



FONDAZIONE PER IL TUO CUORE

PIANO STRAORDINARIO DELLA RICERCA ANMCO 2022-2025

Premessa

L'attività di ricerca ANMCO si svilupperà seguendo un piano straordinario che abbraccerà un arco di tempo di 4 anni (2022-2025) con indirizzi progettuali volti ad approfondire aree di ricerca tradizionalmente inserite negli Studi ANMCO e che si estrinsecano nell'ambito dell'epidemiologia clinica, *outcome research* e degli studi clinici controllati.

Il piano della ricerca va ad allinearsi temporalmente con il Global Action Plan 2015-2025 del WHO, condividendone i principi generali, in sintonia con alcuni suoi obiettivi ed i target in ambito cardiovascolare:

- Riduzione del rischio relativo del 25% di mortalità per malattie CV
- Il filo conduttore passa attraverso il delineare gli aspetti organizzativi e gestionali e l'identificazione di target specifici nei vari ambiti.

Sono passaggi fondamentali il monitoraggio di dati sanitari, la sorveglianza sugli stessi con periodiche analisi, la restituzione e la discussione dei risultati con gli sperimentatori e il loro utilizzo per condividere strategie di miglioramento sia dell'attività clinica che di quella di ricerca.

Secondo tradizione ANMCO nei vari contesti saranno utilizzate metodologie diverse con sia studi clinici randomizzati che osservazionali, ma anche pensando a modelli innovativi.

Gli indirizzi del Consiglio Direttivo sono stati condivisi nell'ambito del Consiglio Nazionale con il contributo propositivo delle Aree e delle Regioni, tenendo anche conto degli input giunti grazie alla *call for ideas* lanciata in tutto il mondo ANMCO.

Le condizioni cliniche nelle quali verranno condotti gli studi rimarranno quelle di maggior impatto epidemiologico in ambito cardiovascolare:

- Prevenzione cardiovascolare
- Scompenso cardiaco acuto e cronico
- Cardiopatia ischemica acuta e cronica
- Fibrillazione atriale
- Valvulopatie
- Malattie rare

Censimento delle Strutture Cardiologiche Italiane

A distanza di 7 anni dall'ultima edizione si ritiene importante effettuare nel 2022 un nuovo Censimento delle Strutture Cardiologiche Italiane per fare il punto, tenendo anche conto delle possibili conseguenze della recente pandemia, sull'organizzazione dei reparti cardiologici.

Fondazione per il Tuo cuore - HCF Onlus
riconosciuta con Decreto del Ministero della Sanità del
25 Settembre 2000 - Certificata UNI EN ISO 9001:2015
Iscrizione Anagrafe Nazionale Ricerche N. 53541DZP

Costituita da Associazione Nazionale
Medici Cardiologi Ospedalieri



Segreteria Istituzionale

Via A. La Marmora, 36 - 50121 Firenze - Italia
Tel. + 39 055 5101367 • Fax + 39 055 5101360
C.F. 94070130482 • P. IVA 05089700487
segreteria@periltuocuore.it - www.periltuocuore.it



FONDAZIONE PER IL TUO CUORE

L'aggiornamento è fondamentale anche per il contesto della ricerca, per indirizzare le scelte nel coinvolgimento dei centri su specifici progetti.

Prevenzione cardiovascolare

Negli ultimi decenni il trattamento delle sindromi coronariche acute è migliorato in modo rilevante con una riduzione significativa della mortalità intraospedaliera, da circa il 13% nel 1985 al 4-5% nel 2021. Anche l'incidenza di complicanze dopo procedure elettive di rivascularizzazione miocardica, chirurgica o percutanea, si è molto ridotto. Il risultato finale è che un numero molto maggiore di pazienti viene dimesso vivo dopo sindrome coronarica acuta o rivascularizzazione; in questi soggetti la messa in atto di misure di prevenzione secondaria è fondamentale per prevenire ulteriori eventi. Il 40% dei pazienti con precedente evento acuto aterotrombotico va incontro ad una successiva ospedalizzazione nell'anno successivo alla dimissione e in circa il 65% dei casi per motivi cardiovascolari. L'aderenza alle indicazioni delle linee guida non è adeguata e più del 60% dei pazienti non raggiunge i target di colesterolo LDL e il 45% di ipertesi ha valori di pressione arteriosa sistolica superiori a quelli raccomandati dalle linee guida per pazienti ad alto rischio.

