

Journal

Map

Healthtalks



Provider ECM

CINICAL LEARNING
ClinicalForum
CONOSCERE PER CONDIVIDERE

n° 69

4
10
13
15
15

Dalla letteratura internazionale

Editoriale

In una immagine...

Dal Journal of Cardiovascular Medicine

Autori italiani pubblicano

SOMMARIO

Dalla letteratura internazionale

ISCHEMIA MIOCARDICA IN ASSENZA DI CORONAROPATIA OSTRUTTIVA (INOCA): I DATI DELLO STUDIO ISCHEMIA	4
<i>Inquadramento</i>	4
<i>Lo studio in esame</i>	
<i>Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial.</i>	
Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, et al. ISCHEMIA Research Group.	
<i>JACC Cardiovasc Imaging. 2023;16:63-74. doi:10.1016/j.jcmg.2022.06.015.</i>	4
<i>Take home message</i>	4
<i>Interpretazione dei dati</i>	4
<i>Bibliografia</i>	5
●●●●●	
STENT RICOPERTI DI TITANIO-OSSIDO NITRICO: UNA ALTERNATIVA AGLI STENT A RILASCIO DI FARMACO?	6
<i>Inquadramento</i>	6
<i>Lo studio in esame</i>	
<i>Titanium-Nitride-Oxide-Coated vs Everolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome 5-Year Clinical Outcomes of the TIDES-ACS Randomized Clinical Trial.</i>	
Bouisset F, Sia J, Mizukami T, De Bruyne B for the TIDES-ACS Study Group.	
<i>JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio. 2023.1373. Published online May 19, 2023.</i>	6
<i>Take home message</i>	6
<i>Interpretazione dei dati</i>	6
<i>Bibliografia</i>	7
●●●●●	
INFIAMMAZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO PERICORONARICO: SIGNIFICATO DELLA SUA INDIVIDUAZIONE ALLA TC CORONARICA.....	8
<i>Inquadramento</i>	8
<i>Lo studio in esame</i>	
<i>Pericoronary Adipose Tissue Attenuation in Patients With Acute Coronary Syndrome Versus Stable Coronary Artery Disease.</i>	
Kuneman JH, van Rosendaal SE, van der Bijl P, Bax JJ, at all.	
<i>Circ Cardiovasc Imaging. 2023 Feb;16:e014672. doi:10.1161/CIRCIMAGING.122.01467</i>	8
<i>Take home message</i>	9
<i>Interpretazione dei dati</i>	9
<i>Bibliografia</i>	9
●●●●●	

SOMMARIO

Editoriale

**INOCA: UN AMBITO COMPLESSO E ANCORA
POCO CONOSCIUTO..... 10**

Claudio Cavallini, Andrea Santucci
Azienda Ospedaliera di Perugia 10
Bibliografia 12



In una immagine...

RISCHIO DI BLEEDING E TAVI..... 13

Avvedimento M, Nuche J, Farjat-Pasos J, Rodés-Cabau J.
JAMA. 2023; 329(13):1098-11113. doi:10.1001/jama.2023.3371..... 13
Bibliografia 14



Dal Journal of Cardiovascular Medicine

Mitral annular calcification as a predictor of stroke in the multiethnic study of atherosclerosis.

Onuegbu A, Calicchio F, Kinner A, et al.

J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2023;10.2459/JCM.0000000000001524..... 15



Autori italiani pubblicano

Long-Term Outcome of Drug-Coated Balloon vs Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessels: PICCOLETO-II 3-Year Follow-Up.

Cortese B, Testa G, Rivero F, Andrea E, Alfonso F.

JACC Cardiovasc Interv. 2023 May 8;16(9):1062-1064. doi:10.1016/j.jcin.2023.03.005.

Epub 2023 Apr 19..... 15

Abstract 15

Intervista a Bernardo Cortese

Fondazione Ricerca e Innovazione Cardiovascolare, Milano 16



Dalla letteratura internazionale

ISCHEMIA MIOCARDICA IN ASSENZA DI CORONAROPATIA OSTRUTTIVA (INOCA): I DATI DELLO STUDIO ISCHEMIA.

Stefano De Servi, Università degli Studi di Pavia

Inquadramento

I pazienti con ischemia miocardica documentata e assenza di coronaropatia ostruttiva significativa (INOCA), sono di frequente riscontro nella pratica clinica. Essi hanno un rischio di mortalità a 10 anni del 13% rispetto al 2.8% dei soggetti asintomatici di pari età⁽¹⁾. Non è noto, tuttavia, quale sia in questi pazienti la relazione tra severità dell'ischemia riscontrata ed estensione e grado della eventuale malattia coronarica aterosclerotica presente.

*Lo studio in esame***Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial.**

Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, et al.
ISCHEMIA Research Group.

JACC: Cardiovasc Imaging. 2023;16:63-74.
doi:10.1016/j.jcmg.2022.06.015.

Lo studio ISCHEMIA ha arruolato pazienti con ischemia moderata o severa e coronaropatia ostruttiva significativa. Lo studio in esame, quindi, si è rivolto ai pazienti che avevano avuto una dimostrazione di ischemia almeno moderata in uno stress test, ma nei quali l'angio TC coronarica (CTA) non ha mostrato la presenza di stenosi critiche ($\geq 50\%$). Su 4.211 pazienti che hanno eseguito la CTA, è stata osservata un'ischemia miocardica almeno moderata in 3.612 pazienti, di cui 476 (13.2%) non mostravano stenosi significative alla CTA. Solo in 130 pazienti INOCA le coronarie erano completamente normali (23.6%).

La percentuale di pazienti INOCA risultava diversa a seconda del test eseguito: 7.9% se lo stress era rappresentato da una scintigrafia miocardica perfusionale, 14.5% se era stato eseguito un test ergometrico, 20.4% se lo stress test era un eco-stress (il test più frequentemente utilizzato) e 8% se era stata eseguita una risonanza magnetica. Inoltre per la grande maggioranza dei pazienti sottoposti a imaging nucleare l'ischemia era

moderata, mentre per le altre modalità di stress (soprattutto per l'eco stress) l'ischemia severa era maggiormente rappresentata (Tabella).

Rispetto ai pazienti con coronaropatia significativa, quelli INOCA erano più giovani, con prevalenza di sesso femminile e meno fattori di rischio tradizionali. Non vi era inoltre relazione tra severità dell'ischemia e severità o estensione della malattia coronarica rilevata alla CTA e valutata con score dedicati.

Rilievo di ischemia moderata o severa a seconda dello stress test eseguito in pazienti INOCA.

STRESS TEST	Ischemia severa	Ischemia moderata
Imaging nucleare	3.6%	45.3%
Eco stress	48.8%	32.1%
Test ergometrico	75.1%	12.4%
RMN	50%	25%

Legenda: i restanti pazienti hanno avuto ischemia lieve o non ischemia

Take home message

La prevalenza di INOCA è stata del 13% in una popolazione di pazienti selezionata sulla base della documentazione di ischemia miocardica moderata o severa a uno stress test. La severità dell'ischemia non era correlata alla estensione ed entità della malattia coronarica alla CTA.

