- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:56:21

B-CONVINCED (Beta-blocker CONtinuation Versus INterruption in patients with Congestive heart failure hospitalizED for a decompensation episode)

Presentazione di Guillaume Jondeau (Francia)

Non è stato ancora chiarito se la terapia betabloccante debba essere interrotta in presenza di aggravamento acuto dello scompenso cardiaco.

Nell'ambito di uno studio randomizzato, controllato, in aperto e di non inferiorità, sono stati valutati gli effetti della continuazione o interruzione della terapia betabloccante in pazienti con aggravamento acuto dello scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare sinistra <40% già in trattamento stabile con betabloccanti. Sono stati inclusi 169 pazienti, dei quali 147 sono risultati valutabili. L'età media era 72 ± 12 anni e il 65% era di sesso maschile.

Dopo 3 giorni, sulla base della valutazione del medico non a conoscenza del trattamento somministrato, il 92.8% dei pazienti che hanno proseguito la terapia con betabloccanti ha mostrato un miglioramento in termini di dispnea e senso di benessere generale contro il 92.3% dei pazienti che hanno interrotto la terapia. Questo costituiva l'endpoint principale; il limite superiore dell'IC unilaterale al 95% per la differenza (6.6%) è risultato più basso del limite superiore prespecificato (12.5%), ridimostrando la non inferiorità. Dopo 8 giorni, non sono emerse differenze di rilievo, neppure sulla base della valutazione soggettiva da parte dei pazienti. Anche i livelli plasmatici di peptide natriuretico cerebrale a 3 giorni, la durata del ricovero ed i tassi di riospedalizzazione e mortalità a 3 mesi sono risultati simili. A 3 mesi, i betabloccanti erano somministrati nel 90% dei pazienti contro il 76% che aveva interrotto la terapia ($p < 0.05$).

Nei pazienti con aggravamento acuto dello scompenso cardiaco, la continuazione della terapia betabloccante non è associata ad un miglioramento clinico tardivo o inferiore ma comporta un tasso più elevato di somministrazione cronica dopo 3 mesi, i cui benefici sono ampiamente documentati.

Copenhagen City Heart: colesterolemia e trigliceridemia non a digiuno, infarto miocardico e mortalità precoce

Presentazione di Borge Nordestgaard (Danimarca)

Background. Le attuali linee guida raccomandano di individuare e trattare i pazienti che presentano elevati livelli di colesterolo e non quelli che mostrano elevata trigliceridemia non a digiuno.

Scopo. Confrontare la capacità dei livelli di colesterolo e trigliceridi misurati non a digiuno di predire il rischio di infarto miocardico e di mortalità totale.

Disegno, contesto e partecipanti. 7581 donne e 6391 uomini della popolazione generale danese, di età compresa tra 20 e 93 anni, sono stati seguiti per un periodo di 31 anni. 768 donne e 1151 uomini hanno sviluppato infarto miocardico e 4398 donne e 4416 uomini sono deceduti. Il follow-up è stato completo al 100%. Le principali misure di outcome erano rappresentate dai livelli plasmatici di colesterolo e trigliceridi misurati random non a digiuno, dalle lipoproteine, dai tradizionali fattori di rischio cardiovascolare e dagli endpoint.

Risultati. Elevati livelli di colesterolo totale non a digiuno sono risultati maggiormente indicativi di elevata colesterolemia LDL, mentre elevati livelli di trigliceridi non a digiuno sono risultati maggiormente indicativi di elevati livelli di colesterolo di lipoproteine *remnant*. Rispetto alle donne con valori di colesterolo <5 mmol/l, all'analisi multivariata l'hazard ratio aggiustato di infarto miocardico è risultato compreso tra 1.3 (IC 95% 0.9-1.8) e 2.5 (1.6-4.0) per livelli di colesterolo rispettivamente di 5-5.99 e 9 mmol/l (p per *trend* <0.0001), mentre rispetto alle donne con valori di trigliceridi non a digiuno <1 mmol/l l'hazard ratio è risultato compreso tra 1.5 (1.2-1.8) e 4.2 (2.5-7.2) per livelli di trigliceridi rispettivamente di 1-1.99 e 5 mmol/l (p <0.0001). Negli uomini, gli hazard ratio corrispondenti sono risultati compresi tra 1.2 (1.0-1.5) e 5.3 (3.6-8.0) per la colesterolemia (p <0.0001) e tra 1.3 (1.0-1.6) e 2.1 (1.5-2.8) per la trigliceridemia (p <0.0001). Aumentati livelli di colesterolo non sono risultati associati in maniera costante con la mortalità totale sia nelle donne (p per *trend* = 0.39) che negli uomini (p = 0.02). Al contrario, rispetto alle donne con livelli di trigliceridi <1 mmol/l, all'analisi multivariata l'hazard ratio aggiustato di mortalità totale è risultato compreso tra 1.1 (1.0-1.2) e 2.0 (1.5-2.9) per livelli di trigliceridi rispettivamente di 1-1.99 e 5 mmol/l (p per *trend* <0.0001). Negli uomini gli hazard ratio corrispondenti sono risultati compresi tra 1.1 (1.0-1.2) e 1.5 (1.2-1.7) (p <0.0001).

Conclusioni. Al graduale incremento dei livelli di colesterolo e trigliceridi, entrambi misurati non a digiuno, corrisponde un pari aumento del rischio di infarto miocardico, mentre solo l'incremento dei livelli di trigliceridi non a digiuno è associato in maniera costante alla mortalità totale.

ATTEMPT: outcome clinico dopo trombectomia o angioplastica convenzionale in pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST

Presentazione di Francesco Burzotta (Italia)

Background. Gli studi che hanno valutato l'utilizzo della trombectomia nei pazienti con infarto miocardico associato a sopraslivellamento del tratto ST (STEMI) sottoposti ad angioplastica coronarica percutanea (PCI) primaria hanno dimostrato un effetto favorevole in termini di riperfusione miocardica. Ciononostante, nessuno studio aveva un'adeguata

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:56:21

potenza statistica per determinare l'impatto della trombectomia sull'outcome clinico a lungo termine. È stata quindi condotta un'analisi collaborativa su un insieme di dati individuali allo scopo di valutare l'outcome clinico a lungo termine nei pazienti con STEMI randomizzati a PCI con o senza trombectomia (acronimo dello studio: ATTEMPT).

Metodi. Sono stati contattati i *principal investigators* degli studi randomizzati che hanno confrontato la trombectomia con la PCI convenzionale in pazienti con STEMI. Coloro che hanno aderito rappresentano i ricercatori dello studio ATTEMPT ed hanno fornito una serie di dati principali pre-PCI, nonché l'outcome clinico a più lungo termine dei pazienti arruolati nei rispettivi trial. L'endpoint primario era rappresentato dalla mortalità per qualsiasi causa durante il follow-up. Gli endpoint secondari comprendevano gli eventi cardiaci avversi maggiori [MACE: morte per qualsiasi causa e/o rivascolarizzazione della lesione/vaso *target* (TLR/TVR) e/o infarto miocardico (IM)], IM, morte per qualsiasi causa+IM e TLR/TVR. È stato anche valutato l'effetto della trombectomia sull'outcome clinico in alcune categorie di pazienti prespecificate.

Risultati. L'analisi ha incluso i dati individuali di 2686 pazienti arruolati in 11 trial. Il follow-up clinico della durata media di 365 giorni era disponibile per 2674 pazienti (99.6%).

Endpoint primario. L'analisi di Kaplan-Meier effettuata sul periodo più lungo di follow-up ha evidenziato che l'esecuzione della trombectomia si associa ad una riduzione della mortalità per qualsiasi causa (log-rank p = 0.049).

Endpoint secondari. L'analisi di Kaplan-Meier effettuata sul periodo più lungo di follow-up relativa ai dati sia grezzi che stratificati (che hanno fornito risultati simili tanto per la direzione quanto per l'entità di significatività statistica) ha dimostrato che l'esecuzione della trombectomia si associa in maniera significativa ad un minor numero di MACE (log-rank p = 0.011) e di morte+IM (log-rank p = 0.015), mentre non ha evidenziato alcuna differenza significativa per quanto riguarda IM (log-rank p = 0.126) o TLR/TVR (log-rank p = 0.126).