E' quindi auspicabile un programma educativo ed uno studio di implementazione del livello di aderenza alle raccomandazioni delle linee guida per la gestione dei fattori di rischio cardiovascolare con l'obiettivo di aumentare la percentuale di pazienti a target per i più importanti fattori di rischio cardiovascolare.

Sarebbe anche ragionevole la conduzione di studi volti a migliorare l'aderenza terapeutica (eventualmente con l'impiego di nuove tecnologie) in sottogruppi di pazienti eleggibili e ad elevato rischio di eventi ischemici ricorrenti.

Lo scompenso cardiaco acuto e cronico

A fronte di ottimi risultati ottenuti negli ultimi decenni dai trial condotti nello scompenso a funzione sistolica ridotta (HFrEF) e delle indicazioni fornite dalle linee guida i dati del mondo reale evidenziano un livello non adeguato di ottimizzazione della terapia farmacologica. Nel nostro ultimo registro BLITZ-HF, condotto in centri nazionali dedicati alla diagnosi e cura dello scompenso cardiaco, solo il 56-58% dei pazienti era in trattamento con la triplice terapia suggerita già dalle Linee Guida del 2012 e confermata da quelle del 2016. L'implementazione della triplice terapia è incompleta non solo nelle prescrizioni ma anche nella titolazione dei dosaggi, raccomandata alla dose massima tollerata, raggiunta in circa un terzo dei pazienti.

Le nuove Linee Guida ESC 2021 hanno certificato l'ingresso di una quarta classe di farmaci, gli SGLT2 inibitori, tra i trattamenti cardine della terapia del HFrEF. La quadruplica terapia si associa ad un significativo aumento dell'aspettativa di vita rispetto alla terapia convenzionale con un ACE inibitore/sartano e beta-bloccante, dimostrando che un intervento con diversi meccanismi farmacologici favorisce benefici aggiuntivi. I dati disponibili evidenziano anche l'importanza di implementare la terapia con questi farmaci a dosaggi ottimizzati nel corso di poche settimane per ottenere la massima efficacia clinica nel più breve tempo possibile. L'inizio simultaneo o quasi della quadruplica terapia sembra essere la strategia più promettente nell'HFrEF soprattutto nella fase intraospedaliera predimissione, delegando la successiva titolazione personalizzata alla presa in carico dei pazienti in programmi di gestione integrata in Ambulatorio Scompenso.

È necessario uno studio osservazionale di implementazione dei trattamenti raccomandati, preceduto da una fase educativa e che potrà anche associare, ove possibile, aspetti di gestione



FONDAZIONE PER IL TUO CUORE

innovativi come la televisita. L'obiettivo sarà di arrivare a target adeguati di pazienti in terapia ottimizzata nel breve-medio termine, acquisendo anche informazioni sulle problematiche cliniche ed organizzative che non permettono l'implementazione.

Lo studio GISSI-HF concluso ormai 13 anni orsono, aveva sollevato una problematica comune nei soggetti con scompenso cronico e diabete mellito, meritevole oggi di una valutazione clinica controllata. Nello specifico, l'insulina viene generalmente prescritta a pazienti con diabete di tipo 2 quando non si ottiene un controllo metabolico accettabile con farmaci antidiabetici orali. L'uso dell'insulina può migliorare il controllo metabolico, ma analisi ancillari del GISSI-HF, di altri trial e studi osservazionali hanno dimostrato che l'uso dell'insulina è significativamente associato a un peggioramento degli esiti dei pazienti ad alto rischio cardiovascolare, come quelli con scompenso cardiaco. La debolezza di queste evidenze è la natura osservazionale degli studi condotti finora, anche se sono state utilizzate sofisticate analisi statistiche.

Ci sono due ragioni principali per proporre uno studio sugli effetti dell'insulina nei pazienti con diabete di tipo 2 e scompenso cardiaco:

- la mancanza di studi randomizzati di dimensioni adeguate che testino gli effetti dell'insulina sulla morbilità/mortalità dei pazienti con diabete di tipo 2 e scompenso cardiaco;
 - l'attuale disponibilità di agenti antidiabetici di nuova generazione in grado di migliorare gli esiti dei pazienti con diabete di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare, come quelli con scompenso cardiaco.
- La domanda clinica oggi potrebbe essere riassunta in questo modo: in un paziente con diabete di tipo 2 e scompenso cardiaco cronico, trattato al meglio delle terapie raccomandate (SGTL2 inibitori inclusi), ma metabolicamente non adeguatamente controllato, la strategia migliore è l'aggiunta di insulina, come avviene molto frequentemente nella pratica clinica attuale o dell'antidiabetico di nuova generazione, GLP1-RA?