Interpretazione dei dati

In uno studio che ha arruolato pazienti sulla base dei risultati di stress test, la presenza di ischemia moderata o severa in assenza di una coronaropatia significativa è stata del 13%. Tale percentuale è probabilmente inferiore nel "mondo reale" se si tiene conto del fatto che i pazienti con GFR < 60 ml/min sono stati esclusi dallo studio, in quanto una CTA è stata ritenuta potenzialmente dannosa in presenza di una funzione renale alterata per la necessità di iniettare mezzo di contrasto. È verosimile infatti che questi pazienti (che hanno generalmente



Dalla letteratura internazionale

ISCHEMIA MIocardica IN ASSENZA DI CORONAROPATIA OSTRUTTIVA (INOCA): I DATI DELLO STUDIO ISCHEMIA.

età più avanzata) possano avere una elevata probabilità di malattia coronarica significativa. Un dato decisamente interessante dello studio riguarda la diversa prevalenza di INOCA a seconda del test eseguito. La percentuale di pazienti individuati va dal 7,9% e 8% per coloro che sono stati indagati con scintigrafia miocardica o risonanza magnetica cardiaca al 20.4% per quelli in cui è stato eseguito uno ecostress, peraltro il più frequentemente utilizzato. Secondo gli Autori, essendovi una prevalenza di popolazione femminile nei pazienti INOCA, è molto verisimile che sia stato preferito un

test che non prevede utilizzo di radiazioni ionizzanti. Per quanto riguarda l'osservazione che "non si sia riscontrata alcuna relazione tra estensione ed entità della malattia coronarica e severità dell'ischemia negli stress test", vi è da ricordare che dati recenti hanno mostrato come aspetti qualitativi delle stenosi (non indagati in questo studio) come la presenza di placche a "bassa attenuazione", con aspetto a "napkin ring" e con rimodellamento positivo si correlino maggiormente alla presenza di ischemia miocardica che non il grado di ostruzione che esse determinano⁽²⁾.

(Vedi Editoriale di Claudio Cavallini e Andrea Santucci)

**Bibliografia**

- 1) Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, et al. Ten year mortality in the WISE study (women's ischemia syndrome evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2017;10:e003863.
- 2) Stuijzand WJ, van Rosendaal AR, Lin FY, et al. Stress myocardial perfusion imaging vs coronary computed tomographic angiography for diagnosis of invasive vessel-specific coronary physiology: Predictive modeling results from the computed tomographic evaluation of atherosclerotic determinants of myocardial ischemia (CREDENCE) trial. *JAMA Cardiol*. 2020;5:1338-1348.



Dalla letteratura internazionale

**STENT RICOPERTI DI TITANIO-OSSIDO NITRICO:
UNA ALTERNATIVA AGLI STENT A RILASCIO DI FARMACO?**

Stefano De Servi, Università degli Studi di Pavia

Inquadramento

Gli stent a maglie molto sottili di cobalto cromo ricoperti di titanio che espongono ossido nitrico verso il lume vasale (TiNO coated) - noti anche come "stent bioattivi" - mostrano una più rapida endotelizzazione rispetto agli stent medicati a rilascio di everolimus (EES) e si sono dimostrati "non-inferiori" rispetto a questi ultimi in uno studio con un follow-up di 12 mesi in pazienti con sindrome coronarica acuta⁽¹⁾. I risultati clinici a lungo termine non sono tuttavia noti.

Lo studio in esame

Titanium-Nitride-Oxide-Coated vs Everolimus-Eluting Stents in Acute Coronary Syndrome 5-Year Clinical Outcomes of the TIDES-ACS Randomized Clinical Trial.

Bouisset F, Sia J, Mizukami T, De Bruyne B for the TIDES-ACS Study Group.

JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.

2023.1373. Published online May 19, 2023.

Lo studio TIDES-ACS (Comparison of Titanium-Nitride-Oxide-Coated Bioactive Stent to the Drug Everolimus-Eluting Stent in Acute Coronary Syndrome) è uno studio randomizzato (2:1), controllato, in aperto, condotto in 12 ospedali europei tra gennaio 2014 e agosto 2016. Sono stati inclusi 1.491 pazienti ACS (età media 62.7 anni, 45.8% STEMI, 45.9% NSTEMI, 13.6% diabetici, 24.3% donne) di cui 989 [66.3%] randomizzati a stent TiNO-coated e 502 a EES. Sono state trattate 1.157 lesioni con stent TiNO-coated e 590 con EES.

A 5 anni di follow-up, l'endpoint composito (morte cardiaca, infarto miocardico, rivascolarizzazione della lesione target su base ischemica -TLR) è risultato simile nei due gruppi (11.2% stent TiNO-coated versus 12.0% EES (HR, 0.94; 95% CI, 0.69-1.28; $P=69$), tuttavia con differenze osservate nelle varie componenti dell'endpoint (vedi Tabella). Non è stata osservata alcuna differenza nell'endpoint

composito nella "landmark analysis" di eventi osservati tra il primo anno e il quinto anno di follow-up (HR, 1.03; 95% CI, 0.63-1.68; $p=.90$).

Eventi osservati nei due gruppi a 5 anni.

OUTCOME	TiNO-COATED (N = 989)	EES (N = 502)	HR (95% CI)
Primary outcome (cardiac death, myocardial infarction, ischemia-driven TLR)	11.2%	12.0%	0.94 (0.69-1.28)
Cardiac death	0.9%	3.0%	0.30 (0.13-0.69)
All-cause death	4.6%	6.4%	0.70 (0.44-1.10)
Myocardial infarction	4.6%	7.0%	0.64 (0.41-0.99)
Ischemia-driven target lesion revascularization	7.4%	6.4%	1.16 (0.77-1.76)
Stent thrombosis	1.0%	2.8%	0.43 (0.20-0.93)

Take home message

In questo studio randomizzato condotto in pazienti ACS, non è stata osservata nessuna differenza nell'outcome a 5 anni tra pazienti assegnati a stent TiNO-coated e quelli trattati con EES.

Interpretazione dei dati

Lo stent TiNO-coated non è un "drug-eluting stent" (DES), in quanto non presenta polimero nè rilascia alcun farmaco e non può essere considerato neppure un "bare-metal" stent (BMS) dato che mostra performance superiori rispetto a questi ultimi. Nei pazienti STEMI infatti, gli EES si sono dimostrati superiori rispetto ai BMS⁽²⁾, soprattutto per una riduzione di TLR, mentre nel confronto presentato in questa analisi non è stata osservata nessuna differenza significativa di TLR tra i due stent



Dalla letteratura internazionale

STENT RICOPERTI DI TITANIO-OSSIDO NITRICO: UNA ALTERNATIVA AGLI STENT A RILASCIO DI FARMACO?

esaminati, neppure nella landmark analysis condotta a partire dal primo anno di follow-up. Una endotelizzazione rapida, caratteristica osservata negli stent TiNO-coated, può permettere, inoltre, un abbandono più precoce della doppia terapia antiplastrinica, anche nei pazienti anziani, senza ripercussioni negative sugli eventi clinici³.