Analisi per sottogruppi. • Tipo di dispositivo per la trombectomia. La popolazione studiata è stata suddivisa in due gruppi a seconda del tipo di dispositivo utilizzato per la trombectomia: gruppo trombectomia manuale (1815 pazienti arruolati nei trial con impiego di cateteri Diver CE, Pronto ed Export) e gruppo trombectomia non manuale (871 pazienti arruolati nei trial con impiego di dispositivi X-Sizer, Anjojet, Rescue e TVAC). Nel gruppo trombectomia manuale, l'analisi di Kaplan-Meier effettuata sul periodo più lungo di follow-up ha evidenziato che l'esecuzione della trombectomia si associava ad una riduzione significativa della mortalità (log-rank p = 0.011; numero stimato di pazienti da trattare per salvare una vita: 34), mentre nel gruppo trombectomia non manuale l'esecuzione della trombectomia si associava ad una mortalità simile a quella dei pazienti sottoposti a PCI convenzionale (log-rank p = 0.481). • Sottogruppi clinici e angiografici. Non è stata riscontrata alcuna differenza nella mortalità dopo suddivisione della popolazione studiata in base alla presenza o meno di diabete, al tempo di riperfusione (più breve, intermedio o più lungo), al tipo di lesione *culprit* (arteria coronaria discendente anteriore, circonflessa o destra) e al flusso TIMI pre-PCI (0-1 o 2-3). Viceversa, un beneficio significativo della trombectomia in termini di sopravvivenza è stato evidenziato nei pazienti trattati con inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa (n = 1787; log-rank p = 0.045, HR 0.61, IC 95% 0.38-0.90) ma non in quelli che non assumevano tale trattamento (n = 899; log-rank p = 0.843, HR 0.93, IC 95% 0.48-1.80). Da sottolineare che in un'analisi *post-hoc* stratificata in base all'uso della trombectomia e alla somministrazione degli inibitori IIb/IIIa, i pazienti sottoposti ad entrambi i trattamenti hanno mostrato il tasso più basso di mortalità, coloro che non hanno ricevuto nessuno dei due trattamenti hanno mostrato il tasso più elevato di mortalità e coloro che sono stati sottoposti ad uno dei due trattamenti hanno mostrato un esito intermedio.

Conclusioni. Questa estesa analisi di un insieme di dati derivati da studi randomizzati suggerisce che la trombectomia, se eseguita mediante tromboaspirazione manuale con catetere, determina un miglioramento significativo della sopravvivenza nei pazienti con STEMI sottoposti a riperfusione meccanica e che i suoi effetti possono essere aggiuntivi a quelli degli inibitori IIb/IIIa.

Commento

Le nostre linee guida del 2008 per il trattamento dei pazienti con STEMI hanno attribuito alla PCI primaria il più alto livello di raccomandazione e di evidenza nella pratica clinica. Allo stato attuale, la PCI primaria rappresenta una delle attività quotidiane della maggior parte dei laboratori di emodinamica di tutto il mondo.

Con il passare del tempo, la pratica della PCI primaria ci ha insegnato che il classico flusso TIMI non sempre costituisce un marker adeguato per valutare l'entità di riperfusione miocardica. Il fenomeno del *no-reflow* viene definito come il mancato ripristino della riperfusione tissutale in assenza di ostruzione meccanica a livello epicardico. Tale fenomeno si verifica spesso durante PCI primaria (fino al 40% dei casi) e può essere in parte spiegato dall'embolizzazione distale del trombo occludente l'arteria responsabile dell'infarto. In ragione delle sue implicazioni prognostiche, uno degli obiettivi principali in corso di PCI primaria deve essere quello di prevenire il fenomeno del *no-reflow*. Da un punto di vista prettamente tecnico, la tromboaspirazione manuale prima della procedura di stenting si è rivelata sempre più una soluzione semplice ed estremamente efficace per prevenire il *no-reflow*, come dimostrato dallo studio monocentrico TAPAS di ampie dimensioni che ha altresì evidenziato un beneficio sulla sopravvivenza al follow-up di 1 anno.

Burzotta et al. hanno presentato una metanalisi di trial randomizzati controllati sull'uso della trombectomia in corso di PCI primaria (studio ATTEMPT), che ha incluso 11 studi su 17 fra quelli identificati tramite accurata ricerca su Medline. Per l'analisi d'insieme erano disponibili i dati individuali di 2686 pazienti. L'endpoint primario era rappresentato dalla mortalità per qualsiasi causa, mentre l'analisi per sottogruppi era prespecificata sulla base della tecnica utilizzata per la trombectomia e della somministrazione di inibitori IIb/IIIa. Ai ricercatori è stato richiesto di fornire i dati sui follow-up disponibili a più lungo termine.

Le principali conclusioni dello studio ATTEMPT sono state le seguenti: la trombectomia sistematica in corso di PCI primaria determina un miglioramento della sopravvivenza ad 1 anno; il beneficio in termini di sopravvivenza si riscontra solo dopo trombectomia manuale; nei pazienti trattati con inibitori IIb/IIIa si osserva un beneficio aggiuntivo.

Quali sono gli aspetti positivi di questo studio? Si tratta di un'analisi che ha raggruppato i dati individuali di pazienti relativi ad un argomento attuale e di ordine pratico. Lo studio è stato condotto dai ricercatori senza alcuna fonte di finanziamento. È stata eseguita una complessa analisi statistica in relazione all'eterogeneità, alla validità interna e ai potenziali *bias* di pubblicazione. Infine, il follow-up di ciascun trial è stato aggiornato ed esteso in maniera sostanziale. Ma come sempre, una metanalisi suscita alcune perplessità. Il ruolo degli endpoint secondari non è chiaro in rapporto all'effetto positivo sull'endpoint *hard* della mortalità e si presta facilmente ad errori interpretativi. Inoltre, i sottogruppi prespecificati (all'infuori di quelli definiti in base al tipo di trombectomia e all'uso degli inibitori IIb/IIIa) non hanno un'adeguata potenza statistica per giungere a delle conclusioni accettabili. Infine, il limite maggiore dello studio ATTEMPT risiede senza dubbio nell'aver escluso 6 trial dei 17 identificati, dei quali la maggior parte ha valutato la trombectomia non manuale e, sebbene siano giunti a risultati negativi, l'analisi globale è troppo sbilanciata a favore della trombectomia manuale.

Tuttavia, questi limiti non sono tali da offuscare i meriti dello studio ATTEMPT. La trombectomia manuale dovrebbe essere eseguita come prassi standard durante PCI primaria.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:56:21

MAGGIC: la sopravvivenza nei pazienti con scompenso cardiaco e frazione di eiezione ventricolare sinistra conservata versus depressa. Una metanalisi di dati individuali

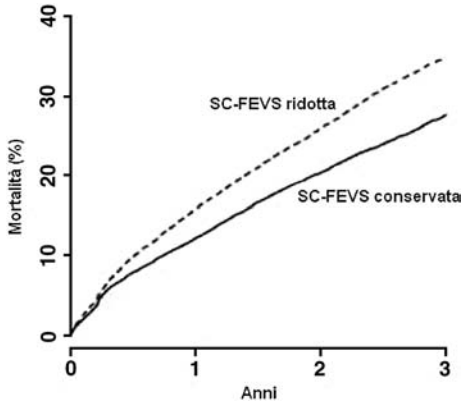
Presentazione di Robert Doughty (Nuova Zelanda)

Background. Una considerevole proporzione di pazienti affetti da scompenso cardiaco (SC) presenta una frazione di eiezione ventricolare sinistra (FEVS) conservata. Studi precedenti sull'outcome di pazienti con SC e FEVS conservata vs depressa hanno riportato risultati contrastanti. Scopo dello studio è stato valutare se l'incidenza di mortalità sia più bassa nei pazienti con SC e FEVS conservata rispetto a quelli con FEVS ridotta.

Metodi. Al fine di valutare la sopravvivenza nei pazienti con SC e FEVS conservata, è stata condotta una metanalisi di pazienti associando i dati individuali desunti da studi che non comprendevano un valore di FEVS tra i criteri di inclusione e che avevano esaminato la mortalità per tutte le cause. I dati, che comprendevano le caratteristiche demografiche, l'anamnesi, lo stato clinico, la FEVS e la mortalità per tutte le cause, sono stati inviati ad un centro di coordinamento centrale (Auckland, Nuova Zelanda) e sono stati integrati in un unico dataset. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base al cut-off di FEVS: 1) FEVS ≥50% o SC con FEVS conservata, 2) FEVS <50% o SC con FEVS ridotta. Per la stima delle curve di sopravvivenza è stato usato il metodo di Kaplan-Meier e quello di Cox a rischi proporzionali aggiustati per l'età, il sesso e lo studio. È stata effettuata anche un'analisi separata della popolazione del CHARM utilizzando una metodologia simile.

