uk/guidance/ng106

2.11 ASSISTENZA INTEGRATA E MULTIDISCIPLINARE ALLO SCOMPENSO CARDIACO: IL RUOLO DELLE HEART FAILURE UNIT (HFU)

Discutere con il paziente diagnosi e prognosi
 Spiegare la terminologia dello SCC
 Discutere le opzioni terapeutiche
 Affrontare il tema del rischio di morte improvvisa, compresa qualsiasi idea distorta su questo rischio
 Incoraggiare il paziente, i familiari o caregiver a porre qualsiasi domanda ritengano opportuna
 Discutere la prognosi con sensibilità, in maniera aperta ed onesta. Essere chiari sulle incertezze del decorso della patologia. Rivedere la discussione in caso di evoluzione delle condizioni
 Fornire informazioni ogni qualvolta necessario per l'assistenza del paziente
 Considerare una formazione su skill avanzate di comunicazione per tutti i professionisti sanitari che lavorano con pazienti con SCC (cfr. LG NICE sull'esperienza del paziente²).

Box 3 Informazioni da fornire ai pazienti con scompenso cardiaco cronico alla prima visita
 [Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da bassa ad alta da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Il NICE evidenzia come sia rilevante dare evidenza alle diverse specificità del team multispecialistico rispetto a quello delle cure primarie. In tabella sono mostrate le differenze individuate dal National Health Service Inglese e tradotte dal Gruppo Italiano sulla Medicina Basate sulle Evidenze (GIMBE).

Team multidisciplinare	Team di cure primarie
Formulare la diagnosi di SCC	Garantire una comunicazione efficace tra i differenti setting assistenziali e i servizi clinici coinvolti nell'assistenza del paziente
Fornire informazioni ai pazienti con nuova diagnosi di SCC	Condurre una rivalutazione completa dell'assistenza individuale per SCC, anche nell'ambito di una revisione a lungo termine delle condizioni del paziente
Ottimizzare il trattamento, compresa la titolazione dei farmaci e il monitoraggio dei test ematochimici	Contattare il paziente almeno ogni 6 mesi e aggiornarne la cartella clinica
Iniziare nuove terapie specialistiche	Organizzare l'accesso a servizi specialistici per lo SCC se necessario
Gestire lo SCC di nuova insorgenza, le forme recentemente scompenstate e le forme avanzate (NYHA III-IV)	Il TMD e il team di cure primarie devono collaborare strettamente per la titolazione dei farmaci e il monitoraggio dei pazienti con SCC.
Continuare a gestire lo SCC dopo procedure interventistiche (es. defibrillatori impiantabili o dispositivi di resincronizzazione cardiaca)	
Gestire lo SCC non responsivo al trattamento	

Tabella 3 Ruoli del team multidisciplinare e del team di cure primarie
 [Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da bassa ad alta da studi qualitativi e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Nel Box 4 sono mostrate le informazioni raccomandate da includere nella reazione e nel piano assistenziale.



Relazione: breve sintesi dei principali problemi clinici per le cartelle cliniche elettroniche

- Diagnosi ed eziologia
- Farmaci prescritti, monitoraggio dei farmaci, timing di rivalutazione della terapia e eventuale supporto necessario alla sua assunzione
- Capacità funzionali e eventuali necessità di assistenza sociale
- Circostanze sociali, comprese le esigenze dei caregiver

Piano assistenziale: documento multidisciplinare, condiviso con il paziente, che include i fattori clinici e sociali che influenzano lo stato di salute del paziente

- Piani per la gestione dello SCC, inclusi il follow-up, la riabilitazione e l'accesso ai servizi sociali
- Sintomi a cui prestare attenzione in caso di peggioramento
- Se necessario, un processo per ogni successivo accesso al TMD specializzato in SCC
- I contatti di:
 - case manager assegnato (generalmente un infermiere esperto in SCC)
 - altri specialisti locali per lo SCC, per emergenze assistenziali o rivalutazione
- Fonti aggiuntive di informazioni per pazienti con SCC

Box 4 Informazioni da includere nella relazione e nel piano assistenziale

A seguire nel Box 5 sono evidenziate le raccomandazioni NICE su stile di vita e programmi di riabilitazione mentre nel Box 6 sono mostrate le raccomandazioni sul monitoraggio clinico dello scompenso cardiaco cronico.

Riduzione del consumo di sale e liquidi

Non consigliare di routine ai pazienti con SCC di ridurre il consumo di sodio o liquidi. Chiedere al paziente le sue abitudini e, se necessario, consigliare:

- ai pazienti con iponatriemia da diluizione di limitare l'assunzione di liquidi
- ai pazienti che consumano elevati livelli di sale e/o di liquidi di ridurre l'assunzione.

Rivalutare continuamente la necessità di una riduzione del consumo di sale o di liquidi.

Sconsigliare ai pazienti con SCC l'assunzione di surrogati del sale che contengano potassio

[Raccomandazioni basate su evidenze di qualità da molto bassa a bassa da trial randomizzati controllati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Riabilitazione cardiaca

I programmi riabilitativi devono sempre essere strutturati, avere obiettivi chiari e prevedere un monitoraggio.

Prescrivere ai pazienti con SCC un programma personalizzato di riabilitazione cardiaca basato sull'esercizio fisico, a meno che le loro condizioni non siano stabili.

Tale programma dovrebbe:

- essere preceduto da una valutazione per assicurarsi che sia adatto alla persona
- essere erogato in un formato e in un contesto facilmente accessibile al paziente (es. domicilio, territorio, ospedale)
- includere una componente psicologica ed educativa
- essere incorporato all'interno di programmi di riabilitazione cardiologica esistenti
- essere accompagnato da informazioni sul supporto da parte di professionisti sanitari durante lo svolgimento del programma

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da trial randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG].

Box 5 Consigli sullo stile di vita e programmi di riabilitazione

2.11 ASSISTENZA INTEGRATA E MULTIDISCIPLINARE ALLO SCOMPENSO CARDIACO: IL RUOLO DELLE HEART FAILURE UNIT (HFU)

Valutazione clinica di:

- Capacità funzionale
- Bilancio idrico
- Ritmo cardiaco (almeno con l'esame del polso)
- Status cognitivo e nutrizionale

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Rivalutazione della terapia farmacologica, inclusa la necessità di modificarla e l'insorgenza di possibili effetti collaterali

[Raccomandazione basata sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Considerare il dosaggio del NT-proBNP come parte di un protocollo di ottimizzazione della terapia, esclusivamente in un setting specialistico per persone di età <75 anni con SCC con frazione di eiezione ridotta e eGFR >60 ml/min/1.73m².

[Raccomandazione basata su evidenze di qualità da molto bassa a moderata da trial randomizzati e sull'esperienza e l'opinione del GDG]

Box 6 Monitoraggio clinico dello scompenso cardiaco cronico

Network Hub and Spoke dello scompenso cardiaco (III livelli) con criteri clinico-organizzativi di centralizzazione/decentralizzazione dei pazienti.

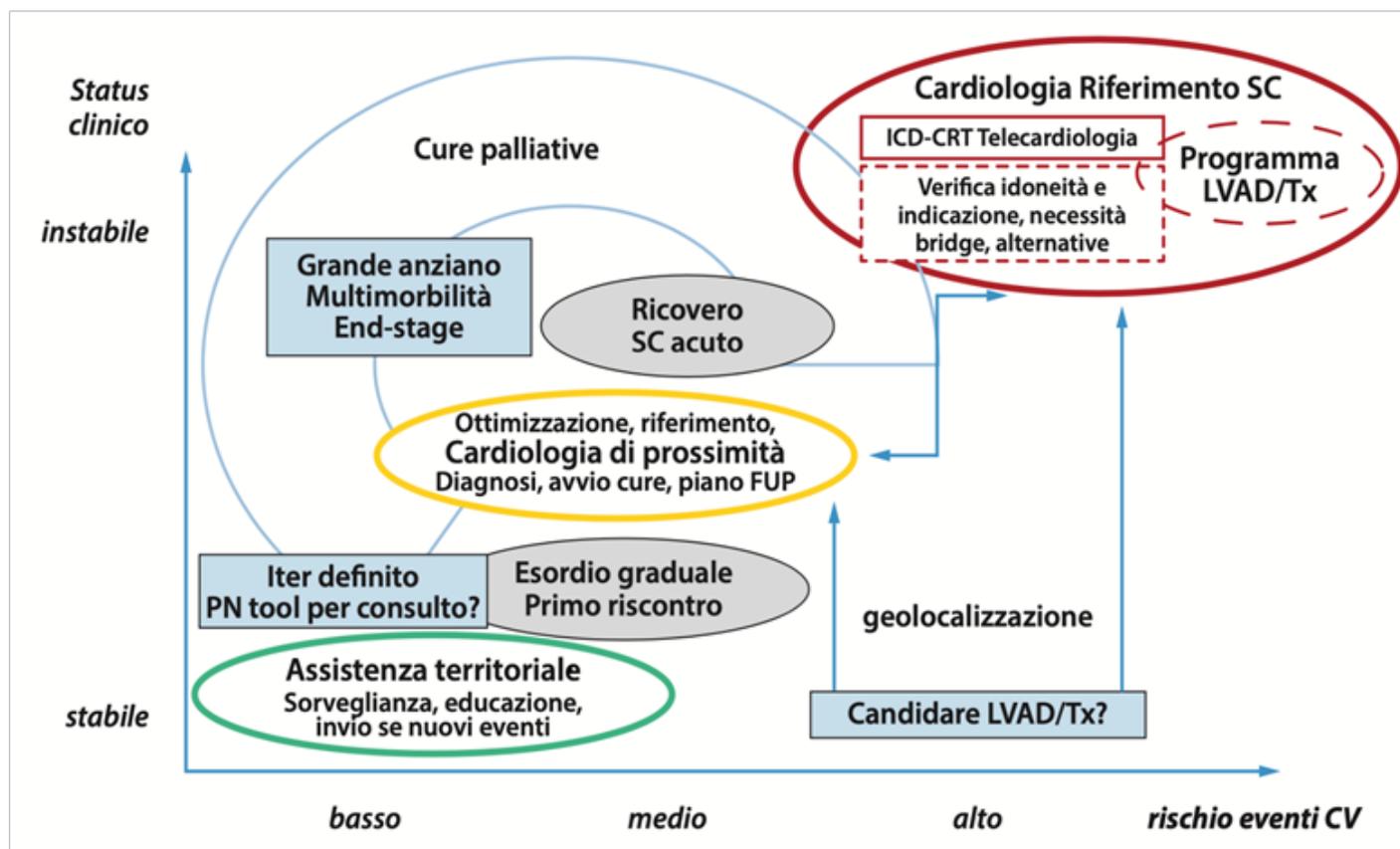
Le stesse ANCMO (Associazione Medici Cardiologici Ospedalieri) e SIC (Società Italiana di Cardiologia) hanno prodotto nel 2016 un documento dal titolo "**La rete cardiologica per la cura del malato con scompenso cardiaco: organizzazione dell'assistenza ambulatoriale**". Scopo di tale documento è stato delineare le finalità e le caratteristiche della rete assistenziale per lo scompenso cardiaco, in termini di requisiti e compiti dei diversi punti di contatto con il paziente e di modalità di documentazione e condivisione dei processi di diagnosi, assistenza e cura. Il documento ha lo scopo anche di uniformare gli standard dell'offerta specialistica, con la consapevolezza che la gestione dello scompenso supera la collocazione ospedaliera. Nel documento viene proposta una via maestra quale quella della creazione di reti regionali multidisciplinari sulla base di un indirizzo condiviso finalizzata ad assistere il paziente in maniera appropriata e costo-efficace nelle diverse fasi della malattia.

La rete per lo scompenso cardiaco, si caratterizza per la presenza di elementi (cosiddetti "nodi") che sono connessi fra loro da legami uni- o bidirezionali governati secondo accordi.

Fondamentale è però delineare l'architettura della rete (figura sotto). L'assistenza territoriale (*ellissi verde*) deve farsi carico del paziente stabile a rischio medio-basso. In presenza di instabilizzazioni o per approfondimento diagnostico di casi di prima diagnosi con esordio graduale dei sintomi predispone, attraverso protocolli predefiniti che utilizzino biomarcatori riconosciuti, l'invio alla cardiologia ospedaliera di riferimento per prossimità geografica. La cardiologia ospedaliera di prossimità (*ellisse gialla*) accoglie pazienti in regime di ricovero per scompenso acuto o per riferimento ambulatoriale dal territorio; si fa carico delle indagini diagnostiche necessarie, dell'avvio della terapia o della sua ottimizzazione e stende il piano di follow-up. La cardiologia di prossimità accoglie inoltre per un follow-up condiviso i pazienti con scompenso avanzato che hanno indicazione o hanno eseguito terapie di sostituzione cardiaca. Le cardiologie di riferimento (*ellisse rossa*) ricevono, per l'implementazione di opzioni terapeutiche avanzate, pazienti con scompenso ad alto rischio, clinicamente labili, che vengono rinviati alle cardiologie di prossimità per la condivisione dell'iter diagnostico e il follow-up. Tutti i nodi dell'assistenza cardiologica devono attivare relazioni con la Rete delle cure palliative per la presa in carico congiunta dei pazienti con scompenso terminale.

Il documento declina alcuni snodi fondamentali alla realizzazione di una rete efficiente ed efficace:

Snodo 1 : Definire i nodi essenziali della Rete, rappresentati da: 1) Medicina Generale territoriale; 2) Presidi territoriali per lo SC (nell'ambito di centri integrati per patologie croniche); 3) Centri cardiologici ospedalieri; 4) Centro medico-chirurgico con programma di terapia sostitutiva



Snodo 2: Definire i bacini di utenza (Aree) nell'ambito del Comune, Provincia o Regione dove siano presenti almeno uno o più Ospedali di base (presenza di PS con Osservazione Breve Intensiva e medicina senza cardiologia), uno o più ospedali di I livello (DEA e UTIC bacino di utenza 150-300.000 persone) e almeno un ospedale di II livello (dipartimento d'emergenza-accettazione [DEA], UTIC, Emodinamica h24, bacino di utenza 300 000-600 000 persone).

Snodo 3: Analizzare nell'ambito di ogni Area le caratteristiche dell'offerta specialistica territoriale e ospedaliera e le modalità organizzative della medicina generale. L'analisi dell'offerta disponibile in una determinata Area porterà alla definizione delle modalità di interazione tra il nodo "MMG" e il nodo "Cardiologia di prossimità".

Snodo 4: Identificare, all'interno delle Aree, l'ospedale o gli ospedali dotati di competenze e risorse superspecialistiche, in grado fungere da riferimento per affrontare i casi complessi sotto il profilo diagnostico e terapeutico, e lo SC avanzato

Snodo 5: Identificare i Centri medico-chirurgici con programmi di sostituzione del cuore, collettori terminali per una determinata Area.

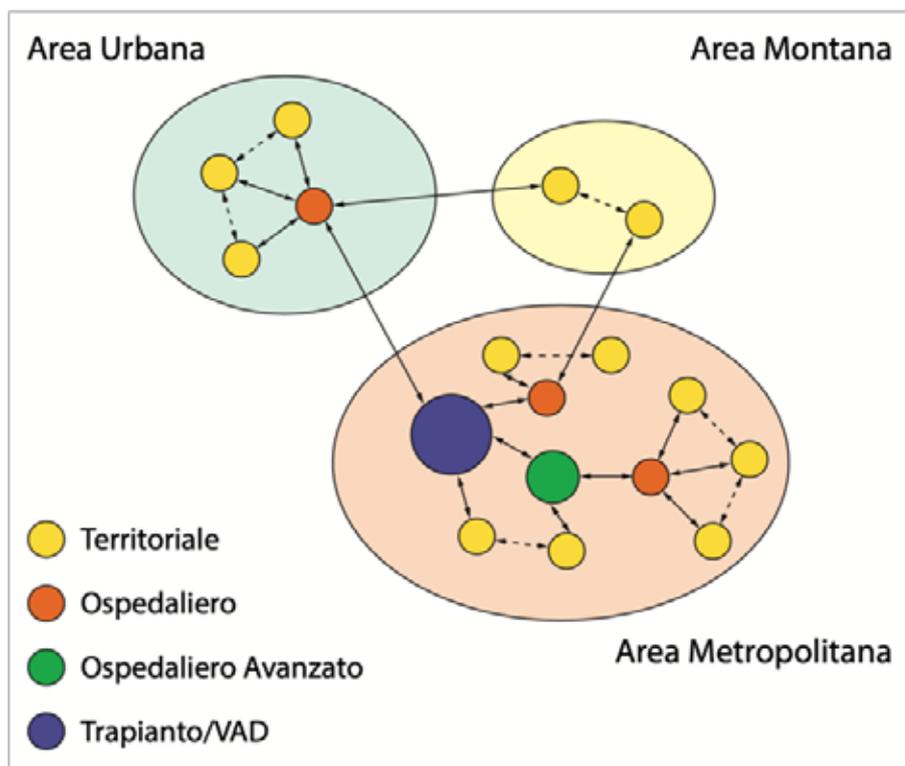
Snodo 6 Identificare e coinvolgere gli altri punti importanti della Rete, tra i quali le cure riabilitative

Snodo 7 La struttura organizzativa e le modalità di governo formale della rete dovranno essere definiti dall'insieme degli attori/responsabili dei percorsi clinico-assistenziali, con funzioni regolatorie e di controllo a livello delle istituzioni regionali e delle direzioni strategiche degli erogatori.

Architettura della Rete

2.11 ASSISTENZA INTEGRATA E MULTIDISCIPLINARE ALLO SCOMPENSO CARDIACO: IL RUOLO DELLE HEART FAILURE UNIT (HFU)

La Rete SC pone in rapporto collaborativo diverse strutture, professionalità e funzioni, facilitando la condivisione degli obiettivi generali (disease management) e orientati al singolo paziente (case management), in una traiettoria che può attraversare i diversi contesti (ospedale, territorio) e i diversi livelli di intensità di cura. L'architettura è policentrica e plurigravazionale. Nell'architettura della Rete, la distribuzione dei Centri SC e della loro tipologia potrà variare in base alle caratteristiche della regione e alla distribuzione geografica delle strutture sanitarie (es. area montana, urbana e metropolitana). La cardiologia ospedaliera deve prestare piena collaborazione sia con la medicina interna, che accoglie il 60% dei pazienti con scompenso ospedalizzati, che con le strutture territoriali.



Le modalità di governo della Rete dovranno essere decise insieme tra i responsabili dei principali snodi, con il coordinamento della Regione, e coinvolgendo tutte le parti interessate, inclusa la cittadinanza. Il nucleo di governo della Rete si farà carico di:

- promuovere la definizione e l'implementazione dei percorsi diagnostico-terapeutici riabilitativi assistenziali (PDTRA);
- pianificare e attuare la riorganizzazione delle funzioni delle strutture ospedaliere e del territorio, della medicina generale e della cardiologia specialistica, nell'ottica della Rete, e il loro coordinamento. Dovranno essere definiti criteri minimi di carattere strutturale (personale dedicato, tipo di struttura e controllo delle competenze), i compiti, le responsabilità, le risorse, le modalità di comunicazione e di condivisione del fascicolo paziente, di riferimento del paziente da un punto all'altro della Rete, nonché le modalità di raccolta e analisi dei dati, della messa a disposizione dei flussi informativi (assistiti, accessi, personale), per l'audit clinico;
- definire gli indicatori di struttura, di processo e di esito, inclusi la qualità percepita e gli indicatori di natura economica, e attivarne il monitoraggio anche attraverso il ricorso a momenti formali di audit clinico-organizzativo;
- promuovere la formazione, la crescita culturale, la condivisione degli obiettivi e la comunicazione fra tutti i professionisti coinvolti attraverso il supporto e la consultazione reciproca, la condivisione dei protocolli diagnostico-terapeutici, la discussione interattiva per la soluzione dei problemi clinici, la gestione condivisa dei casi complessi, gli eventi formativi, l'eventuale produzione di materiale didattico ed educativo.
- monitorare sistematicamente tutte le componenti della rete e del percorso assistenziale, con particolare riguardo alle criticità e alle problematiche del sistema che possono emergere in fase di attuazione (Tabella);



Tabella 4 Criticità potenzialmente emergenti in fase di attuazione della rete

1. Inadeguata scelta della popolazione target, ovvero inserimento nella rete di pazienti nei quali non è stata posta una corretta diagnosi di SC.
2. Limitazione della valutazione dei problemi attivi ad una sola fase della malattia, ospedaliera o territoriale, con mancata analisi dei bisogni di integrazione e continuità assistenziale.
3. Strumenti di valutazione inadeguati, o non validati da evidenze scientifiche, oppure inappropriati per le problematiche da valutare e per i cambiamenti da apportare.
4. Assenza di momenti/strumenti di comunicazione adeguati, sistematici e formali con gli operatori sanitari extraospedalieri per un follow-up efficace.
5. Gestione spontaneistica e individuale, ovvero basata sulla volontà dei singoli professionisti e non strutturata, responsabile e condivisa, dei progetti di intervento, che dovrebbero essere fortemente voluti e perseguiti dai gestori.
6. Eterogenea cultura e formazione e assenza di adeguate competenza nel campo dell SC dei professionisti coinvolti; barriere che impediscono un efficace coordinamento tra le diverse figure professionali.
7. Mancato supporto istituzionale (direzione delle Aziende Sanitarie e/o ospedaliere)

Conclusioni

In base alle evidenze reperite e analizzate e alle successive valutazioni mostrate nel presente documento, si conclude che la costituzione di team multidisciplinari specialistici e nell'ambito delle cure primarie è un intervento efficace. La sua realizzazione mediante i contenuti proposti migliora gli esiti di salute riducendo mortalità e ospedalizzazioni. Gli autori forniscono inoltre suggerimenti sul funzionamento della rete dello scompenso con i relativi criteri clinico organizzativi.

PROPOSTE OPERATIVE

Dalle analisi e valutazioni presentate si suggerisce:

- La realizzazione di PDTA sul management dello scompenso cardiaco. I PDTA dovranno essere evidence based, multidisciplinari e multiprofessionali e prevedere indicatori e standard per il monitoraggio del percorso e dei relativi esiti
- L'implementazione di un sistema di monitoraggio mediante la conduzione di audit clinici sull'efficacia del PDTA e sul funzionamento dei team.

2.12 I PROFILI DEI PAZIENTI CON SCOMPENSO CARDIACO (DALL'ACUTO ALL'AVANZATO) CANDIDABILI A PROCEDURE INTERVENTISTICHE AVANZATE

Marco Marini, A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona

Il network (modello hub e spoke)

Come già precedentemente affrontato, in generale il modello migliore e funzionale nella gestione dello scompenso cardiaco è un modello "hub and spoke" declinato secondo realtà ed organizzazioni locali.

Questo modello organizzativo è tanto più funzionale quanto più il paziente è critico e complesso. Tutti i maggiori documenti presenti in letteratura in particolare un position paper dell'European Heart Failure Association⁹¹ ed un documento di consenso ANMCO/SIC⁹² riportano tale modello come funzionale alla gestione del paziente critico ed avanzato.

Quando parliamo di pazienti candidabili a procedure interventistiche "avanzate" necessariamente individuiamo come centro hub un centro di III° livello al cui interno siano presenti un'emodinamica, un'aritmologia interventistica, una cardiocirurgia, una terapia intensiva post operatoria ed una terapia intensiva cardiologica in grado di gestire in modo coordinato pazienti critici che possono richiedere una o più terapie/procedure ad elevata complessità.

I profili clinici, criteri per il referral e terapia "avanzate"

- Identificare in modo categorico il paziente con scompenso cardiaco che si giova di una procedura interventistica avanzata in modo chiaro è estremamente difficile. I quadri clinici di presentazione dei pazienti con scompenso cardiaco variano dal quadro di scompenso cardiaco acuto "de novo", passando attraverso il paziente con "riacutizzazione" di scompenso cardiaco al "worsening heart failure" fino ad arrivare a manifestazioni di scompenso cardiaco avanzato, refrattario, di shock cardiogeno o di scompenso cardiaco destro isolato o biventriolare. Già questa classificazione evidenzia quanto sia difficile categorizzare un paziente soprattutto considerando la non infrequente presentazione di quadri clinici sovrapposti.
- Venendo al dettaglio dello scompenso cardiaco avanzato questo è comunque l'espressione di una patologia che nell'arco del tempo è evoluta fino a manifestarsi nella sua forma clinica più grave cioè quella appunto di un quadro cosiddetto "avanzato" le cui caratteristiche sono elencate nella tabella 1 (position paper dell'European Heart Failure Association).

91 Crespo-Leiro M.G., et al., Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. European Journal of Heart Failure (2018) 20, 1505-1535

92 Aspromonte N., et al., Documento di consenso ANMCO/SIC. La rete cardiologica per la cura del malato con scompenso cardiaco: organizzazione dell'assistenza ambulatoriale. Giornale Italiano di Cardiologia (2016); 17 570-593.

**Table 3 Updated HFA-ESC criteria for defining advanced heart failure**

All the following criteria must be present despite optimal guideline-directed treatment:

1. Severe and persistent symptoms of heart failure [NYHA class III (advanced) or IV].
2. Severe cardiac dysfunction defined by a reduced LVEF $\leq 30\%$, isolated RV failure (e.g. ARVC) or non-operable severe valve abnormalities or congenital abnormalities or persistently high (or increasing) BNP or NT-proBNP values and data of severe diastolic dysfunction or LV structural abnormalities according to the ESC definition of HFpEF and HFmrEF.⁹
3. Episodes of pulmonary or systemic congestion requiring high-dose intravenous diuretics (or diuretic combinations) or episodes of low output requiring inotropes or vasoactive drugs or malignant arrhythmias causing >1 unplanned visit or hospitalization in the last 12 months.
4. Severe impairment of exercise capacity with inability to exercise or low 6MWT (<300 m) or pVO_2 ($<12-14$ mL/kg/min), estimated to be of cardiac origin.

In addition to the above, extra-cardiac organ dysfunction due to heart failure (e.g. cardiac cachexia, liver, or kidney dysfunction) or type 2 pulmonary hypertension may be present, but are not required.

Criteria 1 and 4 can be met in patients who have cardiac dysfunction (as described in criterion #2), but who also have substantial limitation due to other conditions (e.g. severe pulmonary disease, non-cardiac cirrhosis, or most commonly by renal disease with mixed aetiology). These patients still have limited quality of life and survival due to advanced disease and warrant the same intensity of evaluation as someone in whom the only disease is cardiac, but the therapeutic options for these patients are usually more limited.

Tabella 1: Position Paper HFA-ESC

È evidente quindi che l'insufficienza cardiaca avanzata non la fanno la frazione di eiezione o i valori del BNP ma la caratterizzano i sintomi del paziente, i marker prognostici, la presenza di danno d'organo e il mancato raggiungimento di "goal" terapeutici.

- Diventa pertanto fondamentale capire ed intercettare nella storia clinica del paziente il cosiddetto "periodo di transizione" cioè il passaggio da una condizione cronica stabile a quella più critica ed avanzata, e questo periodo ha caratteristiche specifiche che possono aiutarci ad individuarlo ⁹³ (Tabella 2). Va però tenuto in considerazione che spesso questa "transizione" può essere abbastanza rapida e far giungere il paziente in una condizione clinica in cui il rischio di attuare interventi "complessi" potrebbe essere del tutto futile. Anche in quest'ottica è opportuno stratificare e classificare i nostri pazienti secondo classi INTERMACS (tabella 3). Classificazione che ha il merito di relazionare la condizione clinica alla necessità temporale di un intervento terapeutico (più il paziente è critico e presenta una classe INTERMACS bassa prima e più rapidamente dobbiamo agire).

Time to Transition: Clinical Cues

- Repeated (≥ 2) hospitalizations or ED visits for HF in the past year
- Progressive deterioration in renal function
- Weight loss without other cause (e.g. cardiac cachexia)
- Intolerance to ACE inhibitors due to hypotension and/or worsening renal function
- Intolerance to beta blockers due to worsening HF or hypotension
- Frequent systolic blood pressure < 90 mmHg
- Persistent dyspnea with dressing or bathing requiring rest
- Inability to walk 1 block on the level ground due to dyspnea or fatigue
- Recent need to escalate diuretics to maintain volume status, often reaching daily furosemide equivalent dose > 160 mg/d and/or use of supplemental metolazone therapy
- Progressive decline in serum sodium, usually to < 133 mEq/L
- Frequent ICD shocks

Tabella 2: Indizi clinici di transizione di malattia

⁹³ Yancy et al. 2013 ACC/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. Circulation June 5, 2013

Table 2 Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support (INTERMACS) profile descriptions in patients with advanced heart failure

Profile	Time frame for intervention
<p>Profile 1: Critical cardiogenic shock Patient with life-threatening hypotension despite rapidly escalating inotropic support, critical organ hypoperfusion, often confirmed by worsening acidosis and/or lactate levels. "Crash and burn."</p>	Definitive intervention needed within hours.
<p>Profile 2: Progressive decline Patient with declining function despite intravenous inotropic support, may be manifest by worsening renal function, nutritional depletion, inability to restore volume balance. "Sliding on inotropes." Also describes declining status in patients unable to tolerate inotropic therapy.</p>	Definitive intervention needed within few days.
<p>Profile 3: Stable but inotrope-dependent Patient with stable blood pressure, organ function, nutrition, and symptoms on continuous intravenous inotropic support (or a temporary circulatory support device or both), but demonstrating repeated failure to wean from support due to recurrent symptomatic hypotension or renal dysfunction. "Dependent stability."</p>	Definitive intervention elective over a period of weeks to few months.
<p>Profile 4: Resting symptoms Patient can be stabilized close to normal volume status but experiences daily symptoms of congestion at rest or during ADL. Doses of diuretics generally fluctuate at very high levels. More intensive management and surveillance strategies should be considered, which may in some cases reveal poor compliance that would compromise outcomes with any therapy. Some patients may shuttle between 4 and 5.</p>	Definitive intervention elective over a period of weeks to few months.
<p>Profile 5: Exertion intolerant Comfortable at rest and with ADL but unable to engage in any other activity, living predominantly within the house. Patients are comfortable at rest without congestive symptoms, but may have underlying refractory elevated volume status, often with renal dysfunction. If underlying nutritional status and organ function are marginal, patients may be more at risk than INTERMACS 4, and require definitive intervention.</p>	Variable urgency, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity.
<p>Profile 6: Exertion limited Patient without evidence of fluid overload is comfortable at rest, and with ADL and minor activities outside the home but fatigues after the first few minutes of any meaningful activity. Attribution to cardiac limitation requires careful measurement of peak oxygen consumption, in some cases with haemodynamic monitoring to confirm severity of cardiac impairment. "Walking wounded."</p>	Variable, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity level.
<p>Profile 7: Advanced NYHA class III A placeholder for more precise specification in future, this level includes patients who are without current or recent episodes of unstable fluid balance, living comfortably with meaningful activity limited to mild physical exertion.</p>	Transplantation or circulatory support may not currently be indicated.
Modifiers for profiles	Possible profiles to modify
<p>TCS-Temporary Circulatory Support can modify only patients in hospital (other devices would be INTERMACS devices). This includes IABP, ECMO, TandemHeart, Levitronix, BVS 5000 or ABS000, Impella.</p>	1, 2, 3 in hospital.
<p>A-Arrhythmia can modify any profile. Recurrent ventricular tachyarrhythmias that have recently contributed substantially to clinical compromise. This includes frequent ICD shocks or requirement for external defibrillator, usually more than twice weekly.</p>	Any profile.
<p>FF-Frequent Flyer can modify only outpatients, designating a patient requiring frequent emergency visits or hospitalizations for diuretics, ultrafiltration, or temporary intravenous vasoactive therapy.</p>	3 if at home, 4, 5, 6. A Frequent Flyer would rarely be profile 7.