Un dato interessante dello studio consiste nella riduzione osservata e statisticamente significativa di mortalità cardiovascolare, infarto miocardico e trombosi di stent nel gruppo trattato con stent TiNO-coated rispetto a quelli trattati con EES (vedi Tabella).

Nell'endpoint composito queste differenze sono controbilanciate da una differente distribuzione di TLR che avvantaggia, seppure senza significatività statistica, il gruppo randomizzato a EES. Ovviamente, questi dati non possono essere considerati clinicamente rilevanti (in quanto l'endpoint primario è risultato non statisticamente differente tra i due gruppi) ma sottolineano la "safety" di questi stent.

**Bibliografia**

- 1) Tonino PAL, Pijls NHJ, Collet C, et al. Titanium-nitride-oxide-coated versus everolimus-eluting stents in acute coronary syndrome: the randomized TIDES-ACS trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13(14):1697-1705. doi:10.1016/j.jcin.2020.04.021.
- 2) Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet.* 2016;387(10016):357-366. doi:10.1016/S0140-6736(15)00548-6.
- 3) Cordoba-Soriano JG, Gutierrez-Diez A, Del Blanco BG, et al. Bioactive or drug-eluting stents in 75 years or older patients: the BIODES-75 registry. *Cardiovasc Revasc Med.* 2022;42:114-120. doi:10.1016/j.carrev.2022.02.001.



Dalla letteratura internazionale

INFIAMMAZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO PERICORONARICO: SIGNIFICATO DELLA SUA INDIVIDUAZIONE ALLA TC CORONARICA.

Stefano De Servi, Università degli Studi di Pavia

Inquadramento

L'infiammazione svolge un ruolo rilevante nella formazione della placca aterosclerotica e nei processi che portano alla instabilizzazione e rottura, substrato fisiopatologico delle sindromi coronariche acute (ACS - 1). L'infiammazione può cambiare le caratteristiche del tessuto adiposo circostante, che sono individuate dalla CT coronarica (CTA) come modificazione del grado di attenuazione (riduzione dei valori densitometrici) del grasso perivascolare che presenta valori meno negativi di unità Hounsfield [HU] (più vicini a -30 HU), rispetto a quello lipidico che è invece caratterizzato da valori HU più negativi (vicini a -190 HU).

Lo studio in esame

Pericoronary Adipose Tissue Attenuation in Patients With Acute Coronary Syndrome Versus Stable Coronary Artery Disease.

Kuneman JH, van Rosendaal SE, van der Bijl P, Bax JJ.

Circ Cardiovasc Imaging. 2023 Feb; 16:e014672.

doi:10.1161/CIRCIMAGING.122.01467.

Studio caso-controllo, condotto all'università di Leiden, in cui, su una casistica globale di 2.886 CTA diagnostiche eseguite in 10 anni, 66 pazienti

che avevano sviluppato entro due anni dalla CTA una sindrome coronarica acuta (ACS di cui 62% angina instabile, 38% infarto miocardico) sono stati confrontati (in un rapporto 1:2 utilizzando un propensity-matching per età, sesso e fattori di rischio coronarico) con pazienti stabili che mostravano almeno una placca coronarica che riduceva il lume del $\geq 30\%$. È stato effettuato un confronto tra restringimenti precursori di lesioni culprit ("pre-culprit") e non-culprit oltre che delle lesioni stabili, ed è stata condotta un'analisi del livello di attenuazione del grasso pericoronarico. Sono stati così considerati 198 pazienti (età media 62 anni, 65% maschi, 17% diabetici, 37% trattati con statine), di cui 66 avevano sviluppato ACS mentre 132 sono rimasti clinicamente stabili (globalmente 765 lesioni analizzate, di cui 66 culprit, 207 non culprit e 492 stabili). I pazienti ACS mostravano stenosi con più severa riduzione del lume (79% versus 41%; $P < 0.001$) e un maggiore volume totale di placche (285,127-478 mm³ versus 121,46-329 mm³, $P < 0.001$). Le placche "pre-culprit" avevano volumi di placca maggiori rispetto alle "non-culprit" e alle stabili (92,37-134 mm³ versus 49,28-94 mm³ versus 44,26-84 mm³, $P < 0.001$). L'analisi del grasso pericoronarico ha mostrato valori di attenuazione maggiori nelle lesioni "pre-culprit" che nelle lesioni non-culprit e nelle stabili (vedi Tabella).

Per-Lesion Quantitative CTA Results.

	Culprit lesion precursors (n=66)	Non-culprit lesions (n=207)	Stable lesions (n=492)
Diameter stenosis, %	49.3±21.8	36.0±19.5*	31.5±18.6**
Plaque volume	92.2 [36.7-134.0]	49.1 [28.2-94.2]*	44.0 [26.6-84.5]*
Noncalcified plaque volume	64.2 [33.2-84.1]	36.0 [21.5-61.9]*	1,5 [20.4-56.7]*
Peri-coronary adipose tissue attenuation	-63.8±9.7 HU [§]	-68.8±10.6 HU	-69.6±10.6 HU

* $P < 0.05$ vs group culprit lesion precursors on Bonferroni post hoc analysis. ** $P < 0.05$ vs group nonculprit lesion precursors on Bonferroni post hoc analysis. HU.Hounsfield Units. [§] $p < .001$ versus "non-culprit" and stable lesions.



Dalla letteratura internazionale

INFIAMMAZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO PERICORONARICO: SIGNIFICATO DELLA SUA INDIVIDUAZIONE ALLA TC CORONARICA.

Take home message

I valori di attenuazione del tessuto adiposo peri-coronarico sono significativamente più elevati (suggerendo una più alta intensità di infiammazione) attorno ai restringimenti precursori di placche culprit nei pazienti che, dopo aver eseguito una CTA, sviluppano nel follow-up una ACS, rispetto alle placche non-culprit degli stessi pazienti e alle placche di pazienti stabili.

Interpretazione dei dati

I risultati di questo studio sono interessanti e si inquadrano in un filone di letteratura che utilizza una tecnologia correlata alla CTA (lo studio delle caratteristiche del tessuto adiposo pericoronarico) confermando osservazioni precedenti⁽¹⁾. L'elemento originale dello studio consiste nella possibilità di individuare placche che hanno un elevato grado di infiammazione e che tendono, quindi, a instabilizzarsi con maggiore frequenza rispetto a stenosi che rimangono stabili nel tempo.