Risultati. I dati individuali dei pazienti sono stati tratti da 29 studi per un totale di 46 596 pazienti, di cui 25 796 (59%) con SC e FEVS ridotta, 8571 (20%) con SC e FEVS conservata e 9006 (21%) con valori di FEVS mancanti. Complessivamente, l'età media era 68 ± 12 anni, il 36% era di sesso femminile, il 52% aveva storia di cardiopatia ischemica e il 40% di ipertensione, la FEVS media era 37.6 ± 15%. Rispetto ai pazienti con SC e FEVS ridotta, i pazienti con SC e FEVS conservata erano più anziani (72 ± 12 vs 66 ± 12 anni), erano prevalentemente di sesso femminile (51 vs 28%), presentavano più spesso storia di ipertensione (47 vs 38%) e più raramente eziologia ischemica (41 vs 57%). Durante il follow-up di 3 anni, 2154 (25%) pazienti con SC e FEVS conservata sono deceduti vs 6988 (27%) pazienti con SC e FEVS ridotta. Il modello di Cox a rischi proporzionali aggiustato per l'età, il sesso e lo studio ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza nel gruppo con SC e FEVS conservata (HR 0.68, IC 95% 0.65-0.72; Figura). Un'analisi separata della popolazione del CHARM, utilizzando valori di FEVS <50% o ≥50%, ha evidenziato un simile beneficio sulla sopravvivenza nel gruppo con SC e FEVS conservata (HR 0.53, IC 95% 0.46-0.60).

Conclusioni. Questo studio basato su un'ampia metanalisi di dati individuali dimostra che i pazienti con SC e FEVS conservata hanno una migliore sopravvivenza di quelli con FEVS ridotta (analogamente a quanto osservato nella popolazione del CHARM). Ulteriori delucidazioni in merito ai fattori predittivi di outcome nei pazienti con SC e FEVS conservata consentiranno di indirizzare gli interventi futuri verso sottogruppi di pazienti ad alto rischio.



Commento

La vasta disponibilità di sofisticati presidi diagnostici come l'ecocardiografia bidimensionale, Doppler e *strain* e la risonanza magnetica cardiaca, nonché di biomarker come il peptide natriuretico cerebrale ha determinato un sostanziale cambiamento nel modo di porre diagnosi di SC. In linea di massima, la diagnosi di SC si basa sul riscontro di classici sintomi e segni quali la dispnea, l'edema e l'affaticabilità. Una volta eseguita la valutazione clinica, il razionale per l'uso delle varie tecniche di indagine nei pazienti con SC consiste nell'ottenere la conferma della diagnosi, nel pianificare la strategia terapeutica e nel fornire elementi prognostici.

In seguito all'applicazione di metodiche quali l'ecocardiografia in ampie casistiche di pazienti sintomatici con SC e nell'ambito di studi trasversali, è emerso sempre più chiaramente che circa la metà dei pazienti affetti da SC hanno una FEVS conservata. Inoltre, questa tipologia di pazienti si discosta da quella con SC e ridotta FEVS per una serie di caratteristiche demografiche, come età avanzata, storia di ipertensione, obesità, insufficienza renale e prevalenza di sesso femminile.

Se da un lato la distinzione tra SC con FEVS conservata e SC con FEVS ridotta è ormai ampiamente riconosciuta, dall'altro questa classificazione ha generato numerosi interrogativi. In particolare, ad eccezione dello SC con FEVS ridotta, la storia naturale e la fisiopatologia dello SC sono ancora oggetto di dibattito e le attuali terapie per lo SC con FEVS conservata non sono propriamente adeguate.

I ricercatori dello studio MAGGIC si sono proposti di valutare se vi sia una differenza in termini prognostici fra i pazienti con SC e FEVS conservata vs ridotta, un aspetto questo che è stato recentemente discusso in letteratura. Dopo aver analizzato numerosi studi prospettici e di confronto, gli autori hanno dimostrato che i pazienti con SC e ridotta FEVS hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli con FEVS conservata e che la FEVS rappresenta un indice prognostico fondamentale soprattutto quando si attesta su valori al di sotto del 30-40%. Analogamente a quanto riportato in altri studi sullo SC con FEVS conservata, i pazienti erano mediamente più anziani e presentavano storia di ipertensione.

Sulla base di queste considerazioni, lo studio MAGGIC evidenzia ancora una volta come lo SC con FEVS conservata presenti innumerevoli differenze rispetto allo SC con FEVS ridotta e come solamente una chiara comprensione dei meccanismi fisiopatologici potrà portare all'applicazione e all'elaborazione di terapie specifiche.

Risultati dello studio SEPIA-ACS1 TIMI 42: efficacia e sicurezza clinica di otamixaban, un inibitore selettivo del fattore Xa per via endovenosa, nel trattamento dei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST

Presentazione di Marc Sabatine (USA)

Background. Per molti anni l'eparina non frazionata (ENF) ha rappresentato la pietra miliare della terapia anticoagulante nei pazienti con sindrome coronarica acuta senza sopraslivellamento del tratto ST (SCA-NSTE). Tuttavia, l'ENF presenta numerose limitazioni, compresa quella di essere un inibitore indiretto e non selettivo dei fattori della coagulazione, caratterizzato da proprietà farmacodinamiche complesse. Al contrario, l'otamixaban è un nuovo inibitore selettivo sintetico diretto del fattore Xa a somministrazione endovenosa con un'emivita iniziale di 30 min, dotato di attività farmacodinamica prevedibile.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:56:21

Metodi. 3241 pazienti con SCA-NSTE (con elevazione dei biomarcatori di necrosi miocardica e deviazione del tratto ST avviati a strategia invasiva) sono stati randomizzati entro 24h dalla presentazione a trattamento in doppio cieco con uno di 5 dosaggi di otamixaban (bolo di 0.08 mg/kg seguito da infusione variabile tra 0.035 e 0.175 mg/kg/h) o ad ENF in associazione all'inibitore delle glicoproteine (GP) IIb/IIIa eptifibatide. L'endpoint primario di efficacia era costituito da un composito di morte per qualsiasi causa, infarto miocardico (IM) di nuova insorgenza, ischemia ricorrente grave con conseguente ospedalizzazione, o utilizzo in *bail-out* di un inibitore delle GPIIb/IIIa a 7 giorni. L'endpoint primario di sicurezza era rappresentato dall'evenienza di emorragia maggiore o minore secondo i criteri TIMI non correlata all'intervento di bypass aortocoronarico (CABG). Il braccio 1 a dosaggio più basso è stato interrotto precocemente su indicazione del Data Safety Monitoring Committee in seguito al riscontro di inadeguata anticoagulazione, mentre i rimanenti bracci hanno completato l'arruolamento previsto.

Risultati. L'età media dei pazienti era 61 anni e il 31% era di sesso femminile. Il 99% è stato sottoposto ad angiografia, il 63% a procedura coronarica percutanea (PCI) e il 4% a CABG; il 98% è stato trattato con aspirina e il 98% con clopidogrel. L'incidenza degli endpoint primari di efficacia e sicurezza è illustrata nella Figura 1. Non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario di efficacia fra i diversi bracci che ricevevano otamixaban, anche se la stima puntuale ha mostrato una superiorità di otamixaban, fatta eccezione del braccio 1 a dosaggio più basso, rispetto alla combinazione ENF+inibitore delle GPIIb/IIIa. In particolare, il trattamento con otamixaban a medio dosaggio (0.105 mg/kg/h nel braccio 3 e 0.140 mg/kg/h nel braccio 4) ha determinato una riduzione di circa il 40% dell'endpoint primario di efficacia (RR 0.61, IC 95% 0.36-1.02 e RR 0.58, IC 95% 0.34-0.996 rispettivamente) e di circa il 45% di morte e IM (RR 0.52, IC 95% 0.28-0.98 e RR 0.56, IC 95% 0.30-1.03 rispettivamente) rispetto alla terapia d'associazione con ENF+inibitore delle GPIIb/IIIa. Nei 5 bracci randomizzati ad otamixaban è stata evidenziata una significativa relazione dose-risposta per l'endpoint primario di sicurezza (p = 0.0003), che tuttavia nei bracci 3 e 4 a medio dosaggio (3.1-3.4%) non è risultata superiore a quella dell'associazione ENF+inibitore delle GPIIb/IIIa (2.7%).

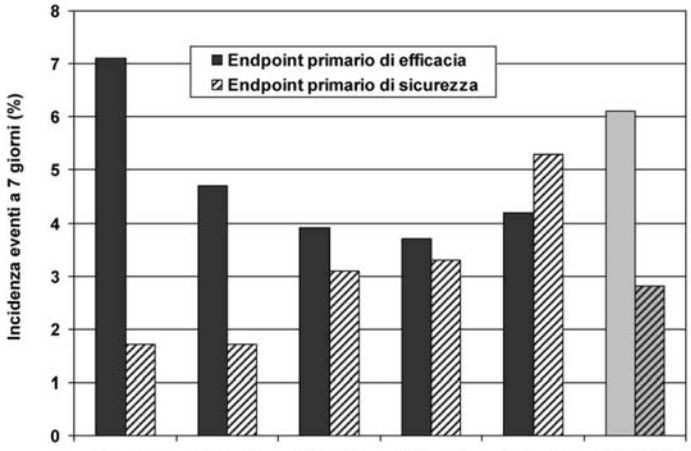
Conclusioni. Nei pazienti con SCA-NSTE la somministrazione a medio dosaggio di otamixaban, un nuovo inibitore selettivo sintetico diretto del fattore Xa, è associata ad una riduzione del 40% del rischio di eventi ischemici e ad un rischio emorragico equivalente a quello della combinazione ENF+inibitore delle GPIIb/IIIa. Questi risultati sono promettenti e incentivano la realizzazione di ulteriori studi volti a valutare gli effetti di otamixaban in pazienti con SCA-NSTE.