Tabella 3: criteri INTERMACS

- Esistono pertanto delle indicazioni e degli "alert" che i cardiologi o medici che hanno in cura pazienti con scompenso cardiaco devono aver chiari per sapere quando riferire un paziente al centro di III° livello sia in condizioni di urgenza come



nel caso di un paziente in “shock cardiogeno” (classi INTERMACS I e II) sia in condizioni più stabili (peraltro sempre auspicabili). In quest’ultimo caso il paziente deve essere riferito elettivamente per essere candidato a terapie avanzate ed un modo semplice per ricordare quali possono essere gli “alert e marker” di riferimento è l’acronimo “I NEED HELP” (Tabella 4). Nonostante esistano comunque dei marker, indicatori e linee guida, dobbiamo ricordare che anche in centri esperti e con skills elevate c’è una percentuale di pazienti che sfugge ad una corretta stratificazione ⁹⁴.

Table 11 'I Need Help'—Markers of advanced heart failure

I	Inotropes	Previous or ongoing requirement for dobutamine, milrinone, dopamine, or levosimendan
N	NYHA class/natriuretic peptide	Persisting NYHA class III or IV and/or persistently high BNP or NT-proBNP
E	End-organ dysfunction	Worsening renal or liver dysfunction in the setting of heart failure
E	Ejection fraction	Very low ejection fraction <20%
D	Defibrillator shocks	Recurrent appropriate defibrillator shocks
H	Hospitalizations	More than 1 hospitalization with heart failure in the last 12 months
E	Edema/escalating diuretics	Persisting fluid overload and/or increasing diuretic requirement
L	Low blood pressure	Consistently low BP with systolic <90 to 100 mmHg
P	Prognostic medication	Inability to up-titrate (or need to decrease/cease) ACEI, beta-blockers, ARNIs, or MRAs

ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARNI, angiotensin receptor–neprilysin inhibitor; BNP, B-type natriuretic peptide; BP, blood pressure; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association. Reprinted with permission from Baumwöl.²⁴⁷

Tested clinical, laboratory, and echocardiographic criteria to trigger referral*

Clinical	Laboratory	Imaging	Risk score data
<ul style="list-style-type: none"> >1 HF hospitalization in last year NYHA class III–IV Intolerant of optimal dose of any GDMT HF drug Increasing diuretic requirement SBP ≤90 mmHg Inability to perform CPET 6MWT CRT non-responder clinically Cachexia, unintentional weight loss KCCQ MLHFQ 	<ul style="list-style-type: none"> eGFR <45 mL/min SCr ≥140 mmol/L K₂ >5.2 or <3.5 mmol/L Hyponatremia Hb ≤120 g/L NT-proBNP ≥1000 pg/mL Abnormal liver function test Low albumin 	<ul style="list-style-type: none"> LVEF ≤30% Large area of akinesis/dyskinesis or aneurysm Moderate/severe mitral regurgitation RV dysfunction PA pressure ≥50 mmHg Moderate-severe tricuspid regurgitation Difficult to grade aortic stenosis IVC dilated or without respiratory variation 	<ul style="list-style-type: none"> MAGGIC predicted survival ≤80% at 1 year SHFM predicted survival ≤80% at 1 year

*SHFM: 6-min walk test; CPET, cardiopulmonary exercise test; CRT, cardiac resynchronization therapy; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GDMT, guideline-directed medical therapy; Hb, hemoglobin; HF, heart failure; IVC, inferior vena cava; K, potassium; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; LVEF, left ventricular ejection fraction; MAGGIC, Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure; MLHFQ, Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; Na, sodium; NT-proBNP, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; NYHA, New York Heart Association; PA, pulmonary artery; RV, right ventricle; SBP, blood pressure; SCr, serum creatinine; SHFM, Seattle Heart Failure Model.
*Note that this table reflects many clinically relevant but sometimes subjective and non-specific criteria. With these criteria, sensitivity has been prioritized over specificity, i.e., many criteria may be present in patients who do not need referral, but by considering these criteria in a comprehensive assessment, there is a lower risk that high-risk patients may be missed or referred too late. While cut-offs exist for transplantation listing or left ventricular assist device implantation, there are no data to support specific cut-offs for referral to a HF center.
*Moderate mitral regurgitation alone is not sufficient, but is one factor suggesting risk of progression and should be considered together with other variables.

Tabella 4: criteri per il referral a centro di III livello

- Quando parliamo di terapie “avanzate” per pazienti con scompenso cardiaco, intendiamo sia interventi farmacologici ma soprattutto strumentali e la complessità e costo di queste terapie sono mediamente direttamente proporzionali alla gravità ed “impegno” del quadro clinico. Esiste pertanto un fine rapporto per il quale interventi su pazienti instabili richiedono skills più avanzate e “devices” più complessi e costosi.
- Le terapie “avanzate” che dobbiamo considerare sono elencate a seguire e per ognuno di queste esistono indicazioni e controindicazioni assolute e relative che vanno considerate caso per caso. Condizione imprescindibile nel processo di decision making è comunque la multidisciplinarietà della scelta e della discussione in cui, il pool di specialisti che valutano il paziente, deve essere composto dal cardiologo clinico, cardiologo intensivista, cardiologo esperto in scompenso cardiaco, cardiocirurgo, cardiologo interventista (emodinamista e/o aritmologo), cardiorianimatore/anestesista oltre a specialisti da integrare caso per caso (infettivologo, radiologo, psicologo, internista, nutrizionista, nefrologo, chirurgo vascolare...).

94 Screening for heart transplantation and left ventricular assist system: results from the ScREning for advanced Heart Failure treatment (SEE-HF) study. European Journal of Heart Failure 2018, 20 152-160

- Elenco delle possibili terapie per lo scompenso cardiaco avanzato e shock cardiogeno in ordine decrescente per "impegno e costo":
 - » Trapianto cardiaco
 - » Assistenza meccanica al circolo (LVAD-left ventricular assistance device) come "bridge therapy" o "destination therapy"
 - » Assistenza meccanica al circolo "short term" (IMPELLA, IABP)
 - » Interventi di riparazione e/o sostituzione valvolare "classici" in minitoraco o percutanei (TAVI, MITRALCLIP, SOSTITUZIONE MITRALICA PERCUTANEA)
 - » Interventi complessi di rivascularizzazione miocardica chirurgici e/o percutanei con o senza assistenza al circolo
 - » Interventi di ablazione di aritmie ipercinetiche atriali e/o ventricolari con o senza concomitante assistenza al circolo
 - » Interventi d'impianto di risincronizzazione cardiaca anche di tipo ibrido (con cateteri epicardici)
 - » Terapia con cicli di inotropi ripetuti (levosimendan) come "bridge therapy" o palliazione (quest'ultima opzione eseguibile anche in centri spoke) in regime di day-hospital o domiciliare

Spesso lo stesso paziente prima di essere "candidato" ad una terapia definitiva, come per esempio il trapianto cardiaco o LVAD in destination therapy, può necessitare di terapie intermedie che servono per stabilizzare il quadro clinico e permettere "l'esecuzione" di terapie più avanzate, costose e definitive in sicurezza e con la più alta probabilità di successo. In particolare, escludendo il trapianto cardiaco che rappresenta la "golden therapy" nei pazienti candidabili ed idonei, la terapia più importante e con il maggior impatto sociale, economico e psicologico, per i pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato, è l'assistenza meccanica al circolo (LVAD) in "destination therapy". Essa consiste nell'applicazione di una pompa centrifuga intrapericardica in grado di sostituire la funzione del ventricolo sinistro generando un flusso di sangue continuo in aorta che permette una normale perfusione degli organi garantendo una "buona" qualità di vita. Tale terapia ha comunque un impatto importante dal punto di vista psicologico e gestionale nella vita di un paziente (si diventa dipendenti da un device e da un caregiver) e non è scevra da rischi sia nell'immediato che a lungo termine oltre che essere estremamente costosa. È comunque ad oggi considerata uno standard di riferimento nel paziente candidabile, e se dovessimo stimare i bisogni sulla base dell'epidemiologia nota, è ipotizzabile che nella nostra regione ad oggi potremmo contare circa 1500 pazienti affetti da "scompenso cardiaco avanzato" e tra questi prevedere 5/6 impianti di LVAD/anno.

- Esistono comunque delle controindicazioni assolute a seguito delle quali un paziente non dovrebbe essere riferito ad un centro di III° livello perché non potrebbe essere ammesso a terapie avanzate (a volte controindicazioni valide in tutti i setting altre volte relative ad una terapia specifica) e vanno sempre tenute in considerazione onde evitare inutili trasferimenti ed occupazione di posti necessari per specifiche necessità.
 - Controindicazioni al referral:
 - » Età: > 65 aa per trapianto - > 70 aa per LVAD
 - » BPCO severa (per trapianto ed LVAD)
 - » IRC avanzata/terminale per trapianto e LVAD
 - » Neoplasia attiva/recenti (LVAD-Trapianto anche pregressa, assistenza meccanica al circolo short term da valutare caso per caso)
 - » Controindicazioni a terapia anticoagulante (LVAD)
 - » Insufficienza epatica (Classe B di Child) per qualsiasi terapia
 - » Stato generale scaduto (nutrizionale, funzionale, fragilità)
 - » Età > speranza di vita (per tutte le terapie)
 - » Sepsi (per tutte le terapie)
 - » Demenza (per tutte le terapie)
 - » Condizioni psicosociali sfavorevoli
 - » Controindicazioni specifiche per procedure potenziali

In conclusione in base al profilo clinico ed alla classe INTERMACS un paziente con scompenso cardiaco avanzato potrebbe presentarsi in 3 condizioni predominanti:



1. Una condizione stabile (ambulatoriale – INTERMACS 5-7 o classe NYHA II con criteri “I NEED HELP”)
2. Ospedalizzato non dimissibile ma non in shock (INTERMACS 3-4)
3. Ospedalizzato non dimissibile in shock cardiogeno (INTERMACS 1-2)

Nel primo caso un paziente stabile può e deve essere inviato al centro di riferimento di III° in elezione ed entrare poi in un iter di follow-up condiviso tra centri e specialisti.

Nei casi 2 e 3 il paziente andrebbe sottoposto ad una prima valutazione multidisciplinare condivisa anche a distanza e successivamente inviato in emergenza o urgenza al centro di riferimento dove il “team multidisciplinare” deciderà in modo condiviso la strategia terapeutica del caso.

2.13 IL RUOLO DELLA CARDIOCHIRURGIA NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

Michel Danilo Pierri, Marco Di Eusanio - A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona

Nel mondo ci sono circa 23 milioni di persone affette da scompenso cardiaco, di cui circa 7 milioni in Europa⁹⁵. Il 10% ha uno scompenso di grado elevato, con sintomi a riposo nonostante la terapia medica e danno strutturale cardiaco in fase avanzata.

I pazienti con scompenso cardiaco avanzato hanno una elevata mortalità a breve termine: nello studio ReMatch⁹⁶ solo l'8% dei pazienti trattati con terapia medica sopravvive a 2 anni.

Neanche la terapia di resincronizzazione cardiaca (RCT) incrementa in modo significativo la sopravvivenza nel gruppo di pazienti con NYHA IV offrendo solo un limitato miglioramento della sintomatologia⁹⁷.

In questi contesti è necessario valutare il ruolo della chirurgia che, semplificando, può essere riassunto in 3 scenari:

- Pazienti con danno cardiaco correggibile con la chirurgia convenzionale
- Pazienti con shock cardiogeno o arresto cardiocircolatorio
- Pazienti con scompenso cronico e danno cardiaco non reversibile.

Di seguito verranno analizzate brevemente le opzioni chirurgiche disponibili per ognuno di questi scenari, tenendo presente che pazienti appartenenti ad uno scenario possono passare, nel corso della loro storia clinica, ad un'altra categoria e che opzioni chirurgiche diverse possono essere valide nello stesso paziente.

DANNO CARDIACO CORREGGIBILE CON CHIRURGIA CONVENZIONALE

1) Pazienti con cardiopatia ischemica

Molto frequentemente nei pazienti con scompenso cardiaco è presente malattia coronarica. Il danno ischemico miocardico, infatti, comporta la sostituzione del tessuto contrattile con tessuto fibroso o anche una riduzione dell'attività del tessuto contrattile che può essere recuperata risolvendo il problema ischemico. Quest'ultima situazione (presenza cioè di "tessuto vitale") è correggibile con la rivascolarizzazione miocardica. La presenza, in un ventricolo dilatato e scompensato di tessuto vitale può essere indagata con opportune tecniche diagnostiche (PET, Eco-Dobutamina e Risonanza Magnetica Cardiaca). Anche se la rivascolarizzazione miocardica in soggetti con ridotta funzione ventricolare ha una mortalità procedurale aumentata, i vantaggi in termini di sopravvivenza e qualità di vita sono stati ampiamente documentati⁹⁸.

2) Pazienti con valvulopatie

L'insufficienza mitralica è presente nel 35-50% dei pazienti con scompenso cardiaco cronico e nel 30% dei pazienti con infarto miocardico acuto⁹⁹. La presenza di insufficienza mitralica peggiora notevolmente la prognosi di queste condizioni. Molto spesso non si tratta di una patologia primitiva della valvola mitralica, ma di una disfunzione secondaria alla patologia ventricolare.

95 Roger, Véronique L., Alan S. Go, Donald M. Lloyd-Jones, Emelia J. Benjamin, Jarett D. Berry, William B. Borden, Dawn M. Bravata, et al. 2012. "Heart Disease and Stroke Statistics-2012 Update: A Report from the American Heart Association." *Circulation* 125 (1). <https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046>

96 Rose, E.A., J.T. Watson, N.S. Ronan, L.W. Miller, P. Desvigne-Nickens, P. Meier, O. Howard Frazier, et al. 2001. "Long-Term Use of a Left Ventricular Assist Device for End-Stage Heart Failure." *New England Journal of Medicine*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa012175>

97 McAlister, Finlay A., Justin Ezekowitz, Nicola Hooton, Ben Vandermeer, Carol Spooner, Donna M. Dryden, Richard L. Page, Mark A. Hlatky, and Brian H. Rowe. 2007. "Cardiac Resynchronization Therapy for Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction: A Systematic Review." *Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.297.22.2502>

Bradley, David J., Elizabeth A. Bradley, Kenneth L. Baughman, Ronald D. Berger, Hugh Calkins, Steven N. Goodman, David A. Kass, and Neil R. Powe. 2003. "Cardiac Resynchronization and Death from Progressive Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Journal of the American Medical Association*. <https://doi.org/10.1001/jama.289.6.730>

Turley, Andrew J., Shahzad G. Raja, Kareem Salhiyyah, and Kumaresan Nagarajan. 2008. "Does Cardiac Resynchronisation Therapy Improve Survival and Quality of Life in Patients with End-Stage Heart Failure?" *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 7 (6). <https://doi.org/10.1510/icvts.2008.183707>

98 Velazquez, Eric J., Kerry L. Lee, Robert H. Jones, Hussein R. Al-Khalidi, James A. Hill, Julio A. Panza, Robert E. Michler, et al. 2016. "Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy." *New England Journal of Medicine* 374 (16): 1511-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1602001>

99 Goliash, Georg, Philipp E. Bartko, Noemi Pavo, Stephanie Neuhold, Raphael Wurm, Julia Mascherbauer, Irene M. Lang, Guido Strunk, and Martin Hülsmann. 2018. "Refining the Prognostic Impact of Functional Mitral Regurgitation in Chronic Heart Failure." *European Heart Journal* 39 (1): 39-46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx402>



L'insufficienza mitralica secondaria (funzionale) è infatti conseguenza: della dilatazione dell'anello mitralico, che segue la dilatazione del ventricolo; della ridotta contrattilità con riduzione delle forze tensive che contribuiscono alla chiusura corretta della valvola; della dislocazione dei muscoli papillari che, insieme alla dilatazione dell'anello, comporta una limitazione dei movimenti dei lembi.

Le tecniche chirurgiche per la correzione dell'insufficienza mitralica secondaria consistono soprattutto nella plastica mitralica con impianto di anelli rigidi sottodimensionati o nella sostituzione con preservazione del sistema tensore della valvola nativa. La tecnica dell'anuloplastica sottodimensionata, inizialmente descritta da Bolling¹⁰⁰, è stata ampiamente utilizzata, anche se i risultati a distanza non sembrano essere così promettenti come si sperava¹⁰¹, mentre la mortalità procedurale è alta; inoltre spesso le condizioni e le comorbidità dei pazienti sono tali da comportare una mortalità e morbilità proibitiva per l'intervento a cuore aperto ed in circolazione extracorporea. È per questo che un significativo numero di pazienti non è sottoposto ad intervento¹⁰².

Per questo motivo si stanno imponendo tecniche che consentono una correzione dell'insufficienza mitralica percutanea tra cui la MitraClip è la procedura più diffusamente applicata con un numero di impianti di oltre 70.000 e che si è dimostrata sicura ed efficace nel ridurre l'insufficienza mitralica ed in grado di migliorare i sintomi e la qualità di vita. Ci sono minori evidenze del fatto che possa invece migliorare anche la sopravvivenza soprattutto nel caso dei pazienti con scompenso avanzato¹⁰³.

La sostituzione percutanea della patologia mitralica, a differenza di quella aortica, presenta degli ostacoli tecnici difficili da superare: la valvola non è circolare, è ampia e la forma presenta variazioni dinamiche con il ciclo cardiaco; è sottoposta a forti gradienti pressori, presenta scarse calcificazioni ed ha un apparato sotto valvolare complesso e variabile. La possibilità di impiantare per via trans apicale una protesi mitralica auto-espandibile come la Tendyne¹⁰⁴ sta dando risultati incoraggianti¹⁰⁵ ed è ormai proponibile in alcuni pazienti non altrimenti trattabili.

Nei pazienti con stenosi aortica, patologia molto frequente nella popolazione anziana, lo scompenso fa seguito ad una fase iniziale di reazione ipertrofica ed è causato dalla progressiva sostituzione fibrosa del tessuto muscolare. Anche in questo caso la soluzione chirurgica, pur essendo gravata da mortalità aumentata a causa dello scompenso, comporta miglioramento dei sintomi e della sopravvivenza. Le tecniche di impianto della valvola per via percutanea (trans-femorale o trans apicale) permettono il trattamento di classi di pazienti non idonee alla chirurgia a causa della fragilità, ma non hanno ancora un lungo follow-up. I risultati incoraggianti dei vari trial stanno portando alla progressiva estensione di questo tipo di trattamento dai pazienti ad alto rischio¹⁰⁶ a quelli a medio e a basso rischio¹⁰⁷. Nei pazienti con ridotta funzione ventricolare, tuttavia, anche l'impianto percutaneo è associato ad una maggiore mortalità rispetto a quelli con funzione ventricolare normale, nonostante

100 Bolling, S. F., F. D. Pagani, G. M. Deeb, D. S. Bach, D. A. Fullerton, S. B. Hasan, J. I. LaBourene, and R. M. Kass. 1998. "Intermediate-Term Outcome of Mitral Reconstruction in Cardiomyopathy." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 115 (2): 381-88. [https://doi.org/10.1016/S0022-5223\(98\)70282-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5223(98)70282-X)

101 Chan, K. M., John, Prakash P. Punjabi, Marcus Flather, Riccardo Wage, Karen Symmonds, Isabelle Roussin, Shelley Rahman-Haley, et al. 2012. "Coronary Artery Bypass Surgery with or without Mitral Valve Annuloplasty in Moderate Functional Ischemic Mitral Regurgitation: Final Results of the Randomized Ischemic Mitral Evaluation (RIME) Trial." *Circulation* 126 (21): 2502-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.143818>

102 Bach, David S., Mazen Awais, Hitinder S. Gurm, and Sarah Kohnstamm. 2009. "Failure of Guideline Adherence for Intervention in Patients With Severe Mitral Regurgitation." *Journal of the American College of Cardiology* 54 (9): 860-65. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.079>

103 Glower, Donald D., Saibal Kar, Alfredo Trento, D. Scott Lim, Tanvir Bajwa, Ramon Quesada, Patrick L. Whitlow, et al. 2014. "Percutaneous Mitral Valve Repair for Mitral Regurgitation in High-Risk Patients: Results of the EVEREST II Study." *Journal of the American College of Cardiology* 64 (2): 172-81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.12.062>

Stone, Gregg W., JoAnn Lindenfeld, William T. Abraham, Saibal Kar, D. Scott Lim, Jacob M. Mishell, Brian Whisenant, et al. 2018. "Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure." *New England Journal of Medicine* 379 (24): 2307-18. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1806640>

Obadia, Jean-François, David Messika-Zeitoun, Guillaume Leurent, Bernard Lung, Guillaume Bonnet, Nicolas Piriou, Thierry Lefèvre, et al. 2018. "Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation." *New England Journal of Medicine* 379 (24): 2297-2306. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1805374>

104 Muller, David W.M., Robert Saeid Farivar, Paul Jansz, Richard Bae, Darren Walters, Andrew Clarke, Paul A. Grayburn, et al. 2017. "Transcatheter Mitral Valve Replacement for Patients With Symptomatic Mitral Regurgitation: A Global Feasibility Trial." *Journal of the American College of Cardiology* 69 (4): 381-91. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.068>

105 Beller, Jared P., Jason H. Rogers, Vinod H. Thourani, and Gorav Ailawadi. 2018. "Early Clinical Results with the Tendyne Transcatheter Mitral Valve Replacement System." *Annals of Cardiothoracic Surgery* 7 (6): 776-79. <https://doi.org/10.21037/acs.2018.10.01>

106 Smith, Craig R., Martin B. Leon, Michael J. Mack, D. Craig Miller, Jeffrey W. Moses, Lars G. Svensson, E. Murat Tuzcu, et al. 2011. "Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients." *New England Journal of Medicine* 364 (23): 2187-98. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1103510>

107 Leon, Martin B., Craig R. Smith, Michael J. Mack, Raj R. Makkar, Lars G. Svensson, Susheel K. Kodali, Vinod H. Thourani, et al. 2016. "Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients." *New England Journal of Medicine* 374 (17): 1609-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1514616>

Mack, Michael J., Martin B. Leon, Vinod H. Thourani, Raj Makkar, Susheel K. Kodali, Mark Russo, Samir R. Kapadia, et al. 2019. "Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients." *New England Journal of Medicine* 380 (18): 1695-1705. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1814052>

2.13 IL RUOLO DELLA CARDIOCHIRURGIA NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

abbiano un miglioramento della funzione cardiaca ¹⁰⁸.

Nei pazienti con notevole dilatazione della cavità ventricolare sinistra sono state messe a punto, e variamente utilizzate, tecniche di rimodellamento ventricolare per "ricostruire" la morfologia del ventricolo riportandola alla naturale forma ellittica e a dimensioni normali, contrastando così la tendenza alla sfericizzazione e dilatazione che accompagnano lo scompenso. Si tratta di tecniche attualmente poco impiegate a causa della elevata mortalità e dell'incertezza sui risultati a distanza ¹⁰⁹.

PAZIENTI IN SHOCK CARDIogeno O ARRESTO CARDIOCIRCOLATORIO

Lo shock cardiogeno può essere causato da diverse condizioni: infarto miocardico acuto, riacutizzazione di uno scompenso cronico, valvulopatie, embolia polmonare, aritmie.

Nello shock cardiogeno la incapacità del cuore di fornire perfusione agli organi (cervello, rene, fegato, intestino) comporta una disfunzione multiorgano, lo sviluppo di acidosi metabolica e coagulopatia. Tutte queste situazioni si condizionano a vicenda innescando un circolo vizioso che evolve rapidamente verso la morte.

Dal punto di vista farmacologico il trattamento dello shock cardiogeno si avvale essenzialmente dell'uso di amine cardioattive che tuttavia possono aggravare, a causa della vasocostrizione, il danno d'organo. Inoltre la loro efficacia è limitata nel tempo.

Dal punto di vista chirurgico/interventistico le possibilità di azione sono rappresentate da presidi che possano migliorare la perfusione degli organi: la contropulsazione aortica e l'impianto di sistemi di assistenza alla funzione di pompa ventricolare.

1) Contropulsazione aortica

La contropulsazione aortica consiste in un "palloncino" posizionato nell'aorta toracica discendente che si gonfia durante la diastole e si sgonfia durante la sistole. In questo modo aumenta la pressione di perfusione degli organi e delle coronarie e riduce il lavoro cardiaco durante la sistole con riduzione del consumo di ossigeno e aumento della portata cardiaca.

Il contropulsatore aortico è un supporto facilmente impiantabile, ma la cui utilità è legata alla permanenza di un minimo di funzione cardiaca, senza la quale è inutile. Inoltre il suo ruolo è limitato solo ad alcuni scenari mentre in altri (shock cardiogeno postinfartuale) è discusso. Le linee guida della Società Europea di Cardiologia del 2016 hanno ridotto il livello di raccomandazione da classe I a classe III in caso di shock cardiogeno ¹¹⁰.

2) Impella

L'Impella è una pompa assiale miniaturizzata montata su un catetere di 9F che viene inserita per via retrograda arteriosa a cavallo tra la valvola aortica ed il ventricolo sinistro. In questo modo la pompa aspira sangue dal ventricolo sinistro e lo espelle nell'aorta ascendente. Il sistema di alimentazione è compreso nel catetere guida ed è connesso ad una consolle esterna. Ci sono diversi modelli di Impella che differiscono per dimensioni, portata e modalità di impianto (percutaneo o chirurgico). L'effetto principale dell'uso di Impella è quello di detendere il ventricolo sinistro (riducendone il lavoro e quindi il consumo di ossigeno) ed aumenta la gittata cardiaca. L'evoluzione del decorso clinico può portare sia ad una sospensione dell'assistenza senza ulteriori azioni, sia ad altri interventi (ad esempio impianto di assistenza ventricolare) in condizioni cliniche stabilizzate. Nei vari registri è riportata una sopravvivenza dal 44% al 55%¹¹¹.

108 Sannino, Anna, Giuseppe Gargiulo, Gabriele Giacomo Schiattarella, Linda Brevetti, Cinzia Perrino, Eugenio Stabile, Maria Angela Losi, et al. 2014. "Increased Mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation [TAVI] in Patients with Severe Aortic Stenosis and Low Ejection Fraction: A Meta-Analysis of 6898 Patients." *International Journal of Cardiology* 176 (1): 32–39. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.06.017>

109 Jones, Robert H., Eric J. Velazquez, Robert E. Michler, George Sopko, Jae K. Oh, Christopher M. O'Connor, James A. Hill, et al. 2009. "Coronary Bypass Surgery with or without Surgical Ventricular Reconstruction." *New England Journal of Medicine* 360 (17): 1705–17. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0900559>

110 Thiele, Holger, Franz-Josef Neumann, Miroslaw Ferenc, Hans-Georg Olbrich, Jörg Hausleiter, Gert Richardt, Marcus Hennersdorf, et al. 2012. "Intraaortic Balloon Support for Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock." *N Engl J Med* 14: 1287–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208410>

Ponikowski, Piotr, Adriaan A. Voors, Stefan D. Anker, Héctor Bueno, John G.F. Cleland, Andrew J.S. Coats, Volkmar Falk, et al. 2016. "2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure." *European Heart Journal*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw128>

111 Basir, Mir B., Theodore L. Schreiber, Cindy L. Grines, Simon R. Dixon, Jeffrey W. Moses, Brijeshwar S. Maini, Akshay K. Khandelwal, E. Magnus Ohman, and William W. O'Neill. 2017. "Effect of Early Initiation of Mechanical Circulatory Support on Survival in Cardiogenic Shock." *American Journal of Cardiology* 119 (6). <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2016.11.037>

Rohm, Charlene L., Bogdan Gadidov, Michael Leitson, Herman E. Ray, and Rajnish Prasad. 2019. "Predictors of Mortality and Outcomes of Acute Severe Cardiogenic Shock Treated with the Impella Device." *American Journal of Cardiology* 124 (4). <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.05.039>



3) ECMO

L'ECMO è di fatto un sistema di circolazione extracorporea che drena sangue e lo reinfonde con una propulsione assicurata da un rotore. Durante il passaggio nel sistema il sangue viene ossigenato, decarbossilato e riscaldato. Nella versione veno-venosa il sangue viene drenato e reinfuso nel sistema venoso ed è usato per sostituire la funzione polmonare nelle forme di insufficienza respiratoria acuta. Nella versione artero-venosa drena il sangue venoso, lo ossigena, decarbossila, riscalda e lo reinfonde attraverso un'arteria. Il sistema può essere impiantato per via chirurgica o percutanea e consente di erogare una portata cardiaca sufficiente alle necessità dell'organismo anche in assenza di funzione cardiaca nativa; inoltre poiché provvede ad ossigenare il sangue è utile anche nei casi in cui, per edema o altre patologie, la funzione polmonare è deficitaria.

Uno dei vantaggi dell'ECMO è che può essere impiantato dappertutto: i pazienti instabili possono essere assistiti nei reparti, in emodinamica e persino sul territorio per essere poi trasportati, insieme al sistema di assistenza, nel reparto intensivo.