La trasmissione infatti dell'infiammazione al grasso circostante altera la composizione di quel tessuto che presenta adipociti più piccoli e una diminuzione del contenuto lipidico con aumento di quello acquoso⁽²⁾: ne deriva una attenuazione del segnale alla CTA. La limitazione principale dello studio è quella di essere retrospettivo. Per validare questo segnale e capirne le potenzialità cliniche è necessaria, invece, una valutazione prospettica di lesioni individuate sulla base di una più intensa attività infiammatoria e quante di esse evolvono verso l'instabilizzazione e quante invece si stabilizzano.

Inoltre, le differenze osservate tra i vari tipi di lesione sono abbastanza modeste, tali da permettere la differenziazione dei gruppi, ma tuttora insufficienti per assumere decisioni basate sulle caratteristiche di una singola lesione. Studi futuri dovranno anche indicare se l'individuazione di placche con questi aspetti di vulnerabilità possano essere il target di terapie farmacologiche aggressive tese a modificarne le caratteristiche migliorando la prognosi dei pazienti.

**Bibliografia**

- 1) Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular risk (the crisp ct study): a posthoc analysis of prospective outcome data. Lancet. 2018;392:929-939. doi:10.1016/s0140-6736(18)31114-0.
- 2) Antonopoulos AS, Sanna F, Sabharwal N, et al. Detecting human coronary inflammation by imaging perivascular fat. Sci Transl Med. 2017;9:eaal2658. doi: 10.1126/scitranslmed.aal2658.



INOCA: UN AMBITO COMPLESSO E ANCORA POCO CONOSCIUTO.

Claudio Cavallini, Andrea Santucci
Azienda Ospedaliera di Perugia

In questo lavoro, Reynolds e colleghi hanno descritto un interessante gruppo di pazienti individuato durante l'arruolamento del trial ISCHEMIA: si tratta di pazienti con documentazione di ischemia cardiaca inducibile, di grado moderato o severo, e assenza di malattia coronarica (CAD) ostruttiva alla angioTC-coronarica, eseguita come da protocollo del trial; l'assenza di CAD significativa ha reso questi pazienti non randomizzabili nel trial e sono pertanto stati definiti, correttamente, pazienti INOCA (Ischemia with No Obstructive Coronary Disease)⁽¹⁾. Il dato appare notevole già nella proporzione stessa di pazienti così individuati: sono il 13% del totale degli arruolati nel trial, pari a 688 pazienti su 8.518. È da notare, a sottolineare la forza del dato, come l'assenza di CAD e il grado di ischemia inducibile siano stati confermati da *core labs* designati. Tutti i test di induzione di ischemia usati nello studio hanno contribuito a individuare i pazienti INOCA in questione, però merita una riflessione il numero davvero esiguo di pazienti con ischemia di grado severo alla spect cardiaca (solo 1,3%)⁽¹⁾.

Al contrario, l'ecocardiogramma da stress è apparso in questo studio più sensibile nel riscontrare alterazioni della cinesi da stress in pazienti non affetti da CAD. Questo potrebbe essere dovuto al pattern di ischemia inducibile che è diverso nei pazienti INOCA rispetto a quelli con CAD, in quanto i segmenti con ischemia da stress possono non rispettare rigorosamente una distribuzione coronarica; la SPECT potrebbe rivelarsi quindi non particolarmente adatta a questi pazienti, così come allo stesso tempo non va esclusa l'ipotesi che siano ricaduti nell'analisi alcuni pazienti con falsi positivi all'eco stress, nonostante la revisione del *core lab*. Analizzando le caratteristiche delle due popolazioni (INOCA non randomizzati nel trial vs CAD randomizzati), un'età più giovane, un'estensione di ischemia inferiore e il sesso

femminile sono risultate le caratteristiche correlate a una presentazione INOCA; in particolare, le donne hanno mostrato una probabilità di INOCA 4.2 volte superiore rispetto agli uomini, dato questo in linea con la letteratura. Passando dall'epidemiologia alla fisiopatologia, per sanare l'apparente paradosso di ischemia inducibile in un quadro di coronarie epicardiche prive malattia significativa, bisogna ipotizzare un meccanismo diverso dalla riduzione di pressione a valle di una stenosi: si tratta della disfunzione microvascolare coronarica (CMD), entità ben nota ma allo stesso tempo relegata a un ruolo di patologia ineffabile e ancillare, perciò non meritevole di attenzione da parte del clinico. Con brevi cenni di anatomia, ricordiamo che il microcircolo coronarico è composto dalle pre-arteriole e arteriole, che hanno un calibro inferiore rispettivamente a 500 e 100 micron. Questi due compartimenti sono responsabili della resistenza vascolare coronarica e permettono l'adattamento del flusso alle necessità del miocardio². In caso di CMD, si documenta una riduzione della riserva di flusso coronarico (CFR), che non dipende tuttavia da una stenosi significativa del vaso epicardico, ma dalla inefficace vasodilatazione o, persino, da una vasocostrizione del microcircolo durante stimolo. Nel caso sia presente una placca aterosclerotica di entità intermedia è possibile escluderne l'impatto emodinamico (riduzione della pressione intracoronarica a valle) mediante una guida di pressione, che documenti una riserva di flusso (FFR)>0,80. Tornando al lavoro in oggetto, bisogna ricordare che l'angioTC eseguita nei pazienti ISCHEMIA non prevedeva un'analisi funzionale delle lesioni (non si trattava in altri termini di TC-FFR); per questo motivo non è possibile escludere, per quanto la probabilità sia bassa, che alcune lesioni anatomicamente non ostruttive (<50% alla TC) potessero essere

INOCA: UN AMBITO COMPLESSO E ANCORA POCO CONOSCIUTO.

in realtà emodinamicamente significative (leggi FFR <0,80) e quindi responsabili, del tutto o in parte, del quadro di ischemia inducibile. In merito alle possibilità diagnostiche, sono ora commercialmente disponibili sia guide intracoronariche Doppler, sia guide intracoronariche di pressione equipaggiate con sensori per le metodiche di termodiluzione che possono misurare con semplicità sia la CFR, sia gli indici di funzione epicardica (mediante metodici iperemici – FFR o non iperemici – iFR/rFR), sia quelli di funzione del microcircolo, come l'indice di resistenza microvascolare (IMR). Quest'ultimo risulta patologico in caso superiori 25 unità. In sintesi, nel caso vi sia documentazione di ischemia inducibile, confermata eventualmente da CFR <2, assenza di stenosi epicardiche e IMR >25, possiamo fare diagnosi di CMD quale fattore eziologico del quadro di INOCA che stiamo osservando⁽⁹⁾. Tuttavia, come è noto, altri endotipi possono essere alla base dell'ischemia inducibile in assenza di CAD: il vasospasmo del microcircolo o del vaso epicardico va escluso qualora la ricerca di CMD sia risultata negativa. Dopo bolo di acetilcolina o ergonovina intra-coronarica, è possibile osservare la comparsa di deviazione ST di almeno 0,1mv in due derivazioni contigue⁽⁴⁾: se ciò accade assieme a costrizione significativa (riduzione di calibro >90%) del vaso epicardico si tratta di vasospasmo "classico", in assenza invece di questo reperto e con il solo dato ECG si parla di spasmo del microcircolo. Degno di nota come lo studio CorMicA abbia riscontrato almeno una alterazione tra CMD o vasospasmo nell'89% della sua coorte di pazienti INOCA⁽⁶⁾. Il tema dell'ischemia a coronarie aperte è un ambito affascinante e complesso, ed è recentemente entrato anche nelle linee guida europee e americane: queste sono concordi nel ritenere ragionevole (classe di raccomandazione IIa) la ricerca di CMD, con le metodiche sopra accennate, qualora il paziente presenti ischemia inducibile in assenza di CAD^(6,7). Punto nodale da tenere a mente è che la CMD non è una condizione priva di impatto prognostico, come