Commento

Il SEPIA-ACS1 TIMI 42 (Study to Evaluate the Pharmacodynamics, the Safety and Tolerability, and the Pharmacokinetics of Several Intravenous Regimens of the Factor Xa Inhibitor Otamixaban (XRP0673), in Comparison to Intravenous Unfractionated Heparin-Acute Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction) è uno studio ben condotto che ha valutato otamixaban, un inibitore diretto del fattore Xa a breve durata d'azione e a somministrazione endovenosa, caratterizzato da un'emivita di circa 3h rispetto alla combinazione ENF+eptifibatide, in pazienti con SCA-NSTE. Lo studio ha evidenziato che il trattamento con otamixaban determina una riduzione degli eventi ischemici ma anche un aumento del rischio emorragico.

Lo studio, di particolare importanza per l'elevata proporzione di pazienti sottoposti ad angiografia (99%) e per l'utilizzo esteso di farmaci raccomandati dalle attuali linee guida, è stato condotto con diversi dosaggi di farmaco su un'ampia popolazione di 3241 pazienti con SCA-NSTE e rappresenta la continuazione di una precedente indagine effettuata sempre a dosaggio variabile su 947 pazienti sottoposti a PCI d'urgenza (studio SEPIA-PCI).

Allo scopo di individuare un dosaggio da testare in uno studio di fase III, fino ad oggi erano state valutate casistiche limitate, come ad esempio nel GUSTO 1 che ha analizzato meno di 100 pazienti randomizzati a terapia d'associazione con streptochinasi+TPA o nel GUSTO IIa che ha analizzato meno di 50 pazienti randomizzati ad irudina. Al contrario, i pazienti arruolati nel SEPIA-ACS1 erano ad elevato rischio di eventi ischemici (deviazione del tratto ST



	Otam 1 (n=125)	Otam 2 (n=676)	Otam 3 (n=662)	Otam 4 (n=658)	Otam 5 (n=671)	ENF+GPI (n=449)
Otamixaban bolo (mg/kg)	0.08	0.08	0.08	0.08	0.08	nd
Otamixaban infusione (mg/kg/h)	0.035	0.070	0.105	0.140	0.175	nd

RR (IC 95%) otamixaban vs ENF + GPI

Endpoint primario di efficacia	**1.16** (0.56-2.38)	**0.74** (0.45-1.21)	**0.61** (0.36-1.02)	**0.58** (0.34-0.996)	**0.69** (0.42-1.15)	Confronto
Endpoint primario di sicurezza	**0.61** (0.14-2.70)	**0.61** (0.27-1.38)	**1.15** (0.57-2.32)	**1.26** (0.63-2.52)	**2.02** (1.06-3.85)	Confronto

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:56:21

≥0.1 mV ed elevazione dei biomarker rispettivamente nel 57% e 79% dei pazienti del gruppo ENF+eptifibatide) ed erano destinati a strategia invasiva precoce. L'endpoint primario era costituito da un composito di morte, IM, rivascolarizzazione urgente o utilizzo in *bail-out* di un inibitore delle GPIIb/IIIa per l'endpoint di eventi ischemici e trombotici.

Sono stati valutati 5 dosaggi di otamixaban (bolo di 0.08 mg/kg seguito da infusione di 0.035, 0.070, 0.105, 0.140 o 0.175 mg/kg/h) confrontati con un gruppo di controllo che riceveva ENF+eptifibatide in singolo bolo (180 μg/kg seguito da infusione per 18-24h con aggiustamento della posologia in caso di compromissione renale). A differenza degli studi ESPRIT (Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) ed EARLY ACS (Early Glycoprotein IIb/IIIa Inhibition in NON-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome) che hanno utilizzato 180 μg/kg in doppio bolo a distanza di 10 min, con il singolo bolo non ci si può attendere un blocco dei recettori delle GPIIb/IIIa superiore al 90% in più del 90% dei pazienti.

L'endpoint primario di sicurezza era rappresentato dall'evenienza di emorragia maggiore o minore, secondo i criteri TIMI, non correlata all'intervento di CABG. Questo ci pone di fronte all'interrogativo di quale definizione di emorragia debba essere adottata. Ne esistono molteplici e i diversi tipi di emorragia possono anche assumere un differente significato. Ad esempio, l'emorragia intracranica ha un significato clinico diverso da un calo dei valori emoglobinici. Durante quale intervallo temporale si devono raccogliere i dati sugli eventi emorragici? Probabilmente entro 96h nel caso della PCI, con *landmark analysis* estesa a 30 giorni ed entro 120h nel caso di terapia medica con *landmark analysis* estesa a 30 giorni.

Inoltre, esiste un limite accettabile per l'occorrenza di emorragia maggiore? Nello studio EARLY ACS, l'incidenza di sanguinamenti maggiori sulla base dei criteri TIMI è stata del 2.6% a 120h nei pazienti con somministrazione *upstream* di eptifibatide vs 1.8% in quelli che ricevevano eptifibatide durante la procedura. Certamente sarebbero necessari valori di riferimento comune per poter confrontare i risultati dei diversi trial, così come sarebbe auspicabile poter disporre di farmaci reversibili in grado di arrestare l'emorragia in atto. Come dimostrato dallo studio OASIS 5, gli episodi emorragici sfociano in un aumento della morbilità e mortalità e sarebbe quindi opportuno valutare un dosaggio che si associ ad una riduzione del rischio di sanguinamenti piuttosto che mirarne alla stabilizzazione. Nonostante gli indubbi vantaggi derivanti dalla riduzione dei sanguinamenti minori, per poter individuare un dosaggio da testare in uno studio di fase III bisognerebbe probabilmente concentrarsi su quale sia il limite di inaccettabilità per l'occorrenza di sanguinamenti. Tale soglia è da ricercarsi nei dati disponibili sull'incidenza di sanguinamenti maggiori e potrebbe attestarsi intorno al 2.6% con somministrazione *upstream* di eptifibatide come nell'EARLY ACS. L'endpoint primario dello studio SEPIEA-ACS1 comprendeva complicanze procedurali di natura sia trombotica che non trombotica in corso di procedura indice (ad es. occlusione improvvisa del vaso, formazione di trombi intracoronarici, occlusione di rami collaterali, embolizzazione distale, *no-reflow*, formazione di trombi lungo il catetere o adesi al filo guida, dissezione coronarica con conseguente riduzione del flusso coronarico, difficoltà a raggiungere o attraversare la lesione, utilizzo imprevisto di stent, risultati subottimali, perforazione coronarica [tamponamento cardiaco]).

Il braccio randomizzato ad otamixaban 0.035 mg/kg/h è stato interrotto per il riscontro clinico di inadeguata anticoagulazione. L'endpoint primario ha mostrato una riduzione dal 6.2% nel braccio ENF+eptifibatide a 4.6%, 3.8%, 3.6% e 4.3% (p per *trend* = 0.34). Per quanto riguarda l'incidenza di morte e IM è stata rilevata una riduzione di circa il 57% con tutti e 4 i dosaggi di otamixaban (2.8%, 2.6%, 2.7% e 2.8%) rispetto all'associazione ENF+eptifibatide. Nei 5 bracci randomizzati ad otamixaban l'incidenza dell'endpoint primario di sicurezza relativo ai sanguinamenti maggiori e minori secondo i criteri TIMI è stata dell'1.6%, 1.6%, 3.1%, 3.4% e 5.4% (p per *trend* = 0.0001) vs 2.7% nel gruppo di controllo. I pazienti trattati con otamixaban alla dose di 0.070 mg/kg/h hanno mostrato una tendenza verso un utilizzo più frequente in *bail-out* di un inibitore delle GPIIb/IIIa (1.99, IC 95% 0.73-5.44), mentre ai dosaggi più elevati l'utilizzo è stato simile a quello del gruppo ENF+eptifibatide.