In questo modo il sistema può essere usato come presidio di prima linea per i casi di arresto cardiocircolatorio/shock cardiogeno per poi individuare la forma di trattamento più adeguata (bridge to decision e, poi, bridge to surgery, bridge to destination o bridge to transplantation).

I dati relativi ai risultati dell'impianto di ECMO derivano soprattutto da studi retrospettivi con piccoli numeri. Lo studio basato sulle statistiche di ricovero in Giappone che ha incluso circa 5.200 pazienti sottoposti ad ECMO ha rilevato una mortalità ospedaliera del 75%¹¹², no studio con numerosità più limitata (138 pazienti) ha rilevato una sopravvivenza a 6 mesi del 41,3%¹¹³.

PAZIENTI CON LESIONI CARDIACHE CRONICHE ED IRREVERSIBILI

In questo gruppo rientrano quei pazienti che per patologie valvolari, coronariche o per miocardiopatie hanno una funzione cardiaca gravemente compromessa senza possibilità di recupero. Sono pazienti che vanno incontro ad episodi di scompenso acuto che progressivamente resistono alla terapia farmacologica, richiedendo ospedalizzazioni prolungate e ripetute con uso di inotropi nella loro fase terminale. L'unica possibilità di trattamento in questi casi è quella di sostituire definitivamente la funzione cardiaca con sostituti biologici (trapianto cardiaco) o meccanici (assistenza ventricolare).

1) TRAPIANTO CARDIACO

Il trapianto cardiaco è una procedura che consente, attraverso la sostituzione completa del cuore con quello di un donatore, una buona sopravvivenza a distanza, soprattutto dopo l'introduzione dell'immunosoppressione con Ciclosporina. Con il miglioramento delle tecniche di preservazione degli organi e di impianto si hanno attualmente sopravvivenze mediane post-impianto di oltre 12 anni e con una sopravvivenza ad un anno dell'85%.

Un'analisi del registro della International Society for Heart and Lung Transplantation comprendente oltre 126.000 casi di trapianto dal 1982 al 2015 ha evidenziato una sopravvivenza mediana di 10,7 anni nei pazienti adulti e di 16,1 anni nei pazienti pediatrici. Le cause di morte sono soprattutto rigetto, infezioni e scompenso multiorgano¹¹⁴. Facendo riferimento alla popolazione più recente, gli stessi autori, riportano che l'uso prima del trapianto di sistemi di assistenza ventricolare non ha un effetto negativo sulla sopravvivenza post trapianto ad eccezione degli ECMO.

Lo studio del registro United Network for Organ Sharing (UNOS) consente di individuare quali pazienti hanno maggiore vantaggio dall'esecuzione del trapianto cardiaco: età inferiore ai 55 anni, razza bianca, donatori giovani e ridotto tempo di ischemia dell'organo¹¹⁵.

Poiché la possibilità di eseguire il trapianto è limitata dal numero di donatori, che è responsabile della sostanziale staziona-

112 Aso, Shotaro, Hiroki Matsui, Kiyohide Fushimi, and Hideo Yasunaga. 2016. "In-Hospital Mortality and Successful Weaning from Venous Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Analysis of 5,263 Patients Using a National Inpatient Database in Japan." <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1261-1>

113 Muller, Grégoire, Erwan Flecher, Guillaume Lebreton, Charles Edouard Luyt, Jean Louis Trouillet, Nicolas Bréchet, Matthieu Schmidt, et al. 2016. "The ENCOURAGE Mortality Risk Score and Analysis of Long-Term Outcomes after VA-ECMO for Acute Myocardial Infarction with Cardiogenic Shock." *Intensive Care Medicine* 42 (3). <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4223-9>

114 Lund, Lars H., Kiran K. Khush, Wida S. Cherikh, Samuel Goldfarb, Anna Y. Kucheryavaya, Bronwyn J. Lewey, Bruno Meiser, et al. 2017. "The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-Fourth Adult Heart Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft Ischemic Time." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 36 (10): 1037–46. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.019>

115 Fisher, Bryant, Laura Seese, Ibrahim Sultan, and Arman Kilic. 2020. "The Importance of Repeat Testing in Detecting Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in a Coronary Artery Bypass Grafting Patient." *Journal of Cardiac Surgery*, May. <https://doi.org/10.1111/jocs.14604>

2.13 IL RUOLO DELLA CARDIOCHIRURGIA NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

rietà delle procedure negli ultimi anni a circa 5.000 per anno, è necessario limitare la procedura ai pazienti con maggiore possibilità di sopravvivenza, quindi giovani senza fattori di rischio metabolici, vasculopatia periferica, insufficienza renale ed epatica e con basse resistenze polmonari.

I pazienti con maggiori fattori di rischio o più anziani restano pertanto esclusi dalla possibilità di ricevere un trapianto, ma possono essere indirizzati all'impianto di assistenza meccanica ventricolare che presenta minori controindicazioni e non ha problemi di disponibilità.

2) SISTEMI DI ASSISTENZA VENTRICOLARE

I sistemi di assistenza ventricolare rappresentano un metodo alternativo al trapianto per sostituire completamente la funzione cardiaca.

Possono essere classificati¹¹⁶ in base alle intenzioni di trattamento iniziale in:

- BTR (Bridge to Recovery): in questo caso si ritiene che la funzione cardiaca sia solo temporaneamente compromessa ed il sistema di assistenza viene utilizzato per mettere "a riposo" il cuore e sostenere la funzione circolatoria in attesa della ripresa del funzionamento dell'organo nativo;
- BTT (Bridge to Transplant): nel caso sia necessario sostituire il cuore nativo in attesa di reperire un organo idoneo al trapianto
- DT (Destination Therapy): in questo caso si esclude che l'organo nativo possa recuperare la funzione ed il paziente non è destinato a ricevere un trapianto per cui l'impianto si considera definitivo.
- Un'altra classificazione fondamentale è quella che riguarda il ventricolo le cui funzioni sono rimpiazzate:
- LVAD = il sistema sostituisce la funzione del ventricolo sinistro
- RVAD = il sistema sostituisce la funzione del ventricolo destro
- BiVAD = il sistema sostituisce entrambi i ventricoli.

I sistemi di assistenza ventricolare hanno avuto una evoluzione temporale¹¹⁷. La prima generazione di sistemi era rappresentata da pompe con flusso pulsatile (HeartMate XVE): si trattava di sistemi voluminosi, non impiantabili, di durata limitata e con alta incidenza di infezioni¹¹⁸. Per risolvere questi problemi si è così cercato di trovare soluzioni ingegneristiche che permettessero la miniaturizzazione delle pompe e la loro impiantabilità. La seconda generazione di sistemi è caratterizzata dall'uso di pompe assiali (heartMate II) mentre la terza fa uso di pompe centrifughe (HeartWare - HeartMate III).

I sistemi di assistenza ventricolare moderni sono dotati di pompe miniaturizzate, impiantabili integralmente nel torace e collegati con cavi alla fonte di energia ed alla console di controllo. I sistemi LVAD drenano il sangue dal ventricolo sinistro attraverso una connessione a livello dell'apice e lo reinfondono in aorta ascendente. In questo tipo di assistenza il ventricolo destro continua a sostenere il circolo polmonare ed un suo buon funzionamento è essenziale per l'assistenza.

L'impianto di sistemi di assistenza ventricolare sinistra, nell'epoca attuale, ha mostrato buoni dati di sopravvivenza, con il 78% dei pazienti impiantati viventi a 12 mesi dall'impianto¹¹⁹. Inoltre è stato registrato anche un netto miglioramento della capacità funzionale: il trial Momentum 3 ha evidenziato in pazienti portatori di pompe assiali o centrifughe un significativo miglioramento della classe NYHA, un miglioramento della qualità di vita (HR-QOL) e del 6-min walk test¹²⁰.

Questi buoni risultati, associati alla portabilità dei sistemi attualmente in uso e alla possibilità di gestire i pazienti a domicilio, rendono in qualche modo superata la distinzione in base alle intenzioni di trattamento iniziale: un sistema può essere impiantato come bridge al trapianto, ma divenire definitivo o viceversa in base al variare delle condizioni cliniche del paziente, alla tolleranza all'impianto e, ovviamente, alla disponibilità o meno di sostituti biologici.

116 Han, Jason J., Michael A. Acker, and Pavan Atluri. 2018. "Left Ventricular Assist Devices Synergistic Model between Technology and Medicine." *Circulation* 138 (24): 2841-51. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035566>

117 Sidhu, Kiran, Phillip H. Lam, and Mandeep R. Mehra. 2020. "Evolving Trends in Mechanical Circulatory Support: Clinical Development of a Fully Magnetically Levitated Durable Ventricular Assist Device." *Trends in Cardiovascular Medicine*. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.013>

118 Kirklin, James K., David C. Naftel, Robert L. Kormos, Lynne W. Stevenson, Francis D. Pagani, Marissa A. Miller, J. Timothy Baldwin, and James B. Young. 2012. "The Fourth INTERMACS Annual Report: 4,000 Implants and Counting." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 31 (2): 117-26. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2011.12.001>

119 Kirklin et al., già citato

120 Cowger, Jennifer A., Yoshifumi Naka, Keith D. Aaronson, Douglas Horstmannshof, Sanjeev Gulati, Debbie Rinde-Hoffman, Sean Pinney, Sirtaz Adaty, David J. Farrar, and Ulrich P. Jorde. 2018. "Quality of Life and Functional Capacity Outcomes in the MOMENTUM 3 Trial at 6 Months: A Call for New Metrics for Left Ventricular Assist Device Patients." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 37 (1): 15-24. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.10.019>



A differenza dei trapianti cardiaci, il cui numero è limitato dalla disponibilità di organi donati, l'impianto di assistenza ventricolare non ha limiti e può essere eseguito anche in pazienti che, a causa di comorbidità, non sono candidabili a trapianto. Tuttavia un forte ostacolo alla loro diffusione è rappresentato dai costi elevati dei sistemi. Basti pensare che negli Stati Uniti potenzialmente se ne potrebbero impiantare fino a 40.000 per anno con un costo stimato di circa 35 miliardi di dollari.

Oltre alle limitazioni dovute al costo dei sistemi bisogna anche tenere in considerazione la presenza di un numero significativo di complicazioni. Mentre quelle "meccaniche", da rottura della pompa, sono rare, più frequenti sono quelle legate a trombosi, che richiedono l'uso della terapia antiaggregante ed anticoagulante. Tutto ciò si riflette nella possibilità di eventi cerebrali (per trombosi o emorragia) che si verificano nel 12% dei pazienti.

Altro problema è quello connesso alle infezioni, soprattutto a carico dei cavi di collegamento tra il sistema e l'esterno attraverso un tramite cutaneo spesso colonizzato da Staphylococchi.

Il problema maggiore è rappresentato dalla recidiva di episodi di scompenso legati ad una disfunzione del ventricolo destro, non presente al momento dell'impianto: l'incidenza di un nuovo scompenso ventricolare destro varia nelle diverse casistiche dal 9 al 30%.

Anche per questo motivo, e per gli scarsi risultati degli impianti che sostituiscono la funzione del ventricolo destro (RVAD), i pazienti con scompenso biventricolare sono quelli che hanno peggiori risultati e per i quali deve essere cercata una soluzione alternativa: la sostituzione "in toto" del cuore con un apparato dotato di due ventricoli (Total Artificial Heart, cuore artificiale totale) potrebbe essere la soluzione. Tuttavia anche se nel mondo gli impianti di questi sistemi non sono rarissimi (l'ultimo report INTERMAC ne conta circa 450), i risultati in termini di sopravvivenza non sono incoraggianti, con solo il 53% dei pazienti viventi ad un anno¹²¹.

Il reparto di cardiocirurgia degli Ospedali Riuniti di Ancona è l'unico centro di cardiocirurgia di tutta la regione e per questa "esclusività" vuole offrire alla popolazione di riferimento un trattamento per tutte le cardiopatie di interesse chirurgico, anche quelle che richiedono maggiore impegno di risorse e l'utilizzo di tecnologie avanzate.

Il trattamento delle cardiopatie correggibili, associate a stadi più o meno avanzati di scompenso, viene eseguito di routine con risultati che sono migliorati nel tempo.

Spesso nelle forme più avanzate di scompenso la correzione della patologia (ischemica o valvolare) primaria avviene con l'ausilio di mezzi meccanici di assistenza, in primo luogo la contropulsazione aortica e l'impianto di sistemi ECMO. Per le forme croniche, in assenza di cardiopatie correggibili, è attivo un programma di impianto di sistemi di assistenza ventricolare, eseguiti con dispositivi di seconda e terza generazione totalmente impiantabili.

Negli ultimi anni l'utilizzo di tecniche mini-invasive e trans catetere della valvola aortica ha consentito di offrire possibilità di trattamento anche a pazienti che prima non potevano essere operati, per lo stato avanzato della patologia e le comorbidità. Recentemente si sta sviluppando un analogo processo anche per l'impianto trans catetere di valvola mitralica e per la plastica percutanea dell'insufficienza mitralica, patologia spesso associata a scompenso. In questi settori il reparto di cardiocirurgia è stato promotore e dirige un programma per l'applicazione di procedure mini-invasive e trans catetere condotto con la collaborazione di diverse figure professionali (cardiologi, emodinamisti, anestesisti).

Il ruolo del reparto di cardiocirurgia degli Ospedali Riuniti di Ancona, come unico Hub chirurgico è centrale nel trattamento dello scompenso cardiaco e da sempre collabora in un continuo e costruttivo confronto con tutte le professionalità della rete cardiologica della Regione per offrire ai pazienti le migliori opportunità di trattamento.

¹²¹ Arabia, Francisco A., Ryan S. Cantor, Devin A. Koehl, Vigneshwar Kasirajan, Igor Gregoric, Jaime D. Moriguchi, Fardad Esmailian, et al. 2018. "Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support Report on the Total Artificial Heart." *Journal of Heart and Lung Transplantation* 37 (11): 1304-12. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.04.004>

2.14 IL RUOLO DELL'EMODINAMICA (CARDIOLOGIA INTERVENTISTICA) NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Tommaso Piva, A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona

L'Emodinamica, o Cardiologia Interventistica, gioca un ruolo di primaria importanza sia nelle fasi acute dello scompenso, sia nelle fasi croniche, con procedure di diagnostica invasiva e con un ampio spettro d'interventi mini-invasivi indirizzati alla correzione di malattie delle coronarie, del circolo polmonare, delle valvole e all'assistenza al circolo. In quest'ambito, la ricerca clinica e lo sviluppo tecnologico sono stati e sono tutt'ora molto fervidi e hanno agito da volano per una crescita continua ed esponenziale delle opzioni terapeutiche, che le politiche sanitarie e le strategie aziendali, anche per questioni di sostenibilità economica, faticano a recepire.

Insufficienza cardiaca acuta

Secondo le linee guida ESC 2021 (McDonagh TA, 2021), in caso di sospetta insufficienza cardiaca acuta, al primo contatto medico si deve immediatamente provvedere all'identificazione dello shock cardiogeno e, in caso, all'avvio di supporto farmacologico e/o meccanico al circolo. Subito a seguire, deve essere valutata la necessità di assistenza respiratoria. Parallelamente, nell'arco temporale ideale di 60-120 minuti, si deve cercare di identificare l'eziologia dell'acuzie, secondo l'acronimo CHAMP: acute Coronary syndrome, Hypertension emergency, Aritmia, acute Mechanical cause, Pulmonary embolism.

È evidente come fin dalle primissime fasi dell'emergenza, i laboratori di Emodinamica possano offrire elementi diagnostici e, soprattutto, un trattamento mini-invasivo dell'eziologia dell'insufficienza cardiaca acuta, con le seguenti procedure:

- supporto meccanico al circolo (contropulsatore aortico, pompa assiale, ECMO percutanea)
- diagnostica coronarografica
- rivascolarizzazione coronarica percutanea (PCI) (Collet JP, 2020) (Ibanez B, 2017)
- embolectomia polmonare meccanica o reolitica in corso di embolia polmonare massiva con compromissione emodinamica e controindicazioni alla terapia fibrinolitica (Rivera-Leon BN, 2021)
- valvuloplastica aortica con compromissione emodinamica refrattaria (Eugène M, 2018)

Scompenso cardiaco cronico

Nello scompenso cardiaco cronico, le molteplici procedure d'interventistica cardiologica sono mirate alla diagnosi, al trattamento eziologico dell'insufficienza cardiaca o al trattamento sintomatico palliativo.

- cateterismo cardiaco
- tecniche standard di angioplastica coronarica (Knuuti J, 2019)
- tecniche avanzate di angioplastica coronarica:
 - CTO (Chronic Total Occlusion) (Galassi A, 2019) (Brilakis ES, 2019)
 - Debulking con aterotomo direzionale, aterotomo rotorbitale, laser, litotrixxia coronarica (Barbato E, 2015) (Sakakura K, 2021) (Aggarwal D, 2020) (Hill JM, 2020)
 - PCI con supporto meccanico percutaneo: Complex Higher-Risk Indicated PCI (CHIP)
- tecniche di diagnostica intracoronarica:
 - Imaging intracoronarico: ecografia intravascolare (IVUS), tomografia a coerenza ottica (OCT)
 - Studio della riserva di flusso: iFR, FFR
- trattamento percutaneo della patologia valvolare aortica (Vahanian A, 2021):
 - Valvuloplastica aortica percutanea
 - Impianto percutaneo di protesi valvolare aortica transcateretere (TAVI)
- trattamento percutaneo del rigurgito mitralico (Vahanian A, 2021):
 - plastica edge-to-edge percutanea
 - anuloplastica diretta percutanea
 - anuloplastica indiretta percutanea



- impianto di protesi valvolare
- trattamento percutaneo del rigurgito tricuspidalico:
 - plastica edge-to-edge
 - anuloplastica diretta
 - impianto di protesi valvolare
- Procedura ibrida di reshaping ventricolare di aneurismi del ventricolo sn (Pillay T, 2021)
- Creazione di shunt interatriale con impianto di regolatore di flusso (Obokata M, 2019)

Se l'angioplastica coronarica percutanea è, secondo i dati dell'OMS, fra gli interventi più eseguiti nel mondo occidentale e se la TAVI ha avuto una diffusione travolgente dalla sua introduzione nella pratica clinica, altri interventi sono meno frequenti come quelli di plastica mitralica ed altri ancora, soprattutto se di nuova concezione, sono eseguiti raramente e in pochi centri. La ricerca clinica e lo sviluppo tecnologico nella Cardiologia Interventistica sono però in continuo fermento, perciò si prevede una grande espansione delle nuove applicazioni. Molti di questi interventi, infine, richiedono un approccio multidisciplinare, basato sulla condivisione delle indicazioni, sulla guida con multiple tecniche di diagnostica per immagini e su approcci ibridi interventistici-chirurgici.

Bibliografia

- Aggarwal D, S. M. (2020). Trends in utilization, and comparative safety and effectiveness of orbital and rotational atherectomy. *JACC Cardiovascular Intervention*, 13 (1), 146-48.
- Barbato E, C. D. (2015). European expert consensus on rotational atherectomy. *Eurointervention*, 11 (1), 30-6.
- Brilakis ES, M. K. (2019). Guiding principles for Chronic Total Occlusion Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*, 140 (5), 420-33.
- Collet JP, T. H. (2020). 2020 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*, 42 (14), 1289-1367.
- Eugène M, U. M. (2018). Effectiveness of Rescue Percutaneous Balloon Aortic Valvuloplasty in Patients With Severe Aortic Stenosis and Acute Heart Failure. *American Journal of Cardiology*, 121 (6), 746-50.
- Galassi A, W. S. (2019). Percutaneous recanalization of chronic total occlusions: 2019 consensus document from the EuroCTO club. *Eurointervention*, 15 (2), 198-208.
- Ibanez B, J. S. (2017). 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 39 (2), 119-77.
- McDonagh TA, M. M. (2021, Aug). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, online ahead of print.
- Rivera-Leon BN, R. P. (2021). The PERT Concept: A Step-by-Step Approach to Managing Pulmonary Embolism. *Chest*, 159 (1), 347-355.
- Sakakura K, I. Y. (2021). Clinical expert consensus document on rotational atherectomy from the Japanese association of cardiovascular intervention and therapeutics. *Cardiovascular Interventional Therapy*, 36 (1), 1-18.
- Vahanian A, B. F. (2021, Aug 28). 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *European Heart Journal*.

2.15 IL RUOLO DELL'ARITMOLOGIA NEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO

Antonio Dello Russo, A.O.U. Ospedali Riuniti Ancona

Introduzione

Le aritmie rappresentano una importante causa di morbidità e mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco. Inoltre, le ospedalizzazioni per scompenso cardiaco sono spesso conseguenti ad aritmie (ad esempio, la fibrillazione atriale) ed i pazienti con scompenso hanno un rischio aumentato di morte cardiaca improvvisa, tipicamente secondaria ad aritmie ventricolari.

Negli ultimi anni, abbiamo assistito a nuovi sviluppi nel ruolo dei dispositivi cardiaci impiantabili (cardiac resynchronization therapy [CRT]), del monitoraggio remoto e dell'ablazione transcateretere. Queste nuove possibilità hanno rivoluzionato la gestione clinica del paziente con scompenso¹²².

Ruolo dei dispositivi impiantabili

La stimolazione biventricolare (BiV), più generalmente denominata terapia di resincronizzazione cardiaca (CRT), è stata introdotta per la prima volta come possibile terapia nei primi anni '90¹²³.

Da allora, la CRT si è rivelata una delle scoperte più importanti nel trattamento dello scompenso cardiaco ed i risultati di numerosi e ampi studi clinici condotti negli ultimi 10 anni hanno aperto l'era d'oro dei dispositivi elettrici impiantabili per i pazienti con scompenso cardiaco¹²².

Sebbene l'efficacia della CRT sia stata consistentemente dimostrata in qualsiasi studio clinico condotto sino ad oggi, circa il 30% dei pazienti impiantati con CRT non risponde favorevolmente a questa terapia^{122, 124}.

La dissincronia ventricolare sinistra (LV) è frequentemente osservabile nei pazienti con scompenso cardiaco. Quando essa si verifica, porta a una contrazione ventricolare sinistra inefficiente e a una diminuzione della gittata cardiaca, che deteriora ulteriormente la funzione cardiaca, alimentando così un circolo vizioso che contribuisce al peggioramento clinico del paziente. In circa il 30% dei pazienti con scompenso cardiaco, il blocco di branca sinistro determina un'attivazione elettrica dissincrona del miocardio, caratterizzata da un'attivazione tardiva della parete laterale del ventricolo sinistro, che comporta un'attivazione del ventricolo sinistro anormale¹²².

Il blocco di branca sinistro è un marker semplice ed allo stesso tempo importantissimo della dissincronia meccanica del ventricolo sinistro, che a sua volta è associata a un sostanziale aumento di morbidità, mortalità e morte cardiaca improvvisa¹²².

Tramite la stimolazione dei ventricoli destro e sinistro, i dispositivi CRT possono modificare i modelli di attivazione elettrica dei ventricoli e portare a miglioramenti nella sincronia sia intraventricolare che interventricolare, portando a sua volta a un miglioramento complessivo dell'emodinamica.

La stimolazione biventricolare determina la generazione di due fronti d'onda di attivazione ventricolare, che vanno a correggere il ritardo d'attivazione della parete laterale del ventricolo sinistro, ripristinando un'attivazione sincrona dei vari segmenti ventricolari. La contrazione del ventricolo sinistro è così più efficiente e la gittata sistolica risulta migliorata, senza un aumento del consumo di ossigeno miocardico da parte del cuore. Inoltre, gli effetti benefici della CRT sono anche mediati da una riduzione dell'insufficienza mitralica e della disfunzione diastolica miocardica¹²².

Questi cambiamenti emodinamici sono accompagnati da cambiamenti biochimici ed elettrofisiologici cellulari (cioè, migliore omeostasi del calcio, riduzione della durata del potenziale d'azione nella parete laterale del ventricolo sinistro)¹²².

Dal punto di vista clinico, oltre ad un beneficio evidente nei pazienti con classe funzionale più avanzata (classe NYHA III-IV)¹²², la CRT ha portato ad una riduzione del 34% il rischio di morte o eventi di insufficienza cardiaca non fatale anche in una coorte di pazienti con insufficienza cardiaca di classe NYHA I-II, durata del QRS >130 ms e frazione d'eiezione ≤30%

122 Lip GY, Heinkel FR, Gaita F, Juanatey JR, Le Heuzey JY, Potpara T, Svendsen JH, Vos MA, Anker SD, Coats AJ, Haverkamp W, Manolis AS, Chung MK, Sanders P, Pieske B. European Heart Rhythm Association/Heart Failure Association joint consensus document on arrhythmias in heart failure, endorsed by the Heart Rhythm Society and the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Eur J Heart Fail* 2015;17(9):848-74.

123 Linde C, Ellenbogen K, McAlister FA. Cardiac resynchronization therapy (CRT): clinical trials, guidelines, and target populations. *Heart Rhythm* 2012 Aug;9(8 Suppl):S3-S13.

124 Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, Estes NA 3rd, Foster E, Greenberg H, Higgins SL, Pfeffer MA, Solomon SD, Wilber D, Zareba W; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009;361(14):1329-38.



(studio MADIT-CRT)¹²³.

Questo risultato è stato determinato da una riduzione del 41% degli eventi di insufficienza cardiaca non fatale nel braccio CRT, con un beneficio massimo nei pazienti di classe II NYHA. Inoltre, non sembrava esserci alcun beneficio nei pazienti con durata QRS <150 ms, né nei pazienti con morfologia del QRS a blocco di branca destro, sottolineando l'importanza del blocco di branca sinistro come marcatore di dissincronia intraventricolare ed anche come indicatore di possibile risposta favorevole alla CRT¹²³.

Ruolo del monitoraggio remoto

L'ultimo decennio ha visto una rivoluzione nell'uso del monitoraggio remoto dei dispositivi cardiaci elettronici impiantabili, al punto che oggi il monitoraggio remoto è divenuto uno "standard" in molti centri per seguire il funzionamento del dispositivo nel tempo ed aumentare così la sicurezza dei pazienti¹²⁵. Oltre a questa funzione, nei soggetti con scompenso cardiaco il monitoraggio remoto offre la possibilità aggiuntiva di rilevare precocemente l'accumulo di liquidi, che è un importante evento che inizia la cascata sfavorevole che conduce alla riacutizzazione¹²⁴.

Le ultime evidenze stanno supportando l'utilità di un approccio multiparametrico, volto ad identificare e monitorizzare molteplici indicatori di un peggioramento clinico del paziente, che sembra essere preferibile ad una strategia basata su un singolo parametro¹²⁶.

L'impedenza intratoracica è inversamente correlata con la pressione di incuneamento dei capillari polmonari e tende a diminuire prima dell'insorgenza dei sintomi del paziente e prima del ricovero ospedaliero per sovraccarico di liquidi. Tuttavia, una strategia di monitoraggio dell'impedenza intratoracica e di intervento precoce nei pazienti con insufficienza cardiaca non si è tradotta in benefici clinici nello studio DOT-HF (n=335)¹²⁴.

Lo studio randomizzato e controllato IN-TIME ha arruolato 716 pazienti con insufficienza cardiaca cronica, sintomi di classe NYHA II-III, frazione d'eiezione ≤35%, trattamento farmacologico ottimale, assenza di fibrillazione atriale permanente e un recente impianto di ICD bicamerale o CRT-D. I pazienti sono stati assegnati in modo randomizzato (1:1) al telemonitoraggio automatico, giornaliero multiparametrico in aggiunta all'assistenza standard o all'assistenza standard senza telemonitoraggio. L'outcome primario è stato definito con uno score clinico composito che combinava la mortalità per tutte le cause, il ricovero ospedaliero notturno per insufficienza cardiaca, il cambiamento nella classe NYHA ed il cambiamento nell'autovalutazione globale del paziente¹²⁵.

Ad 1 anno, è chiaramente emersa una minore mortalità nel gruppo di telemonitoraggio rispetto al gruppo di controllo (dieci contro 27 decessi), con evidenza di maggior beneficio per la strategia di telemonitoraggio nei pazienti con anamnesi di fibrillazione atriale¹²⁵.

Nello studio MultiSENSE, è stato creato un indice composito e un algoritmo di avviso (HeartLogic), dalla combinazione di toni cardiaci, respirazione, impedenza toracica, frequenza cardiaca e attività del paziente¹²⁷. Il tempo mediano prima degli eventi di insufficienza cardiaca è stato di 34,0 giorni (intervallo interquartile: da 19,0 a 66,3 giorni). L'indice multiparametrico HeartLogic e l'algoritmo di allerta si sono rivelati essere predittori sensibili e tempestivi dell'imminente scompenso cardiaco¹²⁶.

Attualmente è in corso lo studio Multiple Cardiac Sensors for the Management of Heart Failure (MANAGE-HF), un ampio studio multicentrico che ha incluso 2.700 pazienti, programmato per verificare se la gestione basata sugli allarmi HeartLogic può migliorare la mortalità e la morbilità per scompenso cardiaco quando viene usata in aggiunta alla valutazione clinica.

Il quesito chiave che ancora oggi non abbiamo risolto è come utilizzare queste tecnologie per garantire un processo decisionale migliore e tempestivo, anziché limitarsi a generare un carico di lavoro più elevato con più decisioni e azioni da intraprendere.

La progettazione di studi clinici volti a valutare in modo affidabile l'impatto su eventi clinici "hard" sarà cruciale per definire il ruolo clinico di queste tecnologie. È probabile che solo gli sforzi coordinati di tutte le parti interessate, compresi gli stessi pazienti, consentiranno di stabilire definitivamente il valore aggiunto di queste nuove possibilità.

¹²⁵ van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, Aguilera RM, Lunati M, Yu CM, Gerritse B, Borggrefe M; DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1719-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.043042. Epub 2011 Sep 19. PMID: 21931078

¹²⁶ Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, Brachmann J, Lewalter T, Goette A, Block M, Kautzner J, Sack S, Husser D, Piorowski C, Søgaard P; IN-TIME study group*. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014;384(9943):583-590

¹²⁷ Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, Smith AL, Molon G, Capucci A, An Q, Averina V, Stolen CM, Thakur PH, Thompson JA, Wariar R, Zhang Y, Singh JP. A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices: Results From the MultiSENSE Study. *JACC Heart Fail* 2017;5(3):216-225.