L'obiettivo primario potrebbe essere quello di valutare gli effetti dell'insulina rispetto ai GLP1-RA sulla morbilità/mortalità dei pazienti con diabete di tipo 2 e scompenso cardiaco nell'ambito di uno studio multicentrico, randomizzato, con la partecipazione attiva di centri di cardiologia, ma anche di ambulatori di diabetologia, e di reparti di medicina interna.

Fibrillazione atriale

La fibrillazione atriale (FA) interessa il 2% della popolazione italiana, è associata a un aumento (5 volte, rispetto alla popolazione) generale del rischio di ictus ischemico ed è la più comune causa evitabile di ictus. Gli ictus correlati alla FA tendono a essere più invalidanti, con tassi di recidiva e mortalità più elevati. La terapia anticoagulante orale è l'unico presidio terapeutico per la riduzione del rischio tromboembolico producendo una riduzione del rischio relativo intorno al 64% di eventi cerebrovascolari rispetto al placebo. L'avvento degli anticoagulanti orali diretti (DOAC) ha semplificato e migliorato in termini di sicurezza la terapia della FA, rispetto al warfarin. Sussistono tuttavia dei sottogruppi di pazienti (grandi anziani, oncologici, insufficienza renale severa, fragili/alto rischio emorragico, in politerapia) in cui progetti sull'appropriatezza prescrittiva nonché sull'aderenza e la persistenza a lungo termine sarebbero importanti al fine di ridurre ulteriormente l'incidenza di ictus ischemico nel nostro Paese.

In questo ambito clinico caratterizzato da fibrillazione atriale, età avanzata e presenza di una o più comorbidità, la rilevanza di un intervento multifattoriale che metta al centro un programma di adeguata prevenzione degli episodi tromboembolici, un controllo della sintomatologia soggettiva e



FONDAZIONE PER IL TUO CUORE

la gestione ottimizzata delle comorbidità è stata riconosciuta come meritevole di un finanziamento nell'ambito del programma Europeo Horizon 2020. Lo studio è denominato AFFIRMO e il Centro Studi ANMCO ha la responsabilità di gestire due Work Package del progetto: la scrittura del protocollo di studio e la esecuzione del trial clinico che vedrà la partecipazione di 6 paesi europei, Italia inclusa.

Sindromi coronariche acute e croniche

Uno dei principali obiettivi del Global Action Plan 2015-2025 del WHO è l'analisi dei trend delle malattie non trasmissibili. In tal senso l'ANMCO ha intenzione di continuare la sua ricerca osservazionale nella valutazione dell'epidemiologia delle malattie coronariche stabili e instabili con registri o snapshot surveys.

Le SCA rappresentano la principale causa di mortalità nel mondo occidentale e determinano un'elevata morbilità. Analisi di dati amministrativi, registri e studi di popolazione suggeriscono che, sebbene la mortalità delle SCA nel nostro Paese si sia significativamente ridotta negli ultimi decenni grazie alle nuove strategie terapeutiche, esistono sottogruppi di pazienti con SCA che presentano ancora un'elevata incidenza di eventi fatali a breve e lungo termine. Tra questi, ci sono i grandi anziani, i pazienti che sviluppano scompenso cardiaco o shock cardiogeno durante l'ospedalizzazione, i pazienti con infarto miocardico con sopraslivellamento del tratto ST che si ricoverano in Ospedale tardivamente dall'esordio dei sintomi e quelli che giungono dopo arresto cardiaco extraospedaliero. In questi sottogruppi l'implementazione delle raccomandazioni delle linee guida e la valutazione di nuove strategie di intervento, potrebbe apportare significativi benefici in termini di mortalità. Per tale motivo, nuovi progetti di intervento educativo utilizzando strategie convalidate ed innovative di prevenzione secondaria iniziate precocemente (fase ospedaliera) e studi clinici pragmatici su questi particolari sottogruppi di pazienti con SCA sono auspicabili, valutando anche la possibilità di collaborazione con altre società scientifiche nazionali e coinvolgendo un grande numero di centri cardiologici su tutto il territorio nazionale.