Nello studio SEPIA-PCI si sono verificati 8 casi di trombosi del catetere. Probabilmente bisognerebbe prendere in considerazione dosi aggiuntive di ENF per prevenire la trombosi del catetere dopo somministrazione di otamixaban, alla stregua di quanto già documentato con l'inibitore indiretto del fattore X fondaparinux (OASIS 5, OASIS 6). Sarebbe interessante sapere quanti casi di trombosi intracoronarica o di trombosi correlata al catetere o al filo guida si siano verificati in questo studio. Inoltre, andrebbero forniti maggiori dati sulle differenti dosi di carico del clopidogrel in rapporto all'efficacia e all'incidenza di emorragia e sull'eziologia degli ictus (3 verificatisi con otamixaban alla dose di 0.105 mg/kg/h e 1 con otamixaban alla dose di 0.07 mg/kg/h). L'insorgenza di IM, compreso nell'endpoint composito, era basata sulla definizione universale di IM e PCI ma non di CABG per il quale era previsto un aumento dei biomarker di 5 volte superiore ai valori normali oppure il riscontro di nuove onde Q e non entrambi né il riscontro di nuova occlusione coronarica o del graft. L'ultima definizione universale di IM sottolineava la necessità di disporre di formulazioni e valori di biomarker di riferimento comuni, preferibilmente consultabili anche on-line, al fine di poter paragonare i risultati dei diversi trial.

I ricercatori dello studio SEPIA-ACS1 hanno suggerito che otamixaban somministrato al dosaggio variabile di 0.105-0.140 mg/kg/h sia quello più idoneo ad essere testato in ulteriori studi in sostituzione della combinazione ENF+inibitore della GPIIb/IIIa. Tuttavia, otamixaban al dosaggio inferiore (0.07 mg/kg/h) ha dimostrato una pari efficacia per l'endpoint primario così come per l'incidenza di morte e IM, oltre ad aver comportato l'incidenza più bassa di sanguinamenti rispetto ai due dosaggi superiori (riduzione del 52% e 47% dei sanguinamenti maggiori e minori, rispettivamente) ed un'incidenza più bassa del 59% rispetto al gruppo di controllo (1.6% vs 2.7%). Ancor più rilevante è il fatto che l'emorragia maggiore secondo i criteri TIMI è risultata simile tra il gruppo che riceveva otamixaban 0.07 mg/kg/h e il gruppo di controllo (1.8%) ed era più bassa del 53% e 69% rispetto ai gruppi randomizzati ai due dosaggi superiori, a discapito però di un aumento delle complicanze trombotiche ed impiego degli inibitori IIb/IIIa nel 2.2% dei casi (vs 1.1% del gruppo di controllo), in confronto al gruppo bivalirudina dello studio ACUITY dove il 7% dei pazienti ha necessitato dell'uso in *bail-out* degli inibitori IIb/IIIa. Ad ogni modo, questi risultati devono essere valutati nell'ottica dell'insorgenza o meno di eventi clinici avversi *hard*.

Nei pazienti con SCA permane il problema dell'insorgenza di eventi ischemici e la necessità di una definizione comune di emorragia. Lo studio SEPIA-ACS1 fornisce nuove informazioni che consentiranno di individuare un dosaggio adeguato da valutare in uno studio di fase III.

NORDISTEMI: angioplastica immediata versus strategia guidata dall'ischemia dopo trombolisi per infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST in aeree con tempi lunghi di trasferimento

Presentazione di Sigrun Halvorsen (Norvegia)

Background. Nei casi in cui l'angioplastica (PCI) primaria non possa essere eseguita entro 90-120 min, la trombolisi rappresenta il trattamento d'elezione per l'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), mentre resta da definire il ruolo della PCI precoce post-trombolisi in termini di efficacia e sicurezza.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:56:21

Scopo dello studio è stato quello di confrontare, in pazienti che dovevano essere trasportati a lunga distanza, una strategia di trasferimento immediato per l'esecuzione di PCI dopo trombolisi con un approccio conservativo guidato dall'ischemia.

Metodi. 266 pazienti con STEMI insorto da meno di 6h, provenienti da aree rurali della Norvegia distanti 100-400 km dal centro più vicino dotato di emodinamica, sono stati trattati con tenecteplase a dosaggio pieno, aspirina, enoxaparina e clopidogrel e randomizzati a trasferimento immediato per PCI o a trattamento conservativo presso l'ospedale locale con trasferimento d'urgenza solo in caso di PCI di salvataggio o di deterioramento delle condizioni cliniche. L'endpoint primario era rappresentato da un composito di morte, reinfarto, ictus e ischemia di nuova insorgenza a 12 mesi. L'analisi è stata condotta secondo la metodologia *intention-to-treat*.

Risultati. A 12 mesi l'endpoint primario si è verificato in 28 pazienti (21%) del gruppo assegnato a strategia invasiva precoce vs 36 pazienti (27%) del gruppo randomizzato a strategia conservativa (HR 0.72, IC 95% 0.44-1.18, p = 0.19). Il composito di morte, reinfarto e ictus a 12 mesi è risultato significativamente ridotto nel gruppo sottoposto a strategia invasiva rispetto al gruppo sottoposto a strategia conservativa (6.0 vs 16%, HR 0.36, IC 95% 0.16-0.81, p = 0.01). Non sono state osservate differenze per quanto riguarda i sanguinamenti e l'estensione dell'area infartuale, e le complicanze legate al trasferimento sono state limitate.

Conclusioni. Il trasferimento immediato per PCI post-trombolisi non ha determinato alcun miglioramento significativo dell'outcome primario, ma ha comportato una riduzione dell'incidenza di morte, reinfarto e ictus a 12 mesi rispetto all'approccio conservativo.

TRIANA: angioplastica primaria versus fibrinolisi in pazienti molto anziani

Presentazione di Hector Bueno (Spagna)

Background. L'angioplastica (PCI) primaria è considerata la terapia riperfusiva d'elezione nell'infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST (STEMI), ma esistono pochi dati che abbiano confrontato gli outcome clinici dei pazienti molto anziani sottoposti a PCI primaria vs fibrinolisi.

Metodi. Il TRIANA è uno studio spagnolo randomizzato multicentrico di confronto tra PCI primaria e una strategia di tipo conservativo con fibrinolisi (tenecteplase ed eparina non frazionata a dosaggi aggiustati per il peso) e PCI di salvataggio. Sono stati arruolati pazienti di età ≥75 anni con insorgenza dei sintomi di STEMI da meno di 6h. I criteri di esclusione erano: controindicazioni alla fibrinolisi, eventi cerebrovascolari pregressi, shock cardiogeno e pressione arteriosa >180/110 mmHg. L'endpoint primario era rappresentato da un composito di morte per qualsiasi causa, reinfarto e ictus invalidante a 30 giorni. Gli endpoint secondari includevano la recidiva di ischemia tale da richiedere un intervento di rivascolarizzazione e gli episodi emorragici maggiori. Gli eventi osservati sono stati valutati da un comitato *ad hoc* non a conoscenza del trattamento assegnato.

Risultati. Lo studio è stato interrotto anticipatamente per le difficoltà di arruolamento, dopo l'inclusione di 266 pazienti contro i 560 previsti. L'età media era di 81 anni e il 56% era di sesso maschile. I due gruppi di trattamento erano ben equilibrati sia per le caratteristiche demografiche che per i fattori di rischio. Gli outcome a 30 giorni sono riportati nella Tabella. Ad 1 anno di follow-up, i risultati si sono dimostrati quasi sovrapponibili.

Conclusioni. Nonostante la casistica limitata, questo studio evidenzia una tendenza verso una riduzione dell'incidenza di mortalità, reinfarto e ictus invalidante nei pazienti anziani sottoposti a PCI primaria rispetto a quelli sottoposti a fibrinolisi. Inoltre, la PCI primaria ha determinato una drastica riduzione delle recidive ischemiche. Ne deriva che questo approccio potrebbe essere raccomandato anche nei pazienti più anziani con STEMI.

	PCI primaria (n=132)	Fibrinolisi (n=134)	Odds ratio (IC 95%)	p
Endpoint primario	25 (18.9%)	34 (25.4%)	1.46 (0.81-2.61)	0.21
Morte	18 (13.6%)	23 (17.2%)	1.31 (0.67-2.56)	0.43
Reinfarto	7 (5.3%)	11 (8.2%)	1.60 (0.60-4.25)	0.35
Ictus invalidante	1 (0.8%)	4 (3.0%)	4.03 (0.44-36.5)	0.18
Recidiva ischemica	1 (0.8%)	13 (9.7%)	14.1 (1.8-109)	<0.001
Emorragia maggiore	5 (3.8%)	5 (3.7%)	0.98 (0.28-3.48)	0.98

PRAGUE-7: abciximab *upfront* di routine versus terapia periprocedurale standard in pazienti sottoposti ad intervento coronarico percutaneo per shock cardiogeno

Presentazione di Petr Widimsky (Repubblica Ceca)

Background. L'infarto miocardico acuto (IMA) complicato da shock cardiogeno ha un outcome sfavorevole. Per quanto la rivascolarizzazione meccanica precoce sia superiore alla terapia medica, la mortalità rimane elevata. I dati provenienti dai registri hanno dimostrato che gli inibitori delle glicoproteine IIb/IIIa in corso di angioplastica coronarica percutanea (PCI) primaria esercitano un effetto positivo nei pazienti con shock cardiogeno. Scopo dello studio è stato quello di valutare se la somministrazione *upfront* di abciximab (rispetto alla terapia standard) sia in grado di migliorare l'outcome dei pazienti con shock cardiogeno.