Fibrillazione atriale: ruolo dell'ablazione transcateretere

Secondo quanto riportato in un recente registro nazionale svedese, l'ablazione transcateretere della fibrillazione atriale (FA) è associata ad una diminuzione dell'incidenza di stroke e morte¹²⁸. L'efficacia varia a seconda del substrato atriale: in caso di FA "lone", ovvero senza malattia strutturale atriale, l'efficacia sarà prevedibilmente molto elevata, mentre in caso di cardiopatia strutturale associata la procedura risulterà meno efficace, a causa della maggior complessità del substrato secondaria alla fibrosi atriale¹²⁹. Nel lungo periodo l'ablazione transcateretere ha un successo che è di circa il 50% a 5 anni dopo singola procedura, per aumentare a circa l'80% dopo due o più procedure¹³⁰. L'efficacia della procedura di ablazione è inoltre influenzata anche dal tempo di insorgenza della FA: i pazienti trattati subito dopo i primi episodi hanno un miglior outcome in termini di recidive aritmiche¹²⁹.

Nello studio randomizzato e controllato multicentrico AATAC, sono stati arruolati pazienti con FA persistente, ICD bicamerale o CRT-D, classe NYHA II-III e frazione d'eiezione del ventricolo sinistro <40% (10). I pazienti sono stati randomizzati 1:1 a trattamento farmacologico con amiodarone (gruppo 1, n=102) o ablazione transcateretere della FA (gruppo 2, n=101). I pazienti sono stati seguiti per un periodo di almeno 24 mesi. Lo studio ha evidenziato un miglioramento della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro, del 6-minute walking test e della sintomatologia dei pazienti nel gruppo randomizzato ad ablazione transcateretere¹³¹.

Nello studio CASTLE-AF sono stati arruolati pazienti con FA parossistica o persistente sintomatica e scompenso cardiaco a frazione d'eiezione ridotta (classe NYHA II-IV, frazione d'eiezione <=35%). I pazienti sono stati randomizzati ad ablazione transcateretere (179 pazienti) o alla terapia medica (controllo della frequenza o del ritmo) (184 pazienti) per FA, in aggiunta alla terapia farmacologica dello scompenso cardiaco¹³². Ad un follow-up mediano di 37,8 mesi, è emersa una riduzione statisticamente significativa dell'endpoint primario (composito di morte per qualsiasi causa o ospedalizzazione per peggioramento dell'insufficienza cardiaca) nel gruppo dell'ablazione rispetto al gruppo della terapia medica (51 pazienti [28,5%] contro 82 pazienti [44,6%]; P=0,007). Un numero significativamente inferiore di pazienti nel gruppo di ablazione è andato incontro a morte (24 [13,4%] vs 46 [25,0%]; P=0,01); inoltre, anche il numero di ospedalizzazioni per insufficienza cardiaca (37 [20,7%] vs 66 [35,9%]; P=0,004) ed il numero di morti per cause cardiovascolari sono risultate inferiori nel gruppo randomizzato ad ablazione (20 [11,2%] vs 41 [22,3%]; P=0,009)¹³¹.

Lo studio STAR AF II ha invece arruolato pazienti con fibrillazione atriale persistente. I risultati dello studio hanno dimostrato che il solo isolamento delle vene polmonari è risultato non inferiore ad ablazioni più complesse, che prevedessero l'eliminazione di elettrogrammi complessi frazionati o la creazione di linee ablativie¹³³.

Un'altra importante struttura che gioca un ruolo nell'innescare della fibrillazione atriale è l'auricola sinistra. Lo studio BELIEF ha arruolato 173 pazienti con fibrillazione atriale persistente non responsivi alla terapia farmacologica. I pazienti sono stati randomizzati a isolamento delle vene polmonari oppure isolamento delle vene polmonari più isolamento dell'auricola sinistra; il follow-up è durato 24 mesi. I pazienti trattati con isolamento elettrico dell'auricola sinistra in aggiunta al trattamento

128 Friberg L, Tabrizi F, Englund A. Catheter ablation for atrial fibrillation is associated with lower incidence of stroke and death: data from Swedish health registries. *Eur Heart J* 2016;37(31):2478-87.

129 Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, Chugh SS, Corradi D, D'Avila A, Dobrev D, Fenelon G, Gonzalez M, Hatem SN, Helm R, Hindricks G, Ho SY, Hoit B, Jalife J, Kim YH, Lip GY, Ma CS, Marcus GM, Murray K, Nogami A, Sanders P, Uribe W, Van Wagoner DR, Nattel S; Document Reviewers: Osmar A. Centurion (Paraguay), Karl-Heinz Kuck (Germany), Kristen K. Patton (USA), John L. Sapp (Canada), Martin Stiles (New Zealand), Jesper Hastrup Svendsen (Denmark), and Gaurav A. Upadhyay (USA); Review coordinator: Alena Shantsila (UK). EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. *J Arrhythm* 2016;32(4):247-78.

130 Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan GA, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau JP, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, Van Gelder IC, Van Putte BP, Watkins CL; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498.

131 Di Biase L, Mohanty P, Mohanty S, Santangeli P, Trivedi C, Lakkireddy D, Reddy M, Jais P, Themistoclakis S, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, Narducci ML, Schweikert R, Neuzil P, Sanchez J, Horton R, Beheiry S, Hongo R, Hao S, Rossillo A, Forleo G, Tondo C, Burkhardt JD, Haissaguerre M, Natale A. Ablation Versus Amiodarone for Treatment of Persistent Atrial Fibrillation in Patients With Congestive Heart Failure and an Implanted Device: Results From the AATAC Multicenter Randomized Trial. *Circulation*. 2016;133(17):1637-44.

132 Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bånsch D; CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417-427.

133 Verma A, Jiang CY, Betts TR, Chen J, Deisenhofer I, Mantovan R, Macle L, Morillo CA, Haverkamp W, Weerasooriya R, Albenque JP, Nardi S, Menardi E, Novak P, Sanders P; STAR AF II Investigators. Approaches to catheter ablation for persistent atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2015;372(19):1812-22.



standard hanno mostrato un miglior outcome in termini di recidiva aritmica ¹³⁴.

In conclusione, l'ablazione transcateretere è uno strumento terapeutico fondamentale nei pazienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale, come riconosciuto nelle più recenti linee guida europee ¹²⁹. Se nelle forme parossistiche dell'aritmia la strategia ablativa è stata ormai chiaramente delineata, in caso di fibrillazione atriale persistente, in presenza di un substrato atriale più malato, la tecnica ablativa preferibile deve ancora essere individuata e saranno necessari altri studi per migliorare gli outcome dei pazienti ¹²⁹.

Aritmie ventricolari: ruolo dell'ablazione transcateretere

La prevalenza di aritmie ventricolari in pazienti con ICD è compresa tra il 10 e il 20% e la maggior parte di queste si verificano in pazienti con scompenso cardiaco. In questo gruppo di pazienti, le aritmie ventricolari sono un predittore indipendente di mortalità .

Lo storm aritmico può essere definito come il susseguirsi di tre o più episodi di tachicardia ventricolare o fibrillazione ventricolare nel giro di 24 ore ¹³⁵. I pazienti con storm aritmico presentano un elevatissimo rischio di morte e richiedono un'immediata attenzione. Il trattamento dello storm aritmico prevede l'utilizzo di farmaci antiaritmici e l'ablazione transcateretere ^{134, 136}.

Quest'ultima procedura ha mostrato una riduzione della mortalità da tutte le cause e una diminuzione di ricorrenza di aritmie ventricolari a medio e lungo termine ^{134, 135}, con evidenza di maggior efficacia in pazienti con cardiopatia ischemica rispetto ai pazienti con cardiopatia non ischemica ^{134, 135}.

La procedura può essere eseguita con approccio endocardico o epicardico con puntura subxifoidea, come descritto per la prima volta dal gruppo di Sosa ¹³⁷. La scelta del tipo di approccio si basa sul tipo di cardiopatia (dilatativa idiopatica, cardiomiopatia aritmogena e miocardite hanno un maggior successo con un approccio epicardico rispetto al solo approccio endocardico), sulla base all'efficacia di pregresse ablazione endocardiche o sulla evidenza elettrofisiologica di un circuito che comprenda una porzione epicardica. L'approccio epicardico è tuttavia gravato da un aumentato rischio procedurale e deve essere eseguito da operatori esperti ed in centri selezionati. In questo tipo di procedure è fondamentale l'utilizzo dell'ecografia intracardiaca per una miglior definizione del substrato aritmico e per una riduzione delle complicanze procedurali [14].

Ovviamente, quando un paziente con scompenso cardiaco va incontro ad ablazione transcateretere delle aritmie ventricolari, è fondamentale una stretta collaborazione con il cardiologo intensivista, al fine di inquadrare il rischio di deterioramento emodinamico e mortalità del paziente e selezionare così quali pazienti candidare all'utilizzo di dispositivi per l'assistenza meccanica al circolo nella fase periprocedurale. A tale scopo, può essere utile lo score PAINESD, che prende in considerazione diverse variabili associate ad outcome avversi ¹³⁸.

Conclusioni

In conclusione, i pazienti con scompenso cardiaco vanno frequentemente incontro ad aritmie, che impattano in modo significativo sulla prognosi. Una stretta collaborazione tra aritmologo, cardiologo intensivista, esperto di imaging cardiovascolare ed emodinamista è fondamentale per migliorare gli outcome dei pazienti ed in tal senso risulta necessario prevedere percorsi diagnostico-terapeutici prestabiliti, anche al fine di utilizzare le risorse disponibili in modo razionale.

134 Di Biase L, Burkhardt JD, Mohanty P, Mohanty S, Sanchez JE, Trivedi C, Güneş M, Gökoğlan Y, Gianni C, Horton RP, Themistoclakis S, Gallinhouse GJ, Bailey S, Zagrodzky JD, Hongo RH, Beheiry S, Santangeli P, Casella M, Dello Russo A, Al-Ahmad A, Hranitzky P, Lakkireddy D, Tondo C, Natale A. Left Atrial Appendage Isolation in Patients With Longstanding Persistent AF Undergoing Catheter Ablation: BELIEF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18):1929-1940.

135 Cronin EM, Bogun FM, Maury P, Peichl P, Chen M, Namboodiri N, Aguinaga L, Leite LR, Al-Khatib SM, Anter E, Berruezo A, Callans DJ, Chung MK, Cuculich P, d'Avila A, Deal BJ, Della Bella P, Deneke T, Dickfeld TM, Hadid C, Haqqani HM, Kay GN, Latchamsetty R, Marchlinski F, Miller JM, Nogami A, Patel AR, Pathak RK, Sáenz Morales LC, Santangeli P, Sapp JL, Sarkozy A, Soejima K, Stevenson WG, Tedrow UB, Tzou WS, Varma N, Zeppenfeld K; ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2019 Aug 1;21(8):1143-1144. doi: 10.1093/europace/euz132. Erratum in: *Europace*. 2019;21(8):1144.

136 Carbuicchio C, Santamaria M, Trevisi N, Maccabelli G, Giraldo F, Fassini G, Riva S, Moltrasio M, Cireddu M, Veglia F, Della Bella P. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation*. 2008;117(4):462-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.686534. Epub 2008 Jan 2. PMID: 18172038.

137 Sosa E, Scanavacca M, d'Avila A, Pilleggi F. A new technique to perform epicardial mapping in the electrophysiology laboratory. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1996;7(6):531-6

138 Santangeli P, Frankel DS, Tung R, Vaseghi M, Sauer WH, Tzou WS, Mathuria N, Nakahara S, Dickfeldt TM, Lakkireddy D, Bunch TJ, Di Biase L, Natale A, Tholakanahalli V, Tedrow UB, Kumar S, Stevenson WG, Della Bella P, Shivkumar K, Marchlinski FE, Callans DJ; International VT Ablation Center Collaborative Group. Early Mortality After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Structural Heart Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2105-2115

2.16 LA TELEMEDICINA COME STRUMENTO DI ASSISTENZA REMOTO PER I GRANDI ANZIANI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO

Roberto Antonicelli, Lucia Mancinelli, I.N.R.C.A.

Lo scompenso cardiaco cronico rappresenta una patologia ad alta incidenza e prevalenza, soprattutto in età avanzata, associata ad un'elevata mortalità e morbilità con conseguente alto tasso di ospedalizzazioni e ri-ammissioni ospedaliere, riduzione della qualità di vita ed elevati costi sociali. Emerge dunque l'importanza di effettuare un monitoraggio clinico e strumentale assiduo del paziente affetto da scompenso cardiaco cronico volto a poter cogliere quei segni e sintomi che possono presagire una possibile riacutizzazione di malattia: occorre creare un team composto da personale medico-infermieristico competente e addestrato, che instauri un contatto remoto con i pazienti e ne esegua una costante e regolare osservazione. È proprio di fronte ad un'esigenza del genere che dovrebbe collocarsi la telemedicina, intesa come la prestazione di servizi di assistenza sanitaria tramite il ricorso alle tecnologie dell'informatizzazione e della telecomunicazione. Viene proposto pertanto un programma assistenziale che crei una rete telematica fra medico, infermiere e malati e garantisca un costante e continuo monitoraggio dei pazienti affetti da scompenso cardiaco cronico, contempli la possibilità di interventi mirati a ridurre le ospedalizzazioni, permetta un miglioramento dell'aderenza terapeutica e riduca dunque il rischio di nuove ospedalizzazioni e i costi legati allo scompenso cardiaco.

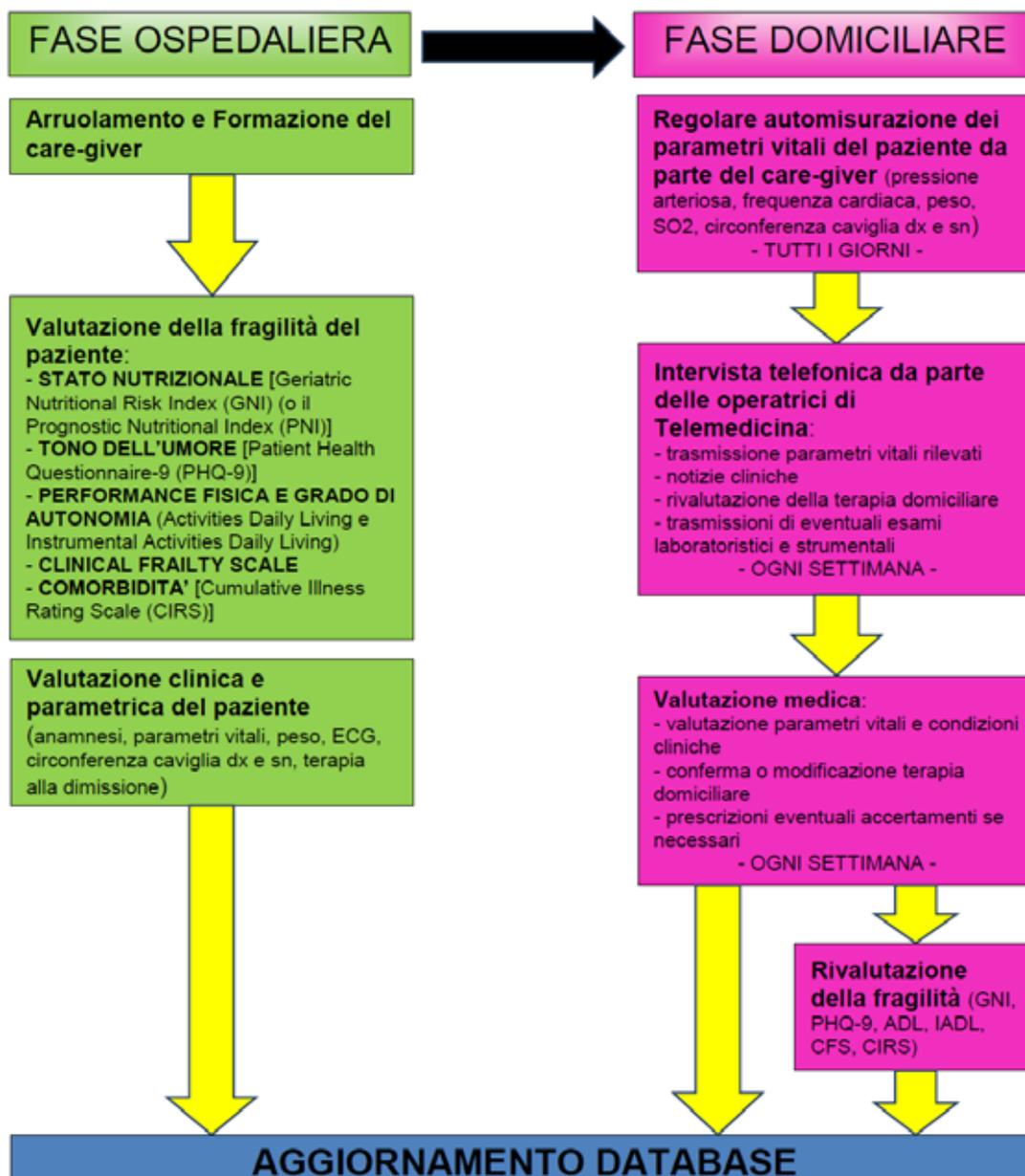
L'IRCCS INRCA già da tempo ha attivato un modello di monitoraggio in remoto organizzato secondo lo schema presentato in tabella

DOVE	Il modello assistenziale proposto è organizzato e attuato all'interno della nostra U.O. di Cardiologia-UTIC-Centro di Telemedicina dell'ospedale I.N.R.C.A. con sede in Ancona.
CHI	Il programma è rivolto a pazienti molto anziani (ultraottantenni) affetti da scompenso cardiaco classe NYHA III e IV: la popolazione caratterizzata da un'estrema fragilità, con un rischio più elevato di complicanze e ri-ospedalizzazioni e quindi gravata da un impatto economico maggiore.
QUANDO	Tale modello viene configurato come parte della gestione clinica-assistenziale dei pazienti ultraottantenni ricoverati per scompenso cardiaco classe NYHA III-IV presso la nostra U.O. di Cardiologia-UTIC e si attua in una prima fase ospedaliera e in una seconda fase successiva alla dimissione.
ATTORI COINVOLTI	Dirigenti medici operanti all'interno dell'Unità Operativa coinvolta, infermieri e operatori di Telemedicina: figure debitamente istruite e addestrate in merito allo scompenso cardiaco, alla telemedicina e ai sistemi di tele-controllo remoto
STRUMENTI NECESSARI	Al paziente: <ul style="list-style-type: none"> • uno sfigmomanometro • un saturimetro • un metro da sarta • una bilancia • linea telefonica adibita alla trasmissione degli ECG
	Al Centro di Telemedicina: <ul style="list-style-type: none"> • ambiente dedicato con linee telefoniche, postazioni PC, connessioni internet • elettrocardiografi analogici • contatti con ditte che forniscono apparecchiature per la raccolta e la trasmissione di ECG e parametri vitali e creano piattaforme telematiche che permettono gli scambi di dati

Come è noto la nostra U.O. possiede un Centro di Telemedicina che da anni si occupa anche di pazienti affetti con scom-



penso cardiaco in diversi setting (domiciliare, residenziale): sono pertanto già presenti figure Mediche, Infermieri e Operatrici di Telemedicina esperti in tale ambito. È inoltre già presente tutta la tecnologia necessaria a praticare telemedicina. Operativamente l'attività si articola nelle seguenti fasi:



Il programma di monitoraggio ha durata fino alla sopravvivenza del paziente (salvo esplicita volontà del paziente di non farne più parte) e **il principale risultato atteso è una riduzione del numero annuo di ricoveri per scompenso cardiaco come indice di una riduzione della ri-ospedalizzazione** e, di conseguenza, un **abbattimento dei costi** legati alle suddette ospedalizzazioni. Il progetto non mira ad ottenere un impatto positivo sulla prognosi dei pazienti che rimangono soggetti comunque fragili, ad elevata comorbidità e quindi elevato rischio di mortalità nel breve termine. Il monitoraggio **regolare proposto consente inoltre di verificare e migliorare** l'aderenza dei pazienti alla terapia, la titolazione dei farmaci e conseguentemente una più diffusa ottimizzazione della terapia per lo scompenso cardiaco. Grazie ad un programma di questo tipo potrà inoltre essere possibile eseguire una **rivalutazione degli strumenti di fragilità** e dei domini di maggiore interesse nello scompenso cardiaco.

Da mesi nel nostro Centro di Telemedicina portiamo avanti questo progetto e abbiamo potuto osservare i vantaggi e gli svan-

2.16 LA TELEMEDICINA COME STRUMENTO DI ASSISTENZA REMOTO PER I GRANDI ANZIANI AFFETTI DA SCOMPENSO CARDIACO

taggi da esso determinanti, ma soprattutto le potenziali opportunità di miglioramento che il programma può avere.

VANTAGGI	SVANTAGGI
<ul style="list-style-type: none">• semplicità e fattibilità (la strumentazione richiesta è alla portata di un setting di pazienti non al passo con i progressi tecnologici attuali)• costo ridotto per il paziente• tempi richiesti al care-giver brevi• assistenza e supporto costante nella quotidianità• sostegno psicologico al care-giver e al paziente	<ul style="list-style-type: none">• mancata aderenza da parte del care-giver con incostanza nel trasmettere i parametri richiesti• mancata valutazione fisica del paziente• scarsa e incostante collaborazione da parte dei Medici di Medicina Generale
POTENZIALI POSSIBILITÀ DI MIGLIORAMENTO	
<ul style="list-style-type: none">• personale infermieristico che raggiunga a domicilio il paziente per eseguire visite periodiche o dettate da esigenze cliniche: questo consentirebbe una valutazione diretta di segni e sintomi evidenti, con possibilità di filtrare al Medico un'obiettività più attendibile, che possa guidare con più raziocinio le scelte terapeutiche• supporto da parte di ditte che:<ul style="list-style-type: none">- forniscano apparecchiature in grado di trasmettere automaticamente i parametri vitali, arricchendo la valutazione con la possibilità di eseguire l'auscultazione del torace da remoto e videochiamate per poter valutare visivamente il paziente- si occupi della consegna dell'apparecchiatura, della formazione e dell'addestramento del care-giver- garantiscano assistenza tecnica in tempi ragionevoli in caso di malfunzionamento dell'apparecchiatura o necessità di chiarimenti da parte del paziente e del care-giver	



2.17 GESTIONE DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO TRAMITE CONTROLLO REMOTO

Federico Guerra, A.S.U.R. Marche

Introduzione

Il monitoraggio remoto dei dispositivi impiantabili (pacemaker, defibrillatori, dispositivi per la resincronizzazione e loop recorders) è una strategia tecnicamente fattibile da circa 20 anni che ha permesso un grosso passo avanti nella gestione di numerose patologie cardiache. Il controllo remoto ha molteplici vantaggi che si traducono in una migliore efficienza e sostenibilità: permettono una diagnosi accurata a domicilio e facilitano la gestione del follow-up dei pazienti con dispositivo impiantabile, sostituendo o corroborando la periodica visita ambulatoriale. Inoltre, portano vantaggi correlati sia all'aspetto clinico che economico: monitoraggio remoto significa riduzione delle visite non necessarie, permettendo allo staff di focalizzare le proprie energie sui pazienti più compromessi e abbattimento dei costi legati alle visite e alle ospedalizzazioni¹³⁹.

In questo breve capitolo mi occuperò di descrivere brevemente le potenzialità del monitoraggio remoto nella gestione dei pazienti con scompenso cardiaco partendo dagli aspetti tecnici e logistici per poi arrivare ad una proposta di implementazione pratica di questa opzione diagnostica nelle strutture della nostra regione.

Aspetti tecnici

I recenti progressi tecnici e ingegneristici hanno consentito di espandere quella che tradizionalmente era il monitoraggio dei parametri del dispositivo nella gestione di una serie di dati di derivazione diretta dal paziente. Esempio classico di questa nuova visione del controllo remoto è stata la valutazione dell'impedenza toracica, che fornisce un importante indice indiretto dello stato volêmico dell'individuo.

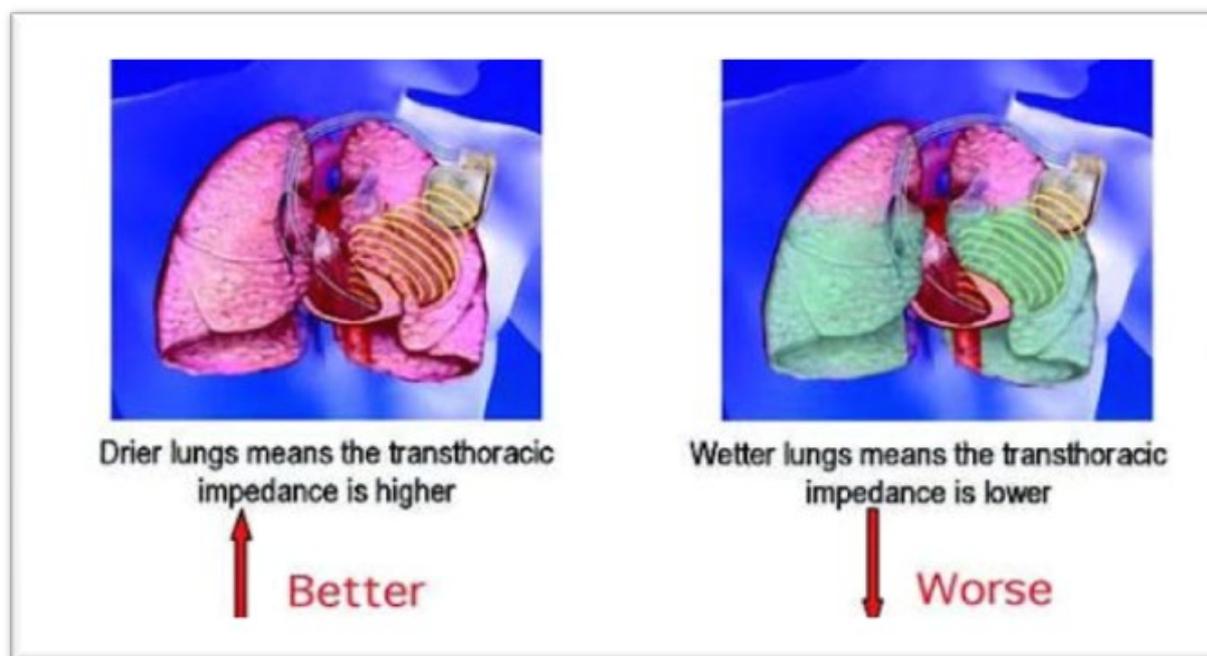


Figura 1. Impedenza toracica

L'impedenza toracica (Figura 1) fornisce informazioni sullo stato di congestione dei polmoni del paziente, con alte impedenze indicative di polmone "secco" (e quindi meno prono al passaggio di corrente elettrica) e basse impedenze indicative di aumento della quota di edema (e quindi un polmone che offre meno resistenza al passaggio dell'impulso elettrico). Questa testistica, tipica dei defibrillatori, è disponibile da circa 20 anni e permette anche l'attivazione di eventuali allarmi sonori

¹³⁹ G Ital Cardiol 2015;16(5):295-303.

2.17 GESTIONE DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO TRAMITE CONTROLLO REMOTO

(sistema OPTIVOL®) in caso di superamento di soglie di impedenza predeterminate¹⁴⁰.

I sistemi legati ad un singolo parametro, sebbene più semplici da un punto di vista tecnico, hanno però dimostrato una correlazione con la clinica non sempre ottimale, fallendo nella riduzione di endpoint importanti come la riduzione delle visite non pianificate e delle ospedalizzazioni da scompenso cardiaco¹⁴¹. Si è quindi più recentemente passati ad una valutazione multiparametrica, con la possibilità di monitorizzare nel tempo dati riguardanti l'attività fisica del paziente, la prevalenza di disturbi aritmici, ed addirittura parametri emodinamici come l'intensità dei toni cardiaci e le variazioni in frequenza cardiaca e respiratoria.

Da una di queste esperienze è nato il sistema HeartLogic™, un algoritmo innovativo che rileva i segnali di allarme precoci di un potenziale peggioramento dello scompenso cardiaco. Questi parametri (Figura 2) sono concepiti per identificare i diversi aspetti della fisiopatologia dello scompenso cardiaco e vengono sintetizzati in un unico valore (l'indice HL) che risulta come espressione della stabilità clinica del paziente.



Figura 2. Componenti e funzionamento dell'indice HeartLogic

L'indice HeartLogic aggrega misurazioni provenienti da sensori multipli posti sul dispositivo (toni cardiaci, impedenza toracica, respirazione, frequenza notturna e attività) e riflette i cambiamenti nel tempo dei dati rispetto ai valori basali corrispondenti. I valori basali di ciascun sensore vengono valutati sulla base della distribuzione dei dati nei tre mesi più recenti e vengono aggiornati quotidianamente. HeartLogic fornisce informazioni aggiuntive ai medici da usare nel contesto del trattamento del paziente secondo lo standard di cura e non deve sostituire tale trattamento. Tutti questi dati sono disponibili al medico che effettua il monitoraggio remoto sotto forma di report, che riepiloga in maniera completa i trend diagnostici e viene fornito su piattaforma online. Questo tipo di sistema ha dei notevoli risvolti anche dal punto di vista pratico. Si è infatti visto che un innalzamento dell'indice Heart Logic sopra il valore soglia è in grado di predire in maniera accurata una riacutizzazione di scompenso cardiaco con un anticipo di 34 giorni, fornendo al clinico la possibilità di una gestione rapida e preventiva (Figura 3).¹⁴²

¹⁴⁰ Heart Rhythm 2015; 12:e69-100.