è invece percezione comune: diverse coorti di pazienti con CFR <2 hanno mostrato, oltre a una qualità della vita significativamente inferiore, un tasso di MACE aumentato rispetto ai controlli con riserva di flusso coronarico conservata⁽⁶⁾. Allo stesso tempo, è emerso da un grande registro internazionale come in pazienti con FFR normale, un IMR elevato abbia un impatto significativo sulla prognosi, aumentando morte, infarto e rivascolarizzazione (HR 2.8, IC 95%.1.476-5.594; P=0.002), rispetto ai controlli con IMR normale⁽⁹⁾. Senza dubbio, i pazienti INOCA stabili, che abbiamo visto descritti nel lavoro di Reynolds, sono la punta dell'iceberg della CMD, condizione che in realtà è presente in molti scenari della cardiologia clinica. Dati recenti dimostrano l'associazione tra CMD e scompenso cardiaco a frazione di eiezione conservata: la patologia del microcircolo potrebbe anche qui giocare un ruolo eziologico. Passando all'ambito dell'acuzie, la CMD è coinvolta nella cardiopatia da stress, così come nel fenomeno del *no-reflow* che talvolta si presenta al momento della rivascolarizzazione meccanica nell'infarto STEMI; in quest'ultimo caso la mancata riperfusione è dovuta all'occlusione del microcircolo dovuta al danneggiamento arteriolare per danno ischemico/emorragico od ossidativo. Tornando all'ambito dei pazienti stabili INOCA, il *primum movens* che porta alla CMD potrebbero essere alterazioni strutturali cardiache, lo studio WARRIOR, che è in corso, sta analizzando l'impatto della terapia con ACE-i/sartani e statine in donne affette da INOCA. In sintesi, i dati ISCHEMIA che abbiamo commentato offrono uno spiraglio su un mondo complesso e relativamente poco conosciuto - quello del microcircolo coronarico, - che ha una sua fisiopatologia peculiare. Il fatto che ci troviamo nel campo del non visibile rende la patologia sicuramente meno evidente e riconoscibile rispetto alla classica CAD. Questo non deve assolutamente portarci, in maniera superficiale a semplicistica, a credere che sia anche meno presente e importante per i nostri pazienti.

INOCA: UN AMBITO COMPLESSO E ANCORA POCO CONOSCIUTO.



Bibliografia

- 1) Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, et al. Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(1):63-74.
- 2) Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-840.
- 3) Lee JM, Jung JH, Hwang D, et al. Coronary Flow Reserve and Microcirculatory Resistance in Patients With Intermediate Coronary Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1158-1169.
- 4) Sueda S, Kohno H, Ochi T, Uraoka T, Tsunemitsu K. Overview of the pharmacological spasm provocation test: Comparisons between acetylcholine and ergonovine. *J Cardiol*. 2017;69(1):57-65.
- 5) Ford TJ, Stanley B, Sidik N, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13(1):33-45.
- 6) Writing Committee M, Gulati M, Levy PD, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(22):e187-e285.
- 7) Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477.
- 8) Lee SH, Shin D, Lee JM, et al. Clinical Relevance of Ischemia with Nonobstructive Coronary Arteries According to Coronary Microvascular Dysfunction. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(9):e025171.
- 9) Lee JM, Choi KH, Doh JH, et al. Long-term Patient Prognostication by Coronary Flow Reserve and Index of Microcirculatory Resistance: International Registry of Comprehensive Physiologic Assessment. *Korean Circ J*. 2020;50(10):890-903.



Rischio di bleeding e TAVI.

Avvedimento M, Nuche J, Farjat-Pasos J,
Rodés-Cabau J.,

J Am Coll Cardiol 2023 Feb 21;81(7):684-702.
doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.050.

La terapia antitrombotica abitualmente utilizzata dopo TAVI in pazienti senza indicazione ad anticoagulante è stata la doppia terapia antiplastrinica (DAPT), riflettendo lo schema terapeutico applicato alla PCI. Questa scelta è stata recentemente messa in discussione in quanto aumenta il rischio di bleeding senza offrire una maggiore protezione ischemica rispetto a una terapia antiplastrinica singola, come dimostrato dallo studio ARTE (Aspirin Versus Aspirin plus Clopidogrel Following Transcatheter Aortic Valve Implantation).

Analoghi risultati sono stati ottenuti nello studio POPularTAVI (Antiplatelet Therapy for Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation) cohort A, dati confermati da una recente meta-analisi⁽¹⁾.

La “dual-pathway inhibition”, un'associazione di anticoagulante e antiplastrinico, non ha dato risultati clinici apprezzabili, in quanto lo studio GALILEO (Global Study Comparing a Rivaroxaban-Based Antithrombotic Strategy to an Antiplatelet-Based Strategy After Transcatheter Aortic Valve Replacement to Optimize Clinical Outcomes) ha mostrato come tale strategia terapeutica, benchè capace di ridurre la trombosi dei lembi valvolari protesici (un effetto peraltro di incerto significato clinico), si associ a un maggior rischio di un

endpoint composito di morte e complicanze tromboemboliche, aumentando in modo non significativo anche il rischio di bleeding.