Metodi. Lo studio, multicentrico e in aperto, ha incluso 80 pazienti (età media 66 anni) con IMA complicato da shock cardiogeno (il 25% sopravvissuto dopo rianimazione cardiopolmonare, il 46% in ventilazione meccanica) indirizzati a PCI primaria. I pazienti sono stati randomizzati a somministrazione *upfront* di routine – preprocedurale – di abciximab in bolo seguito da infusione per 12h (gruppo A) o a terapia standard con somministrazione facoltativa di abciximab secondo il parere del cardiologo interventista (gruppo B). L'endpoint primario era rappresentato dall'outcome composito di morte, reinfarto, ictus ed insufficienza renale di nuova insorgenza a 30 giorni. Gli endpoint secondari comprendevano la frazione di eiezione ventricolare sinistra all'esame ecocardiografico effettuato a 30 giorni, le complicanze emorragiche maggiori, il grado di *blush* miocardico e il flusso TIMI post-PCI.

Risultati. La PCI è stata eseguita con successo nel 90% dei pazienti del gruppo A vs l'87.5% del gruppo B. L'abciximab è stato somministrato nel 100% dei pazienti del gruppo A vs il 35% del gruppo B. L'endpoint primario si è verificato in 17 pazienti del gruppo A (42.5%) e in 11 pazienti del gruppo B (27.5%) (p = 0.24). Durante l'ospedalizzazione, sono deceduti 15 (37.5%) pazienti del gruppo A vs 13 (32.5%) del gruppo B. Nei sopravvissuti, la frazione di eiezione a 30 giorni è stata 44 ± 11% nel gruppo A vs 41 ± 12% nel gruppo B (p = 0.205). L'incidenza di complicanze emorragiche maggiori è stata del 17.5% nel gruppo A vs 7.5% nel gruppo B (p = 0.310), quella di ictus del 2.5% nel gruppo A vs 5% nel gruppo B. Nessuna differenza è stata riscontrata fra i due gruppi relativamente al flusso TIMI e al grado di *blush* miocardico post-PCI.

Conclusioni. Questo studio non ha dimostrato alcun beneficio dell'uso routinario di abciximab pre-procedura rispetto alla somministrazione selettiva in corso di PCI.

Commento

Il PRAGUE-7, studio randomizzato multicentrico in aperto, ha valutato la somministrazione *upfront* di abciximab in associazione alla PCI in pazienti con IMA complicato da shock cardiogeno. L'endpoint primario era rappresentato da un composito di morte, reinfarto, ictus ed insufficienza renale di nuova insorgenza a 30 giorni. Gli endpoint secondari comprendevano la frazione di eiezione ventricolare sinistra all'esame ecocardiografico effettuato a 30

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:56:21

giorni, le complicanze emorragiche maggiori, il grado di *blush* miocardico e il flusso TIMI post-PCI. La strategia di facilitazione alla PCI con abciximab ha una sua logica dato che il flusso TIMI, uno dei maggiori fattori prognostici con importanti ripercussioni sull'incidenza di mortalità, è stato dimostrato migliorare dopo somministrazione di abciximab sia in alcuni studi non randomizzati sullo shock cardiogeno che in studi randomizzati che hanno escluso tale patologia. Tuttavia, il PRAGUE-7 non è riuscito a dimostrare un reale beneficio dell'uso routinario di abciximab pre-procedura rispetto alla somministrazione selettiva in corso di PCI.

Quali sono i motivi alla base di questo esito negativo? Prima di tutto, bisogna congratularsi con gli autori per aver realizzato un nuovo studio sull'IMA complicato da shock cardiogeno, tenuto conto delle problematiche connesse all'arruolamento di questa tipologia di pazienti, e per aver raggiunto il loro obiettivo con la partecipazione di soli 4 centri, laddove 10 anni prima il trial randomizzato SMASH era stato interrotto per non essere riuscito ad arruolare più di 55 pazienti con il coinvolgimento di 9 centri. L'editoriale pubblicato nel 1999 dal titolo "Randomized trials in cardiogenic shock, what's the problem?" sottolineava le diverse problematiche insite nella conduzione di studi randomizzati sull'IMA accompagnato da shock cardiogeno.

I limiti del PRAGUE-7 derivano dalla mancanza di potenza statistica e dalle difficoltà legate all'arruolamento di questa peculiare tipologia di pazienti. Da questo punto di vista, la popolazione era troppo eterogenea e non era rappresentativa della popolazione standard con shock cardiogeno descritta nei registri, specie per quanto attiene alla frazione di eiezione di 44 vs 41% ad 1 anno post-rivascolarizzazione, ben più elevata di quanto ci si possa aspettare in questa categoria di pazienti. I criteri di inclusione erano troppo poco restrittivi; in particolar modo, il numero elevato di pazienti rianimati (che nello studio SMASH erano stati esclusi) costituiscono una popolazione a sé ben distinta da quella dei pazienti con IMA complicato da shock cardiogeno. La definizione di IMA non era circoscritta al sopraslivellamento del tratto ST, contribuendo ancor più all'eterogeneità della popolazione in studio: più specificatamente, la percentuale di IMA senza sopraslivellamento del tratto ST era 20 vs 5% nel gruppo di controllo vs gruppo di studio, il che corrisponde rispettivamente a 80 vs 70% di pazienti con sopraslivellamento del tratto ST.

Il processo di randomizzazione (condotto con sistema a giorni alterni e non sulla base di una serie di numeri casuali) non è tale da garantire che il medico non sia a conoscenza del trattamento assegnato con conseguente squilibrio tra i due gruppi per quanto riguarda alcuni importanti fattori prognostici: il tempo *door-to-balloon*, un parametro fondamentale per confrontare i due gruppi, era significativamente più elevato nei controlli (60 vs 35 min, p = 0.017), stando ad indicare un *bias* dovuto ad un'errata randomizzazione che impedisce una corretta interpretazione. Lo studio risente sia di una numerosità campionaria arbitraria che della mancanza di sufficiente potenza statistica. Come affermato dagli stessi autori, la casistica limitata può aver determinato la negatività dei risultati, a cui va aggiunto il *crossover* che ha coinvolto il 35% dei pazienti e che può aver contribuito a non raggiungere un'adeguata potenza statistica. Occorre tenere in considerazione questi limiti quando si analizza il risultato principale, vale a dire l'assenza di effetti positivi dell'abciximab al controllo angiografico, a differenza di quanto osservato in precedenti studi non randomizzati sullo shock cardiogeno che hanno evidenziato un elevato successo procedurale. Nel gruppo di studio il flusso TIMI non è migliorato né prima né dopo PCI; nell'ADMIRAL, il 100% dei pazienti con shock cardiogeno sottoposti a trattamento con abciximab (n = 11) ha mostrato un flusso TIMI 3 24h dopo la procedura contro l'83.3% dei pazienti del gruppo di controllo (n = 14). Anche se statisticamente non significativo, questo risultato si è tradotto in una mortalità a 6 mesi del 9.1 vs 21.4%, fornendo le basi per il calcolo della potenza statistica.

In ragione della discutibile validità interna e della mancanza di potenza statistica, i risultati di questo studio non possono essere considerati conclusivi in rapporto all'ipotesi formulata. A distanza di 10 anni dallo studio SMASH, ancora una volta emerge che la valutazione della strategia terapeutica da adottare nei pazienti con IMA complicato da shock cardiogeno rimane tutt'oggi una sfida impegnativa per quanti decidano di intraprendere uno studio randomizzato.

KYOTO Heart Study: effetti del valsartan su morbilità e mortalità in pazienti con ipertensione arteriosa non controllata ad elevato rischio di eventi cardiovascolari

Presentazione di Hiroaki Matsubara (Giappone)

Background. Scopo dello studio è stato quello di valutare gli effetti dell'aggiunta del valsartan alla terapia convenzionale su morbilità e mortalità in pazienti con ipertensione arteriosa ad alto rischio.