¹⁴¹ Circulation 2011;124: 1719-1726

¹⁴² JACC Heart Fail; 2017;5:216-25

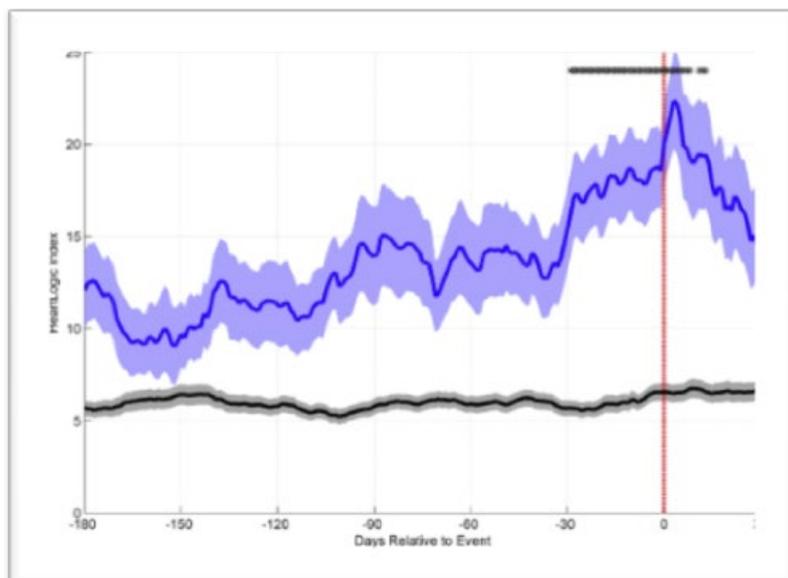


Figura 3. Andamento dell'indice Heart Logic nel paziente con scompenso cardiaco

Considerazioni pratiche

Per implementare e ottimizzare il processo di monitoraggio remoto nei pazienti della nostra Regione è importante sottolineare alcuni aspetti pratici tipici del nostro contesto.

In primis, è importante recuperare l'esperienza di alcune realtà regionali che hanno affrontato il processo negli anni precedenti. Numerosi studi hanno dimostrato che il monitoraggio remoto ha un rapporto costo/beneficio favorevole. Ciò nonostante il riconoscimento economico delle prestazioni è tuttora un problema aperto in molti paesi europei, inclusa l'Italia. Nel momento in cui scrivo, sono solo otto le regioni che hanno affrontato direttamente la problematica del controllo remoto per ciò che riguarda il riconoscimento amministrativo e l'erogazione di un rimborso specifico.

La prima a muoversi storicamente è stata la Provincia Autonoma di Trento, che con la delibera regionale n. 1010 del 13 Giugno 2016 integrava nelle prestazioni di specialistica ambulatoriale anche il "controllo in remoto di pazienti portatori di pacemaker, defibrillatore e loop recorder" assegnandogli un codice specifico (89.48.2) e una tariffa di 25,55 € per un massimo di quattro controlli all'anno¹⁴³.

A ruota poi sono seguiti prima il Veneto¹⁴⁴, poi successivamente la Lombardia, il Piemonte e la Toscana, utilizzando sostanzialmente lo stesso modello integrativo ed una tariffa quasi identica, mantenendo in alcuni casi anche il tetto limite dei quattro controlli l'anno.

Strategia diversa ha utilizzato invece la regione Lazio¹⁴⁵, che, con il Decreto n.103 del 22 Luglio 2020 ha "approfittato" dell'emergenza da COVID-19 per attivare i servizi di telemedicina in ambito specialistico e territoriale e ha approvato il documento "Linee di Indirizzo per la Gestione dei Servizi di Telemedicina in Ambito Specialistico e Territoriale". In questo documento veniva delineato il programma di attivazione e gestione del sistema di televisita e teleconsulto ed equiparato il rimborso della prestazione eseguita in remoto con quello della prestazione in office (Figura 4).

¹⁴³ <https://aiac.it/wp-content/uploads/2020/11/Delibera-Provincia-Autonomia-Trento.pdf>

¹⁴⁴ <https://aiac.it/wp-content/uploads/2020/10/Delibera-Veneto.pdf>

¹⁴⁵ <https://aiac.it/wp-content/uploads/2020/10/Delibera-Lazio.pdf>

2.17 GESTIONE DEL PAZIENTE CON SCOMPENSO CARDIACO TRAMITE CONTROLLO REMOTO

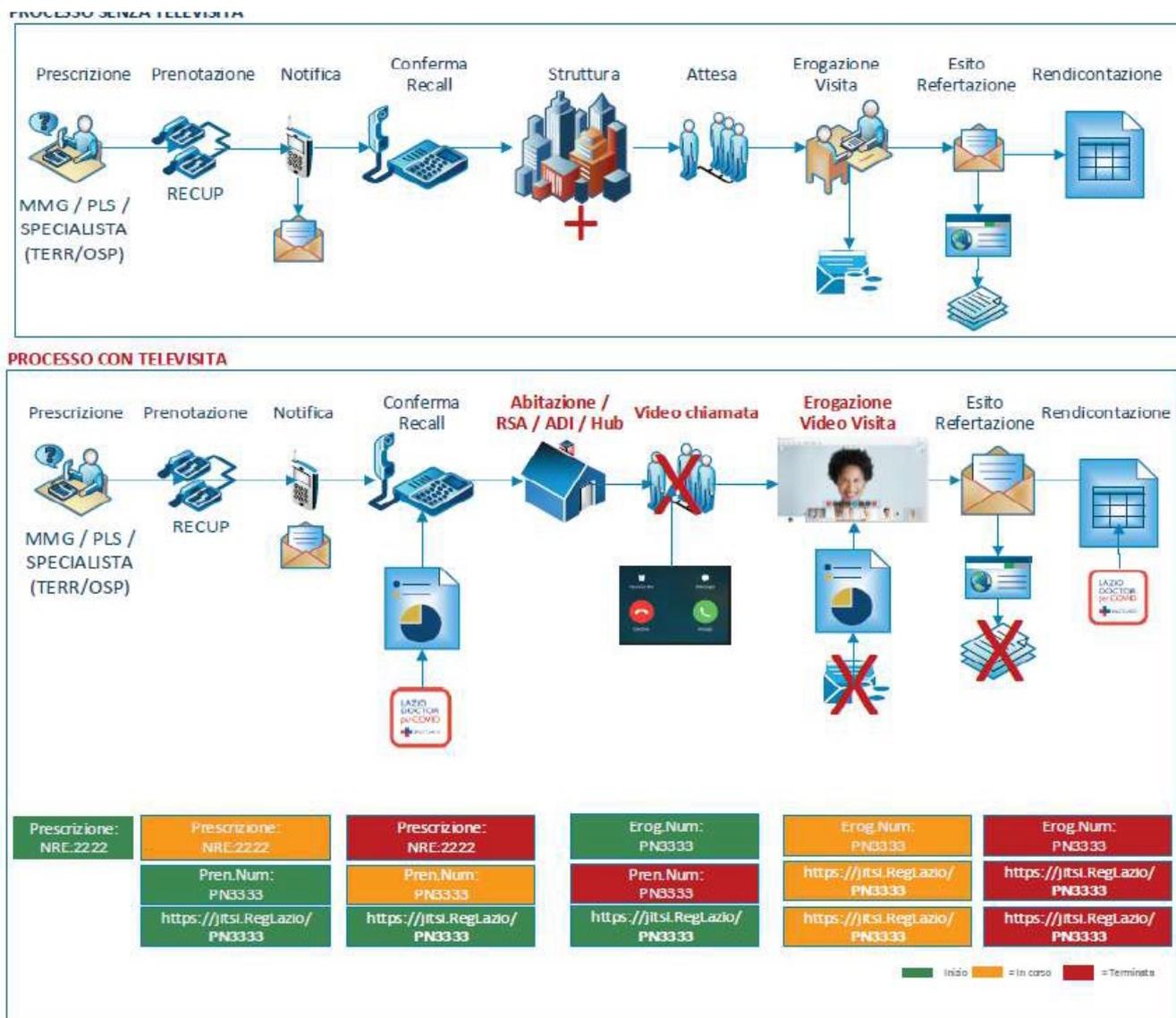


Figura 4. Gestione della prestazione di tele-visita secondo il documento della Regione Lazio

La Regione Marche ha adottato una strategia simile a quella appena presentata. Con la delibera n. 523 del 5 Maggio 2020 incoraggiava le prestazioni effettuate mediante video-consulenza, stabiliva le modalità di prescrizione, prenotazione ed erogazione di tali prestazioni e ne descriveva il tracciamento¹⁴⁶. Per ciò che riguarda le prestazioni legate al controllo remoto dei dispositivi impiantabili, le aziende della regione non hanno ancora recepito la delibera in processi organizzativi, che sono tuttora in fase di implementazione.

Un progetto riguardante nello specifico il monitoraggio remoto nei pazienti con scompenso cardiaco e dispositivo impiantabile è attualmente in fase di stesura presso la S.O.D. di Clinica di Cardiologia ed Aritmologia degli Ospedali Riuniti di Ancona.

Commenti conclusivi

Il monitoraggio remoto rappresenta un importante passo avanti nella gestione del paziente con scompenso cardiaco, permettendo un miglioramento della qualità del processo di cura e gestione di questa patologia e al contempo una riduzione delle prestazioni non necessarie ed un'ottimizzazione delle risorse sanitarie.

¹⁴⁶ <https://www.fand.it/wp-content/uploads/2020/05/DGR523-COVID-19.pdf>



Questa utile risorsa va però incanalata in un percorso di cura che da un lato disponga di processi chiari, riproducibili e riconosciuti a livello amministrativo, dall'altro consenta al clinico e alla struttura ospedaliera di stare al passo con i continui aggiornamenti di un settore in rapida evoluzione.

Infine, per evitare di ingenerare false aspettative è importante ricordare, a noi stessi ed ai nostri pazienti, come i sistemi di controllo remoto dei dispositivi impiantabili non rappresentino un sistema di gestione H24 né tanto meno uno strumento di gestione delle emergenze. Pertanto, i normali percorsi in caso di evento acuto rimangono sostanzialmente immutati.

2.18 LO STATO DELL'ARTE DEI PROGETTI A SUPPORTO DELLA TELEMEDICINA IN REGIONE MARCHE

Giancarlo Conti, A.O. Ospedali Riuniti Marche Nord

L'inaspettatamente lunga storia della Telemedicina prende avvio in Italia in tempi remoti. I primi studi sull'impatto economico e sociale della Telemedicina e le prime sperimentazioni risalgono addirittura agli anni '70 con la realizzazione del primo prototipo di cardiotelefono (Università La Sapienza di Roma) e le prime prove pratiche di TeleECG (Fondazione Marconi di Bologna).

Nella regione Marche il primato di "early adopter" nel settore della Telemedicina spetta all'Istituto di Ricerca e Cura per gli Anziani (INRCA) di Ancona che già nel 1999 avviò un articolato sistema di Telecardiologia indirizzato principalmente a pazienti ospiti di RSA e Case di Riposo regionali e, in secondo ordine, a pazienti inclusi nei percorsi di dimissioni ospedaliere protette. Il sistema INRCA, dopo anni di evoluzioni organizzative e tecnologiche, è ancora oggi tra gli esempi regionali più strutturati e funzionali di Telemedicina (vedasi paragrafo 2.16).

Da allora numerose esperienze di Telemedicina si sono succedute, purtroppo non tutte con analoghi successo, estensione e durata.

La Regione Marche affronta organicamente l'argomento a partire dal 2007 con lo sviluppo evoluto della cartella clinica diabetologica regionale a supporto della relativa rete clinica. Il sistema è tutt'oggi pienamente operante e sono in corso ulteriori evoluzioni che consentiranno di integrare la cartella con funzioni di Telemonitoraggio dei principali parametri fisiologici di interesse (glicemia, pressione arteriosa, ABI test, peso,...) e Televisita.

Più recentemente, con il "Piano regionale per interventi informatici in sanità", la Regione avvia, per il triennio 2012-2014, una serie di progetti di sviluppo in ambito eHealth (Sistema informativo Amministrativo per gli enti del SSR, CUP unico, Fascicolo Sanitario Elettronico, RIS unico, LIS unico,...). Nell'ambito di tale programma viene realizzato il sistema SIAT (Teleconsulto neurochirurgico in ambito trauma) che collega tutte i presidi ospedalieri di primo livello con il centro di riferimento regionale sito presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona.

Sono attualmente in corso ulteriori implementazioni di Teleconsulto in emergenza/urgenza (percorso stroke, emergenze cardiocirurgiche, trauma di interesse non neurochirurgico,...) in ottemperanza ai dettami del Decreto ministeriale 2 aprile 2015 n. 70 (Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera) per ciò che concerne le reti hub-spoke e le patologie tempo-dipendenti.

Da segnalare inoltre che sino al 2017 le attività di Telemedicina erano inserite nel Questionario LEA (Livelli Essenziali di Assistenza) ed oggetto di annuale monitoraggio da parte del Ministero della Salute. L'ultima rilevazione del 2017 ha fornito, per la regione Marche, gli indicatori illustrati in figura 1.

- 13 progetti attivi
- Cardiologia (10), Dermatologia (2), Neurochirurgia (1)
- INRCA (10), AORAN (2), Regione Marche (1)
- Elezione (11), E/U (2)
- 8585 pazienti/anno
- 1051 contatti/mese

Figura 1

Negli ultimi anni, grazie anche alla istituzionalizzazione della Telemedicina ed al riconoscimento delle sue potenzialità da parte del Ministero della Salute (figura 2) sono stati avviati nelle Marche numerosi progetti che mirano ad inserire strutturalmente la Telemedicina come strumento per fornire ai cittadini nuove soluzioni di assistenza sanitaria.



- Linee guida sulla telemedicina (2014)
- Cabina di regia sulla telemedicina (2016)
- Patto sanità digitale (2016)
- Gruppo inter-istituzionale monitoraggio cure primarie (2016)
- Piano nazionale cronicità (2016)
- Strategia Nazionale per le Aree Interne - SNAI (2014)
- Ottimizzazione per l'assistenza sanitaria nelle isole minori e nelle zone disagiate, aree remote, collinari e montane (2016)

Figura 2

STRATEGIA NAZIONALE AREE INTERNE (SNAI)

Il primo intervento regionale in ambito SNAI ha interessato nove Comuni dell'Appennino basso pesarese e anconetano. Nell'ambito di tale intervento è prevista la realizzazione di una piattaforma informatica per gli Ospedali di Comunità e per il Sistema di Emergenza-Urgenza per l'erogazione di servizi di Telemedicina nelle diverse declinazioni di Telerefertazione, Televisita, Telecooperazione sanitaria, Teleconsulto, Telesalute e Teleassistenza. Nonostante rilevanti ritardi di carattere amministrativo la procedura per l'aggiudicazione della fornitura del sistema e dei relativi dispositivi medici è in via di conclusione.

La piattaforma di Telemedicina acquisita sarà inoltre messa a disposizione degli ulteriori interventi SNAI, che interesseranno nel breve le aree interne dell'alto maceratese e del piceno, e di eventuali altri progetti regionali.

ASSISTENZA SANITARIA NELLE ISOLE MINORI E NELLE ZONE DISAGIATE, AREE REMOTE, COLLINARI E MONTANE

Grazie al cofinanziamento previsto dal progetto nazionale per "L'ottimizzazione per l'assistenza sanitaria nelle isole minori e nelle zone disagiate, aree remote, collinari e montane" è in avvio di dispiegamento un sistema regionale per la gestione territoriale delle emergenze cardiologiche (percorso STEMI) tramite trasmissione di tracciati ECG dal territorio (mezzi di soccorso ed elisoccorso, PPI/PAT/ACAP, postazioni speciali/jolly/life car) e relativo Teleconsulto ed eventuale gestione della ospedalizzazione verso i presidi ospedalieri più appropriati, sedi di DEA di I o II livello.

PROGETTO THIS

Il progetto THIS (Techno Healthcare Information System), finanziato con DGR 1250/17, prevede la realizzazione e gestione di un sistema unico di Tecno-assistenza multispecialistica per la regione Marche. Il progetto rientra nell'ambito delle strategie di sviluppo di nuove soluzioni per l'assistenza sanitaria e sociosanitaria della regione Marche a supporto della riorganizzazione delle reti cliniche regionali con particolare riferimento a Ospedali di Comunità, RSA, Residenze Protette, Case di Riposo, Case della Salute, Assistenza Domiciliare, Aggregazioni Funzionali Territoriali di MMG, ed altre strutture e servizi di prossimità territoriale sia nell'ambito dei percorsi di prevenzione che in quelli di elezione e/o emergenza-urgenza.

L'intervento, in avanzata fase progettuale, ha subito una brusca interruzione a causa della intervenuta situazione emergenziale della epidemia da SARS-COV2.

COVID19

Nel periodo COVID19 numerose sono state le iniziative estemporanee per adottare soluzioni di Telemedicina che potessero fornire soluzioni assistenziali alternative ai percorsi che prevedono il contatto fisico diretto tra medico e paziente.

- Con DGR n.523 "Epidemia COVID-19: Piano di riorganizzazione delle Attività di Ricovero ed Ambulatoriali presso le Strutture Ospedaliere Pubbliche e Private accreditate del Sistema Sanitario Regionale" del 5/5/2020 la Regione Marche ha approvato il "Piano di riorganizzazione delle Attività di Ricovero ed Ambulatoriali presso le Strutture Ospedaliere Pubbliche e

Private accreditate del Sistema Sanitario Regionale". In tale piano venivano incoraggiate prestazioni di Televisita e Telemonitoraggio al fine di ridurre la necessità di visite ambulatoriali in presenza e, incidentalmente, il rischio di contagio.

- Grazie alla donazione di un sistema per Teleassistenza e Telemonitoraggio in favore della Regione Marche, da parte della ditta BiMind s.r.l. di Jesi (AN), è stato messo a disposizione dei MMG/PLS e delle USCA un software per l'arruolamento dei pazienti COVID19 positivi da parte delle USCA e per il monitoraggio, da parte del personale USCA e dei MMG/PLS, dei principali parametri fisiologici di interesse (saturazione di ossigeno, temperatura, frequenza cardiaca,...) e di altri elementi anamnestici. Il sistema è stato purtroppo sottoutilizzato nelle sue specifiche funzioni sanitarie riducendosi a svolgere principalmente, nel periodo COVID19, compiti di carattere amministrativo.
- Nel corso della emergenza pandemica da SARS-COV2 l'Azienda Ospedali Riuniti Marche Nord ha attivato un servizio di Telemedicina (Telemonitoraggio e Televisita) per la presa in carico da remoto di pazienti affetti da COVID19 e da patologie croniche. Tramite una serie di protocolli innovativi oltre 100 pazienti sono stati assistiti da remoto dopo la loro dimissione da ricovero (89 dimessi dopo infusione con terapia di anticorpi monoclonali). Il quadro clinico di questi pazienti è stato continuamente monitorato a distanza. Durante l'arco della giornata sono stati programmati più momenti di consulto da casa con gli specialisti ospedalieri per valutare lo stato generale di salute di ciascun paziente. Al percorso Covid19, ne è seguito un altro volto a garantire continuità assistenziale dei pazienti per 30 pazienti affetti da scompenso cardiaco, anch'essi seguiti e monitorati costantemente.

Il sistema di Telemedicina ha consentito di garantire le prestazioni con un rischio di contagio azzerato, evitando il sovraffollamento nei presidi ospedalieri.

Anche grazie a tale soluzione la Azienda Ospedali Riuniti Marche Nord è stata inserita nel World's Best Smart Hospitals 2021, che premia le migliori 250 aziende ospedaliere e sanitarie mondiali nel campo delle tecnologie intelligenti.

LINEE GUIDA PER L'EROGAZIONE DI PRESTAZIONI DI TELEMEDICINA

Meritevole di segnalazione è l'interessante progetto realizzatosi nel luglio 2019 con l'attivazione di un laboratorio regionale di programmazione e progettazione partecipata per la costruzione di una "piattaforma di Telemedicina" a valenza regionale e la definizione degli standard di servizio, protocolli di erogazione e strumenti amministrativi per la rendicontazione delle attività di Telemedicina-Tecnoassistenza. Il laboratorio ha coinvolto in 5 giornate di lavoro 16 professionisti sanitari provenienti da diverse discipline (specialistiche ospedaliere e territoriali, direzioni mediche ospedaliere, direzioni di distretto, personale infermieristico, area informatica, area ingegneria clinica, medicina legale, ambiti territoriali sociali, medici di medicina generale,...).

Gli standard di servizio definiti nell'ambito di tale laboratorio sono stati adottati sia a livello regionale (in forma sperimentale nell'ambito del succitato progetto finanziato con fondi della Strategia Nazionale Aree Interne) che nazionale (con la loro completa inclusione nel documento ministeriale "*Indicazioni Nazionali per l'erogazione di prestazioni in telemedicina*" del 27 ottobre 2020).

ALTRE ESPERIENZE

Ulteriori importanti esperienze di Telemedicina sono in corso presso il Centro di Cardiocirurgia Pediatrica e Congenita degli Ospedali Riuniti di Ancona, nell'ambito della Rete Diabetologica Regionale, nel Comune di San Ginesio (MC), presso la S.O.D. di Clinica di Cardiologia ed Aritmologia degli Ospedali Riuniti di Ancona.

Un interessantissimo studio pilota di fattibilità è infine stato realizzato nel territorio comunale di Offagna (AN) grazie alla collaborazione tra Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, ASUR Marche e le società Vivisol e Aditech. Trattasi di una sperimentazione clinica in cui Telemedicina e Intelligenza Artificiale supportano concretamente, a più livelli, pazienti, medici e ospedali nella complessa sfida del contrasto alla pandemia da Covid19 e in prospettiva applicabile alla diagnosi e prognosi di altre e diverse patologie.



2.19 LA RIABILITAZIONE NELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

Maria Grazia Altavilla, A.S.U.R. Marche

L'intervento riabilitativo è ormai parte integrante del percorso assistenziale dei pazienti cardiopatici soprattutto per quel che riguarda la fase post-acuta e cronica della malattia cardiaca. Si tratta di un intervento strutturato, organizzato, spesso a lungo termine. Con il progressivo invecchiamento della popolazione sempre più pazienti over 65 anni usufruiscono di trattamenti riabilitativi e tra questi molti sono affetti da scompenso cardiaco cronico. La domanda che viene spontanea ed immediata è in che modo, perché, quando e per quanto tempo la riabilitazione accompagna nel suo percorso il paziente affetto da scompenso cardiaco cronico.

Le risposte sono legate al significato di scompenso, a quello di riabilitazione e alle caratteristiche del paziente con scompenso cardiaco cronico.

Secondo il Piano Nazionale della Cronicità (Accordo Stato-Regioni 2016) *"lo scompenso cardiaco o insufficienza cardiaca cronica è la grave e complessa, spesso finale, manifestazione clinica di una serie di patologie cardiache (prevalentemente la Cardiopatia ischemica e l'ipertensione) e non cardiache, non di rado coesistenti che causano alterazioni strutturali e funzionali del sistema cardiovascolare rendendo incapace il cuore a provvedere alle necessità metaboliche dei tessuti periferici"*. È una delle patologie croniche più diffuse nei paesi avanzati con un elevato impatto sulla qualità di vita, la sopravvivenza e l'assorbimento di risorse, infatti i costi per la cura dei pazienti rappresentano fino al 2,5% della spesa sanitaria nazionale di cui i due terzi per le ospedalizzazioni. I segni e i sintomi che caratterizzano lo scompenso cardiaco sono tra gli altri la disfunzione ventricolare e quella neuroendocrina, l'insufficienza renale, i segni di ritenzione idrica, la dispnea, la ridotta perfusione muscolare, l'astenia, la facile faticabilità. La ridotta perfusione muscolare determina un'alterazione della catena aerobica, una perdita della massa e un decondizionamento muscolare. Si instaura a questo punto un circolo vizioso che porta ad un decondizionamento globale, cognitivo e motorio, con comparsa o aumento di comorbidità, di disabilità e notevole riduzione della qualità di vita.

La riabilitazione invece è un processo di soluzione dei problemi e di educazione nel corso del quale si porta una persona a raggiungere il miglior livello di vita possibile sul piano fisico, funzionale, sociale ed emozionale, con la minor restrizione possibile delle sue scelte operative. (Piano di Indirizzo della Riabilitazione 2011). Scopo della riabilitazione è guadagnare salute. Compito dell'intervento riabilitativo è definire la "persona" per realizzare tutti gli interventi sanitari necessari a far raggiungere alla persona stessa, nell'ottica del reale empowerment, le condizioni di massimo livello possibile di funzionamento e partecipazione, in relazione alla propria volontà ed al contesto.

Ecco quindi come lo scompenso cardiaco e la riabilitazione trovano un punto di incontro che diventa ancora più appropriato e necessario se prendiamo in considerazione chi è il paziente con scompenso cardiaco: è questi un paziente il più delle volte anziano con comorbidità e disabilità preesistenti, spesso non autosufficiente e con un sostegno familiare non adeguato.

Ecco quindi come la disabilità di ordine cardiologico riferita allo scompenso cardiaco diventa uno degli aspetti di una disabilità complessa.

Dare la definizione di complessità non è facile e quindi la prendiamo a prestito dalla fisica, da Simona Cerrato *"Complessi sono tutti quei sistemi e quei fenomeni costituiti da molti componenti o agenti che interagiscono tra loro in infiniti modi possibili e il cui comportamento non è dato dalla semplice somma dei comportamenti dei suoi elementi costitutivi ma dipende fortemente dalle loro interazioni"*. Nella complessità, l'approccio al problema è quindi sistemico e ha quella visione globale, olistica che è alla base della concezione multidimensionale della salute e che definisce il Progetto Riabilitativo individuale del paziente in un continuum fino al rientro a domicilio o in struttura residenziale. Il progetto riabilitativo vede al centro il paziente, la sua storia personale e interpersonale, i fattori ambientali, la personalità attuale e precedente, il grado di investimento sulla riabilitazione, la partecipazione, le sue performance e la famiglia perché raramente un paziente entra nella malattia da solo: anche se si ammala da solo tutti i componenti della famiglia ne risentono e c'è un prima e un dopo.

La malattia modifica spesso in maniera significativa le abitudini, i ritmi di vita della famiglia ma perché il paziente, quando possibile, possa tornare al proprio domicilio bisogna rendere reale questa risorsa, definire una relazione tra paziente-operatori-familiari e creare le opportune competenze.

Da quanto fino ad ora detto, risulta evidente che **la presa in carico non è della malattia ma della persona**.

Per quanto riguarda ora il trattamento riabilitativo, l'esercizio fisico (da ora EF) occupa un ruolo centrale.

2.19 LA RIABILITAZIONE NELLO SCOMPENSO CARDIACO CRONICO

A seconda del Progetto Riabilitativo e delle caratteristiche del paziente, l'esercizio fisico può essere usato per:

- allenamento
- riadattamento, ricondizionamento o desensibilizzazione alla dispnea e alla fatica muscolare.

L'EF deve rispettare certe caratteristiche:

- Modularità: Il carico lavorativo può cambiare di livello in modo preordinato
- Misurabilità: Il carico lavorativo può essere misurato in modo semplice
- Scarsa Componente Tecnica: il gesto non deve comportare particolari difficoltà di esecuzione (potrebbero determinare un dispendio energetico extra difficilmente quantificabile)
- Frequenza: n. sedute/settimana
- Intensità: entità dello dispendio assoluto. Al paziente deve essere insegnato come la percezione dello sforzo possa essere utilizzata per regolare l'intensità dell'EF
- Tempo: durata della seduta

L'EF deve essere di intensità del 60-75% della capacità aerobica massima poichè con valori superiori all'80%, il rischio di complicanze aumenta superando i benefici. L'intensità ottimale non deve essere basata su valori assoluti ma riferita alle capacità fisiche e funzionali del soggetto.

L'EF deve essere prescritto e come per un farmaco si devono conoscere indicazioni, controindicazioni, meccanismi d'azione, effetti indesiderati.

Il lavoro aerobico è considerato l'allenamento migliore perché aumenta la capacità aerobica, ma attualmente si punta anche sul lavoro muscolare perché si ritiene che la ridotta tolleranza allo sforzo fisico nel pz con scompenso cardiaco cronico sia di origine muscolare più che cardiovascolare e sia dovuta alla ridotta perfusione dei tessuti, al ridotto apporto di O₂, all'alterazione delle fibre muscolari, alla perdita di massa.

Negli ultimi anni, l'esercizio "di forza" viene considerato «sicuro» in soggetti con Scompenso Cardiaco comportando miglioramenti non solo della forza muscolare ma anche della capacità aerobica .

Il razionale ad integrare l'esercizio aerobico (che rimane sempre l'attività di base) con esercizi a prevalente componente muscolare deriva dalla constatazione che la maggior parte delle attività dell'uomo sono caratterizzate da un lavoro isometrico e isotonic.

L'allenamento muscolare è proteso a sviluppare NON IPERTROFIA e FORZA VELOCE ma FORZA/RESISTENZA con esercizi di bassa intensità, numerose ripetizioni, tempi di recupero tra le serie abbastanza prolungati che sviluppano modestissimi aumenti delle resistenze periferiche.

L'importanza dell'esercizio, dell'attività fisica è espressa anche dal fatto che in soggetti sani sono sufficienti 72 ore di immobilizzazione per assistere ad una perdita di massa muscolare e una settimana per una perdita pari al 40% della massa totale.

Inoltre secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la carenza di ferro può causare una riduzione del 30% dell'attività fisica (produzione di energia muscolare)

Infine l'EF regolarmente svolto è in grado di migliorare la totalità dei fattori di rischio cardiovascolari modificabili.

La capacità di fare EF riduce la mortalità ed è correlata alla sopravvivenza del paziente.

La letteratura riporta tra i benefici dell'EF anche la diminuzione delle spese ospedaliere per ridotta degenza, la riduzione del rischio di ospedalizzazione e l'aumento della qualità di vita.

E' vero però che l'EF può scatenare anche eventi acuti cardiovascolari con più elevata probabilità in pazienti cardiopatici sedentari adulti/anziani e con fattori di rischio; l'effetto protettivo dell'attività fisica sembra essere legata ad una maggiore stabilità elettrica del miocardio.

L'EF associato ad interventi strutturati educazionali e psico comportamentali viene considerata la forma attuale più efficace di programma riabilitativo.

L'EF non entra in gioco solo come allenamento ma è strumento per il riadattamento, ricondizionamento e la desensibilizzazione alla dispnea e alla fatica muscolare nel momento in cui la riabilitazione interviene nei confronti di quel decondizionamento



globale , motorio e cognitivo , che si instaura nel paziente con scompenso cardiaco. L'attività fisica, il movimento vengono sfruttati per recuperare l'autonomia nei trasferimenti, nella deambulazione, nel far le scale, per aumentare la tolleranza allo sforzo e la funzione respiratoria.

La riabilitazione lavora poi per mantenere e/o recuperare le abilità cognitive, neuropsicologiche, comunicative/linguistiche del paziente, per incrementare l'autonomia nella cura di sé e nelle ADL primarie; per facilitare infine la quotidianità e il reinserimento sociale interviene nella valutazione e prescrizione di ausili e partecipa all'educazione, informazione, formazione del caregiver, del paziente e della famiglia.