Ipertensione arteriosa sistemica

In linea con il target del WHO sulla riduzione dell'incidenza di ipertensione arteriosa (definita con PAS $\geq$ 140 mmHg e PAD $\geq$ 90 mmHg) in pazienti adulti, appare ragionevole avviare progetti di educazione sull'automisurazione della pressione arteriosa e di modifica dello stile di vita per pazienti a rischio o con diagnosi recente di ipertensione arteriosa. Inoltre, sarebbero rilevanti studi sull'impiego di sistemi multiparametrici che includano la valutazione della pressione arteriosa e l'aderenza terapeutica in sottogruppi ad elevato rischio di ridotta aderenza, come ad esempio i soggetti anziani.

Patologie rare

Vi sono alcune condizioni cliniche cardiologiche (quali amiloidosi, cardiomiopatia ipertrofica, canalopatie etc) con minor impatto epidemiologico che in passato sono state meno attenzionate dalla comunità cardiologica ma che negli ultimi anni hanno registrato progressi sia in ambito diagnostico che terapeutico, e che quindi meritano una attenzione particolare da parte della ricerca ANMCO.



FONDAZIONE PER IL TUO CUORE

GISSI Outliers- CAPIRE

La relazione tra i fattori di rischio cardiovascolare convenzionali ed il processo di aterosclerosi coronarica è il tema dello studio CAPIRE. Lo studio di soggetti "Outliers", rappresentati in questo ambito da un estremo da soggetti con coronarie indenni da aterosclerosi e molteplici fattori di rischio e dall'estremo opposto da soggetti con aterosclerosi coronarica diffusa e basso profilo di rischio, ha lo scopo principale di generare nuove ipotesi in merito ai fattori protezione e di suscettibilità individuali nei confronti dell'aterosclerosi coronarica. Il follow-up a 10 anni, ancora in corso, si concluderà nel 2024.

Oltre ai risultati relativi al follow-up a 10 anni, a seguito dell'elaborazione e dell'analisi di un esteso numero di dati bioumorali, di metabolomica e di proteinomica verranno finalizzate ulteriori pubblicazioni nel corso dei prossimi anni.

Medicina di sesso e genere

Le malattie cardiovascolari sono la principale causa di morte nelle donne. Decenni di campagne di base hanno contribuito a rilanciare la consapevolezza dell'impatto delle malattie cardiovascolari nelle donne e hanno preso slancio cambiamenti positivi che interessano le donne e la loro salute. Nonostante questi sforzi, c'è stata una stagnazione nella riduzione complessiva delle malattie cardiovascolari e della loro mortalità a carico delle donne negli ultimi dieci anni. Le malattie cardiovascolari nelle donne rimangono poco studiate, poco riconosciute, sottodiagnosticate e sottotrattate.

Al di là di eventuali studi specifici, ci si propone di aumentare il coinvolgimento delle donne nelle sperimentazioni cliniche e di indagare e affrontare le barriere strutturali ed economiche che ne impediscono una partecipazione più numerosa e attiva (ad es. offrire orari più flessibili o follow-up con modalità telematiche). Ci si propone inoltre di pianificare per ogni studio condotto da ANMCO (osservazionale o randomizzato) analisi ancillari specifiche che valutino caratteristiche cliniche, differenze diagnostico/terapeutiche e decorso clinico stratificate per sesso/genere.

EuroHeart

La Società Europea di Cardiologia (ESC) sta sviluppando negli ambiti clinici a maggiore impatto epidemiologico (ACS-PCI, HF, AF, valve disease) dei registri in cui alla sistematica raccolta dati clinici ed amministrativi si affianca una valutazione degli indicatori di qualità delle cure con l'obiettivo di un miglioramento delle stesse, il monitoraggio dei device, la possibilità di eseguire registry based randomized trial. Il progressivo coinvolgimento di un numero maggiore di paesi favorirà un fattivo confronto su aspetti sia gestionali-organizzativi che scientifici.

E' importante iniziare a prevedere una nostra partecipazione. Non è facile attualmente nella maggior parte delle regioni pensare ad un coinvolgimento istituzionale per le difficoltà di interfaccia dei sistemi informatici. Si potrebbe invece percorrere la strada di un progetto ANMCO, con coordinamento del nostro Centro Studi e la partecipazione di 20-30 centri cardiologici (ANMCO - SIC). Una collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità potrebbe permettere di avere a disposizione anche i dati amministrativi relativi all'area dei centri coinvolti.

Furio Colivicchi

Presidente ANMCO