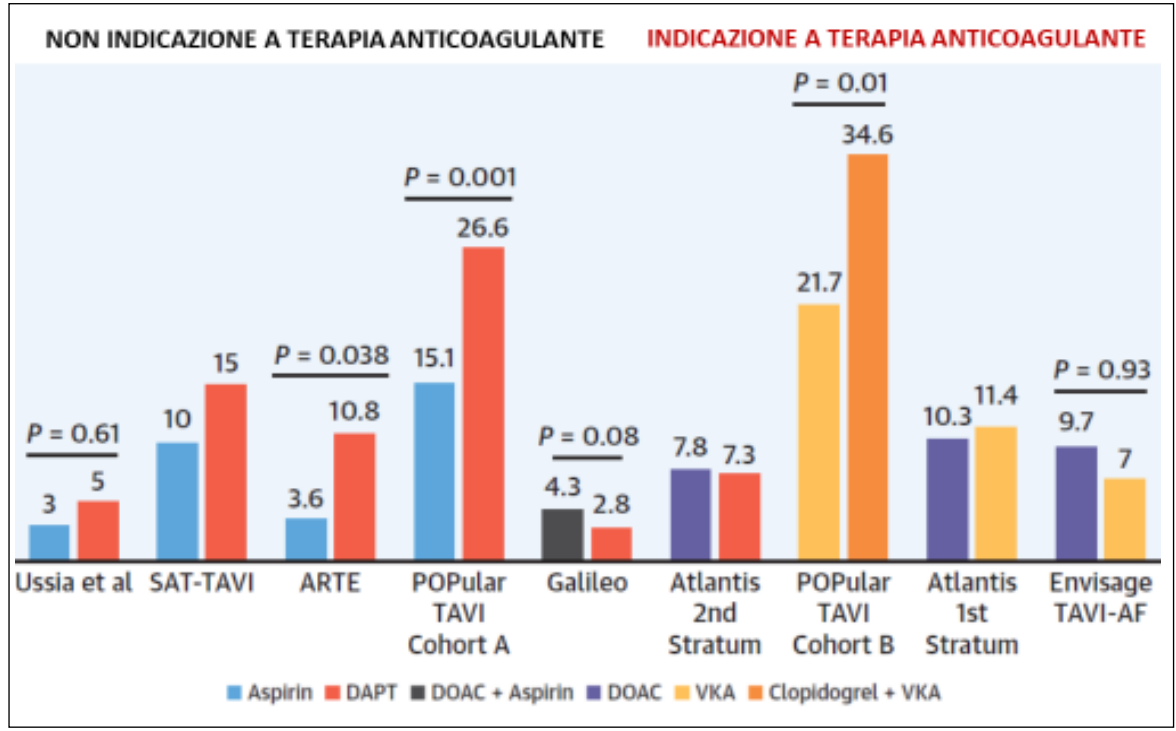
Un beneficio clinico della “dual pathway inhibition” non è stato mostrato in altri due studi con finalità simili, l'ATLANTIS (Anti-Thrombotic Strategy After Trans-Aortic Valve Implantation for Aortic Stenosis) e l'ADAPT-TAVR (Anticoagulant Versus Dual Antiplatelet Therapy for Preventing Leaflet Thrombosis and Cerebral Embolization After Transcatheter Aortic Valve Replacement).

Nei pazienti con indicazione a terapia anticoagulante, l'aggiunta di un antiplastrinico ha aumentato il rischio di bleeding come nello studio POPular TAVI cohort B, senza un apparente beneficio sull'endpoint trombotico. Quanto alla problematica se debba essere utilizzato un anticoagulante diretto o il warfarin, sia l'ATLANTIS 1st stratum trial e lo studio ENVISAGE-TAVI AF (Edoxaban Versus Vitamin K Antagonist for Atrial Fibrillation After TAVI) hanno riportato una non-inferiorità di apixaban ed edoxaban rispetto a warfarin per l'endpoint composito di beneficio clinico netto, con un incremento, tuttavia, di bleeding maggiore osservato con edoxaban nel secondo trial (HR: 1.40; 95% CI: 1.03-1.91) a causa di un maggior bleeding gastrointestinale.

In una immagine...

RISCHIO DI BLEEDING E TAVI.

Incidenza di bleeding maggiore nei trial di confronto tra terapie antitrombotiche in pazienti TAVI.



Bibliografia

1) Brouwer J, Nijenhuis VJ, Rodés-Cabau J, et al. Aspirin alone versus dual antiplatelet therapy after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and patient-level meta-analysis. J Am Heart Assoc. 2021;10(8):e019604. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.019604>.

Dal Journal of Cardiovascular Medicine

Official Journal of the Italian Federation of Cardiology

MITRAL ANNULAR CALCIFICATION AS A PREDICTOR OF STROKE IN THE MULTIETHNIC STUDY OF ATHEROSCLEROSIS.

Onuegbu A, Calicchio F, Kinninger A, et al.

J Cardiovasc Med (Hagerstown).
2023;10.2459/JCM.0000000000001524.

La calcificazione dell'annulus mitralico (MAC) è associata a un aumento del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare. Tuttavia, l'impatto della MAC sull'insorgenza di eventi cerebrovascolari rimane sconosciuto e rappresenta l'obiettivo del presente studio, che ha incluso 6.814 pazienti arruolati in studi multi-etnici sull'aterosclerosi, sottoposti a tomografia computerizzata (TC) cardiaca. Complessivamente, il 9% dei partecipanti presentava MAC al basale. A un follow-up di 15 anni, si sono verificati 304 ictus (di cui il 79% erano ischemici). Dopo l'aggiustamento per multipli fattori clinici, la MAC al basale è

risultata associata a un aumento del rischio di ictus (hazard ratio [HR]: 1.68; intervallo di confidenza [CI] al 95%: 1.22-2.30; $P=0.0013$). Con l'inclusione di fibrillazione/flutter atriale e delle dimensioni dell'atrio sinistro nel modello multivariato finale, la MAC si è confermata predittore indipendente di ictus (HR: 1.93; 95% CI: 1.22-3.05; $P<0.005$) e di ictus ischemico (HR: 2.03; 95% CI: 1.24-3.31; $P<0.005$). In conclusione, la MAC è un predittore indipendente di rischio di ictus a lungo termine, in aggiunta ai fattori di rischio cardiovascolare convenzionali e alla fibrillazione atriale.

Autori italiani pubblicano

●●●●● **Long-Term Outcome of Drug-Coated Balloon vs Drug-Eluting Stent for Small Coronary Vessels: PICCOLETO-II 3-Year Follow-Up.**

Cortese B, Testa G, Rivero F, Andrea E, Alfonso F.

JACC Cardiovasc Interv. 2023 May 8;16(9):1062-1064. doi:10.1016/j.jcin.2023.03.005.

Epub 2023 Apr 19.

●●●●●

Abstract

Background: Native vessel coronary artery disease represents 1 of the most attractive fields of application for drug-coated balloons (DCBs). To date, several devices have been compared with drug-eluting stents (DESs) in this setting with different outcomes.

Objectives: The authors sought to compare the short- and long-term performance of the paclitaxel DCB with the everolimus-eluting stent in patients with de novo lesions in small coronary vessel disease.

Methods: PICCOLETO II (Drug Eluting Balloon Efficacy for Small Coronary Vessel Disease Treatment) was an academic, international, investigator-driven, multicenter, open-label randomized clinical trial in which patients were allocated to a DCB (n=118) or DES (n=114). We previously reported the superiority of DCBs regarding in-lesion late lumen loss at 6 months. Herein we report the final 3-year clinical follow-up with the occurrence of major adverse cardiac events (MACEs), a composite of cardiac death, nonfatal myocardial infarction, target lesion revascularization, and its individual components.