Nel descrivere le varie attività di riabilitazione abbiamo declinato di fatto anche gli obiettivi: recupero e mantenimento funzionale migliore possibile, aumento della qualità di vita, reinserimento sociale e comunitario, interventi in continuità assistenziale nel lungo termine (LONG TERM CARE) che trovano la massima espressione nell'ambiente di vita della persona e quindi nel territorio. Ciò che è stato iniziato mediante attività specifiche di riabilitazione in ambiente ospedaliero e cioè il recupero della funzione, deve essere consolidato e ancor più definito in ambito territoriale.

Il setting più appropriato una volta superata la fase acuta e post-acuta, è infatti quello territoriale: il domicilio, i servizi ambulatoriali di riabilitazione, le strutture di riabilitazione estensiva o le strutture residenziali situate negli Ospedali di Comunità, nelle Case della Salute , nel Distretto, negli Ospedali di Rete.

Perché la riabilitazione territoriale possa però farsi carico del paziente con scompenso cardiaco cronico, come di altri pazienti "cronici" identificati dal Piano Nazionale della Cronicità e dai più recenti PDTA regionali (morbo di Parkinson e BPCO) deve essere valorizzata e andare incontro a profonde trasformazioni culturali e organizzative. Si deve realizzare il passaggio da un approccio prestazionale come è ancor oggi ad un approccio di presa in carico del paziente, si deve realizzare il passaggio da servizi riabilitativi territoriali a servizi riabilitativi integrati. I servizi devono infatti diventare l'aspetto riabilitativo delle equipe multidisciplinari e interprofessionali territoriali presenti e in via di formazione in relazione alla riorganizzazione delle Cure Primarie e della Medicina di base. Devono poi diventare la sede di informazione, formazione ed educazione del caregiver, del paziente e della famiglia in maniera però più articolata e strutturata, devono diventare servizi dove si dà voce al paziente e alla famiglia, dove si costruisce quella relazione paziente, operatore, famiglia indispensabile per il mantenimento del paziente a domicilio e in sicurezza.

La riabilitazione territoriale così concepita rappresenterebbe quella rete di strutture ambulatoriali e domiciliari indicata nella scheda 29 del Piano Socio Sanitario 2020-2022 "Costruzione di una rete riabilitativa di comunità" e esprimerebbe nell'ambito di questa, la rete dei servizi riabilitativi dedicati al paziente cronico.

La rete riabilitativa regionale di comunità prevista dal Piano Socio Sanitario regionale, può essere interpretata come la **rete base** che definisce tutta l'offerta riabilitativa regionale e la continuità assistenziale riabilitativa. E' una rete che rispetta la continuità ospedale-territorio , l'integrazione socio-sanitaria e pubblico-privato. Questa rete "base" articolata su più livelli e a più livelli di intervento permette l'organizzazione di più sotto- reti che altro non sono che reti che rispondono ad esigenze più specifiche quale può essere in questo caso la cronicità.

La formazione di cui abbiamo parlato per il paziente e la famiglia diventa a questo punto fondamentale per gli operatori dei servizi territoriali perché si passa al concetto di presa in carico a quello di cronicità, a volte semplice ma poi complessa e associata ad una disabilità complessa, a quello di intervento nel lungo periodo ,alla gestione di una famiglia e di un paziente con contatti frequenti con i servizi accanto a formazione specifica e varia, come il pz con scompenso cardiaco, con malattia di Parkinson, con broncopneumopatia cronica ecc.ecc..

La formazione pertanto deve essere integrata e coinvolgere le Società scientifiche, l'Università, Corsi di laurea e specializzazione, il Privato accreditato, la Regione Marche, gli Enti sanitari regionali.

A completamento del percorso, all'attività riabilitativa segue come attività non sanitaria ma di mantenimento e prevenzione l'Attività Fisica Adattata (AFA) finalizzata a facilitare/mantenere l'acquisizione di stili di vita utili a conservare la migliore autonomia e qualità di vita combattendo l'ipomobilità e favorendo la socializzazione.

2.20 MISURARE LA QUALITÀ DI VITA: NOTE METODOLOGICHE

Benedetta Ruggeri, A.S.U.R. Marche

Nella ricerca clinica l'utilizzo dei trial clinici per valutare l'efficacia di un nuovo farmaco è comunemente riconosciuto, così come le conseguenti valutazioni economiche. Ciò che invece non è ancora ampiamente diffusa è la necessità di affiancare a tali studi anche la valutazione dell'impatto dei nuovi approcci terapeutici (terapia medica, chirurgica, fisioterapia, ecc.) sulla qualità di vita dei pazienti.

In verità, in campo oncologico questo tema è stato trattato da diversi decenni, proprio perché l'introduzione di terapie, spesso molto tossiche, otteneva risultati incoraggianti ai fini della riduzione delle masse tumorali, a fronte di un aumento della sopravvivenza di poche settimane o addirittura di pochi giorni, con un marcato deterioramento delle condizioni di vita del paziente. Per questo, in campo oncologico si sono sviluppati molti strumenti per la valutazione della qualità di vita, sia strumenti generici che strumenti realizzati ad hoc per tipo di neoplasia¹⁴⁷.

Spostandoci nell'area della cardiologia e, in particolare, in quella dello scompenso cardiaco, la letteratura ha, negli ultimi anni, ampiamente affrontato la tematica con approcci diversi, utilizzando differenti strumenti di rilevazione, poco confrontabili tra loro, e questo ha portato ad ottenere risultati contrastanti¹⁴⁸.

La cosa non deve stupire perché la qualità di vita è un concetto complesso¹⁴⁹. In quanto concetto, ossia insieme di immagini e percezioni mentali, la qualità di vita non può essere misurata direttamente nei singoli soggetti. Si può tuttavia pensare che soggetti con diversi livelli di qualità di vita abbiano differenti comportamenti, atteggiamenti o percezioni, che invece sono rilevabili direttamente mediante indicatori. Quindi, gli indicatori costituiscono lo strumento con cui è possibile assegnare un contenuto empirico al concetto "qualità di vita".

La sua complessità scaturisce da due ordini di fattori. Anzitutto, la qualità di vita di un soggetto si basa su una molteplicità di aspetti e problemi, riguardanti diverse dimensioni (condizioni fisiche e psicologiche, vita di relazione, sintomi, e così via), che, filtrati dalla sua personalità, interessano per intero il suo vissuto e sono, pertanto, in interazione tra loro. Inoltre, il livello di qualità di vita è un carattere che presenta una grande variabilità, proprio perché diversissime sono le condizioni dei soggetti, così che può essere studiato solo a patto di considerare campioni sufficientemente ampi (e, quindi, una ricerca sulla qualità di vita è fattibile solo mediante questionari contenenti domande a risposte chiuse o altre scale di semplice compilazione, come gli analoghi visivi lineari).

Ad esempio, si supponga che l'affaticabilità, ossia la tendenza a sentirsi privi di energia dopo un certo sforzo, ovvero l'incapacità di compiere sforzi prolungati per il sopraggiungere di forte stanchezza, costituisca una dimensione importante della qualità di vita dei pazienti affetti da scompenso cardiaco, anche perché un'accresciuta affaticabilità non consente più al soggetto di svolgere alcune attività che lo gratificavano molto. Tale concetto, se ritenuto veramente importante ai fini di dare un contenuto alla qualità di vita, dovrebbe essere esplorato nel singolo soggetto lungo almeno tre dimensioni; intensità, frequenza, rilevanza.

Intensità: qual è il livello della sua affaticabilità, cioè dopo quale sforzo si sente così affaticato da dover smettere; *frequenza*: quanto spesso gli accade di sentirsi affaticato; *rilevanza*: quanto è importante per il suo standard di vita l'affaticabilità, cioè quanto sono importanti le attività a cui deve rinunciare per la sensazione di affaticamento che prova.

È ovvio che domande dirette e generiche, quali, ad esempio, "Come valuta attualmente la sua affaticabilità?" vanno evitate per molti importanti motivi. Anzitutto lo studio sulla qualità di vita coinvolge una massa di pazienti e quindi le informazioni ottenute da ciascuno debbono essere omogenee per potersi accorpate (sommare rispetto ai soggetti). Le risposte ad una domanda diretta non possono, invece, che essere eterogenee; ad esempio, nel rispondere "malissimo" alcuni potrebbero far riferimento alla frequenza (prefigurando una condizione abituale di affaticamento), altri all'intensità (quanto si sentono

147 Filiberti A., Tamburini M. Strumenti di valutazione multidimensionale della qualità di vita. In "Qualità di vita in Oncologia" Cortesi E, Roila F, Tamburini M. Ed. Forum per la formazione biomedica, 1995;

148 Trabucchi M. Scompenso cardiaco e qualità di vita. *Giornale di Neuropsichiatria Geriatrica*, 2007; anno III (1): 6-9; Mottola A., Cefalo MG., Di Martini M., Continisio GI. La percezione della qualità di vita del paziente con scompenso cardiaco: indagine sul campo. <https://www.opinapoli.it/la-percezione-della-qualita-di-vita-del-paziente-con-scompenso-cardiaco-indagine-sul-campo/>. Pubblicato 30 novembre 2018 - aggiornato 6 gennaio 2021; Bilbao A., Escobar A, Garcia-Perez L, Navarro G and Quiros R. The Minnesota Living with heart failure questionnaire: comparison of different factor structures. *Health and Quality of Life Outcomes* (2016) 14:23 DOI 10.1186/s12955-016-0425-7

149 Ballatori E. La qualità del modello di rilevazione. In Apolone G, Ballatroci E, Mosconi P, Roila F. Misurare la qualità di vita in oncologia. Il Pensiero Scientifico Editore, 1997



affaticati), altri ancora alla rilevanza (cosa l'affaticamento impedisce loro di fare e quanto importante era farlo ai fini della qualità di vita).

Ma anche se la domanda fosse stata precisata rispetto alla dimensione, si sarebbero comunque raccolte risposte eterogenee; ad esempio, alla domanda volta ad esplorare l'intensità dell'affaticamento: "Qual è il livello della sua affaticabilità?" nel rispondere "altissimo" alcuni soggetti potrebbero far riferimento all'unica volta che hanno dovuto sospendere un'attività per mancanza di energia (siccome l'azione era per loro molto importante, sono rimasti colpiti dal fatto che non hanno potuto portarla a termine); altri ad una condizione abituale (si sentono quasi sempre affaticati, anche se non fanno grandi sforzi); altri ancora in relazione a fatti occasionali (a es. una determinata terapia somministrata loro di recente ha aumentato l'affaticabilità); altri infine, potrebbero aver scelto tale risposta non tanto perché il loro livello di affaticabilità sia molto alto, ma perché lo valutano in relazione a quanto erano in grado di fare prima, mentre ora non lo sono più.

In tal caso, dire che una determinata percentuale dei soggetti intervistati si sente molto affaticato significa aver messo insieme condizioni del tutto diverse ed è un dato che verosimilmente non significa nulla, in quanto generalmente la rappresentazione mentale di uno stesso concetto non è rigorosamente uguale per tutti, è solo vagamente comune, soprattutto quando si tratta di assegnare un contenuto empirico al suo livello percepito.

Per valutare l'affaticabilità, si può ad esempio pensare ad un'azione comunemente intrapresa durante una normale giornata, come salire i gradini di una scala, e chiedere come indicatore di intensità dopo quanti gradini il soggetto si sente affaticato dopo aver salito 10 gradini.

Conseguenze di una visione così complessa della qualità di vita sono essenzialmente le seguenti:

- *Soggettività della valutazione.* Solo il soggetto stesso può procedere alla valutazione della propria qualità di vita. Da qui l'opportunità di eseguire una ricerca mediante questionario auto-somministrato
- *Multidimensionalità.* Gli item del questionario debbono riguardare una molteplicità di dimensioni, le più importanti ai fini della definizione della qualità di vita.
- *Globalità dell'approccio.* Proprio in quanto il soggetto è unico, ogni aspetto o problema rilevante dovrebbe essere sondato, pena la possibilità di chiamare "qualità di vita" solo una parte di una realtà ben più complessa (insidia del riduzionismo)

La costruzione di uno strumento per la misura della qualità di vita passa attraverso le seguenti fasi:

- Si individuano le dimensioni che danno un contenuto, in positivo o in negativo, al concetto complesso di qualità di vita, come ad esempio sensazione di benessere, condizioni fisiche, psicologiche, economiche, presenza di particolari problemi, relazioni sociali, sostegno di amici e familiari, e così via.
- Si immagina in cosa, come, in che occasione e quanto possano mutare le percezioni, i comportamenti e gli atteggiamenti dei soggetti con differenti livelli di ciascuno dei concetti in cui è stata articolata la qualità di vita (dimensioni) e, di conseguenza, si formulano domande (quanto più possibile semplici e concrete), dette item, articolate in insiemi, ognuno dei quali ha il compito di valutare l'intensità del livello di ciascuna delle dimensioni considerate.

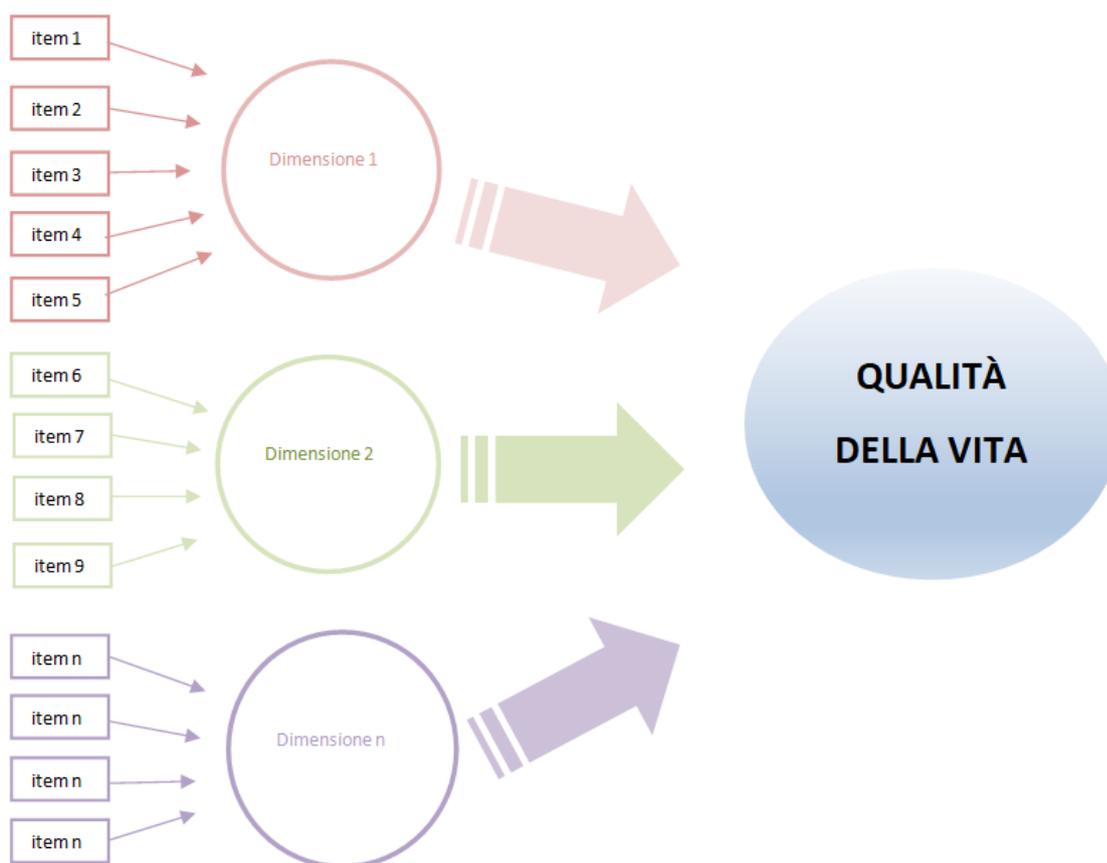


Fig. 1 Struttura di un questionario per la valutazione della qualità di vita

Ottenuto così un primo questionario, viene collaudato per comprensibilità e assoggettato a numerose verifiche volte ad accertarne la qualità e l'attitudine a misurare la qualità di vita.

Tali verifiche riguardano:

- l'affidabilità delle misure
- la riproducibilità
- la consistenza interna
- la validità del questionario
- la responsività

Affidabilità delle misure

L'affidabilità (reliability) di uno strumento di misura è la sua capacità di fornire misure equivalenti in caso di stabilità del contesto. Il concetto di affidabilità attiene dunque alla precisione dello strumento di misura.

Considerando un questionario, il punteggio (score) ottenuto con un item dipende dal "vero" livello del concetto in quell'unità, da errori accidentali e da errori sistematici. Supponendo che un opportuno disegno degli esperimenti abbia consentito di eliminare le distorsioni sistematiche, si tratta di valutare l'entità degli errori accidentali che, in media, influenzano lo score osservato. Quanto minore è l'effetto medio degli errori accidentali, tanto più lo strumento di misura è affidabile.

La "stabilità del contesto" dipende:

- dal soggetto, nel senso che somministrando più volte un questionario ad uno stesso soggetto le cui condizioni, da una prova alla successiva, non siano sostanzialmente mutate, si dovrebbe ottenere, per ogni item, uno stesso punteggio;
- dall'item, nel senso che tutti gli item relativi ad una stessa dimensione dovrebbero tendere a fornire misure del livello



della dimensione considerata (ed anche tutti gli item del questionario dovrebbero tendere a fornire misure della qualità di vita del soggetto).

Per questo vengono delineate due strategie di analisi dell'affidibilità del questionario: la riproducibilità e la consistenza interna.

Riproducibilità

Il classico disegno per la valutazione della riproducibilità delle misure è il test/retest, che consiste nel somministrare due (o più volte) lo stesso questionario a ciascun soggetto, ponendo in essere alcuni accorgimenti volti ad eliminare dai risultati l'effetto di alcuni fattori indesiderati. È ovvio che, se il questionario fornisce misure riproducibili, la somma dei punteggi degli item relativi ad una dimensione e la somma totale dovrebbero esser all'incirca le stesse, a meno di errori accidentali la cui entità è valutabile con un test statistico.

Gli accorgimenti da adottare in uno studio di riproducibilità mirano essenzialmente ad evitare che la rassomiglianza tra le risposte nelle due somministrazioni dipenda unicamente dal ricordo di quanto il soggetto aveva espresso la prima volta (effetto memoria). Tali accorgimenti concernono la scelta ottimale di due elementi:

- Periodo di tempo tra le due somministrazioni: in genere si sceglie un periodo tra le 24 e le 48 ore tra test e retest.
- Tecniche per ridurre l'effetto memoria: cambiando l'ordine delle domande

I risultati di un esperimento test/retest possono esser analizzati con:

- Test di Student o test di Wilcoxon (signed-rank, matched-pair) per dati appaiati, per la significatività della differenza tra le medie
- Coefficiente di correlazione di Bravais-Pearson
- Percentuale di soggetti con risposte simili nel test e nel retest, dove la similarità è stata opportunamente definita nel protocollo di studio.

Consistenza interna

Per consistenza interna si intende il grado di accordo delle risposte degli item relativi ad una stessa dimensione. Somministrando il questionario ad un gruppo di soggetti e dividendo in due parti gli item relativi alla stessa dimensione, ci si attendono somme di punteggi che, tra i soggetti, dovrebbero risultare molto correlate (coefficiente di Spearman-Brown). Tale tecnica presenta però l'inconveniente di ottenere risultati che dipendono dal modo in cui gli item sono stati raggruppati. Per questo motivo l'analisi corretta viene condotta con l'indice α di Cronbach che, tra le altre proprietà, può essere visto come una media dei coefficienti di correlazione split-half, calcolati per ogni possibile divisione degli item in due gruppi ugualmente numerosi. Pertanto α assume lo stesso significato del coefficiente di correlazione split-half, ma risulta indipendente dal modo con cui gli item sono stati divisi nei due gruppi.

Validità

La validità di uno strumento di misura è la sua capacità di misurare realmente ciò che si vuole misurare. Essa attiene dunque al concetto di accuratezza della misura.

Nella valutazione della qualità di vita sono stati introdotti molti criteri di validità:

- *Validità di aspetto* (face validity): un gruppo di ricercatori, esperti e potenziali utenti dello strumento esprime un giudizio sulla rilevanza delle dimensioni e degli item proposti per la loro misurazione. È un giudizio per consenso che ha un valore limitato se non è supportato da una precisa investigazione;
- *Validità di contenuto* (content validity): riguarda un giudizio dettagliato sulle dimensioni scelte per definire la qualità di vita e sulla rappresentatività del contenuto degli item relativi a ciascuna dimensione per valutarla correttamente ed esaustivamente. A partire dalla definizione della dimensione da esplorare e, quindi, degli obiettivi della misura, si confrontano con questa i singoli item per osservarne la coerenza e l'efficacia, e l'insieme degli item per valutarne l'eshaustività.
- *Validità legata al criterio* (criterion related validity): per la mancanza di un gold standard nella misura della qualità di vita, la validità legata al criterio non può essere provata che parzialmente facendo ricorso a scale già validate in altri contesti per la valutazione di validità di alcune dimensioni. Ad es. la dimensione "ansia e stress" che compare nel questionario

può trovare una validazione confrontandone i risultati con quelli ottenuti con una scala di ansietà già validata (utilizzando il coefficiente di correlazione ad es.). Ovviamente dovrà verificarsi che il punteggio ottenuto con la scala di ansietà si correli fortemente con quello ottenuto con gli item relativi alla dimensione "ansia e stress", mentre si correli assai più debolmente con i punteggi totali ottenuti con gli item relativi alle altre scale (validità concorrente, concurrent validity). Un secondo tipo di validità legata al criterio nasce dalla considerazione che il punteggio complessivo ottenuto dagli item che esplorano una certa dimensione può essere predittivo di un certo evento. Ad esempio, la "salute percepita" auto-misurata dal soggetto è un importante predittore di morte. Così, mettendo in relazione in uno stesso gruppo di soggetti, il verificarsi o meno dell'evento con il punteggio ottenuto nelle varie dimensioni (ad es., per mezzo di un modello logistico), può essere fornita una prova di validità legata al criterio che prende il nome di validità predittiva (predictive validity)

- **Validità di costruito (construct validity):** in assenza del gold standard, la valutazione della validità di costruito è senza dubbio l'aspetto teoricamente più rilevante. Consiste nella ricerca del significato del punteggio ottenuto dagli item relativi alle diverse dimensioni attraverso analisi indirette di validità condotte per accertare se la relazione tra le variabili misurate è consistente con le aspettative, formulate sulla base di una teoria sottostante sulle dimensioni della qualità di vita che sono indagate:
 - **Analisi dei fattori:** ha lo scopo di individuare un insieme di variabili latenti (fattori) le cui variazioni spiegano nel massimo modo possibile la variabilità delle variabili osservate. Ogni fattore risulta fortemente correlato con un certo insieme di variabili osservate e debolmente con le altre. Il suo nome è scelto in relazione al significato delle variabili con esso fortemente correlate
 - **Validità convergente e validità discriminate:** un'alta correlazione (Aaronson et al. Suggestiscono $r > 0,4$)¹⁵⁰ tra il punteggio relativo a ciascun item e il proprio totale di scala, corretto per overlap (cioè calcolato sottraendo dal totale il punteggio dell'item considerato), è una prova di validità convergente per l'item considerato; invece una bassa correlazione con i punteggi totali calcolati negli item relativi alle altre dimensioni è indizio di una buona validità discriminate.

Responsività

È la capacità dello strumento di misura di assumere valori differenti al mutare delle condizioni del paziente (sensibilità al cambiamento). La responsività è un particolare aspetto della validità del questionario e la sua valutazione è necessaria quando lo scopo della ricerca è seguire nel tempo un gruppo di pazienti.

Un questionario o una scala relativa ad una dimensione sono tanto più responsivi quanto maggiore è la variazione del loro punteggio in relazione alla grandezza del cambiamento nelle condizioni di salute del soggetto. La misura più appropriata di responsività può scaturire dal confronto tra la modificazione che il punteggio subisce nei soggetti in cui sia intervenuta una variazione clinicamente rilevante e la modificazione dello stesso punteggio in pazienti, omogenei ai primi rispetto ai fattori prognostici, in cui la suddetta modificazione non sia avvenuta.

Questa breve sezione metodologica si conclude con un cenno ad un secondo strumento per la misurazione della qualità di vita: gli analoghi visivi lineari (VAS)¹⁵¹.

Un analogo visivo (VAS, visual analogue scale) rappresentato graficamente da una scala graduata che va da 0 (il peggiore stato di salute possibile) a 100 (il migliore stato di salute possibile) sulla quale l'intervistato indica il proprio livello percepito di salute.

Questo strumento ha il vantaggio di essere molto più intuitivo rispetto alla compilazione di un questionario e si correla abbastanza bene con i risultati ottenuti utilizzando i questionari.

¹⁵⁰ Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30. A quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 365-76

¹⁵¹ Ballatori E, Porzio G, Roila F, Ruggeri B, Mattei A, Cortesi E. Is there still a role for the uniscale assessment of quality of life? *Tumori*. Jan-Feb 2007; 93(1): 78-81; Hauser K et al. Visual Analogue Scale and Assessment of Quality of Life in Cancer. *J Support Oncol* 2008; 6:277-82.



2.21 IL RUOLO DELLE CURE PALLIATIVE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Rita D'Urso, Carlo Alberto Brunori – A.S.U.R. Marche

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce le cure palliative come "un approccio che migliora la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie che affrontano i problemi associati a patologie ad evoluzione infausta, attraverso la prevenzione e il sollievo della sofferenza, attraverso l'identificazione precoce e la valutazione accurata ed il trattamento del dolore ed altri problemi fisici, psicosociali e spirituali"¹⁵².

Le Cure Palliative:

- forniscono sollievo dal dolore e da altri sintomi che possono provocare sofferenza;
- affermano la vita e considerano la morte come un processo naturale;
- non intendono anticipare o ritardare la morte;
- integrano gli aspetti psicologici e spirituali della cura del paziente;
- offrono un sistema di supporto che aiuta la famiglia a far fronte alla malattia dei pazienti e successivamente al lutto;
- utilizzano un approccio multiprofessionale per rispondere alle esigenze dei pazienti e delle loro famiglie;
- migliorano la qualità della vita, potendo anche influenzare positivamente il corso della malattia;
- sono applicabili precocemente nel corso della malattia, in combinazione anche con le altre terapie utilizzate allo scopo di prolungare la vita e migliorarne la qualità ed includono le indagini diagnostiche necessarie per comprendere e gestire complicanze cliniche che sono possibili fonti di sofferenza.

Le Cure Palliative hanno lo scopo di soddisfare i bisogni di pazienti in fase avanzata di malattia oncologica e non oncologica, inserendosi in tutti i contesti di cura nella gestione della cronicità. Negli ultimi anni si è assistito ad un notevole interesse verso un potenziale ruolo delle cure palliative nello scompenso cardiaco già trattato al meglio delle cure, nella sua fase di refrattarietà terminale¹⁵³. Lo scompenso cardiaco è una condizione cronica progressiva, il cui decorso si caratterizza per periodi di stabilità clinica intervallati da esacerbazioni che di norma impediscono un recupero funzionale completo ed è tra le cause più frequenti di ospedalizzazione. La traiettoria di malattia è spesso imprevedibile e non è rara la presenza di sintomi spesso difficili da trattare e spesso sottostimati, con percezione di qualità di vita non ottimale.

Prevalenza di sintomi in pazienti con scompenso cardiaco avanzato	
Sintomi	Range di frequenze (%)
Fiato corto	56-95
Sonnolenza	52-93
Dolore	38-91
Perdita di peso	19-85
Gonfiore gambe/bracci	32-81
Formicolio mani/piedi	46-73
Alterazioni del gusto	15-73
Mancanza d'appetito	30-72
Difficoltà a concentrarsi	33-67

¹⁵² World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care. <http://who.int/cancer/palliative/definition/en>

¹⁵³ R. Antonione, G. Sinagra, M. Moroni, M. Correale, D. Redaelli, D. Scrutinio, E. Malinverni, S. Nodari, R. Calabrò, I. Penco, G. Mercurio. Documento di consenso sulle Cure Palliative in ambito cardiologico. Rivista Italiana di Cure Palliative 2019; 21: 28-45

2.21 IL RUOLO DELLE CURE PALLIATIVE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Problemi della sfera sessuale	26-53
Tosse	41-57
Nausea	20-42
Vertigini	27-52
Sentirsi gonfio	36-74
Secchezza delle fauci	36-74
Prurito	28-43
Stitichezza	25-30
Vomito	10-26
Sudorazione	21-54
Irritabilità	33-93
Tristezza	37-93
Depressione*	13-77
Ansia	50-70
Insonnia	44-77

La depressione maggiore è diagnosticata in meno del 25% dei casi

Tabella 1: frequenza dei sintomi nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato

Diverse problematiche inerenti lo scompenso cardiaco avanzato contribuiscono a costruire il razionale delle Cure Palliative in cardiologia, eppure nella pratica clinica riscontriamo complesse barriere. Le cure palliative vengono percepite come antitetiche rispetto ai trattamenti finalizzati a prolungare la vita e/o attinenti esclusivamente al fin di vita. E' allora doveroso ricordare che **l'integrazione delle Cure Palliative nel percorso di cura del paziente con scompenso cardiaco è basata sui bisogni del paziente e non sulla prognosi** o sull'aspettativa di vita ed è fortemente centrata sul paziente e sulla famiglia¹⁵⁴

Occorre aumentare le nostre capacità di identificare i bisogni palliativi dei pazienti cardiologici sia in termini clinici che socio-psicologici e il corretto timing di segnalazione/presa in carico. Per far questo, oltre al coordinamento condiviso delle azioni diagnostiche/terapeutiche, occorrerebbero adeguati strumenti di valutazione e monitoraggio dei sintomi, includendo anche i PROM (patient-reported outcome measures, misure di outcome riportate dai pazienti) e l'implementazione delle conoscenze delle competenze reciproche tra specialisti coinvolti nella presa in carico del malato con scompenso cardiaco avanzato anche in termini di comunicazione di cattive notizie, di competenze etiche e di pianificazione anticipata delle cure.

Allo stato attuale non esistono evidenze robuste né tantomeno modelli affidabili per l'implementazione delle Cure Palliative nell'ambito clinico dello scompenso cardiaco.