Metodi e risultati. Il KYOTO Heart Study è uno studio multicentrico con disegno PROBE (prospettico, randomizzato, in aperto, con valutazione dell'endpoint in cieco). L'endpoint primario era rappresentato da un composito di eventi cardiovascolari fatali e non fatali. 3031 pazienti giapponesi (43% donne, età media 66 anni) con ipertensione non controllata sono stati randomizzati a ricevere valsartan in aggiunta alla terapia convenzionale o terapia convenzionale da sola. Il follow-up mediano è stato di 3.27 anni. In entrambi i gruppi, la pressione arteriosa era 157/88 mmHg in condizioni basali e 133/76 mmHg alla fine dello studio. Nel gruppo sottoposto a trattamento con l'aggiunta di valsartan si è verificato un minor numero di eventi inclusi nell'endpoint primario (83 vs 155; HR 0.55, IC 95% 0.42-0.72, p = 0.00001).

Conclusioni. In pazienti giapponesi con ipertensione arteriosa ad alto rischio, l'aggiunta di valsartan alla terapia convenzionale al fine di conseguire un miglior controllo della pressione arteriosa ha comportato una riduzione degli eventi cardiovascolari rispetto alla sola terapia convenzionale. Questi effetti favorevoli non possono essere esclusivamente imputati ad una differenza di controllo della pressione arteriosa.

PROTECT: effetti della rolofillina in pazienti con scompenso cardiaco acuto e disfunzione renale

Presentazione di Marco Metra (Italia)

Background. I pazienti ospedalizzati per aggravamento dello scompenso cardiaco acuto vanno spesso incontro a compromissione della funzionalità renale e mostrano una ridotta risposta alla terapia diuretica. Questa condizione clinica comporta degenze ospedaliere protratte ed un peggior outcome intraospedaliero e post-dimissione. Alcuni recenti studi hanno dimostrato che il trattamento con antagonisti selettivi del recettore A1 per l'adenosina (A1RA) può migliorare la diuresi e prevenire il deterioramento della funzionalità renale. Scopo dello studio è stato valutare se il trattamento tempestivo con l'A1RA rolofillina possa contribuire ad un più rapido miglioramento clinico e possa ridurre il rischio di danno renale, nonché l'incidenza di mortalità post-dimissione e di nuove ospedalizzazioni per cause cardiovascolari e renali.

Metodi. Il PROTECT è uno studio multicentrico randomizzato (in rapporto 2:1), in doppio cieco e controllato vs placebo condotto in pazienti ospedalizzati per aggravamento dello scompenso cardiaco acuto caratterizzato da dispnea a riposo e segni di sovraccarico di volume tali da necessitare terapia e.v. con diuretici dell'ansa. I pazienti dovevano essere in trattamento con furosemide e.v. ≥40 mg/die per almeno 24h dopo l'arruolamento, presentare disfunzione renale (clearance della creatinina 20-80 ml/min) ed avere livelli di peptide natriuretico cerebrale (BNP) ≥500 pg/ml o di NT-proBNP ≥2000 pg/ml. I principali criteri di esclusione comprendevano: tera-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:56:21

pia vasoattiva e.v. in atto o programmata (ad eccezione dei nitrati), necessità di supporto circolatorio o meccanico, trattamento con ultrafiltrazione o dialisi, evidenza di sindrome coronarica acuta nelle 2 settimane precedenti, stenosi valvolare severa o elevato rischio di convulsioni (un noto effetto collaterale degli A1RA). Dopo la randomizzazione, effettuata entro 24h, sono stati somministrati rolofillina e.v. 30 mg/die o placebo per una durata di 4h/die per 3 giorni. L'endpoint primario comprendeva tre categorie prognostiche in base al riscontro di successo del trattamento, nessuna variazione nelle condizioni del paziente, e insuccesso del trattamento, con valutazione a 7 giorni o al momento della dimissione. Il successo terapeutico è stato definito come un miglioramento da moderato a marcato della dispnea a 24h e 48h dopo la randomizzazione in assenza dei criteri per l'insuccesso del trattamento. L'insuccesso terapeutico comprendeva ciascuno dei seguenti criteri: morte o riospedalizzazione per scompenso cardiaco in qualsiasi momento fino al giorno 7, peggioramento dei sintomi e/o segni di scompenso cardiaco dal giorno 2 al giorno 7 o alla dimissione con necessità di terapia di salvataggio, disfunzione renale persistente (definita come un aumento della creatininemia ≥0.3 mg/dl dal momento della randomizzazione al giorno 7 e confermato al giorno 14, oppure inizio di emofiltrazione o dialisi entro il giorno 7). Gli endpoint secondari comprendevano il tempo di morte o riospedalizzazione per cause cardiovascolari o renali entro il giorno 60 e la percentuale di pazienti con disfunzione renale persistente (definita come un aumento della creatininemia ≥0.3 mg/dl dal momento della randomizzazione al giorno 7 e confermato al giorno 14, inizio di emofiltrazione o dialisi o decesso entro il giorno 7).

Risultati. Tra il 2 maggio 2007 e il 23 gennaio 2009, presso 173 centri del Nord America, Argentina, Israele, Europa e Russia, i pazienti (n = 2033) sono stati randomizzati a rolofillina (n = 1356) o placebo (n = 677). Per quanto riguarda l'endpoint primario (Tabella 1), la rolofillina è risultata associata ad un tasso più elevato sia di successo che di insuccesso rispetto al placebo (OR 0.92, IC 95% 0.78-1.09, p = 0.348). L'endpoint secondario composito di morte e riospedalizzazione per cause cardiovascolari o renali si è verificato nel 30.7% dei pazienti del gruppo rolofillina (riospedalizzazione 25.7%, mortalità 8.9%) vs 31.9% dei pazienti del gruppo placebo (riospedalizzazione 25.6%, mortalità 9.5%), con un hazard ratio del tempo al primo evento pari a 0.98 (IC 95% 0.83-1.17, p = 0.86). Il trattamento con rolofillina non ha determinato una riduzione dell'incidenza di disfunzione renale rispetto al placebo (15.0 vs 13.7%, OR vs placebo 1.11, IC 95% 0.85-1-46, p = 0.44). Gli eventi avversi sono risultati sovrapponibili fra i due gruppi (62.9 vs 61.4%). Tuttavia, nel gruppo rolofillina è stato osservato un incremento del numero di disturbi a carico del sistema nervoso, in particolare 11 pazienti (0.8%) hanno sviluppato convulsioni e 16 pazienti (1.2%) ictus contro nessun paziente con convulsioni e 3 pazienti (0.5%) con ictus nel gruppo placebo.

Conclusioni. L'endpoint primario di efficacia, cioè che il trattamento con rolofillina alla dose di 30 mg determini uno spostamento favorevole della distribuzione dell'endpoint primario in termini di successo del trattamento, condizione del paziente invariata o insuccesso del trattamento rispetto al placebo, non è stato raggiunto, così come non sono stati dimostrati i due principali endpoint secondari di efficacia. Il profilo di sicurezza complessivo è risultato simile nei due gruppi e non è stato osservato un incremento degli eventi cardiaci avversi, ma il trattamento con rolofillina alla dose di 30 mg è risultato associato ad una più elevata incidenza di crisi convulsive e ad una tendenza verso un aumento del numero di ictus.

Tabella 1. Effetti sull'endpoint primario costituito da tre categorie.

	Rolofillina 30 mg (n=1356)	Placebo (n=677)
Successo	40.6% (551)	36.0% (244)
Nessuna variazione	37.5% (509)	44.2% (299)
Insuccesso	21.8% (296)	19.8% (134)

Tabella 2. Miglioramento della dispnea e criteri di insuccesso.

	Rolofillina 30 mg (n=1356)	Placebo (n=677)
Miglioramento moderato-marcato della dispnea a 24h e 48h	51.2% (694)	44.5% (301)
Componenti di insuccesso terapeutico		
Morte a 7 giorni	1.7% (23)	2.1% (14)
Riospedalizzazione per scompenso a 7 giorni	0.4% (5)	0.6% (4)
Aggravamento dello scompenso a 7 giorni/ dimissione	9.1% (123)	9.7% (66)
Disfunzione renale persistente	12.7% (172)	11.1% (75)
SCr ↑ ≥30 mg/dl (a 7 e 14 giorni)	12.3% (167)	10.6% (72)
Inizio emofiltrazione	0.4% (6)	0.9% (6)

Programma ACTIVE con disegno fattoriale: valutazione randomizzata di irbesartan versus placebo in pazienti con fibrillazione atriale

Presentazione di Salim Yusuf (Canada)

Elevati valori di pressione arteriosa (PA) rappresentano uno dei più importanti fattori di rischio per l'insorgenza di fibrillazione atriale (FA). L'ictus e lo scompenso cardiaco, complicanze di frequente riscontro nella FA, sono anch'essi correlati con valori pressori elevati. Studi condotti su casistiche limitate hanno evidenziato che il blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone può avere un impatto positivo sulla FA, ma gli effetti della riduzione della PA e del blocco del sistema renina-angiotensina-aldosterone non sono mai stati valutati in studi di ampie dimensioni su pazienti con FA.