Autori italiani pubblicano

Results: The 3-year clinical follow-up (median 1,101 days; IQR: 1,055-1,146 days) was available for 102 patients allocated to DCB and 101 to DES treatment. The cumulative rate of all-cause death (4% vs 3.9%; $P=0.98$), cardiac death (1% vs 1.9%; $P=0.56$), myocardial infarction (6.9% vs 2%; $P=0.14$), and target lesion revascularization (14.8% vs 8.8%; $P=0.18$) did not significantly differ between DCBs and DESs. MACEs and acute vessel occlusion occurred more frequently in the DES group (20.8% vs 10.8% [$P=0.046$] and 4% vs 0% [$P=0.042$], respectively).

Conclusions: The long-term clinical follow-up of the PICCOLETO II randomized clinical trial shows a higher risk of MACEs in patients with de novo lesions in small vessel disease when they are treated with the current-generation DES compared with the new-generation paclitaxel DCB. (Drug Eluting Balloon Efficacy for Small Coronary Vessel Disease Treatment [PICCOLETO II]).

Intervista a Bernardo Cortese

Fondazione Ricerca e Innovazione Cardiovascolare, Milano

Dottor Cortese quali sono i dati salienti della vostra ricerca?

Il follow-up finale di PICCOLETO II, uno studio randomizzato investigator-driven, il primo a confrontare l'efficacia di un pallone medicato di seconda generazione a eluizione di paclitaxel, con uno stent medicato di seconda generazione a eluizione di everolimus, in vasi coronarici di piccolo calibro (<2.75mm).

La pubblicazione principale ha dimostrato una riduzione dell'endpoint principale di late-lumen loss con il pallone medicato, mentre in sede di disegno dello studio avevamo ipotizzato la non-inferiorità rispetto al DES.

La presente pubblicazione ha invece investigato l'efficacia e la sicurezza di questi dispositivi a lungo termine, in merito a endpoint clinici. Dopo 3 anni, per la prima volta un pallone medicato ha ridotto significativamente rispetto al DES gli eventi cardiovascolari maggiori (MACE, 20.8% vs 10.8%, $P=0.046$), oltre che il rischio di occlusione acuta del vaso, evento occorso nel 4% dei pazienti trattati con DES e in nessuno di quelli trattati con pallone medicato.

Nel vostro studio avete utilizzato un pallone a rilascio di paclitaxel. Sono a disposizione anche palloncini a rilascio di sirolimus. Per questa tipologia di device ha un ruolo il tipo di farmaco che viene rilasciato durante la procedura?

Esistono in commercio solo palloni medicati a rilascio di paclitaxel o di sirolimus. Il primo farmaco è lipofilo e diffonde meglio nella parete arteriosa, ma ha una finestra terapeutica limitata. Sirolimus ha invece bisogno di tecnologie più specifiche per poter penetrare nella parete ed esercitare la funzione anti-restenotica, ma ha una finestra terapeutica più ampia e viene percepito meglio dalla comunità cardiologica, dopo che i DES a eluizione di farmaci-limus hanno soppiantato quelli a eluizione di paclitaxel. Attualmente, per quanto riguarda la tecnologia dei palloni medicati paclitaxel è ben conosciuto e rappresenta il farmaco di gran lunga più studiato, almeno per 5 dei dispositivi attualmente con marchiatura CE. Il primo pallone medicato con sirolimus è entrato in commercio in Europa solo nel 2016, e solo uno dei tre attualmente con marchiatura CE ha degli studi che ne dimostrano sicurezza ed efficacia. Uno di questi, EASTBOURNE, verrà pubblicato a breve su JACC Interventions.

Si sta sviluppando in alcuni laboratori di emodinamica la tendenza a utilizzare palloni a rilascio di farmaco anche per lesioni di vasi di medio/ampio calibro con l'intento di impiantare sempre meno stent nelle arterie coronarie. È una sorta di rivoluzione copernicana rispetto a un passato non lontano. Come giudica questa tendenza e



Autori italiani pubblicano

quali sono gli accorgimenti da mettere in atto per ottenere un successo procedurale?

Esattamente, si tratta di una rivoluzione Copernicana. Purtroppo, i cardiologi hanno imparato a impiantare stent ovunque ci fosse una lesione, ma recentemente alcuni studi con follow-up a 10 anni hanno dimostrato quanto il potenziale pro-occlusivo intrinseco agli stent non cessa mai di esistere, nonostante le piattaforme attuali garantiscano un profilo di efficacia molto elevato. Pertanto, molti cardiologi interventisti hanno iniziato a impiegare sempre più i palloni medicati, a partire da vasi piccoli e di minore impatto prognostico, per poi, dopo una adeguata curva di apprendimento e di crescita di fiducia, iniziare a impiegarli anche in vasi di calibro maggiore, dove fino ad alcuni anni fa era impensabile pensare di impiegare questa tecnologia. Il cambiamento della mentalità dei nostri colleghi si percepisce visitando molti dei congressi internazionali, dove vengono presentati sempre più case report con DCB, e sempre più spesso operatori di casi live impiegano palloni medicati, con o senza DES, per il trattamento della patologia coronarica complessa. Una vera e propria rivoluzione Copernicana!

Qualche anno fa è stato pubblicato uno studio che ha fatto molto rumore circa un possibile effetto negativo sulla mortalità di un pallone a rilascio di paclitaxel nel trattamento dell'arteriopatia periferica.

È stato un falso allarme (storia non nuova in Cardiologia Interventistica), oppure esiste veramente un rischio connesso all'utilizzo di tali dispositivi?

La meta-analisi di Katsanos a cui si fa riferimento, condotta mettendo assieme stent e palloni medicati per il trattamento della patologia del distretto femoro-popliteo, ha determinato molto rumore nella nostra comunità nell'anno 2018, ma poi come spesso capita la bolla creata si è sgonfiata. Non entrerò in merito ad alcuni difetti scientifici per come è stata condotta quella meta-analisi, ma mi limiterò a sottolineare quanto successivi studi di varia natura, sia nel distretto periferico che in quello coronarico, abbiano invece dimostrato la sicurezza di questo farmaco anche con follow-up molto lunghi.

In un'altra meta-analisi addirittura si è evidenziata una riduzione della mortalità a seguito dell'impiego di dispositivi a eluizione di paclitaxel nel distretto coronarico.

In mancanza di confronti diretti con endpoint clinici (e dubito che questo dato sarà disponibile a breve), possiamo dire che i palloni medicati a sirolimus vincono facile in termini di trackability e deliverability, mentre quelli con paclitaxel conservano probabilmente un vantaggio in termini di performance angiografica, anche grazie al fenomeno del "late lumen enlargement" comune solo a questi ultimi. Personalmente però ritengo che questo vantaggio angiografico non si manifesti in un vantaggio in termini di endpoint clinici come la necessità di rivascolarizzazione. Quello che è certo, è che tutti i palloni medicati sono sicuri a lungo termine, con un abbattimento degli eventi oltre i 15-18 mesi dalla procedura.