¹⁵⁴ Hooley PJ, Butler G., Howlett JG. The relationship of quality of life, depression, and caregiver burden in outpatient with congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2005; 11: 303-10)
Robinson MR, Al-Kindi SG, Oliveira GH. Trends in palliative care use in elderly men and women with severe heart failure in the United States *JAMA Cardiol* 2017; 2: 344



Tabella 4. Principali studi per identificare i bisogni insoddisfatti dei pazienti con malattie croniche.

	SPICT ⁶⁴	RADPAC ⁶⁵	NECPAL ⁶⁶	IPOS ⁶⁷	NAT:PD-HF ⁶⁸
Obiettivo	Identificazione dei pazienti a rischio di deterioramento clinico e morte	Identificazione dei pazienti candidabili ad un programma di cure palliative	Identificazione dei pazienti a rischio di morte	Riconoscimento del bisogno di cure palliative sulla base dei sintomi lamentati dal paziente e della loro severità	Riconoscimento dei bisogni non soddisfatti dei pazienti con scompenso cardiaco, del loro caregiver e delle loro famiglie
Stato patologico	Nefropatie, epatopatie, cardiopatie e pneumopatie di grado avanzato	Scompenso cardiaco, broncopneumopatia cronica ostruttiva, cancro	Malattie croniche di grado avanzato	Scompenso cardiaco cronico in classe NYHA III-IV	Scompenso cardiaco cronico
Contesto di applicazione	Ospedaliero e ambulatoriale	Ambulatoriale	Ospedaliero e ambulatoriale	Ambulatoriale	Ambulatoriale
N. pazienti	130	Revisione sistematica della letteratura	1064	Del 38 pazienti arruolati, 25 hanno completato lo studio	52
Mortalità	12 mesi: 48%		12 mesi: 27% 24 mesi: 38,5%		
Indicatori	Indicatori dello stato di salute Indicatori clinici	Severità dei sintomi Indicatori clinici Grado di disabilità	Surprise Question* Indicatori clinici	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomi e loro severità - Stress del paziente e dei familiari - Benessere esistenziale - Qualità dei rapporti con la famiglia - Livello di informazione - Motivi d'ansia 	Indicatori dello stato di benessere del paziente e del caregiver e della capacità del caregiver di prendersi cura del paziente
Conclusioni	<i>The SPICT helped identify patients with multiple unmet needs who would benefit from earlier, holistic needs assessment, a review of care goals, and anticipatory care planning</i>	<i>The RADPAC can help general practitioners in the identification of patients with CHF, COPD, or cancer, in need of palliative care</i>	<i>NECPAL is a valuable screening instrument to identify patients with limited life prognosis who may require palliative care</i>	<i>A palliative-specific patient-reported outcome measure-based intervention is feasible and acceptable to both patients with CHF and nurses in nurse-led disease management clinics for the purposes of both clinical care and research</i>	<i>The NAT:PD-HF is a potential strategy for identifying and informing the management of physical and psychosocial issues experienced by people with CHF</i>

Tabella 2: quadro degli studi per identificare i bisogni insoddisfatti dei pazienti

È necessario considerare che i pazienti in una fase avanzata di malattia inguaribile riferiscono istanze psicologiche, sociali e spirituali di sofferenza che devono essere affrontate¹⁵⁵. Appare quindi indispensabile individuare o validare, qualora sia necessario, strumenti utili a valutare anche queste dimensioni¹⁵⁶. In tal senso, uno strumento "patient-reported outcome measure"(PROM)^{157 158}; che potrebbe essere utile nella valutazione multidimensionale della qualità di vita dei pazienti con

155 Bausewein C, Daveson BA, Currow DC, et al. EAPC WHITE Paper on out come measurement in palliative care: improving practice, attaining outcomes and delivering quality services-Recommendations from the European Association for Palliative Care (EAPC) Task Force on Outcome Measurement . Palliat Med 2016; 30: 6-22

156 Hudson P, Collins A, Bostanci A, Willenberg L, Stephanov N, Phillip J. Toward a systematic approach to assessment and care planning in palliative care: a practical review of clinical tools. Palliat Supp Care 2016; 14: 161-73

157 Antunes B, Harding R, Higginson IJ; EUROIMPACT. Implementing patient-reported out come measures in palliative care clinical practice: a sistematic review of facilitators and barriers. Palliat Med 2014; 28: 158-75

158 Ausewein C, Simon T, Benalia H et al; PRISMA. Implementing patient reported otcome measures (PROMs) in palliative care-users cry for help. Health Qual Life Outcomes 2011; 9: 27; Hearn J, Higginson IJ; Palliative Care Audit Project Advisory Group. Development and validation of a core outcome measures for palliative care: the palliative care outcome

2.21 IL RUOLO DELLE CURE PALLIATIVE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

scompenso cardiaco, potrebbe essere la versione validata in italiano del Palliative care Outcome Scale (POS): l'Italian Palliative care Outcome Scale (IPOS)¹⁵⁹. L'IPOS potrebbe essere anche usato come strumento di follow up e rimodulazione del piano assistenziale individuale.

Q1. Quali sono stati i suoi problemi o le sue preoccupazioni più importanti nel corso dell'ultima settimana?

1. _____

2. _____

3. _____

Q2. A seguire troverà una lista di sintomi, che lei potrà o meno avere avuto. Per ciascun sintomo, per favore, segni la casella che descrive meglio quanto quel sintomo l'ha disturbata nel corso dell'ultima settimana. (nel caso il sintomo abbia avuto delle fluttuazioni indicare un valore medio)

	No, per niente	Leggermente	Moderatamente	In modo severo	In modo intollerabile
Dolore	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Mancanza di fiato	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Debolezza o mancanza di energia	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Nausea	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Vomito	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Scarso appetito	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Stitichezza	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Problemi al cavo orale	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Sonnolenza	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Problemi di mobilitazione	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

Per favore elenchi eventuali altri sintomi non presenti nell'elenco precedente. Per ciascun sintomo, per favore, segni la casella che descrive meglio quanto quel sintomo l'ha disturbata nel corso dell'ultima settimana (nel caso il sintomo abbia avuto delle fluttuazioni indicare un valore medio)

1. _____ 0 1 2 3 4

2. _____ 0 1 2 3 4

3. _____ 0 1 2 3 4

	No, per niente	Raramente	Qualche volta	Per la maggior parte del tempo	Sempre
Q3. Si è sentito in ansia o preoccupato per la sua malattia o per le terapie?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Q4. Qualcuno dei suoi cari è stato in ansia o preoccupato per lei?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>
Q5. Si è sentito depresso?	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>

	Sempre	Per la maggior parte del tempo	Qualche volta	Raramente	No, per niente
Q6. Si è sentito in pace con se stesso?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Q7. Ha potuto condividere i suoi stati d'animo con i suoi cari nel modo che desiderava?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>
Q8. Ha ricevuto tutte le informazioni che desiderava?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>

	Problemi affrontati/ Assenza di problemi	Problemi in maggior parte affrontati	Problemi parzialmente affrontati	Problemi affrontati in minima parte	Problemi non affrontati
Q9. Sono stati affrontati eventuali problemi pratici, personali o economici derivanti dalla malattia?	4 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>

	Da solo	Con l'aiuto di un familiare o di un amico	Con l'aiuto di un membro dello staff
Q10. Come ha completato il questionario?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 1: La scheda IPOS

Su cosa dovremmo lavorare insieme:

- Criteri di eleggibilità per la presa in carico in cure palliative per pazienti con scompenso cardiaco: giusto contesto e timing;
- Il riconoscimento di tali criteri da parte degli specialisti d'organo, delle equipe territoriali e di cure palliative anche implementando la conoscenza delle reciproche specificità professionali;
- Focalizzazione sull'intervento anche attraverso strumenti clinici condivisi;
- La valutazione delle strategie integrate per la gestione dei sintomi e del peso complessivo che essi hanno sulla qualità di vita del paziente e della famiglia;
- Ipotesi di costruzione di risposte organizzative utili a costruire strategie clinico-assistenziali integrate (care e case management, PAI condiviso).

Nell'occhio del team multidisciplinare che si prende cura del paziente con scompenso cardiaco ci deve essere il miglioramento delle capacità di riconoscimento dei sintomi lamentati dal paziente e dei bisogni del caregiver, l'informazione del paziente e della famiglia circa l'evoluzione clinica della malattia e l'importanza della pianificazione condivisa del percorso di cura per la definizione ottimale anche di un percorso di cure palliative. La scelta del percorso deve essere condivisa e questo è possibile solo se c'è consapevolezza, a sua volta basata su un'adeguata informazione. Ricordiamo sempre che "il tempo della comunicazione è tempo di cura" come ci dice la Legge 219 del 22 dicembre 2017, Art. 1 comma 8¹⁶⁰. Un ricovero è appropriato se non è chiara la causa di uno scompenso intercorrente, se il trattamento della causa dello scompenso non è gestibile a domicilio, se esistono difficoltà socio-famigliari tali da rendere difficoltosa la gestione domiciliare¹⁶¹. Quando il malato è entrato nella fase terminale, il ricovero ospedaliero appare sproporzionato ed inappropriato soprattutto se è desiderio del paziente rimanere a domicilio, se vi sono stati altri ricoveri che non hanno portato a nessun beneficio sulla funzionalità cardiaca o sulla qualità di

scale. Qual Health Care 1999; 8: 219-27

159 Costantini M, Rabitti E, Beccaro M et al. Validity, reliability and responsiveness to change of the Italian palliative care outcome scale: a multi center study of advanced cancer patients. BMC Palliat Care 2016; 15: 23

160 Legge 219 del 22 dicembre 2017, Art. 1 comma 8

161 Bullock K. The influence of culture on end-of-life decision making. J Soc Work End Life Palliat Care 2011; 7: 83-98



vita, se sono stati esclusi trattamenti interventistici e/o inotropi che richiedano il monitoraggio¹⁶². Una corretta condivisione della comunicazione tra le figure professionali coinvolte è essenziale al fine di ridurre i contraddittori e i fraintendimenti sulle cure e la prognosi, assicurare una strategia comune di cura e agevolare la fruizione dei servizi disponibili¹⁶³. Un consenso informato progressivo dà la possibilità al malato di rinunciare a trattamenti ritenuti sproporzionati.

Un esempio pratico: spesso i malati con scompenso cardiaco sono portatori di dispositivi elettronici cardiovascolari impiantabili (CIED) che possono defibrillare, stimolare, resincronizzare ed incrementare la funzione di pompa cardiaca, prevenendo la morte aritmica, migliorando i sintomi e la qualità di vita¹⁶⁴. Nei casi in cui il malato sia nel fine vita, è appropriato valutare la modifica delle modalità di funzionamento del dispositivo in base agli obiettivi di cura e ai desideri del paziente e dei familiari. Essi vanno informati ed edotti sul contesto clinico e sulla possibilità di adeguare i tipi di risposta del dispositivo, come ad esempio la possibilità di disattivare la funzione di defibrillazione mantenendo quella di pacing o di supporto alla funzione di pompa del cuore nei portatori di resincronizzazione cardiaca con defibrillatore. In fase terminale della malattia, gli ultimi giorni di vita, indipendentemente dalla causa, possono essere complicati da scariche del dispositivo che, nonostante siano elettrofisiologicamente appropriate, possono essere clinicamente futili se non dannose perché peggiorano la qualità di vita residua e la qualità della morte con danni anche sul personale di assistenza e cura. La problematica più delicata è quella etica e medico-legale in quanto si entra nell'ambito della sospensione di trattamenti di supporto vitale¹⁶⁵. Appare comunque indispensabile, ancora prima di procedere all'impianto del dispositivo, soprattutto in malati già polipatologici ed anziani, affrontare una discussione sulla possibilità di disattivazione a fine vita, pianificando in modo condiviso i percorsi di cura¹⁶⁶. Questo obiettivo è perseguibile solo se viene instaurata una stretta e sinergica collaborazione tra specialista cardiologo/aritmologo, medico di medicina generale, medico palliativista, personale sanitario coinvolto nel percorso di cura e, qualora presente, il comitato etico clinico. La pianificazione delle cure deve tener conto dei principi di autodeterminazione, beneficiabilità/non maleficabilità e giustizia; quest'ultima va intesa non solo verso il singolo ma anche verso la collettività in termini di una corretta allocazione delle risorse. Sarebbe utile che gli hospice e i reparti dove questi malati muoiono, condividano e sviluppino protocolli per la gestione di queste tematiche, da affidare a personale formato e addestrato, al fine di migliorare la qualità di vita residua.

Come indicato nel documento condiviso SIAARTI/SICP/ANMCO¹⁶⁷, vengono proposti criteri clinici specifici per iniziare a valutare l'opzione di un trattamento palliativo anziché intensivo nella insufficienza cardiaca cronica:

- Classe NYHA IV
 - 1 ospedalizzazione negli ultimi 6 mesi;
- Ipotensione periferica e/o ritenzione di liquidi;
- Necessità di frequente o continuo supporto farmacologico infusionale;
- Scarsa risposta alla sincronizzazione cardiaca quando indicata;
- Cachessia

Nella pratica clinica riscontriamo che elevati livelli peptide natriuretico tipo B, una certa compromissione della funzionalità renale (creatinina sierica >2 mg/dl), frequenza cardiaca a riposo >100 bpm, intolleranza ai trattamenti con ACE inibitori o β bloccanti sono identificati come fattori prognostici sfavorevoli¹⁶⁸.

Non ultimo è importante che, analogamente alla identificazione precoce dei malati che si avvicinano al fine vita, ci sia attenzione alle difficoltà emotive e relazionali di questi stessi pazienti e delle loro famiglie durante il percorso di cura ed assistenziale: riteniamo pertanto doveroso un sostegno psicologico, soprattutto dopo il lutto, anche con gruppi di auto mutuo aiuto.

162 Chen-Scarabelli C, Saravolatz I, Hirsh B, Agrawal P, Scarabelli TM. Dilemmas in end-stage heart failure. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12: 57-65

163 Rietjens JA, Sudore RI, Connolly M et al; European Association for Palliative Care. Definition and recommendation for advance care planning: an International consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol* 2017; 18: e543-51

164 Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of patients with ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015; 36: 2793-867

165 Fromme EK, Lugliani Stewart T, Jeppesen M, Tolle SW. Adverse experiences with implantable defibrillators in Oregon hospices. *Am J Hosp Palliat Care* 2011; 28: 304-9

166 Deactivation of implantable cardioverter-defibrillators towards end of life. A guide for healthcare professionals from the Resuscitation Council (UK), the British Cardiovascular Society and the National Council for Palliative Care. March 2015. http://www.bhrs.com/files/files/Guidelines/CIEDs_Deactivation.pdf

167 "Grandi insufficienze d'organo "end stage": cure intensive o cure palliative?" Documento condiviso per una pianificazione delle scelte di cura divulgato dalla Fondazione Floriani

168 Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R et Al. Consensus Statement: palliative and supportive care in advanced failure. *J card Fail* 10 (3): 200-209, 2004

2.21 IL RUOLO DELLE CURE PALLIATIVE NELLO SCOMPENSO CARDIACO

Auspichiamo di poter iniziare a costruire ed implementare interventi mirati ad ottenere la migliore qualità di vita possibile per i pazienti con scompenso cardiaco avanzato determinando in modo sistematico, condiviso e scientificamente provato gli "eventi trigger" utili ad identificare il bisogno iniziale di cure palliative ¹⁶⁹. Una presa in carico condivisa permetterà un piano assistenziale individualizzato con garanzia dell'approccio di cura migliore e più proporzionato alle vere esigenze del paziente.

¹⁶⁹ Bausewein C, Daveson BA, Currow DC, et al. EAPC WHITE Paper on outcome measurement in palliative care: improving practice, attaining outcomes and delivering quality services-Recommendations from the European Association for Palliative Care (EAPC) Task Force on Outcome Measurement. Palliat Med 2016; 30: 6-22



2.22 L'IMPATTO SUL BUDGET DI ENTRESTO NEL CONTESTO DELLA REGIONE MARCHE

Francesco Cirella, A.S.U.R. Marche; Marco Oradei

L'impatto sul budget di Entresto è oggetto di studio: da un lato si tratta di un farmaco più costoso rispetto alle alternative tradizionali, dall'altro i buoni risultati clinici consentono dei significativi risparmi per il Sistema Sanitario in virtù della minore necessità di ricoveri ospedalieri e di accessi al Pronto Soccorso, oltre naturalmente all'impatto sulla mortalità, già discusso in altri capitoli di questo report.

Al fine di rendere più chiaro il potenziale impatto sul Sistema Sanitario della Regione Marche è stato preparato un modello excell che simula l'impatto sul budget di due scenari ipotetici, uno basato sulla terapia tradizionale con Ace inibitori + sartani e uno basato sull'utilizzo di Sacubitril/Valsartan (Entresto). Negli scenari elaborati si è tenuto conto dei dati reali della regione Marche e di alcuni articoli scientifici di recente pubblicazione (non è stata svolta una revisione sistematica di letteratura, tuttavia le fonti utilizzate sono recenti e riguardano i trial clinici su cui si è basata l'approvazione del nuovo farmaco). I risultati ottenuti pertanto possono essere ritenuti rappresentativi del potenziale impatto di un più ampio ricorso ad Entresto e permettono di identificare i principali driver del fenomeno in esame.

Di seguito vengono presentate le assumptions su cui è stato costruito il modello:

- Popolazione regione Marche (Fonte ISTAT 2020) pari a 1.512.672 persone
- Prevalenza scompenso cardiaco (elaborazioni da Ministero della Salute ¹⁷⁰) pari all'1% della popolazione generale
- % di pazienti con frazione di eiezione <35 ¹⁷¹ pari al 40%
- Di cui in classe NYHA II e III ¹⁷² pari all'78,8%
- Di cui eligibili al trattamento con Entresto ¹⁷³ pari all'81% [90% Pazienti in trattamento; 90% Pazienti non di nuova diagnosi]
- Mortalità con terapia tradizionale e con Entresto (studio Paradigm), da 16,5% a 13,3%
- Ospedalizzazioni con terapia tradizionale e con Entresto (Politi et al, Correale et al) ¹⁷⁴, da 22,22% a 6,5%
- Accessi in PS non seguiti da ospedalizzazione ¹⁷⁵, da 3,5% a 2,5%
- Costo terapia farmacologica (elaborazione su dati farmaceutici regione Marche), per la terapia tradizionale pari a 131,72 euro (ACE In. 49,04 + sartani 82,68), per la terapia con Entresto pari a 1.618,69 ¹⁷⁶
- Costo ricovero, posto uguale alla tariffa nazionale del DRG 127 "Insufficienza cardiaca e shock" 3.502 euro (valore per difetto poiché si tratta di DRG medico, mentre alcuni pazienti vanno incontro a ricovero complesso di natura chirurgica)
- Costo accesso DRG, valore stimato secondo la tariffa IRDRG 235290 "Motivo della visita: insufficienza cardiaca congestizia e altre condizioni cardiache", pari a 334,24

Sulla base di queste assumptions sono stati calcolati 3.872 malati eligibili al trattamento con Entresto.

La scelta a favore della terapia innovativa permetterebbe di salvare 124 vite all'anno.

Per quanto riguarda i costi Entresto avrebbe un importante impatto sui costi farmacologici. Il suo utilizzo generalizzato comporterebbe un aumento di costi farmaceutici pari a 5.758.203 euro (da 510.078 a 6.268.280 euro). Questi costi sarebbero in parte compensati dai diminuiti costi per ospedalizzazioni (-1.857.898 euro) e per PS (-12.943 euro).

In conclusione, dal punto di vista del Sistema Sanitario Regionale si avrebbe un ipotetico costo incrementale pari a 3.887.362,

¹⁷⁰ http://www.salute.gov.it/portale/salute/p1_5.jsp?id=43&area=Malattie_cardiovascolari

¹⁷¹ 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012

¹⁷² Rivista SIMG, La gestione dei pazienti con scompenso cardiaco in Medicina Generale, 2010

¹⁷³ Maggioni et al, 2007; Maggioni et al., G Ital Cardiol 2014

¹⁷⁴ Politi MV, Silverio A, Rispoli A, Vitulano G, D'Auria F, DeAngelis E, Loria F, Gigantino A, Bonadies D, Citro R, Carrizzo A, Galasso G, Iaccarino G, Vecchione C, Ciccarelli M, Clinical and echocardiographic benefit of Sacubitril/Valsartan in a real-world population with HF with reduced ejection fraction, Sci Rep 2020 Apr 20;10(1):6665

¹⁷⁵ Correale M, Monaco I, Ferraretti A, Tricarico L, Padovano G, Sascia Formica E, Tozzi V, Grazioli D, Di Biase M, Brunetti N.D., Hospitalization cost reduction with sacubitril-valsartan implementation in a cohort of patients from the Daunia Heart Failure Registry, Int J Cardiol Heart Vasc. 2019 Jan 11;22:102-104

¹⁷⁶ Studio PARADIGM-HF

¹⁷⁷ Costo per la Regione Marche comprendente la DPC (distribuzione per conto)

2.22 L'IMPATTO SUL BUDGET DI ENTRESTO NEL CONTESTO DELLA REGIONE MARCHE

a fronte di 124 vite salvate, pari ad un costo per vita salvata di 31.370 euro. Questo valore risulta ampiamente sotto il range comunemente accettato, che fa riferimento ad un costo per "mese di vita salvato", in proposito un articolo italiano fissava un range di accettabilità compreso tra 1.000 e 5.000 euro per mese salvato ¹⁷⁷. In questo caso andrebbe verificato di quanto aumenta l'aspettativa di vita dei pazienti salvati grazie ad Entresto, va sottolineato che si tratta senz'altro di un valore superiore ad 1 anno per vita salvata.

Il modello proposto, anche se migliorabile con un più completo ricorso a dati real world della regione Marche, mostra chiaramente che un ampliamento dell'utilizzo di Entresto, pur pesando in maniera significativa sul budget farmaceutico, offrirebbe ottimi risultati clinici e permetterebbe risparmi sulle ospedalizzazioni, con un rapporto costo-efficacia sostenibile ed accettabile per il Sistema Sanitario.

¹⁷⁷ Messori A., Santarlasci B., Trippoli S., Vaiani M., Controvalore economico del farmaco e beneficio clinico: stato dell'arte della metodologia e applicazione di un algoritmo farmaco economico *PharmacoEconomics - Italian Research Articles* 5 (2): 53-67, 2003



European Heart Journal (2021) 00, 1–128
doi:10.1093/eurheartj/ehab368

ESC GUIDELINES

WHAT'S NEW??

2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure

Authors/Task Force Members: Theresa A. McDonagh* (Chairperson) (United Kingdom), Marco Metra * (Chairperson) (Italy), Marianna Adamo (Task Force Coordinator) (Italy), Roy S. Gardner (Task Force Coordinator) (United Kingdom)

New concepts

A change of the term 'heart failure with mid-range ejection fraction' to 'heart failure with mildly reduced ejection fraction' (HFmrEF).

A new simplified treatment algorithm for HFrEF.

The addition of a treatment algorithm for HFrEF according to phenotypes.

Modified classification for acute HF.

Updated treatments for most non-cardiovascular comorbidities including diabetes, hyperkalaemia, iron deficiency, and cancer.

Updates on cardiomyopathies including the role of genetic testing and new treatments.

The addition of key quality indicators.

© ESC 2021





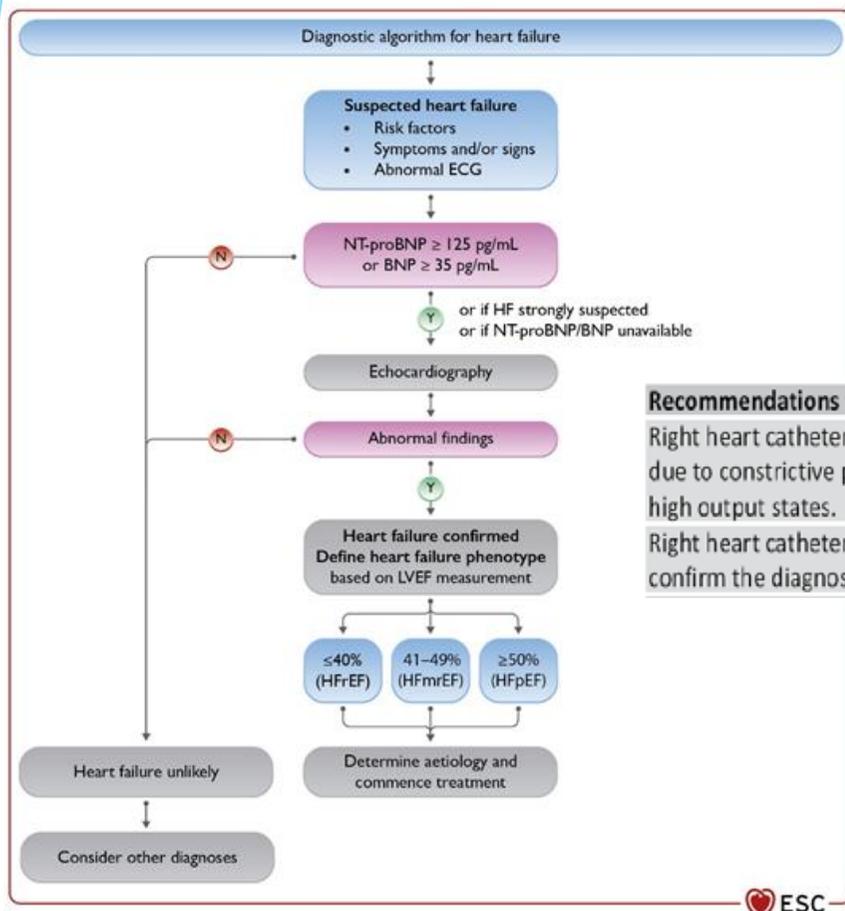
1. DEFINIZIONE E DIAGNOSI

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms ± Signs ^a	Symptoms ± Signs ^a
	2	LVEF ≤40%	LVEF 41–49% ^b
	3	-	-

- Patients with a **LVEF between 41% and 49%** have mildly reduced LV systolic function, i.e. HFmrEF.
- Retrospective analyses from RCTs in HFrEF or HF with preserved ejection fraction (HFpEF) that have included patients with ejection fractions in the 40-50% range suggest that **they may benefit from similar therapies to those with LVEF < 40%**.
- This supports the renaming of HFmrEF from “heart failure with mid-range ejection fraction’ to “heart failure with **mildly reduced ejection fraction**”.



1. DEFINIZIONE E DIAGNOSI



NEW

Recommendations for the diagnosis of HF

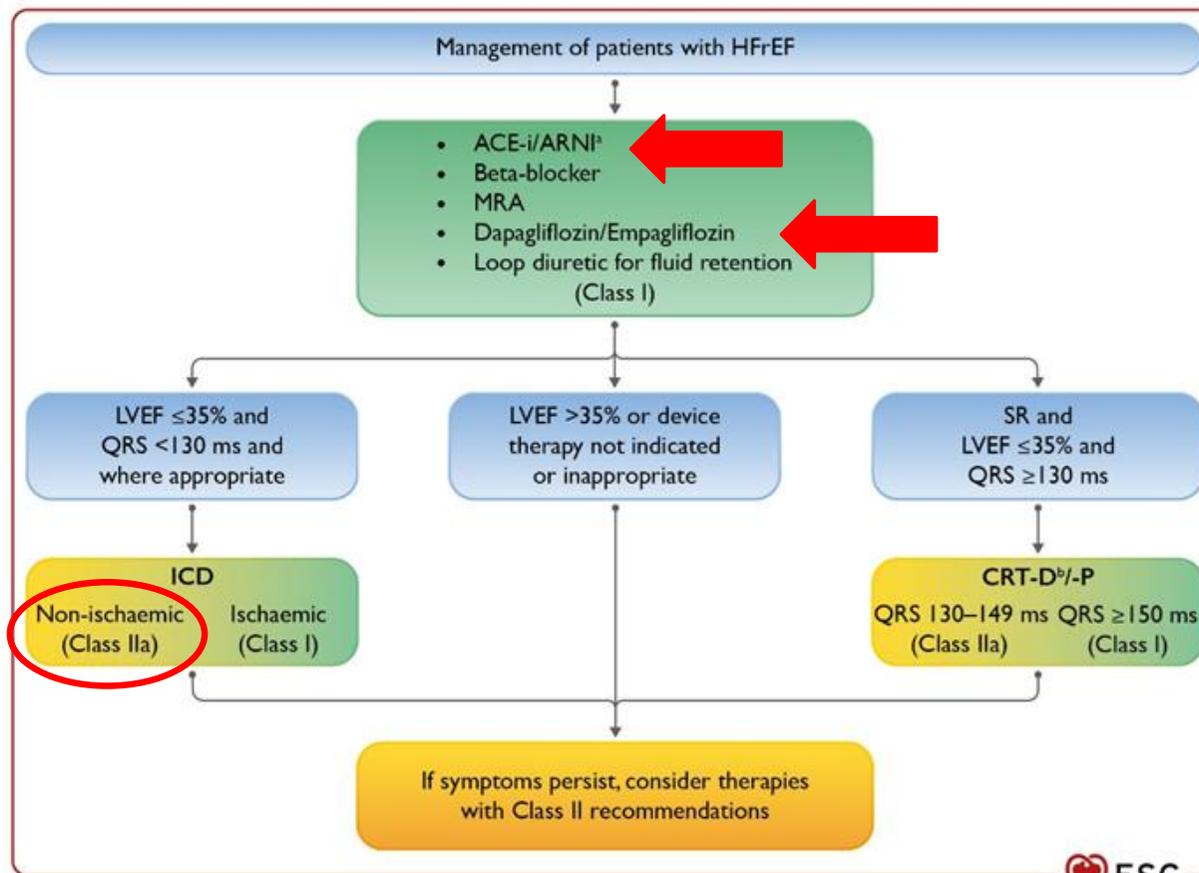
Right heart catheterization should be considered in patients where HF is thought to be due to constrictive pericarditis, restrictive cardiomyopathy, congenital heart disease, and high output states.

Right heart catheterization may be considered in selected patients with HFpEF to confirm the diagnosis.