È stata confrontata l'efficacia di irbesartan, un antagonista recettoriale dell'angiotensina (dose *target* 300 mg/die), vs placebo somministrato per una media di 4.1 anni, nel ridurre l'incidenza di eventi vascolari maggiori (primo endpoint coprimario: morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico o ictus) e scompenso cardiaco (secondo endpoint coprimario: morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico o ictus) in 9016 pazienti con FA sottoposti a trattamento convenzionale. La popolazione dello studio è stata estrapolata con disegno fattoriale parziale da due studi paralleli (ACTIVE-A e ACTIVE-W) che hanno coinvolto oltre 14 000 pazienti.

La PA in condizioni basali era 138/75 mmHg, l'età media era 69.5 anni. La riduzione di PA con irbesartan è stata di entità modesta rispetto al placebo (-2.6/-1.9 mmHg). Il trattamento con irbesartan non ha determinato una riduzione del rischio del primo endpoint coprimario costituito da morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico e ictus (5.4%/anno in entrambi i gruppi), ma è stata osservata una minor incidenza del secondo endpoint coprimario di morte per cause cardiovascolari, infarto miocardico, ictus e ricovero per scompenso cardiaco (7.3 vs 7.7%, p = 0.12), sostanzialmente dovuta ad una significativa riduzione del rischio di ospedalizzazione per scompenso cardiaco del 14% (3.2%/anno nel gruppo placebo vs 2.7% nel gruppo irbesartan, p = 0.018). Differenze più marcate sono emerse dall'analisi degli eventi inclusi nel secondo endpoint coprimario (39.6% nel gruppo irbesartan vs 44.3% nel gruppo placebo; RR 0.89, IC 0.82-0.98, p = 0.06). Un'analisi *post-hoc* ha evidenziato una significativa riduzione del rischio composito di ictus, episodi embolici in distretti diversi dal sistema

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 18.97.14.83 Tue, 08 Sep 2026, 23:56:21

nervoso centrale e attacchi ischemici transitori del 13% (3.4%/anno nel gruppo placebo vs 2.9% nel gruppo irbesartan) (p = 0.02), con incidenza marcatamente inferiore di ciascuna componente dell'endpoint composito. I ricoveri per eventi cardiovascolari (4055 nel gruppo placebo vs 3816 nel gruppo irbesartan, p = 0.004) e la durata della degenza ospedaliera (39.941 giorni nel gruppo placebo vs 36.480 giorni nel gruppo irbesartan, p = 0.0001) sono risultati significativamente ridotti. Il trattamento con irbesartan è stato ben tollerato e non sono state riscontrate differenze nella frequenza di interruzione del farmaco in studio.

Conclusioni. La riduzione della PA ottenuta con irbesartan in questa popolazione di pazienti "normotesi" con FA, seppur di modesta entità, è associata ad un minor numero di ospedalizzazioni per scompenso cardiaco e di eventi tromboembolici, ma non ad una diminuzione della mortalità o dell'incidenza di infarto miocardico. Questi risultati lasciano supporre che una riduzione più marcata dei valori pressori possa determinare un decremento ancor più elevato degli episodi tromboembolici e dei casi di scompenso cardiaco. Questo aspetto merita di essere valutato in futuri studi.

European CRT Survey

Presentazione di Nigussie Bogale (Norvegia)

Background. La European CRT Survey è una iniziativa realizzata congiuntamente dalla Heart Failure Association (HFA) e dalla European Heart Rhythm Association (EHRA) della Società Europea di Cardiologia volta a delineare l'attuale pratica di impianto di dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT) in Europa.

Metodi e risultati. 141 centri di 13 paesi europei hanno fornito i dati di pazienti consecutivi sottoposti con successo tra novembre 2008 e giugno 2009 ad impianto di un dispositivo per CRT con o senza cardioverter-defibrillatore (ICD). Sono stati arruolati complessivamente 2438 pazienti con le seguenti caratteristiche: età mediana 70 anni (range interquartile 62-76); 31% di età 75 anni; 78% in classe NYHA III-IV e 22% in classe NYHA I-II; frazione di eiezione media 27 ± 8%; durata media del QRS 157 ± 32 ms (nel 9% <120 ms); 23% con fibrillazione atriale. Il 26% era portatore di pacemaker definitivo o ICD. Nel 76% dei casi la procedura è stata eseguita da un elettrofisiologo. L'82% dei pazienti presentava ricovero elettivo per impianto del dispositivo e la durata mediana della degenza ospedaliera è stata di 3 giorni (range interquartile 2-7). Nel 73% dei pazienti, per la maggior parte di sesso maschile, più giovani e con eziologia ischemica, è stato impiantato un defibrillatore con funzione di CRT. Alla dimissione, è stata osservata una riduzione della durata media del QRS a valori 133 ± 27 ms (p <0.0001). L'incidenza di complicanze periprocedurali è risultata sovrapponibile a quella riportata negli studi randomizzati.

Conclusioni. La CRT Survey fornisce importanti informazioni sull'attuale pratica in Europa per quanto riguarda le caratteristiche demografiche dei pazienti, i criteri di selezione, la prassi procedurale e le condizioni al momento della dimissione. Questi dati si dovrebbero dimostrare utili ai fini di migliorare le strategie gestionali del singolo paziente e per confrontare la pratica nazionale con esperienze più ampie.

PreSCD II: prevenzione della morte cardiaca improvvisa in pazienti con infarto miocardico. Stratificazione del rischio, applicazione della terapia con ICD e relativo outcome a lungo termine: risultati finali del registro tedesco PreSCD II

Presentazione di Voeller Heinz (Germania)

Secondo le attuali linee guida, l'impianto del cardioverter-defibrillatore (ICD) per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa in pazienti con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione ventricolare sinistra, FEVS 30-35%) può essere preso in considerazione non prima di 40 giorni dopo un infarto miocardico (IM). Lo scopo del registro prospettico Prevention of Sudden Cardiac Death II (PreSCD II) è stato quello di analizzare la pratica quotidiana di impianto di ICD in pazienti con IM e di valutarne la sopravvivenza a lungo termine.

Metodi. Tra dicembre 2002 e maggio 2005, sono stati arruolati 10 612 pazienti consecutivi con IM (età media 61 ± 12 anni, 76% uomini), provenienti da 19 centri di riabilitazione cardiaca della Germania. Tutti i pazienti con FEVS 40% insieme ad un sottogruppo selezionato a caso di pazienti con funzione ventricolare sinistra conservata (FEVS >40%) sono stati seguiti per un periodo di 36 mesi. Per caratterizzare i pazienti sottoposti a terapia con ICD è stato utilizzato un modello di regressione logistica, mentre per la valutazione della sopravvivenza è stato utilizzato il modello di Cox a rischi proporzionali considerando la terapia con ICD come covariata tempo-dipendente.

Risultati. Il 77.4% dei pazienti è stato arruolato entro 60 giorni e il 10.7% oltre 1 anno dopo l'IM. La FEVS è risultata del 30% in 269 pazienti (2.5%, gruppo 1) e del 31-40% in 727 pazienti (6.9%, gruppo 2). Il follow-up è stato eseguito su un numero complessivo di 2058 pazienti (259 del gruppo 1, 693 del gruppo 2 e 1106 del gruppo 3 con FEVS >40%). Il 75% dei pazienti è stato sottoposto ad impianto di ICD entro 4 mesi dalla stratificazione del rischio [57 nel gruppo 1 (22%) e 15 del gruppo 2 (2.2%)]. A 36 mesi, 142 pazienti (6.9%) avevano ricevuto un ICD, di cui il 47% entro 1 anno dall'evento IM indice. L'impianto di ICD è stato prevalentemente decretato sulla base del riscontro di una FEVS del 30% e in minor misura dal riscontro di tachicardia ventricolare non sostenuta, storia pregressa di sincope, classe NYHA II-IV, intervallo QRS prolungato, insufficienza renale o IM indice verificatosi da più tempo. Nei pazienti portatori di ICD è stata osservata una mortalità aggiustata più bassa del 44% (HR 0.56, IC 95% 0.32-1.01, p = 0.053) rispetto ai pazienti senza ICD, nonché una tendenza significativa verso una mortalità inferiore quando l'impianto di ICD era stato eseguito a distanza di più tempo dall'IM (p <0.001).

Conclusioni. Il registro PreSCD II ha evidenziato una bassa prevalenza di pazienti con disfunzione ventricolare sinistra dopo IM. Solo pochi pazienti con indicazione ad impianto di ICD secondo le linee guida sono stati sottoposti all'intervento. La mortalità è risultata inferiore quando l'ICD era stato impiantato a distanza di più tempo dall'IM.