Autori italiani pubblicano

18

Partecipare alle FaD di **Journal**

1. Dalla sezione FocusOn di CardioTalk faccia clic sul pulsante “**Accedi al corso FaDECM**” oppure scelga il corso di suo interesse direttamente dalla **sezione FaD**.

2. Il corso è erogato dal Provider ECM Clinical Forum: se ha già fatto in passato la registrazione al portale FaD di Clinical Forum (fad.clinicalforum.eu) accederà al corso selezionato, diversamente faccia clic su “**registrati**”.

3. In alternativa, **inquadri il QR code** in questa pagina per accedere direttamente al corso.



Su fad.clinicalforum.eu troverà tutti i corsi FaD di Clinical Forum, con un'ampia scelta in Cardiologia e **due nuovi corsi da Journal Map** ogni mese.

Map è facile:

Journal Map

Healthtalks

n°69

COMITATO EDITORIALE

EDITOR IN CHIEF

Stefano De Servi

Università degli Studi di Pavia

ASSOCIATED EDITORS

Claudio Cavallini

Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

Claudio Cimminiello

Fondazione "Arianna Anticoagulazione", Bologna

Paolo Verdecchia

Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

EDITORIAL BOARD

Stefano Coiro

Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

Antonio Landi

Fondazione Cardiocentro Ticino, Lugano, Switzerland

Andrea Santucci

Ospedale S. Maria della Misericordia, Perugia

cardiotalk www.CardioTalk.it

Supplemento online a "Health Talks" dedicato all'aggiornamento specialistico in cardiologia.

Healthtalks www.HealthTalks.it

© 2023 HEALTH&LIFE S.r.l.

Journal Map è una iniziativa di informazione e formazione dedicata ai professionisti italiani della sanità realizzata, all'interno della pubblicazione Health Talks, da HEALTH&LIFE S.r.l. con la collaborazione del professor Stefano De Servi, *Editor in chief* del progetto.

CardioTalk, supplemento online a "Health Talks" (cardiotalk.healthtalks.it), offre a chi vuole essere sempre aggiornato in maniera istantanea, pratica e veloce una serie di strumenti - *report, interviste, webinar e altro* - e l'approfondimento dei contenuti più interessanti a partire da informazione e commento "live" dai più importanti eventi le cui news principali vengono inviate già a pochi minuti dalla loro presentazione alla Comunità Scientifica mondiale. L'iscrizione al servizio www.CardioTalk.it è gratuito e soggetto all'accertamento della qualifica professionale del richiedente. L'accesso a www.CardioTalk.it è soggetto a termini e condizioni indicate in www.CardioTalk.it/subscribe che contengono anche l'informativa sulla privacy. Lo staff di CardioTalk è a Sua disposizione per qualsiasi informazione che può essere richiesta a staff@CardioTalk.it. CardioTalk rispetta il diritto alla privacy dei suoi iscritti, per ogni adempimento previsto dal Regolamento UE 2016/679 e dal D.Lgs. n°196/03, o informazione che desiderasse ricevere. Lei può rivolgersi al "servizio privacy" di HEALTH&LIFE, viale Gorizia, 22 - 20144 Milano.

Health Talks (healthtalks.it) è un periodico di informazione professionale sulla ricerca, la formazione, la tecnologia medica. Registrazione presso il Tribunale di Milano n° 206/2021. Direttore responsabile Massimiliano Melis.

Editore: HEALTH&LIFE S.r.l., sede legale via Santa Sofia 22 Milano 20122, sede operativa viale Gorizia, 22 - Milano 20144; codice fiscale - P. IVA 07382900962, REA MI-1954869, e-mail staff@cnc-group.it, staff@pec.health-life.it. Impresa iscritta al registro degli Operatori della Comunicazione, n° 38308. HEALTH&LIFE è un'azienda parte di CnC GROUP. Le aziende parte di CnC GROUP sono sottoposte all'attività di direzione e coordinamento di CnC S.r.l. HEALTH&LIFE e le Aziende parte di CnC-GROUP si impegnano a fornire servizi di Qualità, aggiungendo valore alla comunicazione dei propri Clienti e trasmettendo questo valore ai loro Interlocutori: legga il nostro impegno per la Qualità su www.cnc-group.it/qualitaHnL.

I contenuti qui raccolti sono destinati a un pubblico di Professionisti della sanità, nessuna informazione in questo documento dovrebbe essere considerata come invito alla prescrizione o assunzione di specialità farmaceutiche, per le quali ciascun Professionista dovrà fare riferimento alle indicazioni di prescrizione vigenti, ogni decisione terapeutica è esclusivamente da affidarsi all'apprezzamento di Specialisti competenti in materia. Le informazioni contenute in questa pubblicazione riflettono lo stato delle conoscenze mediche al momento della preparazione. Nondimeno, per la possibilità comunque esistente di errori in qualsiasi fase di realizzazione e il continuo avanzamento della Scienza Medica, non è possibile garantire che le informazioni contenute siano accurate e complete in ogni loro parte, né può essere assunta alcuna responsabilità per errori od omissioni o per i risultati di decisioni assunte sulla base delle informazioni riprodotte, per tale motivo può essere opportuno verificare l'attualità e correttezza delle informazioni qui riportate.

Tutti i diritti sono riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere tradotta, adattata, riprodotta, archiviata, elaborata in alcun modo, con strumenti meccanici, elettronici o altri senza il consenso dell'Editore. HEALTH&LIFE ha compiuto ogni sforzo possibile per assicurare il riconoscimento dei diritti di copyright, e si dichiara fin d'ora pronto al riconoscimento di quelli relativi a utilizzi di immagini o altro per i quali non sia stato possibile raggiungere preventivamente il titolare. I marchi e i logotipi CardioTalk, EmaTalk, NeurologyTalk, NeuroTalk, ObiettivoTEV, OncoTalk, Health Talks sono proprietà esclusiva di HEALTH&LIFE S.r.l. e usati da questa direttamente o da altre Aziende parte di CnC-GROUP su licenza, tutti i diritti sono riservati. Il marchio e logotipo Clinical Forum sono proprietà esclusiva di Clinical Forum S.r.l. e usati da questa direttamente o da Clinical Learning S.r.l. o altre Aziende parte di CnC-GROUP su licenza, tutti i diritti sono riservati. © 2006-2023.

Stampa

Stampato presso **CnC-GROUP Digital Printing Services**, CnC S.r.l. viale Gorizia, 22 - 20144 Milano.

HealthTalks numero 5/2023 supplemento del 18 settembre 2023, speciale Journal Map

Il sistema di gestione per la qualità di HEALTH&LIFE è certificato a norma ISO 9001:2015 per lo scopo progettazione ed erogazione di servizi di comunicazione (EA 35), certificato n° 184. Tutte le aziende parte di CnC GROUP partecipano al Sistema per la Qualità di CnC GROUP.