Class
IIa
IIb

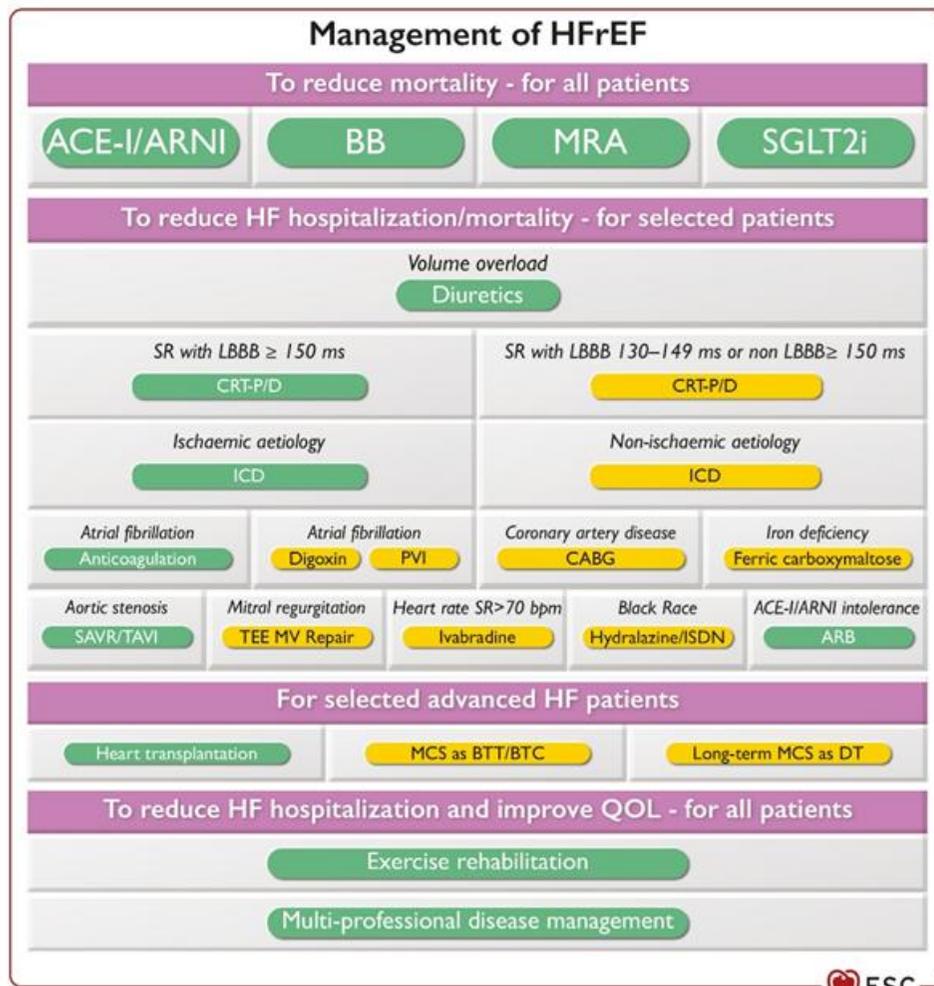


2. TERAPIA





2. TERAPIA





2. TERAPIA

Recommendations	Class	Level
An ACE-I is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
A beta-blocker is recommended for patients with stable HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
An MRA is recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
<u>Dapagliflozin or empagliflozin</u> are recommended for patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	A
Sacubitril/valsartan is recommended as a replacement for an ACE-I in patients with HFrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	I	B
<u>Vericiguat</u> may be considered in patients in NYHA class II–IV who have had worsening HF despite treatment with an ACE-I (or ARNI), a beta-blocker and an MRA to reduce the risk of CV mortality or HF hospitalization.		IIb

- **Dapagliflozin or Empagliflozin are recommended**, in addition to OMT with an ACE-I/ARNI, a beta-blocker and an MRA, for patients with HFrEF **regardless of diabetes status.**
- **SGLT2 inhibitors** (canagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin, ertugliflozin, sotagliflozin) are recommended in patients with diabetes at high risk of CV disease or with CV disease in order to prevent HF hospitalizations (I A).
- Initiation of sacubitril/valsartan in **ACE-I naive patients** with HFrEF may be considered (class of recommendation IIb, level of evidence B).



2. TERAPIA HFmrEF

Recommendations	Class	Level
<u>Diuretics are recommended</u> in patients with congestion and HFmrEF in order to alleviate symptoms and signs.	I	C
An ACE-I may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIb	C
An ARB may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIb	C
A beta-blocker may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIb	C
An MRA may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIb	C
<u>Sacubitril/valsartan</u> may be considered for patients with HFmrEF to reduce the risk of HF hospitalization and death.	IIb	C

- **No substantial prospective RCT** has been performed exclusively in patients with HFmrEF.
- Some data can be gleaned from subgroup analysis of trials in HFpEF, **none of which have met their primary endpoint.**
- **Strong recommendations cannot be made** about specific therapies.



4. SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

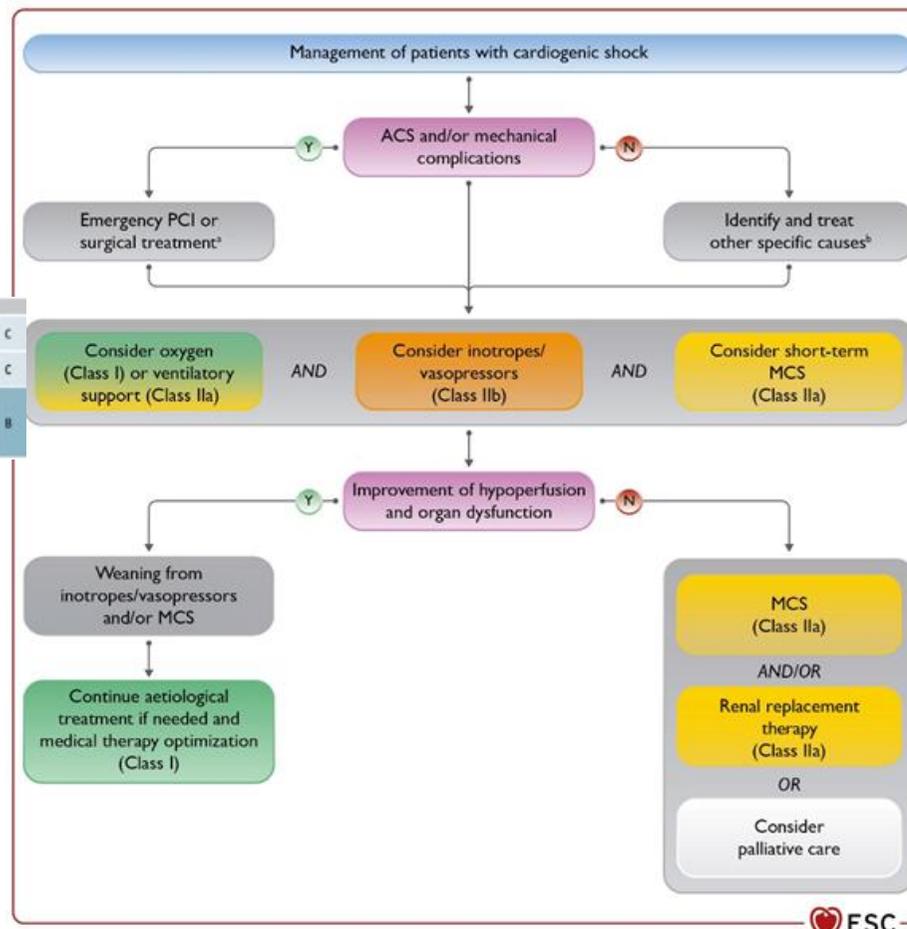
Profili clinici dello scompenso cardiaco acuto

	Acutely decompensated heart failure (ADHF)	Acute pulmonary oedema	Isolated right ventricular failure	Cardiogenic Shock
Main mechanisms	LV dysfunction Sodium and water renal retention	Increased afterload and/or predominant LV diastolic dysfunction Valvular heart disease	RV dysfunction and/or pulmonary hypertension	Severe cardiac dysfunction
Main cause of symptoms	Fluid accumulation, increased intraventricular pressure	Fluid redistribution to the lungs and acute respiratory failure	Increased central venous pressure and often systemic hypoperfusion	Systemic hypoperfusion
Onset	Gradual (days)	Rapid (hours)	Gradual or rapid	Gradual or rapid
Main haemodynamic abnormalities	Increased LVEDP and PCWP ^a Low or normal cardiac output Normal to low SBP	Increased LVEDP and PCWP ^a Normal cardiac output Normal to high SBP	Increased RVEDP Low cardiac output Low SBP	Increased LVEDP and PCWP ^a Low cardiac output Low SBP
Main clinical presentations	Wet and warm OR Wet and cold	Wet and warm	Wet and cold	Wet and cold
Main treatment	Diuretics Inotropic agents/vasopressors (if peripheral hypoperfusion/hypotension) Short-term MCS if needed	Diuretics Vasodilators	Diuretics for peripheral congestion Inotropic agents/vasopressors (if peripheral hypoperfusion/hypotension) Short-term MCS if needed	Inotropic agents/vasopressors Short-term MCS



4. SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

Gestione Shock Cardiogeno



Oxygen and ventilatory support

Oxygen is recommended in patients with SpO ₂ <90% or PaO ₂ <50 mmHg to correct hypoxaemia.	I	C
Intubation is recommended for progressive respiratory failure persisting in spite of oxygen administration or non-invasive ventilation.	I	C
Non-invasive positive pressure ventilation should be considered in patients with respiratory distress (respiratory rate >25 breaths/min, SpO ₂ <90%) and started as soon as possible in order to decrease respiratory distress and reduce the rate of mechanical endotracheal intubation.	IIa	B

Short-term MCS should be considered in patients with cardiogenic shock as a BTR, BTD, BTB. Further indications include treatment of the cause of cardiogenic shock or long-term MCS or transplantation.	IIa	C
IABP may be considered in patients with cardiogenic shock as a BTR, BTD, BTB, including treatment of the cause of cardiogenic shock (i.e. mechanical complication of acute MI) or long-term MCS or transplantation.	IIb	C
IABP is not routinely recommended in post-MI cardiogenic shock.	III	B

Recommendations

	Class	Level
Renal replacement therapy should be considered in patients with refractory volume overload and end-stage kidney failure	IIa	C
Continuous inotropes and/or vasopressors may be considered in patients with low cardiac output and evidence of organ hypoperfusion as bridge to MCS or heart transplantation.	IIb	C
Ultrafiltration may be considered in refractory volume overload unresponsive to diuretic treatment.	IIb	C



4. SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

Criteria per la definizione di «Scompenso cardiaco Avanzato»

All the following criteria must be present despite OMT:

1. Severe and persistent symptoms of heart failure [NYHA class III (advanced) or IV].
2. Severe cardiac dysfunction defined by (at least one of the following):
 - LVEF ($\leq 30\%$)
 - Isolated RV failure (e.g., ARVC)
 - Non-operable severe valve abnormalities or congenital abnormalities
 - Persistently high (or increasing) BNP or NT-proBNP values and severe diastolic dysfunction or LV structural abnormalities (according to the definitions of HFpEF)
3. Episodes of pulmonary or systemic congestion requiring high-dose i.v. diuretics (or diuretic combinations) or episodes of low output requiring inotropes or vasoactive drugs or malignant arrhythmias causing >1 unplanned visit or hospitalization in the last 12 months.
4. Severe impairment of exercise capacity with inability to exercise or low 6MWT (<300 m) or $pVO_2 < 12$ mL/kg/min or $<50\%$ predicted value, estimated to be of cardiac origin.



INTERMACS

PROFILES

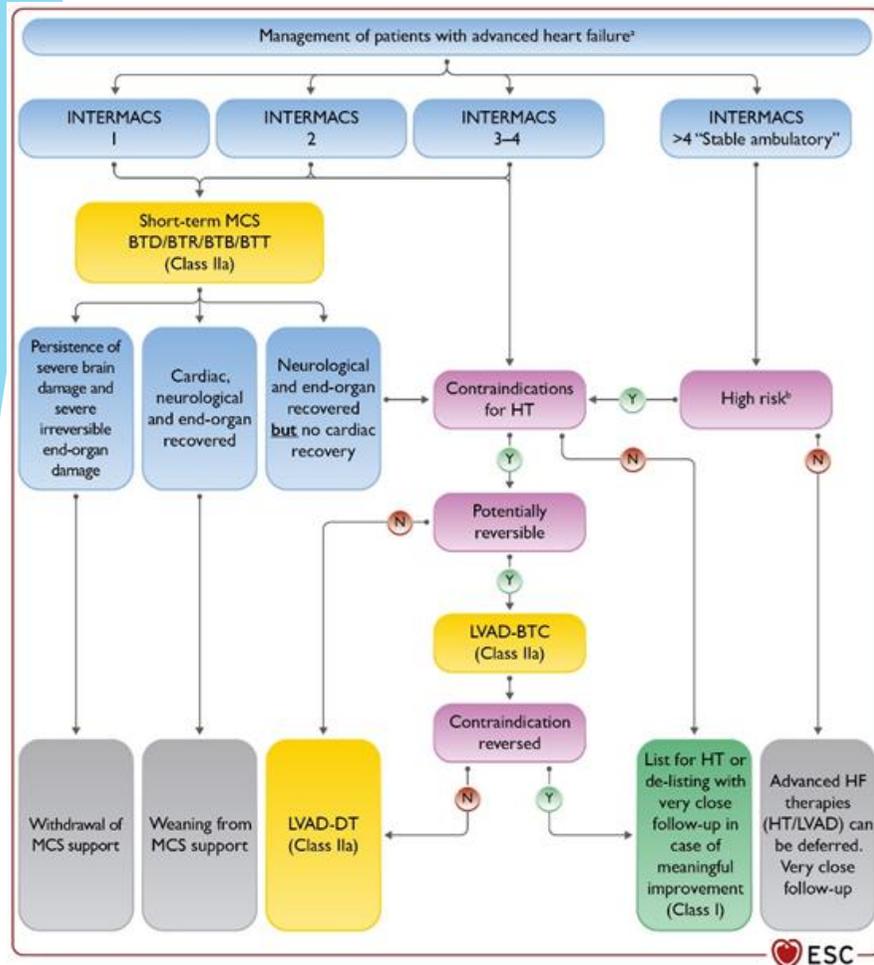


4. SCOMPENSO CARDIACO ACUTO

Profile	Time frame for intervention
Profile 1. Critical cardiogenic shock Patient with life-threatening hypotension despite rapidly escalating inotropic support, critical organ hypoperfusion, often confirmed by worsening acidosis and/or lactate levels. "Crash and burn."	Definitive intervention needed within hours.
Profile 2. Progressive decline Patient with declining function despite i.v. inotropic support, may be manifest by worsening renal function, nutritional depletion, inability to restore volume balance. "Sliding on inotropes." Also describes declining status in patients unable to tolerate inotropic therapy.	Definitive intervention needed within few days.
Profile 3. Stable on inotrope or inotrope-dependent Patient with stable blood pressure, organ function, nutrition, and symptoms on continuous i.v. inotropic support (or a temporary circulatory support device or both) but demonstrating repeated failure to wean from support due to recurrent symptomatic hypotension or renal dysfunction. "Dependent stability."	Definitive intervention elective over a period of weeks to few months.
Profile 4. Frequent Flyer Patient can be stabilized close to normal volume status but experiences daily symptoms of congestion at rest or during activities of daily living. Doses of diuretics generally fluctuate at very high levels. More intensive management and surveillance strategies should be considered, which may in some cases reveal poor compliance that would compromise outcomes with any therapy. Some patients may shuttle between 4 and 5.	Definitive intervention elective over a period of weeks to few months.
Profile 5. Housebound Comfortable at rest and with activities of daily living but unable to engage in any other activity, living predominantly within the house. Patients are comfortable at rest without congestive symptoms, but may have underlying refractory elevated volume status, often with renal dysfunction. If underlying nutritional status and organ function are marginal, patients may be more at risk than INTERMACS 4, and require definitive intervention.	Variable urgency, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity.
Profile 6. Exertion limited Patient without evidence of fluid overload, comfortable at rest and with activities of daily living and minor activities outside the home but fatigues after the first few minutes of any meaningful activity. Attribution to cardiac limitation requires careful measurement of peak oxygen consumption, in some cases with haemodynamic monitoring, to confirm severity of cardiac impairment. "Walking wounded."	Variable, depends upon maintenance of nutrition, organ function, and activity level.
Profile 7. Advanced NYHA class III symptoms Patient without current or recent episodes of unstable fluid balance, living comfortably with meaningful activity limited to mild physical exertion.	Heart transplantation or MCS may not be currently indicated.
Modifiers for profiles	Possible profiles that can be modified
Temporary MCS can modify profile only in hospitalized patients. They include IABP, ECMO, Tandem-Heart, LVAD, Impella.	1, 2, 3
Arrhythmia can modify any profile. They include recurrent ventricular tachyarrhythmias that have recently contributed substantially to clinical compromise, frequent ICD shocks or requirement for external defibrillation, usually more than twice weekly.	1-7
Frequent episodes of HF decompensation characterize patients requiring frequent emergency visits or hospitalizations for diuretics, ultrafiltration, or temporary i.v. vasoactive therapy. Frequent episodes may be considered as at least two emergency visits/admissions in the past 3 months or three in the past 6 months.	3 if at home, 4, 5, 6. Rarely for profile 7.



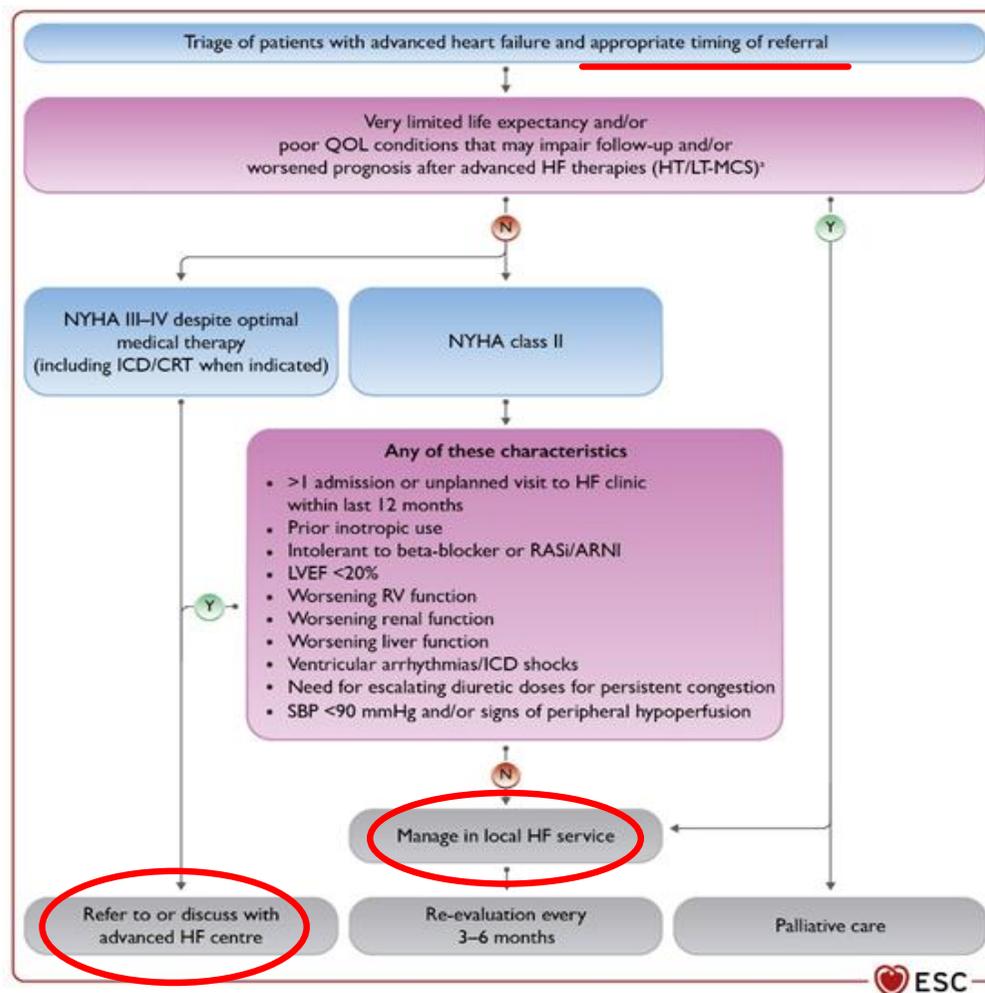
4. SCOMPENSO CARDIACO ACUTO



- INTERMACS profiles classify patients with a **potential indication** for durable MCS devices, describes clinical parameters and characteristics consistent with a **need for advanced therapies**.
- This classification has also been shown to be **useful in estimating the prognosis** of patients undergoing urgent heart transplantation or LVAD implantation and for **risk assessment in ambulatory advanced HF patients**.
- **Prognostic stratification** is important to identify the **ideal time for referral to an appropriate centre**.

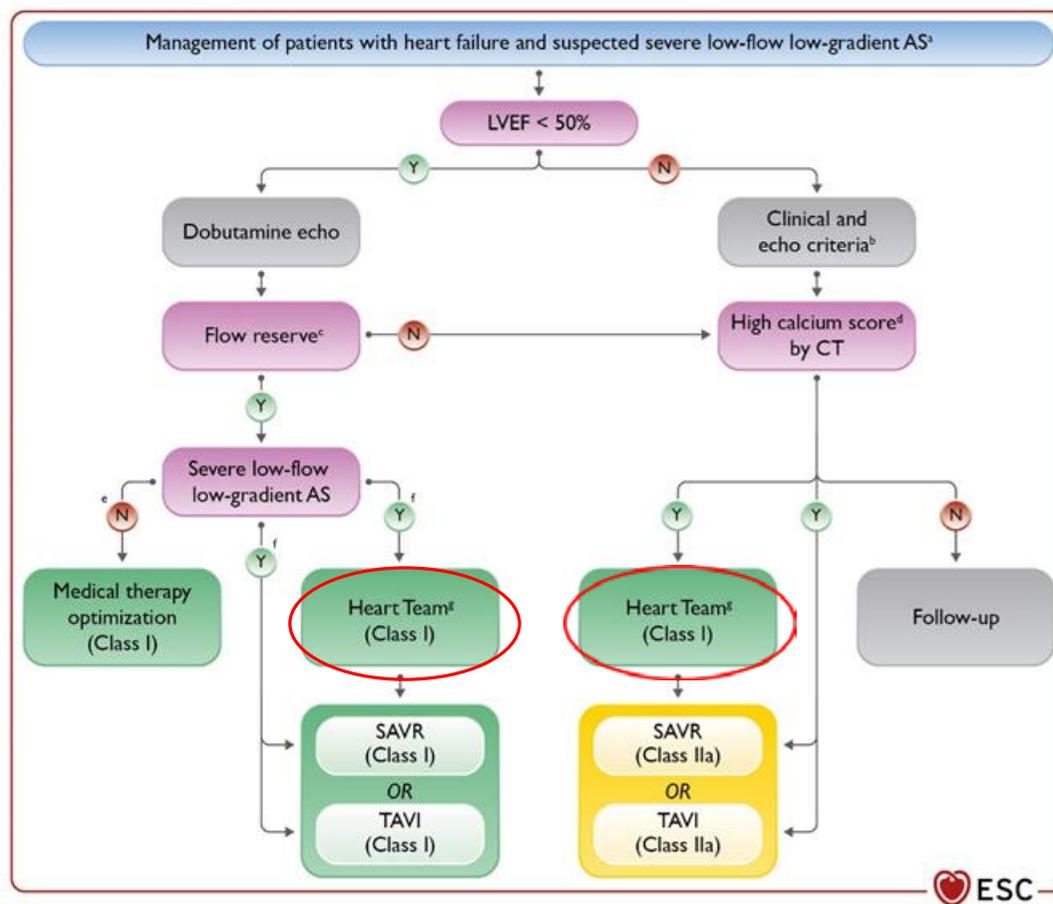


4. SCOMPENSO CARDIACO ACUTO





5. HF E VALVULOPATIA AORTICA



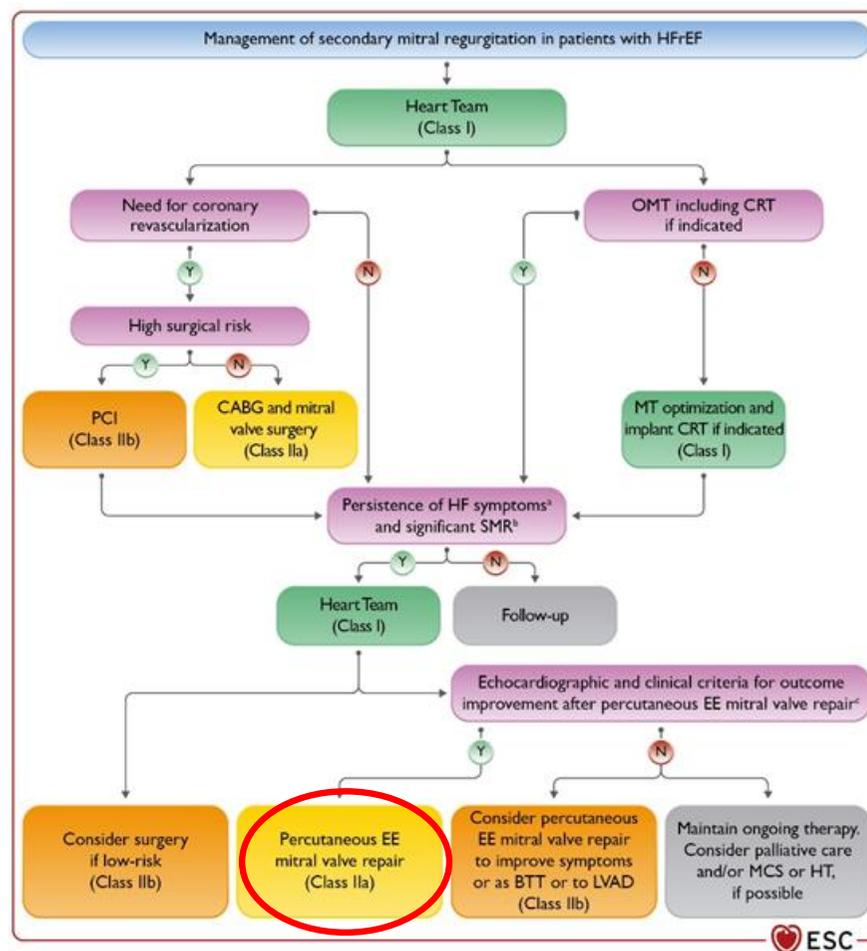


5. HF E VALVULOPATIA AORTICA

Aortic valve intervention, TAVI or SAVR is recommended in patients with HF and severe high-gradient aortic stenosis to reduce mortality and improve symptoms.	I
It is recommended that the choice between TAVI and SAVR be made by the Heart Team, according to individual patient preference and features including age, surgical risk, clinical, anatomical and procedural aspects, weighing the risks and benefits of each approach.	I
Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair should be considered in carefully selected patients with secondary mitral regurgitation, not eligible for surgery and not needing coronary revascularization, who are symptomatic despite OMT and who fulfil criteria to achieve a reduction in HF hospitalizations.	IIa
Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair may be considered to improve symptoms in carefully selected patients with secondary mitral regurgitation, not eligible for surgery and not needing coronary revascularization, who are highly symptomatic despite OMT and who do not fulfil criteria for reducing HF hospitalization.	IIb



6. HF E VALVULOPATIA MITRALICA





6. HF E VALVULOPATIA MITRALICA

Secondary mitral regurgitation

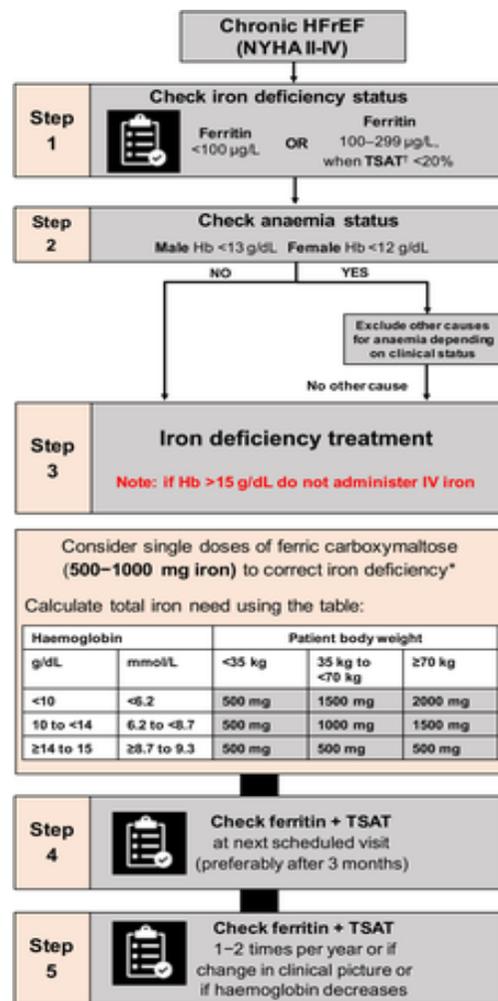
In patients with HF, severe secondary mitral regurgitation and CAD who need revascularization, CABG and mitral valve surgery should be considered.	IIa	C
Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair should be considered in carefully selected patients with secondary mitral regurgitation, not eligible for surgery and not needing coronary revascularization, who are symptomatic ^a despite OMT and who fulfil criteria ^b for achieving a reduction in HF hospitalizations.	IIa	B
Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair may be considered to improve symptoms in carefully selected patients with secondary mitral regurgitation, not eligible for surgery and not needing coronary revascularization, highly symptomatic despite OMT and who do not fulfil criteria for reducing HF hospitalization.	IIb	C

Inclusion criteria of the COAPT trial:

- EROA >_30 mm²
- LVEF 20-50%
- LV end-systolic diameter <70 mm
- Systolic pulmonary pressure <70 mmHg
- Absence of moderate or severe RV dysfunction
- Absence of severe TR,
- Absence of haemodynamic instability



7. HF E CARENZA MARZIALE



It is recommended that all patients with HF be periodically screened for anaemia and iron deficiency with a full blood count, serum ferritin concentration, and TSAT.

Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic patients with LVEF <45% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100–299 ng/mL with TSAT <20%, to alleviate HF symptoms, improve exercise capacity and QOL.

Intravenous iron supplementation with ferric carboxymaltose should be considered in symptomatic HF patients recently hospitalized for HF and with LVEF <50% and iron deficiency, defined as serum ferritin <100 ng/mL or serum ferritin 100–299 ng/mL with TSAT <20%, to reduce the risk of HF hospitalization.

I	C
IIa	A
IIa	B